



**主管**  
中华人民共和国国家  
卫生健康委员会

**主办**  
中国医师协会

**编辑**  
疑难病杂志编辑委员会

**顾问**  
吴咸中 陈可冀 王正国 王永炎  
张运 李春岩 张伯礼 邱蔚六  
郭应禄 葛均波 李恩 于金明

**总编辑**  
吴以岭

**社长 主编**  
马智

**出版**  
疑难病杂志社  
050035 石家庄市天山大街238号  
电话(传真):(0311)85901735  
E-mail: ynbzz@163.com  
网址: http://www. ynbzz. com

**印刷**  
石家庄市汇昌印刷有限公司

**发行范围**  
国内外公开发行  
国内: 中国邮政集团有限公司  
河北省分公司  
国外: 中国国际图书贸易集团  
有限公司  
(北京399信箱, 100044)  
代号: DK 13017

**订购**  
全国各地邮电局  
邮发代号: 18-187  
网址: http://bk. 11185. cn

**零售**  
疑难病杂志编辑部

**广告发布登记号**  
石高新 13010120190001 号

**定价**  
每期12.00元 全年144.00元

**中国标准连续出版物号**  
ISSN 1671-6450  
CN 13-1316/R

2020年版权归疑难病杂志社所有

本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点, 除非特别声明; 未经本刊编辑部许可, 不得任意转载和摘编; 本刊如有印刷问题, 请向本社调换

### 目次

#### 全民健康助力全面小康

从乳腺癌发病变化看我国恶性肿瘤的防控重点 ..... 祝淑钗 韩春 1081

#### 论著·临床

先天性心脏病患儿行体外循环心脏手术围术期死亡危险因素分析  
..... 崔晓征 沈冬炎 邹鹏 詹雨 李永超 杨棚鹏 1084

高血压性心脏病患者血清血小板反应蛋白1、尿素氮水平  
及其与预后相关性 ..... 侯培培 于倩 矫妮 孟锦 栾波 1091

老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平  
与糖脂代谢及骨密度的关系 ..... 张之梁 任华 马燕 庞小芬 1097

人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗效及对血清 IL-6、  
PCT 水平的影响 ..... 王宇 沈丽荣 冯宗太 蔡燕 王辉 1102

山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、  
NF-κB 及内皮功能的影响  
..... 玛依拉·阿扎提 肖克来提·霍加合买提 彭鹏 高冉冉 1106

血小板分布宽度在急性肺栓塞诊断及危险分层中的价值  
..... 韩铭欣 潘萌萌 宋维 陈云秋 柳文娟 王新琢 张爽 焦光宇 1111

肝细胞生长因子及 RECK 在胃癌组织中的表达及临床意义  
..... 孟宁 周谦 赵静 刘晟楠 曹云丽 1115

弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清肿瘤负荷相关指标与临床分期、  
治疗效果及临床预后的关系  
..... 刘爱宁 李媛媛 刘婷婷 叶凡 林云 芦慧 曲昌菊 1119

基于基因学高龄产妇产后抑郁的危险因素分析  
..... 陈丽华 王思思 朱婕曼 鲍娜 石克威 张洪艳  
姬宏宇 赵晓霞 1125

妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、  
血管细胞黏附分子-1 水平及意义  
..... 赵冲 王长君 张倩怡 杨硕 史玲玲 1129

彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能

.....	张琳琳 黄仲萍 陈樑 陈玉	1133	
丹参酮 II A 磺酸钠联合马来酸桂哌齐特对突发性耳聋患者血液流变学、免疫功能及内耳微循环的影响	.....	文科 侯楠 王轶 陈嘉 邓玫	1138
系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析	.....	张绍君 李俊巧 张永刚 刘静	1143
他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗激素依赖性皮炎对敏感症状、心理状态的影响	.....	许贵霞 王娟 姚秀华 吕红 张兰芳 张思平	1147

## 络病论坛

连花清瘟胶囊联合左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎疗效及对 LCQ 评分、炎性因子的影响	.....	逯阳 邵东风 孙晔 刘洋 付爱双 李立群 戈艳蕾	1152
---	-------	--------------------------	------

## 论著·基础

青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及 PARP-1 蛋白的影响	.....	刘洋 杨秀梅 邵迎华 韩哲 孙广宇	1157
丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠肠缺血再灌注肺损伤的作用及机制研究	.....	王敏 王俊帅 占大钱 郑鹏 刘旭东 明晓青 周代星 冯俊	1161

## 罕见病例

灰区淋巴瘤 1 例并文献复习	.....	刘娟	1166
乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤 1 例并文献复习	.....	张玮 杨春旭 龚奕 瞿鑫兰 方远 谢丛华	1167
乳腺曼氏裂头蚴病 1 例	.....	李志勇 何真 彭星琦	1169

## 综述

1 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞不同死亡方式的研究进展	.....	张晓宇 冷锦红	1170
细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究进展	.....	李浙萌 聂英坤	1174
良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的相关影响因素及治疗研究进展	.....	王欣 吕建萌 杨谦	1179
低氧诱导因子在肾脏病中的作用研究进展	.....	白瑞 赵云飞 张蕾	1183

作者·编者·读者	.....	1142、1165
----------	-------	-----------

深切缅怀:陈灏珠院士逝世	.....	封二
--------------	-------	----

期刊基本参数: CN13-1316/R \* 2002 \* m \* A4 \* 112 \* zh \* P \* ¥12.00 \* 4 500 \* 25 \* 2020-11

本期责任编辑: 马智 英文编辑: 马晓海

# CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly      Established in June 2002      Volume 19, Number 11      18 November, 2020

## Responsible Institution

National Health Commission of  
the People's Republic of China

## Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

## Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult  
and Complicated Cases

## Adviser

WU Xianzhong CHEN Keji WANG Zhengguo  
WANG Yongyan ZHANG Yun LI Chunyan  
ZHANG Boli QIU Weiliu GUO Yinglu  
GE Junbo LI En YU Jinming

## Editor-in-Chief

WU Yiling

## Managing Director

MA Zhi

## Publishing

Publishing House of Chinese Journal of  
Difficult and Complicated Cases  
238 Tianshan Street, Shijiazhuang  
050035, China  
Tel( Fax) : (0311) 85901735  
E-mail: ynbzz@163.com  
http://www.ynbzz.com

## Printing

Shijiazhuang Huichang Printing House

## Overseas Distributor

China International Book  
Trading Corporation  
P. O. Box 399, Beijing 100044, China  
Code No. DK 13017

## Overseas Price

\$ 12.00 per issue; \$ 144.00 a year

## CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2020 by Publishing House of Chinese  
Journal of Difficult and Complicated Cases

All articles published represent the opinions of the  
authors, do not reflect the official policy of the editori-  
al board, unless clearly specified.

## CONTENTS

### Original Article: Clinical Research

- Analysis of perioperative mortality factors in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass**  
..... Cui Xiaozheng, Shen Dongyan, Zou Peng, et al 1084
- The level of serum thrombospondin 1, urea nitrogen and its correlation with prognosis in patients with hypertensive heart disease**  
..... Hou Peipei, Yu Qian, Jiao Ni, et al 1091
- The relationship between serum Vaspin, Apelin, Omentin-1 levels and glucose and lipid metabolism and bone mineral density in elderly patients with carotid atherosclerosis**  
..... Zhang Zhiliang, Ren Hua, Ma Yan, et al 1097
- The therapeutic effect of human immunoglobulin on neonates with pneumonia and its effect on serum IL-6 and PCT levels**  
..... Wang Yu, Shen Lirong, Feng Zongtai, et al 1102
- Effects of anisodamine combined with chlorophosphoridine on lactic acid, NF- $\kappa$ B and endothelial function in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning**  
..... Mayra Azat, Xiaokelaiti Huojiahemaiti, Peng Peng, et al 1106
- The value of PDW in the diagnosis and risk stratification of acute pulmonary embolism**  
..... Han Mingxin, Pan Mengmeng, Song Wei, et al 1111
- The expression and clinical significance of hepatocyte growth factor and RECK in gastric cancer**  
..... Meng Ning, Zhou Qian, Zhao Jing, et al 1115
- The relationship between serum tumor burden-related indicators and clinical stage, treatment effect and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma**  
..... Liu Aining, Li Yuanyuan, Liu Tingting, et al 1119
- Analysis of risk factors for postpartum depression in elderly women based on genetics**  
..... Chen Lihua, Wang Sisi, Zhu Jieman, et al 1125

<b>Serum plasminogen activator inhibitor 1, vascular cell adhesion molecule 1 level and significance in patients with heart disease in late pregnancy</b>	<i>Zhao Chong, Wang Changjun, Zhang Qianyi, et al</i>	1129
<b>The diagnostic efficacy of color ultrasound combined with plasma miR-191 and miR-21 measurement for epithelial ovarian cancer</b>	<i>Zhang Linlin, Huang Zhongping, Chen Liang, et al</i>	1133
<b>Effects of tanshinone II A sulfonate sodium combined with cinepazide maleate on hemorheology, immune function and inner ear microcirculation in patients with sudden deafness</b>	<i>Wen Ke, Hou Nan, Wang Yi, et al</i>	1138
<b>Correlation analysis of serum PS-PLA1 and CCL19 levels with disease activity and immune function in patients with systemic lupus erythematosus</b>	<i>Zhang Shaojun, LI Junqiao, Zhang Yonggang, et al</i>	1143
<b>The effect of 0.03% tacrolimus ointment combined with <i>Shuminzhixing Shumin</i> in the treatment of hormone-dependent dermatitis on sensitive symptoms and psychological state</b>	<i>Xu Guixia, Wang Juan, Yao Xiuhua, et al</i>	1147
<b>Collateral Disease Forum</b>		
<b>The efficacy of <i>Lianhuaqingwen</i> capsule combined with levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia and its influence on LCQ score and inflammatory factors</b>	<i>Lu Yang, Shao Dongfeng, Sun Ye, et al</i>	1152
<b>Original Article: Basic Research</b>		
<b>The effect of artesunate on the apoptosis of endometrial carcinoma cells and PARP-1 protein</b>	<i>Liu Yang, Yang Xiumei, Shao Yinghua, et al</i>	1157
<b>Effect and mechanism of tanshinone II A sulfonate on rat intestinal ischemia reperfusion lung injury</b>	<i>Wang Min, Wang Junshuai, Zhan Daqian, Zheng Peng, et al</i>	1161
<b>Rare Case Report</b>		
<b>Gray zone lymphoma: a case report and literatures review</b>	<i>Liu Juan</i>	1166
<b>Radiation-associated leiomyosarcoma in patients with breast cancer: a case report and literatures review</b>	<i>Zhang Wei, Yang Chunxu, Gong Yan, et al</i>	1167
<b>Sparganosis mansoni in breast: a case report</b>	<i>Li Zhiyong, He Zhen, Peng Xingqi</i>	1169
<b>Review</b>		
<b>Research progress of different cell death modes of pancreatic islet <math>\beta</math> cells in type 1 diabetes</b>	<i>Zhang Xiaoyu, Leng Jinhong</i>	1170
<b>Research progress of cytokines in systemic lupus erythematosus</b>	<i>Li Ximeng, Nie Yingkun</i>	1174
<b>Related influencing factors and treatment research progress of residual symptoms after reduction in benign paroxysmal positional vertigo</b>	<i>Wang Xin, Lu Jianmeng, Yang Qian</i>	1179
<b>Research progress on the role of hypoxia inducible factor in kidney disease</b>	<i>Bai Rui, Zhang Lei</i>	1183

# 从乳腺癌发病变化看我国恶性肿瘤的防控重点

祝淑钗, 韩春

基金项目: 河北省自然科学基金基础研究专项(H2020206583)

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院放疗科

通信作者: 祝淑钗, E-mail: Sezhu1965@163.com

【关键词】 乳腺癌; 恶性肿瘤; 防控; 全民健康; 全面小康

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.001

在健康中国建设和全面小康决胜重要时期, 恶性肿瘤仍然是健康中国、小康社会建设重要影响因素, 据 2019 年 1 月国家癌症中心发布的全国癌症统计报告显示, 2015 年全国恶性肿瘤发病约 392.9 万人, 较 2014 年的 380.4 万增加 12.5 万, 增长率为 3.3%, 该数据意味着平均每天超过 1 万人被确诊为癌症, 每分钟有 7.5 人被确诊<sup>[1]</sup>。根据全球疾病负担数据统计结果, 2018 年我国癌症新发病例数为 428.5 万人, 死亡病例数为 286.5 万人, 发病率和死亡率分别为 301.1/10 万和 201.3/10 万, 较 2015 年的发病率 285.83/10 万明显增加<sup>[2]</sup>。进一步分析显示, 近 10 年来, 我国恶性肿瘤发病率每年保持在 3.9% 的增幅, 死亡率每年保持在 2.5% 的增幅, 恶性肿瘤已占我国居民全部死因的 23.9%, 成为第 1 位死亡原因。根据全球癌症负担最新估计结果, 我国癌症新发病例和死亡病例分别占全球总发病例数的 23.7% 和 30.2%, 我国癌症的发病和死亡情况位居全世界中等偏上的水平, 其中食管癌、胃癌、肝癌等发病和死亡约占全球病例数的一半<sup>[3]</sup>。在所有癌症中乳腺癌发病率最高, 其次是肺癌、结直肠癌和胃癌; 肺癌在所有癌症中的死亡率最高, 其次是胃癌、肝癌和食管癌<sup>[2]</sup>。所以从流行病学角度我国目前最需要关注的是增幅较大的结直肠癌、肺癌和女性乳腺癌。恶性肿瘤死亡占我国居民全部死因的 23.91%, 是我国居民第一位的死亡原因<sup>[3]</sup>, 恶性肿瘤已成为严重威胁我国居民健康的主要公共卫生问题, 我国每年恶性肿瘤所致的医疗支出超过 2 200 亿, 疾病负担沉重, 防控形势非常严峻<sup>[1]</sup>。习近平总书记强调“没有全民健康, 就没有全面小康”“把以治病为中心转变为以人民健康为中心”, 习总书记的这些健康寄语, 为“健康中国 2030 规划纲要”的落地生效指明了方向, 提供了遵循。在实现全面小康社会的道路上, 首先自己是身体健康的第一责任人, 共担健康责

任, 共享健康成果, 离不开每个人对健康管理意识的培养和医疗体系对健康管理模式的重视。现从乳腺癌发病变化分析我国恶性肿瘤的防控重点。

## 1 我国乳腺癌发病与预后现状分析

早在 2005 年我国就进行了第三次全国癌症死亡率回顾调查, 结果显示我国癌症发病谱在 1973—2005 年间已经发生了明显变化, 当时在胃癌、食管癌和肝癌发病率居世界前列之时, 就发现肺癌、乳腺癌和结直肠癌的发病率也呈现出上升趋势<sup>[4]</sup>。从近年国家癌症登记数据库统计结果看, 目前我国正处于癌症发病谱的转型阶段, 在肺癌和上消化道癌仍居高不下的同时, 乳腺癌、大肠癌和前列腺癌的发病率在明显上升<sup>[5]</sup>。全球每年新发乳腺癌 208.8 万, 死亡约 62.7 万, 我国乳腺癌发病率在全球排 120 位, 死亡率在全球排 163 位<sup>[6]</sup>。2019 年最新癌症报告显示, 我国女性乳腺癌每年新发患者数约 30.4 万, 占女性癌症发病率的 17.1%<sup>[1]</sup>。近几年研究发现, 我国乳腺癌发病率的增长速度, 已经超出高度发达国家 1~2 个百分点; 进一步分析显示城市乳腺癌发病率高于农村, 大约是农村的 2 倍, 而农村乳腺癌的死亡率明显高于城市, 大城市女性乳腺癌的患病风险最高, 如北京、上海及广东、江苏等经济发达省份, 乳腺癌发病均占第 1 位<sup>[7-10]</sup>。

实际上从 2000 年开始, 我国乳腺癌的发病趋势就在不断缓慢上升, 从 2003 年到 2012 年, 我国乳腺癌的 5 年生存率从 73% 上升至 82%, 但与发达国家相比仍有很大差距。在所有恶性肿瘤中预后较好的恶性肿瘤, 我国的 5 年生存率分别为: 乳腺癌 82%、甲状腺癌 84.3%、前列腺癌 66.4%, 而美国 5 年生存率分别为 90.9%、98.0%、99.5%, 美国早诊早筛减少了乳腺癌死亡<sup>[6]</sup>。《癌症临床医生杂志》近期发布了 2018 年美国癌症发病情况预测报告, 1989—2015 年, 无论是癌症的发生率还是死亡率, 美国都在逐步下降, 其中乳腺

癌患者死亡率下降了 39%，早诊早筛是美国乳腺癌死亡率下降最重要的原因<sup>[11]</sup>。20 世纪 70 年代开始，美国就进行了大规模乳腺癌筛查，使大批可能患乳腺癌的患者得到了有效控制和早期治疗，显著地降低了乳腺癌的死亡率，目前乳腺癌筛查已成为美国的免费筛查项目，无论公立医院还是私人诊所都能进行。

我国与日本和韩国的恶性肿瘤生存率也存在很大差距，这主要是由于日本和韩国在控制结直肠癌和肺癌方面已经取得很大成效，主要归功于他们的控烟政策和癌症筛查策略的实施。有报道显示，韩国的人群吸烟率已经从 1992 年的 71.7% 下降到 2016 年的 39.7%，日韩两国全国范围内的癌症筛查策略也已经实施多年。根据国家癌症中心发布的《2017 年中国肿瘤的现状和趋势》报告，我国乳腺癌发病率已经位列女性恶性肿瘤之首。英国《独立报》也指出，2000—2013 年中国乳腺癌年平均增长率约 3.5%，而美国同期下降了 0.4%。这一系列数据引人深思，在先进医疗技术飞速发展的今天，我国的乳腺癌发病和死亡为什么还控制滞后？

## 2 我国乳腺癌的发病特点与致癌原因

从乳腺癌的发生发展过程看，实际上肿瘤进展是个很漫长的阶段，1 个肿瘤细胞长成 0.5~1 cm 的肿块，最快需要生长 6 年时间。乳腺癌的可怕之处在于患者早期没有症状，大多数情况下患者也感觉不到任何不适，既不疼痛也不容易摸出来，只有通过影像学检查才能发现。但等到患者自己能够察觉的时候，可能已经错过了最佳治疗期。北美、北欧和大洋洲是乳腺癌高发地区，以白种女性发病为主，亚洲则是低发区，我国乳腺癌发病率低于西方国家，但增速却位列世界首位。尤其是北京、上海、广州等大城市的发病率，已接近欧美发达国家的水平<sup>[7-9]</sup>。我国乳腺癌与西方乳腺癌的发病相比具有两个特点：一是发病年龄低，我国乳腺癌患者发病高峰年龄在 45~55 岁，比西方人早 10 岁。二是就诊病期晚，以北京为例，首诊时 I 期患者仅占 32%，II 期仅占 52%，III 期和 IV 期分别为 13% 和 3%。而美国 I 期患者比例超过 50%，大多数患者能早发现早治疗。美国白种女性一生乳腺癌发病概率为 13.1%，而亚洲女性乳腺癌发病概率仅 4%~7%。尽管欧美国乳腺癌发病率高，但死亡率却很低，美国乳腺癌平均 5 年生存率 90%，中国只有 73.1%<sup>[11]</sup>。

分析主要致癌原因找到真正的症结所在，才能尽早地实施干预和防控。虽然目前乳腺癌的发病机制还不十分清楚，但大量流行病学调查发现，人体雌激素水平与乳腺癌密切相关，如果雌激素水平持续升高或作

用时间延长，对乳腺上皮的刺激就会增强或延长作用时间，继而诱发细胞恶性转变<sup>[12]</sup>。与 20 年前相比，我国女性月经初潮年龄从原来的十四五岁提早到十一二岁，停经年龄却从 40 多岁推迟到 50 多岁，无形中使乳腺细胞暴露在更长时间的雌激素刺激下。近些年我国女性雌激素分泌紊乱者越来越普遍，主要有以下原因：(1) 高脂饮食。吃太多的大鱼大肉、奶油蛋糕，导致体内脂肪增加，脂肪内的芳香化酶越多，将女性体内的雄激素转化为雌激素就越多，刺激乳腺细胞过度增生，导致恶变<sup>[13]</sup>。(2) 过量饮酒。大量饮酒后泌乳素分泌增加，刺激乳腺细胞，导致增生和癌变<sup>[14]</sup>。(3) 晚婚晚育。研究显示第一个孩子出生时年龄≤35 岁通常会从怀孕中获得保护效应，但我国女性因工作压力太大不得不晚育。调查结果显示生育多个孩子会降低乳腺癌的风险，而目前我国年轻一代生育的愿望并不高。(4) 母乳喂养率低。《柳叶刀》杂志对全球中低收入国家评估发现，达到 6 个月纯母乳喂养率为 37%，而我国仅为 20.8%，母乳喂养会减少女性罹患乳腺癌的风险<sup>[15]</sup>。(5) 精神压力过大。一家权威女性调查机构发现，近 95% 的职业女性承受着各种压力，有 28% 的女性为“不能适应竞争”而担惊受怕，长期的抑郁、焦虑、恐惧等不良情绪会影响各种激素的水平，抑制免疫系统发挥作用<sup>[16]</sup>。(6) 缺乏体力运动。《国际行为营养和体育运动》杂志研究指出，1991—2011 年，我国成年人体力活动水平下降近一半，女性下降的速度比男性更快。

## 3 提高全民防癌抗癌科普意识和知识教育

随着我国人口老龄化逐渐加剧、工业化和城镇化进程的不断加快，以及慢性感染、不健康生活方式等危险因素的累加，癌症防控形势非常严峻。近年国家在医疗卫生方面的投入已经明显增加，同时居民个人的医疗负担也在逐年加重。面对如此严峻的形势国家应采取强制执行的策略和措施，加强全民防癌抗癌的科普意识和科普知识宣传教育，才能提高全民的身体素质和健康水平。

3.1 严格控制体质量 根据世界卫生组织的调查资料显示，与 20 年前相比，我国居民的平均体质量增加了 40%，癌症发病率也以每年 3%~4% 的速度递增。专家认为这 2 组数据充分说明肥胖是导致我国癌症发病率增高的主要原因，建议保持体质量指数 (BMI) 在 18.5~24 kg/m<sup>2</sup> 之间，坚持每周 4 h 锻炼，保证充足睡眠，能够大大降低癌症的发生。

3.2 不吸烟、不酗酒 调查发现我国烟草和白酒的消耗量都居世界第一，吸烟和酗酒是诱发肺癌、胃癌、肝

癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌等多种癌症的主要原因<sup>[17-19]</sup>。数据统计结果显示,我国癌症患者中 35% 以上人的癌症是由于烟酒导致的。

**3.3 保持饮食卫生** 我国是世界上农药使用最多的国家,而普通群众百姓常常不仔细清洗新鲜的果蔬就直接食用,导致果蔬上残留的农药进入体内,从而诱发结直肠癌、肝癌和颅内肿瘤等,因此进食新鲜果蔬一定要清洗干净。

**3.4 避免熬夜** 世界卫生组织(WHO)调查发现,随着电视、电脑、手机的普及,娱乐场所的增加和工作压力的增大,每天都熬夜(即凌晨 1 点以后才睡觉)的人越来越多。早在 2007 年 WHO 就将熬夜列为容易诱发癌症的因素之一,因为熬夜会导致人体内褪黑色素(一种能够抑制肿瘤生长的激素)的含量减少,降低人体免疫力,使人易患癌症<sup>[20-21]</sup>。

健康管理涵盖对疾病的早期发现、疾病危险因素的早期干预、慢性病的院外管理以及对生命全周期的综合管理。预防是最经济、最有效的健康管理策略,恶性肿瘤的防治必须将关口前移,坚持以预防为主。采取积极有效的干预措施对高危人群进行预防,做到早发现、早诊断、早治疗,若能够早期发现,约 30% 的癌症是能够治愈的,从而发挥健康管理的真正价值。

#### 4 强化国家医疗卫生工作重点前移

从国家层面出台强制性政策措施,倒逼我国卫生健康工作重心前移,加大国家投入力度,扩大我国高发癌症的筛查覆盖面,促进肿瘤诊治规范化和标准化,是我国亟需发力解决的主要问题。

**4.1 加强肿瘤筛查是关键** 国家应投入更多的人力、物力和财力进行各种肿瘤的定期筛查,居民个人也要特别重视筛查。对于那些月经初潮早、绝经期延迟,35 岁以上未育或 35 岁以上生育第一胎,有乳腺癌家族史或良性乳腺病史的女性都属于高危人群,要警惕乳腺癌发生。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》建议,40~45 岁女性每年一次乳腺钼靶检查,致密型乳腺推荐与 B 型超声联合检查;45~69 岁每 1~2 年进行一次乳腺钼靶检查,致密型乳腺推荐与 B 型超声联合检查;70 岁以上每 2 年一次乳腺钼靶检查。定期做乳腺癌筛查,既能有效预防乳腺癌,还能早发现、早诊断、早治疗,争取最好的治疗效果。

提高乳腺癌筛查的普及率。北京是我国乳腺癌筛查做得最好的城市,35~64 岁的北京户籍女性,每 2 年可享受一次免费筛查。但我国大部分省市地区,尤其是偏远地区,因为缺乏筛查仪器设备、操作技术水平落后、人员配备不足、医保没有覆盖等各种原因,致使

乳腺癌的筛查率很低。

宣传乳腺筛查技术知晓率。我国大部分女性担心钼靶检查带来额外辐射,或因钼靶检查时挤压乳腺太痛等原因,拒绝钼靶筛查。实际上 40 岁以后女性乳房逐渐脂肪化,采用钼靶检查能够更准确地发现病变,而普通乳腺超声检查的准确性常常与医生技术水平有很大关系。

**4.2 推进肿瘤规范化治疗** 美国、欧洲等西方国家都有统一的乳腺癌治疗标准,通过乳腺外科、内科、整形科等多学科会诊,能达到规范化、标准化、精准化治疗目的。但我国肿瘤治疗缺乏规范性,治疗方法也是千差万别,尤其是基层非肿瘤专业性的医院,掌握的诊治标准和技术操作水平的限制,降低了肿瘤患者首次治疗治愈的机会。部分患者医学知识匮乏,依从性也很差,抱怨 5 年的内分泌药物治疗时间太久,不能坚持服药,从而导致乳腺癌治疗后局部复发率、转移率都明显升高。

早期预防和早期筛查是 WHO 推荐的最重要的两大癌症防控策略。居民通过知晓相关癌症危险因素、警惕相关疾病发生、重视某些症状和危险信号、结合自身实际情况积极参加癌症筛查、定期进行体检,降低自身的癌症风险,实现对大部分常见恶性肿瘤的预防和控制,这些都需要从国家层面制定颁布系列强制执行的政策措施,才能有力提升全民的健康意识,推进健康中国建设,助力建设全面小康社会。

#### 参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41 (1):19-28. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2019. 01. 005.
- [2] Sun D, Cao M, Li H, et al. Cancer burden and trends in China: A review and comparison with Japan and South Korea [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2):129-139. DOI:10. 21147/j. issn. 1000-9604. 2020. 02. 01.
- [3] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12. DOI:10. 21147/j. issn. 1000-9604. 2018. 01. 01.
- [4] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:18-29.
- [5] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39 (1):22-29. DOI:10. 1186/s40880-019-0368-6.
- [6] 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. DOI:10. 3322/caac. 21492.

# 先天性心脏病患儿行体外循环心脏手术围术期死亡危险因素分析

崔晓征, 沈冬炎, 邹鹏, 詹雨, 李永超, 杨翔鹏

作者单位: 102218 清华大学附属北京清华长庚医院心脏外科

通信作者: 崔晓征, E-mail: msuqf6@163.com

**【摘要】目的** 探讨体外循环下行心脏手术的先天性心脏病(CHD)患儿围术期死亡的危险因素。**方法** 选取2018年1月—2019年12月清华大学附属北京清华长庚医院、中国人民解放军总医院第三分院和河北医科大学第一医院3家医院收治的行体外循环开放手术的CHD患儿350例,随访所有患儿术后30d内死亡结局, Kaplan-Meier法绘制生存曲线。根据随访结局将CHD患儿分为存活组( $n=323$ )和死亡组( $n=27$ ),比较2组基线资料及手术相关指标,多因素Logistic回归模型分析死亡的独立危险因素;决策树模型确定连续变量Logistic分析时的分层分界点。**结果** 27例死亡病例中前3种疾病类型分别为大动脉转位9例(33.33%),房室间隔缺损8例(29.63%),法洛四联症6例(22.22%)。与存活组患儿相比,死亡组患儿体质量较低,多伴有紫绀症状,且ASA分级和RACHS-1分级较高,差异均具有统计学意义( $t/P=2.586/0.010$ ,  $\chi^2/P=30.682/0.000$ ,  $73.249/0.000$ ,  $Z=32.672/0.000$ ),死亡组患儿术前血肌酐水平和术中最低温度较低,术中输血量更高,且手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、术后机械通气时间和ICU治疗天数均长于存活组,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ )。Logistic回归分析表明,ASA分级 $\geq$ Ⅲ级、RACHS-1分级 $\geq$ 3级、体外循环时间 $\geq$ 120 min、术中输血量 $\geq$ 150 ml并伴有紫绀均是CHD患儿死亡的独立危险因素。**结论** ASA分级和RACHS-1分级可用于对CHD患儿围术期死亡风险进行预测。临床手术中应尽可能缩短体外循环时间,采取适当的节约用血策略,对于紫绀患儿早期还应给予适当的神经营养药物以降低患儿围术期死亡风险。

**【关键词】** 体外循环心脏手术;先天性心脏病;围术期死亡;ASA分级;RACHS-1分级

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.002

**Analysis of perioperative mortality factors in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass** Cui Xiaozheng, Shen Dongyan, Zou Peng, Zhan Yu, Li Yongchao, Yang Xupeng. Department of Cardiac Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Cui Xiaozheng, E-mail: msuqf6@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the risk factors for perioperative death in children with congenital heart disease (CHD) undergoing cardiopulmonary bypass. **Methods** A total of 350 CHD children admitted to three third-level grade-A hospitals from January 2018 to December 2019 for open cardiopulmonary bypass were selected, and the death outcome within 30 days after surgery was followed up. Kaplan-meier method was used to draw the survival curve. Children with CHD were divided into a survival group ( $n=323$ ) and a death group ( $n=27$ ) according to follow-up results. Baseline data and surgical indicators of the two groups were compared, and independent risk factors for death were analyzed by multivariate logistic regression model. The hierarchical demarcation point in the Logistic analysis of continuous variables were analyzed by the decision tree model. **Results** Among the death cases, the first three disease types were aortoventricular septal defect in 9 cases (33.33%), atrioventricular septal defect in 8 cases (29.63%), and tetralogy of fallot in 6 cases (22.22%). ASA grade  $\geq$  III, RACHS-1 score  $\geq$  3, extracorporeal circulation time  $\geq$  120 min, intraoperative blood transfusion  $\geq$  150 ml and cyanosis were all independent risk factors for CHD death. **Conclusion** ASA grading and RACHS-1 score can be used to predict perioperative mortality risk of CHD children. In clinical surgery, extracorporeal circulation should be shortened as much as possible, appropriate blood saving strategies should be adopted, and appropriate neurotrophic drugs should be given to children with cyanosis in the early stage to reduce the risk of perioperative death.

**【Key words】** Cardiopulmonary bypass; Congenital heart disease; Perioperative death; ASA sizing; Grading RACHS-1



先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是胎儿心脏血管发育异常形成的心血管畸形,是我国最常见的先天性疾病之一,在新生儿中其发病率可高达 7.5%,其中中、重度 CHD 发病率约为 0.6%,同时具有较高的致残率和病死率<sup>[1]</sup>。手术是目前治疗复杂 CHD 的主要手段,尽管手术方案已逐渐成熟,但新生儿心脏手术的早期病死率仍较高,研究报道的手术治疗总体病死率 9.96%<sup>[2]</sup>。围术期积极识别危险因素可以早期有效地对患儿的生理、病理情况进行评估,加强围术期监测和管理,有利于减少并发症及病死率。影响婴幼儿 CHD 高病死率的因素很多,以往研究显示,年龄、手术复杂程度、体外循环时间、术后出血等均可能是其危险因素,但某些因素的影响机制和处理措施尚不明确<sup>[3-5]</sup>。由于体外循环心脏手术需将静脉血引至体外处理后再输回体内动脉,可能更易造成患儿血流动力学的不稳定,引起缺血再灌注损伤<sup>[6]</sup>。因此本研究对行体外循环心脏手术的 CHD 患儿围术期死亡因素进行分析,以期在日常临床工作提供参考和指导,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集北京清华长庚医院、中国人民解放军总医院第三分院和河北医科大学第一医院 2018 年 1 月—2019 年 12 月收治的行体外循环开放手术的 CHD 患儿 350 例资料,男 192 例,女 158 例,患儿平均年龄 (15.56 ± 9.42) 个月;ASA 分级:Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 292 例,Ⅳ级 51 例;RACHS-1 分级:1 级 11 例,2 级 244 例,3 级 47 例,4 级 37 例,5 级 7 例,6 级 4 例;手术方式:室间隔缺损修补术 238 例,房间隔缺损修补术 45 例,法洛四联症矫治术 23 例,大动脉调转术 13 例,肺静脉异位引流矫治术 11 例,右室双出口矫治术 4 例,双向格林术 (bidirectional Glenn procedure)、房室共同通道矫治术各 3 例,三尖瓣下移畸形矫治术 2 例,其他 8 例。本研究通过各医院伦理委员会批准,所有入选研究的 CHD 患儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1) 根据美国胸外科医师学会 (STS)/欧洲心胸外科学会 (EACTS) 先天性心脏病手术命名和数据库工程相关标准<sup>[7-8]</sup>,呼吸困难、心脏异常杂音等临床症状体征,进一步结合心电图、心脏彩色超声、胸部 X 线片、心脏 CT 等检查综合评定确诊为 CHD;(2) 年龄 8 ~ 65 个月;(3) 符合相关手术指征,初次接受心脏手术;(4) 均于体外循环下开放手术治疗矫正畸形。排除标准:(1) 未能成功完成手术者;(2) 病例资料不完整。

## 1.3 治疗方法

1.3.1 手术风险评估:(1) 美国麻醉医师学会 (American college of anesthesiologists, ASA) 分级:评估患者在接受需要进行麻醉的外科手术时的医疗风险。Ⅰ级:无系统性疾病患者;Ⅱ级:轻度系统性疾病,无功能受限;Ⅲ级:重度系统性疾病,有一定的功能受限;Ⅳ级:重度系统性疾病,终身需要不间断的治疗;Ⅴ级:濒死患者,不论手术与否,在 24 h 内不太可能存活。(2) 先天性心脏病手术风险分级评估 (risk adjustment classification for congenital heart surgery, RACHS-1) 分级,在先天性心脏缺陷复杂性的基础上比较手术难度及风险的分级系统,根据手术难度分为 6 个级别,难度随级别递增。1 级:房间隔纠治术、主动脉固定术;2 级:房间隔、室间隔修补术,法洛四联症根治术等;3 级:主动脉瓣置换术、体肺分流术;4 级:大动脉换位手术、Rastelli 手术;5 级:永存动脉干纠治术、主动脉弓离断、三尖瓣移位术 (<30 d);6 级:Norwood 手术、左心室发育不全综合征一期姑息术等。

1.3.2 麻醉方案:所有患儿均于术前 30 min 静脉给予预防性抗生素,常规使用头孢替安预防感染,对头孢类药物过敏者使用克林霉素。麻醉诱导予以咪达唑仑 0.05 ~ 0.1 mg/kg,罗库溴铵 0.6 mg/kg,舒芬太尼 0.2 μg/kg,1 岁以上儿童丙泊酚 2 ~ 3 mg/kg。诱导后插管行机械通气,潮气量 8 ~ 10 ml/kg,根据术中呼气末二氧化碳调整呼吸参数,维持在 30 ~ 40 mmHg 范围内。术中持续泵注舒芬太尼和罗库溴铵维持,间断追加七氟烷。术中监测鼻咽温度和肛温,桡动脉或股动脉置管监测动脉压,颈内静脉置双腔管监测中心静脉压。

1.3.3 体外循环方法:体外循环采用德国 JostraHL20 型人工心肺机,预充液中以胶体为主,心肌保护液采用 HTK 液或冷晶体 St. Thomas 液,必要时加入甘露醇、白蛋白或血制品,采用滚压泵及微孔中空纤维式膜式氧合器均经主动脉根部灌注。手术过程中根据患儿情况控制流量 2.0 ~ 3.0 L/m<sup>2</sup>,平均动脉压 30 ~ 50 mmHg,温度 18 ~ 37℃,术中监测以保持红细胞压积 ≥ 25%,上腔静脉血氧饱和度 ≥ 65%。心内缺损使用 Gore-tex 补片修补,脱机时给予必要剂量的心血管活性药物。脱机后常规进行血液超滤,术后常规静脉给予鱼精蛋白以中和肝素。

1.4 观察指标与方法 (1) 收集所有患儿基本资料 (性别、年龄、体质量,是否伴有心脏功能不全、气道发育不全、紫绀和肺动脉高压)。(2) 根据 ASA 分级<sup>[9]</sup> 和 RACHS-1 分级<sup>[10]</sup> 对手术风险进行评估。(3) 所有患儿术前抽取空腹静脉血液样本,采用美思康 MC6600 型全自动生化分析仪检测血清白蛋白 (ALB)、血红蛋

白(Hb)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)。(4)术中记录手术时间、麻醉时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、尿量、输血量、最低红细胞压积和最低温度。术后记录机械通气时间和ICU治疗天数。

1.5 终点事件判定 以研究对象术后死亡作为观察终点,参考 STS 和 EACTS 对手术死亡的定义:手术 30 d 内院内或院外的死亡。因经济原因或病情加重家属放弃治疗,估计放弃治疗后生存几率不大的患儿也判定为死亡。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料和等级分布资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率法或校正  $\chi^2$  检验及 Mann-Whitney *U* 检验。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,多因素 Logistic 回归模型分析死亡的危险因素,采用决策树模型确定连续变量 Logistic 分析时的分层分界点。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患儿总体生存情况 350 例患儿中,手术成功并存活 323 例(92.29%),死亡 27 例(7.71%)。死亡病例中前 3 种疾病类型分别为大动脉转位 9 例(33.33%),房室间隔缺损 8 例(29.63%),法洛三联症 6 例(22.22%)。死亡原因主要为心肺相关原因 24 例(88.89%),感染原因 2 例(7.41%),其他原因 1 例(3.70%)。总体生存曲线见图 1。

2.2 2 组患儿基本信息比较 根据患儿预后情况将所有 CHD 手术患儿分为存活组和死亡组,比较 2 组患儿的基本临床资料,与存活组患儿相比,死亡组患儿体质量较低,多伴有紫绀症状,且 ASA 分级和 RACHS-1

分级较高,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),见表 1。

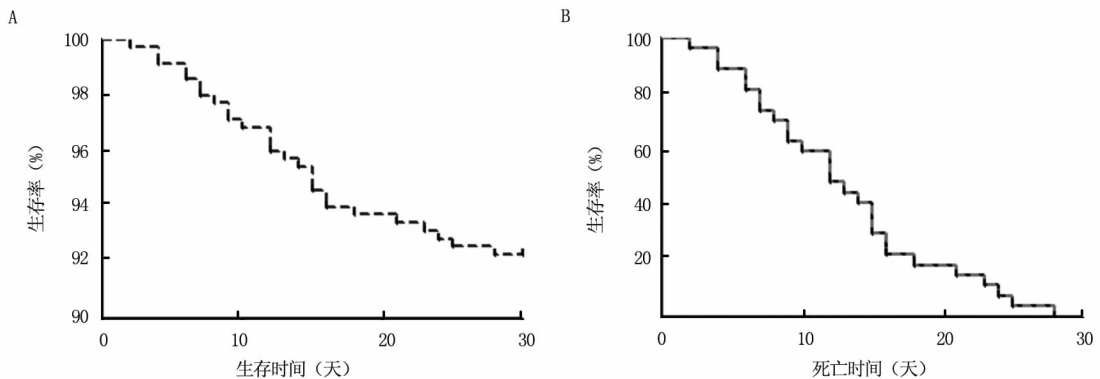
2.3 2 组患儿围手术期相关指标比较 与存活组患儿相比,死亡组患儿术前血肌酐水平和术中最低温度较低,术中输血量更高,且手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、术后机械通气时间和 ICU 治疗天数均长于存活组,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.4 CHD 患儿围术期死亡的独立危险因素 以 CHD 患儿死亡作为因变量,将上述比较差异有统计学意义的因素作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析模型,ASA 分级、RACHS-1 分级、紫绀、体外循环时间、术中输血量均是 CHD 患儿围术期死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ ),其他因素未能进入 Logistic 回归模型,见表 3。

2.5 连续变量分层结果 决策树模型分析结果显示,体外循环时间 120 min、术中输血量 150 ml 时预测性更高,对 CHD 患儿死亡预后的影响更大( $P < 0.05$ )。进而对体外循环时间、术中输血量水平进行分层,体外循环时间分为  $< 120$  min 和  $\geq 120$  min,术中输血量分为  $< 150$  ml 和  $\geq 150$  ml,结果显示,体外循环时间  $\geq 120$  min、术中输血量  $\geq 150$  ml 时是 CHD 患儿围术期死亡的高危因素,见图 2。

## 3 讨论

据统计<sup>[11]</sup>,全球每年有 12 万 ~ 15 万 CHD 患儿出生,CHD 已成为危害儿童健康的主要疾病。近年来随着我国 CHD 外科手术治疗方案的逐步完善和围手术期护理的进步,早期手术干预可以减少患儿心力衰竭的发生,但术后早期病死率仍较高。本研究中 CHD 患儿术后 30 d 病死率为 7.71%,与以往研究(9.96%)基本一致<sup>[2]</sup>。其中死亡排名前 3 名的疾病分别是大动



注:A. CHD 患儿总体生存曲线;B. 围术期死亡患儿总体生存曲线

图 1 CHD 患儿生存情况

表 1 2 组患儿基本资料比较 [例(%)]

项 目		存活组(n=323)	死亡组(n=27)	t/Z/χ <sup>2</sup> 值	P 值
男性[例(%)]		177(54.80)	15(55.56)	0.006	0.939
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,月)		16.17 ± 7.34	13.63 ± 6.35	1.744	0.082
体质量( $\bar{x} \pm s$ ,kg)		8.45 ± 4.36	6.23 ± 3.22	2.586	0.010
ASA 分级 <sup>a</sup>	Ⅱ级	7(2.17)	0	73.249	0.000
	Ⅲ级	284(87.92)	8(29.63)		
	Ⅳ级	32(9.91)	19(70.37)		
RACHS-1 评级 <sup>b</sup>	1 级	11(3.41)	0	32.672	0.000
	2 级	232(71.83)	12(44.44)		
	3 级	39(12.07)	8(29.63)		
	4 级	33(10.22)	4(14.82)		
	5 级	5(1.55)	2(7.41)		
	6 级	3(0.93)	1(3.70)		
心功能不全 <sup>c</sup>	无	252(78.02)	18(66.67)	1.821	0.177
	有	71(21.98)	9(33.33)		
气道发育不全 <sup>c</sup>	无	294(91.02)	24(88.89)	0.136	0.712
	有	29(8.98)	3(11.11)		
紫绀 <sup>c</sup>	无	284(87.93)	13(48.15)	30.682	0.000
	有	39(12.07)	14(51.85)		
肺动脉高压 <sup>a</sup>	无	109(33.75)	10(37.04)	1.420	0.701
	轻度	34(10.53)	1(3.70)		
	中度	64(19.81)	5(18.52)		
	重度	116(35.91)	11(40.74)		

注：<sup>a</sup>采用 Fisher 确切概率检验；<sup>b</sup>采用 Mann-Whitney U 检验；<sup>c</sup>采用连续性校正χ<sup>2</sup> 检验

表 2 2 组患儿围手术期相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	存活组(n=323)	死亡组(n=27)	t 值	P 值
术前血清 ALB(g/L)	45.20 ± 3.92	45.93 ± 3.65	0.934	0.351
术前 Hb(g/L)	135.30 ± 11.92	133.93 ± 12.65	0.571	0.568
术前 ALT(g/L)	46.14 ± 15.26	47.02 ± 17.35	0.285	0.776
术前 SCr(μmol/L)	30.62 ± 12.44	16.13 ± 5.82	5.992	0.000
术前 BUN(mmol/L)	3.52 ± 1.45	3.03 ± 1.04	1.718	0.087
手术时间(min)	152.33 ± 35.93	173.09 ± 32.64	2.903	0.004
麻醉时间(min)	213.96 ± 45.80	226.57 ± 52.16	1.359	0.175
体外循环时间(min)	83.96 ± 38.31	154.32 ± 102.78	7.579	0.000
主动脉阻断时间(min)	38.47 ± 10.05	48.55 ± 11.52	4.949	0.000
术中尿量(ml · kg <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> )	2.57 ± 0.93	2.25 ± 0.82	1.732	0.084
术中输血量(ml)	110.55 ± 60.04	188.93 ± 101.43	6.107	0.000
术中最低红细胞压积(%)	29.03 ± 2.79	29.52 ± 2.48	0.884	0.378
术中最低温度(℃)	30.15 ± 3.52	27.81 ± 2.06	3.403	0.001
术后机械通气时间(h)	116.32 ± 34.89	142.96 ± 33.31	3.824	0.000
ICU 治疗天数(d)	3.12 ± 2.05	5.05 ± 2.10	4.691	0.000

脉转位、房室间隔缺损和法洛四联症。大动脉转位患儿可存在右心房—左心室—肺动脉连接或左心房—右心室—主动脉连接等情况,包括矫正性大动脉转位和完全性大动脉转位。单纯大动脉转位者较少见,多合并有室间隔缺损、房间隔缺损或瓣膜发育不良等情况。房室间隔缺损也称为心内膜垫缺损或房室通道缺损,是胚胎期由于心室流入道的心内膜垫融合过程中的发育障碍所致。法洛四联症是一种发绀型先天性心脏病,包括右心室流出道狭窄、室间隔缺损、主动脉骑跨、

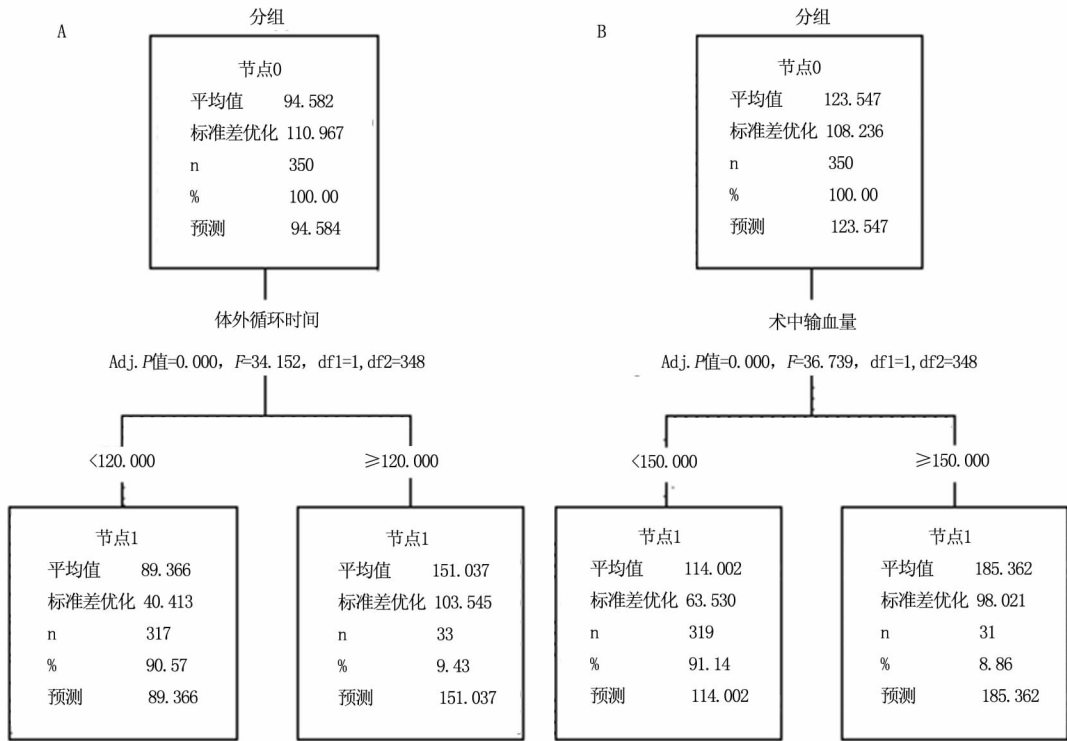
右心室肥厚<sup>[12]</sup>。Van 等<sup>[13]</sup>指出法洛四联症、完全性大动脉转位、永存动脉干、右心室双出口和左心发育不良综合征是五大最常见的严重先天性心脏病,不仅预示着患儿术前自身状况,也决定了手术的复杂程度。因而本研究中占比前三位的死亡类型可能与手术的复杂程度存在一定的关联。

本研究还纳入了某些可能引起 CHD 患儿术后死亡的围手术期因素进行分析,发现 ASA 分级 ≥ Ⅲ级、RACHS-1 分级 ≥ 3 级、体外循环时间 ≥ 120min、术中

表 3 CHD 患儿围术期死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
体质量	0.261	0.415	0.669	0.430	0.604(0.325-1.752)
ASA 分级	1.497	0.310	9.846	0.024	1.465(1.037-1.532)
RACHS-1 分级	1.533	0.352	10.309	0.015	1.483(1.043-1.728)
紫绀	1.281	0.241	6.473	0.032	1.324(1.230-1.583)
术前 SCr	0.667	0.245	1.206	0.086	1.824(0.731-2.583)
手术时间	0.344	0.213	0.732	0.426	0.702(0.531-1.965)
体外循环时间	1.507	0.310	4.846	0.024	2.465(1.037-5.532)
主动脉阻断时间	0.614	0.523	1.112	0.133	1.143(0.692-1.446)
术中输血量	1.449	0.020	4.654	0.028	2.382(1.047-4.546)
术中最低温度	0.534	0.437	0.831	0.310	0.813(0.526-1.783)
术后机械通气时间	0.557	0.428	0.925	0.247	1.092(0.162-1.533)
ICU 治疗天数	0.595	0.237	1.062	0.135	1.286(0.125-1.847)

注:赋值情况:体质量(kg) <5 = 0, 5 ≤ 且 <10 = 1, ≥10 = 2; ASA 分级 < III 级 = 0, ≥ III 级 = 1; RACHS-1 分级 < 3 级 = 0, ≥ 3 级 = 1; 紫绀无 = 0, 有 = 1; 术前 SCr(μmol/L) < 20 = 0, ≥ 20 = 1; 手术时间(min) < 120 = 0, 120 ≤ 且 < 180 = 1, ≥ 180 = 2; 体外循环时间(min) < 80 = 0, 80 ≤ 且 < 150 = 1, ≥ 150 = 2; 主动脉阻断时间(min) < 30 = 0, 30 ≤ 且 < 45 = 1, ≥ 45 = 2; 术中输血量(ml) < 120 = 0, 120 ≤ 且 < 180 = 1, ≥ 180 = 2; 术中最低温度(℃) < 28 = 0, ≥ 28 = 1; 术后机械通气时间(h) < 100 = 0, 100 ≤ 且 < 140 = 1, ≥ 140 = 2; ICU 治疗天数(d) < 3 = 0, ≥ 3 = 1



注:A 节点表示体外循环时间,体外循环时间 ≥ 120 min 对 CHD 患儿围术期死亡的影响更大;B 节点表示术中输血量,术中输血量 ≥ 150 ml 对 CHD 患儿围术期死亡的影响更大

图 2 决策树模型分析连续变量分层节点

输血量 ≥ 150 ml 并伴有紫绀均是 CHD 患儿死亡的独立危险因素。ASA 分级作为麻醉医生评估患者病情严重程度的指标,能在一定程度上反映患者的预后。Wang 等<sup>[14]</sup>研究发现,ASA 分级 ≥ III 级是小儿各类手术中围术期死亡的主要危险因素。RACHS-1 分级是

评估儿童心脏手术最常用的标准之一,在小样本研究中可预测住院病死率和重症监护病房停留时间,同时也能适应治疗上的巨大差异,可预测大型多数据库中住院病死率<sup>[15]</sup>。Shiyovich 等<sup>[16]</sup>在一项大型 CHD 研究中也发现 RACHS-1 分级 4 ~ 6 级手术只占 13.2%,

但病死率却占 40.3%,表明 RACHS-1 分级越高,手术越复杂、死亡风险也相应越高。因而 ASA 分级和 RACHS-1 分级可作为术前预测患儿死亡风险的指标。

体外循环时间越长,死亡风险越高。这是由于体外循环可对全身各系统产生影响,易引起缺血缺氧性脑损伤、急性呼吸窘迫综合征,并对肾脏、消化和血液系统均造成干扰和损害。此外,Tai 等<sup>[17]</sup>研究发现,体外循环时间延长还会引起机械通气时间、ICU 住院时间的延长,这些因素也能够增加患儿病死率。主动脉阻断时间延长往往提示手术复杂程度较高,对患儿术后血流动力学状态影响也更明显,同时还会增加术后低心排量综合征、心律失常和肺部感染等并发症风险<sup>[18]</sup>。因而,尽可能缩短体外循环时间和主动脉阻断时间有助于降低围术期病死率。

Gordan 等<sup>[19]</sup>研究显示,输血会伴随着体内铁负荷加重,催化氧自由基产生,引发氧化应激反应。输血还存在免疫调节作用,体外循环中血液与人工材料的接触使血液中的组分被激活并相互作用分泌大量炎症介质,使机体处于促炎状态。同时体外循环时心肺仍面临缺血再灌注损伤,导致白细胞激活,炎症介质产生,随主动脉进入体循环使疾病加重。Patel 等<sup>[20]</sup>研究发现,体质量越小的患儿出血风险越高,对输血需求更大,同时低体质量患儿大动脉转位、完全性肺静脉异位引流、肺动脉闭锁合并室间隔缺损病死率均更高,提示低体质量患儿输血量可能具有更高的病死率。因此临床应进行术中安全评估,根据患儿具体状况,采用适当的节约用血策略。

本研究中死亡组伴有紫绀的患儿也占有较高比例,紫绀型 CHD 患儿由于长期处于低血氧内环境,脑部神经元在缺氧、缺血、炎症介质和氧自由基等共同作用下出现代谢障碍、功能异常<sup>[21]</sup>。因而早期给予适当的神经营养药物,或其他改善脑组织的供氧方法,改善紫绀 CHD 患儿脑损伤,有利于患儿的术后生存。血肌酐水平降低在一定程度上反映了肾脏功能受损,以往研究显示,成人心脏手术肾功能不全是死亡的独立因素,可能与多器官功能衰竭有关,但在儿童中尚需进一步大样本研究证实。此外,低温可影响血小板及凝血功能,且该效应可持续至 ICU,深低温停循环也可引起患儿生理的极度紊乱,因此需要注意术中复温及术后 ICU 的保温。

总之,本研究发现死亡排名前 3 的疾病类型分别是大动脉转位、房室间隔缺损和法洛四联症。ASA 分级、RACHS-1 分级、体外循环时间、术中输血量 and 伴有紫绀均是患儿死亡的独立危险因素,临床手术中尽可

能缩短体外循环时间、主动脉阻断时间,采取适当的节约用血策略同时注意保温,对于紫绀患儿早期还应给予适当的神经营养药物以降低患儿围术期死亡风险,同时可采用 ASA 分级和 RACHS-1 分级对患儿围术期死亡风险进行预测。

引起体外循环术后 CHD 患儿死亡的危险因素众多,本研究只是以单中心研究发现了其中的部分可能危险因素,仍亟待多中心、大样本的临床研究进行论证。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

崔晓征:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;沈冬炎:实施研究过程;邹鹏、詹雨:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李永超、杨翔鹏:资料搜集整理,进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Hoang TT, Elizabeth G, Roberts AE, et al. The congenital heart disease genetic network study: Cohort description [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191319. DOI: 10.1371/journal.pone.0191319.
- [2] Luscher TF. Outcome of congenital heart disease with modern cardiac care [J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(12): 969-971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy166.
- [3] Garcia H, Cervantesluna B, Gonzalezcabello H, et al. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease [J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2017, 59(4): 404-409. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.014.
- [4] Wang Y, Cao L, Liang D, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2018, 218(2): 244. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.225.
- [5] Hoskote A. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: the role of perioperative neuroimaging [J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2018, 60(10): 974-975. DOI: 10.1111/dmcn.13781.
- [6] Cohen S, Liu A, Gurvitz M, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2017, 137(13): 1334-1345. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029138.
- [7] Ilbawi MN, DeLeon SY, Backer CL, et al. An alternative approach to the surgical management of physiologically corrected transposition with ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia [J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 1990, 100(3): 410-415. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)35533-3.
- [8] Duncan WJ, Wong KK, Freedom RM. A criss-cross heart with twisted atrioventricular connections, "Perfect Streaming," and double discordance [J]. *Pediatric Cardiology*, 2006, 27(5): 604-607. DOI: 10.1007/s00246-006-1153-2.
- [9] Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications [J]. *Anesthesiology*, 1978, 49(4): 239-243. DOI: 10.1097/0000542-197810000-00003.
- [10] Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the

- RACHS-1 method [J]. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 2004, 7(1): 180-184. DOI: 10.1053/j.pcsu.2004.02.009.
- [11] Schwartz S, Madsen NL, Laursen HB, et al. Incidence and mortality of adults with pulmonary hypertension and congenital heart disease[J]. *American Journal of Cardiology*, 2018, 121(12): 1610-1616. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.051.
- [12] Kapa S, Vaidya VR, Hodge DO, et al. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries and risk of ventricular tachyarrhythmia and sudden death[J]. *International Journal of Cardiology*, 2018, 13(9): 83-89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.107.
- [13] Van WSW, Driessen MM, Meijboom FJ, et al. Left ventricular function and exercise capacity after arterial switch operation for transposition of the great arteries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiology in the Young*, 2018, 28(7): 895-902. DOI: 10.1017/S1047951117001032.
- [14] Wang H, Zhang Z, Qiu G, et al. Risk factors of perioperative complications for posterior spinal fusion in degenerative scoliosis patients: a retrospective study[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1): 1-7. DOI: 10.1186/s12891-018-2148-x.
- [15] Komiya K, Nakamura M, Tanabe K, et al. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score[J]. *Journal of Cardiology*, 2017, 71(3): 251-258. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.09.006.
- [16] Shiyovich A, Plakht Y, Gilutz H, et al. Serum calcium levels independently predict in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2018, 28(5): 510-516. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.01.013.
- [17] Tai HP, Lee DL, Chen CF, et al. The effect of tracheostomy delay time on outcome of patients with prolonged mechanical ventilation: A STROBE-compliant retrospective cohort study[J]. *Medicine*, 2019, 98(35): e16939. DOI: 10.1097/MD.00000000000016939.
- [18] Fang L, Lai Z, Qiu C, et al. Endovascular treatment for infrarenal aortic occlusion: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2020, 62(1): 432-441. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.034.
- [19] Gordan R, Wongjaikam S, Gwathmey JK, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update[J]. *Heart Failure Reviews*, 2018, 23(5): 801-816. DOI: 10.1007/s10741-018-9700-5.
- [20] Patel RM, Knezevic A, Yang J, et al. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants[J]. *Transfusion*, 2019, 59(5): 1675-1682. DOI: 10.1111/trf.15216.
- [21] Fujita Y, Ishino K, Nakanishi K, et al. Age-dependent vulnerability to ischemia-reperfusion injury of cyanotic myocardium in a chronic hypoxic rat model[J]. *Acta Medica Okayama*, 2009, 63(5): 237-242. DOI: 10.18926/AMO/31840.

(收稿日期:2020-06-10)

(上接 1083 页)

- [7] 王启俊, 祝伟星, 邢秀梅. 北京城区女性乳腺癌发病死亡和生存情况 20 年监测分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 26(3): 208-210. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2006.03.012.
- [8] 吴娅, 周鹏, 张薇, 等. 上海市长宁区 1973—2013 年女性乳腺癌发病和死亡趋势分析[J]. *肿瘤*, 2019, 39(3): 171-177. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2019.22.739.
- [9] 凌莉, 柳青, 曾楚华, 等. 广州市越秀区 1996—1999 年恶性肿瘤患者生存率分析[J]. *癌症*, 2000, 19(11): 1040-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1000-467X.2000.11.024.
- [10] 赵颖. 2013-2017 年南京市秦淮区女性宫颈癌和乳腺癌筛查情况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5514-5516. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.23.63.
- [11] DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 439-448. DOI: 10.3322/caac.21412.
- [12] Patel S, Homaei A, Raju AB, et al. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 403-411. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.078.
- [13] Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(2): 88-112. DOI: 10.3322/caac.21499.
- [14] Cheng HG, Gonzalez-Reymundez A, Li I, et al. Breast cancer survival and the expression of genes related to alcohol drinking[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228957. DOI: 10.1371/journal.pone.0228957.
- [15] Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2398-407. DOI: 10.1093/annonc/mdv379.
- [16] Dong XY, Jin J. Personality risk factors of occurrence of female breast cancer: a case-control study in China[J]. *Psychol Health Med*, 2018, 23(10): 1239-1249. DOI: 10.1080/13548506.2018.1467022.
- [17] Haldorsen T, Martinsen JI, Kjrheim K, et al. Adjustment for tobacco smoking and alcohol consumption by simultaneous analysis of several types of cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(2): 155-165. DOI: 10.1007/s10552-016-0847-x.
- [18] Roco A, Cerda B, Cayún JP, et al. Pharmacogenetics, tobacco, alcohol and its effect on the risk development cancer[J]. *Rev Chil Pediatr*, 2018, 89(4): 432-440. DOI: 10.4067/S0370-41062018005000709.
- [19] Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(7): 1005-1012. DOI: 10.1038/s41416-018-0007-z.
- [20] Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 518. DOI: 10.3390/molecules23030518.
- [21] Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, et al. Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 122: 133-143. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.009.

(收稿日期:2020-10-09)

# 高血压性心脏病患者血清血小板反应蛋白 1、尿素氮水平及其与预后相关性

侯培培, 于倩, 矫妮, 孟锦, 栾波

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2018020281)

作者单位: 110016 沈阳, 辽宁省人民医院/中国医科大学人民医院心内科(侯培培、于倩、孟锦、栾波), 心功能科(矫妮)

通信作者: 栾波, E-mail: luanbo369@hotmail.com

**【摘要】目的** 分析高血压性心脏病患者血清血小板反应蛋白 1(TSP-1)、尿素氮(BUN)水平及其与预后的相关性。**方法** 选取 2017 年 9 月—2019 年 9 月辽宁省人民医院/中国医科大学人民医院心内科收治的原发性高血压患者 218 例作为研究对象, 根据是否合并心脏病分为高血压性心脏病组(高心组)113 例, 高血压组 105 例, 另选取同期在医院体检的健康者 100 例作为健康对照组。比较 3 组心功能指标, 血清 TSP-1、BUN、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平; 分析高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平与 hs-CRP、NT-proBNP 及心功能指标相关性; 采用 Logistic 回归模型分析影响高血压性心脏病患者不良预后发生的因素; 利用 ROC 曲线评价血清 TSP-1、BUN 水平对高血压性心脏病患者不良预后发生的预测价值。**结果** 健康对照组、高血压组、高心组患者血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 及 LVEDD、LVESD 水平依次升高, LVEF、E/A 水平依次降低( $F = 168.800, 305.757, 402.741, 1260.743, 101.909, 77.043, 364.696, 737.701, P$  均 = 0.000)。预后不良亚组患者血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 及 LVEDD、LVESD 水平明显高于预后良好亚组, LVEF、E/A 水平明显低于预后良好亚组( $t = 15.591, 13.719, 11.412, 4.016, 6.700, 6.901, 10.584, 15.463, P$  均 = 0.000)。高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平均与 NT-proBNP、LVEDD 呈正相关, 与 LVEF、E/A 水平呈负相关(TSP-1:  $r/P = 0.362/0.002, 0.355/0.003, -0.403/0.000, -0.412/0.000$ ; BUN:  $r/P = 0.341/0.000, 0.364/0.002, -0.415/0.000, -0.425/0.000$ )。Logistic 回归分析结果表明, 高 hs-CRP 水平、高 NT-proBNP 水平、高 LVEDD、高 TSP-1 水平、高 BUN 水平是影响不良预后发生的危险因素[OR (95% CI) = 2.819(1.400 ~ 5.675), 2.647(1.254 ~ 5.586), 3.106(1.586 ~ 6.084), 3.044(1.651 ~ 5.611), 3.185(1.766 ~ 5.745)], 而高 LVEF、E/A 值是影响不良预后发生的保护因素[0.651(0.482 ~ 0.879), 0.596(0.447 ~ 0.795)]。血清 TSP-1、BUN 水平联合预测高血压性心脏病患者不良预后发生的曲线下面积为 0.857, 敏感度为 92.30%, 特异度为 76.50%。**结论** 高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平明显上调, 与患者不良预后发生密切相关, 可能作为评估患者预后的标志物。

**【关键词】** 血小板反应蛋白 1; 尿素氮; 高血压性心脏病; 预后; 相关性

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.003

## The level of serum thrombospondin 1, urea nitrogen and its correlation with prognosis in patients with hypertensive heart disease

Hou Peipei\*, Yu Qian, Jiao Ni, Meng Jin, Luan Bo. \* Department of Cardiology, Liaoning Provincial People's Hospital/People's Hospital of China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Luan Bo, E-mail: luanbo369@hotmail.com

Funding program: Science and Technology Program of Liaoning Province (2018020281)

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression levels of serum thrombospondin 1 (TSP-1) and blood urea nitrogen (BUN) in patients with hypertensive heart disease and their prognostic correlation. **Methods** Two hundred and eighteen patients with primary hypertension admitted to the Department of Cardiology, People's Hospital of Liaoning Provincial People's Hospital/People's Hospital of China Medical University from September 2017 to September 2019 were selected as the research objects, and they were divided into hypertensive heart disease groups according to whether they had complicated heart disease (There were 113 cases in the high heart group, 105 cases in the hypertension group, and 100 healthy people who had a physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. Compare the three groups of cardiac function indicators, serum TSP-1, BUN, serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, and analyze serum TSP-1, BUN levels in patients with hypertensive

heart disease Correlation with hs-CRP, NT-proBNP and cardiac function indicators; Logistic regression model was used to analyze the factors affecting the adverse prognosis of patients with hypertensive heart disease; ROC curve was used to evaluate serum TSP-1, BUN levels on the adverse prognosis of patients with hypertensive heart disease The predicted value of occurrence.

**Results** Serum TSP-1, BUN, hs-CRP, NT-proBNP, LVEDD, and LVESD levels in the healthy control group, hypertension group, and high heart group patients increased sequentially, and the LVEF and E/A values decreased sequentially ( $F = 168.800, 305.757, 402.741, 1260.743, 101.909, 77.043, 364.696, 737.701$ , all  $P = 0.000$ ). The serum TSP-1, BUN, hs-CRP, NT-proBNP, LVEDD, and LVESD levels in the subgroup with poor prognosis were significantly higher than those in the subgroup with good prognosis, and the levels of LVEF and E/A were significantly lower than those in the subgroup with good prognosis ( $t = 15.591, 13.719, 11.412, 4.016, 6.700, 6.901, 10.584, 15.463$ , all  $P = 0.000$ ). Serum TSP-1 and BUN levels in patients with hypertensive heart disease are positively correlated with NT-proBNP and LVEDD, and negatively correlated with LVEF and E/A values (TSP-1:  $r/P = 0.362/0.002, 0.355/0.003, -0.403/0.000, -0.412/0.000$ ; BUN:  $r/P = 0.341/0.000, 0.364/0.002, -0.415/0.000, -0.425/0.000$ ). Logistic regression analysis showed that high hs-CRP level, high NT-proBNP level, high LVEDD, high TSP-1 level, and high BUN level are risk factors affecting the occurrence of poor prognosis [ $OR (95\% CI) = 2.819 (1.400 \sim 5.675), 2.647 (1.254 \sim 5.586), 3.106 (1.586 \sim 6.084), 3.044 (1.651 \sim 5.611), 3.185 (1.766 \sim 5.745)$ ], while high LVEF and high E/A value are protective factors of poor prognosis [ $0.651 (0.482 \sim 0.879), 0.596 (0.447 \sim 0.795)$ ]. The area under the curve for the combination of serum TSP-1 and BUN levels to predict the adverse prognosis of patients with hypertensive heart disease was 0.857, the sensitivity was 92.30%, and the specificity was 76.50%. **Conclusion** Serum TSP-1 and BUN levels in patients with hypertensive heart disease are significantly up-regulated, which is closely related to the occurrence of poor prognosis of patients, and may be used as a marker for evaluating the prognosis of patients.

**【Key words】** Thrombospondin 1; Urea nitrogen; Hypertensive heart disease; Prognosis; Correlation

高血压是一种中老年人群多发疾病,患者多存在左心室舒张功能障碍等不同程度心脏损伤,可明显增加心力衰竭等心血管疾病的发生风险,严重影响患者生活质量和生命安全<sup>[1]</sup>。高血压性心脏病是心力衰竭的主要类型之一,近年来高血压性心脏病治疗研究较多,但关于患者预后评估相关研究较少,因此还需深入探究高血压性心脏病预后影响因子变化,以更精确评估患者预后<sup>[2]</sup>。有研究发现,高血压肾病患者血清血小板反应蛋白 1 (TSP-1) 表达水平明显上调,与高血压引起的肾脏纤维化进展有关<sup>[3]</sup>。冠状动脉狭窄患者血清中 TSP-1 高表达,可能通过调节炎症因子表达促进冠状动脉病变程度加重<sup>[4]</sup>。尿素氮 (BUN) 也在高血压肾病中被证实表达上调,可能反映高血压引起的肾损伤程度<sup>[5]</sup>。急性失代偿性心力衰竭患者入院时高 BUN 水平与患者预后病死率升高有关<sup>[6]</sup>。现分析高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平及其与高血压性心脏病患者预后的关系,以期为临床准确评估患者预后提供一定帮助,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 9 月—2019 年 9 月辽宁省人民医院/中国医科大学人民医院心内科收治的原发性高血压患者 218 例作为研究对象,男 110 例,女 108 例,年龄 47 ~ 72 (61.89 ± 8.46) 岁。根据患者是否

合并心脏病分为高血压性心脏病组 (高心组) 113 例,高血压组 105 例。另选取同期在医院体检的健康者 100 例作为健康对照组,男 53 例,女 47 例,年龄 46 ~ 73 (62.01 ± 8.37) 岁。3 组性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒比例比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );高心组和高血压组病程、高血压家族史、合并糖尿病、既往治疗史比例比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①根据心脏彩色超声和“中国高血压防治指南”<sup>[7]</sup>,确诊为原发性高血压和高血压性心脏病;②根据心功能分级<sup>[8]</sup>,均为 II ~ III 级患者;③临床资料完整。(2) 排除标准:①合并动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病、肺源性心脏病者;②合并严重肝、肾功能不全者;③合并自身免疫性疾病及恶性肿瘤者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 水平检测:受试者分别于入院和体检时清晨空腹采集外周静脉血 5 ml,分离血清后于 -80℃ 保存。采用酶联免疫吸附法检测血清 TSP-1、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平,试剂盒购自英国 Biorbyt 公司;采用免疫透射比浊法检测血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平,



试剂盒购自德国 Qiagen 公司,均严格按照试剂盒说明书进行操作;采用全自动生化分析仪(型号 7600,日本 HITACHI 公司)检测血清 BUN 水平。

1.3.2 心功能测定:使用 EPIQ7C 型多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司)进行心功能指标测定,探头频率为 2.0 ~ 4.0 MHz,测量各受试者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室收缩末期径(LVESD)、舒张期室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、二尖瓣快速充盈期与心房收缩期血流速度比值(E/A)。

1.3.3 随访:治疗后随访患者 6 个月,观察并记录患者不良心血管事件(心源性死亡、非致命性心肌梗死、心力衰竭、心绞痛等)<sup>[9]</sup>发生情况。根据是否发生不良心血管事件将患者分为预后不良亚组 52 例和预后良好亚组 61 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用 *t* 检验;多组数据比较采用单因素方差分析,总体有差异再通过 SNK-*q* 法进行两两比较;计数资料用频数或率(%)表示,比较行  $\chi^2$  检验;采用

Pearson 法分析高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平与 hs-CRP、NT-proBNP 及心功能指标相关性;采用 Logistic 回归模型分析影响高血压性心脏病患者不良预后发生的因素;利用 ROC 曲线评价血清 TSP-1、BUN 水平对高血压性心脏病患者不良预后发生的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 比较 血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 水平比较,健康对照组 < 高血压组 < 高心组患者(*P* < 0.05),但高血压组与健康对照组 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.01),见表 2。

2.2 3 组心功能指标水平比较 3 组 IVST、LVPWT 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);LVEDD 水平比较,健康对照组 < 高血压组 < 高心组(*P* 均 < 0.01),LVEF、E/A 值比较,健康对照组 > 高血压组 > 高心组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.01);高心组患者 LVESD 高于高血压组和健康对照组(*P* < 0.01),但高血压组与健康对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 1 3 组受试者临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	健康对照组( <i>n</i> = 100)	高血压组( <i>n</i> = 105)	高心组( <i>n</i> = 113)	统计值	<i>P</i> 值
男/女(例)	53/47	52/53	58/55	0.248	0.883
年龄(岁)	62.01 ± 8.37	62.54 ± 8.59	61.29 ± 8.62	0.591	0.555
病程(年)	-	3.95 ± 1.52	4.21 ± 1.65	1.207	0.229
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.15 ± 2.32	22.79 ± 2.61	22.56 ± 2.84	1.577	0.208
吸烟[例(%)]	36(36.00)	37(35.24)	43(38.05)	0.201	0.905
饮酒[例(%)]	32(32.00)	35(33.33)	36(31.86)	0.064	0.968
高血压家族史[例(%)]	-	16(15.24)	15(13.27)	0.172	0.678
合并糖尿病[例(%)]	-	21(20.00)	29(25.66)	0.988	0.320
既往治疗史[例(%)]	-	65(61.90)	67(59.29)	0.156	0.693

表 2 3 组受试者血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	例数	TSP-1 (ng/ml)	BUN (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	NT-proBNP (pg/ml)
健康对照组	100	43.08 ± 5.92	4.58 ± 1.83	0.75 ± 0.21	124.06 ± 13.51
高血压组	105	49.22 ± 6.76	7.21 ± 2.52	2.84 ± 1.36	267.95 ± 28.69
高心组	113	59.54 ± 7.09	11.14 ± 1.37	7.97 ± 2.94	3 826.55 ± 1 034.51
<i>F</i> 值		168.800	305.757	402.741	1 260.743
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 3 组受试者心功能指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	例数	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	IVST (mm)	LVPWT (mm)	E/A 值
健康对照组	100	73.02 ± 5.97	43.51 ± 3.64	33.96 ± 6.07	9.35 ± 0.94	9.23 ± 0.61	1.39 ± 0.17
高血压组	105	61.19 ± 5.63	47.69 ± 4.18	35.02 ± 6.79	9.43 ± 1.02	9.25 ± 0.59	1.03 ± 0.12
高心组	113	52.38 ± 5.14	55.98 ± 6.25	45.28 ± 8.95	9.49 ± 1.06	9.28 ± 0.63	0.68 ± 0.11
<i>F</i> 值		364.696	101.909	77.043	0.510	0.182	737.701
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.601	0.834	0.000

2.3 2 亚组血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 水平比较 预后不良亚组高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 高于预后良好亚组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

2.4 2 亚组心功能指标水平比较 预后不良亚组 LVEDD、LVESD 水平明显高于预后良好亚组, LVEF、E/A 值明显低于预后良好亚组 ( $P < 0.01$ ), 2 组 IVST、LVPWT 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

2.5 血清 TSP-1、BUN 水平与 hs-CRP、NT-proBNP 及心功能指标相关性 高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平均与 NT-proBNP、LVEDD 呈正相关, 与 LVEF、E/A 值呈负相关 ( $P < 0.01$ ), 均与 hs-CRP、LVESD、IVST、LVPWT 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 6。

2.6 高血压性心脏病患者不良预后的影响因素分析 以高血压性心脏病患者是否发生不良预后为因变量 (发生 = 1, 未发生 = 0), 以表 6 中差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) 的指标为自变量建立 Logistic 回归模型, 高 hs-CRP 水平、高 NT-proBNP 水平、高 LVEDD、高 TSP-1 水平、高 BUN 水平是影响高血压性心脏病患者不良预后发生的危险因素, 高 LVEF、E/A 值是影响高血压性心脏病患者不良预后发生的保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 7。

2.7 血清 TSP-1、BUN 水平预测高血压性心脏病患者不良预后发生的价值 血清 TSP-1 水平对高血压性心脏病患者不良预后发生预测的曲线下面积为 0.764, 截断值为 59.19 ng/ml, 敏感度为 78.80%, 特异度为

78.80%; 血清 BUN 水平对高血压性心脏病患者不良预后发生预测的曲线下面积为 0.750, 截断值 10.98 mmol/L, 敏感度为 73.10%, 特异度为 80.30%。血清 TSP-1、BUN 水平联合预测高血压性心脏病患者不良预后发生的曲线下面积为 0.857, 敏感度为 92.30%, 特异度为 76.50%, 见图 1。

表 7 影响高血压性心脏病患者不良预后发生的因素分析

自变量	$\beta$ 值	SE 值	wald 值	P 值	OR 值	95% CI
hs-CRP	1.036	0.357	8.428	0.004	2.819	1.400 ~ 5.675
NT-proBNP	0.973	0.381	6.528	0.011	2.647	1.254 ~ 5.586
LVEF	-0.429	0.153	7.871	0.005	0.651	0.482 ~ 0.879
LVEDD	1.133	0.343	10.918	0.001	3.106	1.586 ~ 6.084
LVESD	0.684	0.391	3.061	0.080	1.982	0.921 ~ 4.265
E/A 值	-0.518	0.147	12.394	0.000	0.596	0.447 ~ 0.795
TSP-1	1.113	0.312	12.730	0.000	3.044	1.651 ~ 5.611
BUN	1.158	0.301	14.812	0.000	3.185	1.766 ~ 5.745

### 3 讨论

高血压患者血压尤其是收缩压升高会引起心室壁压力负荷增加, 导致左心室肥厚和扩张, 与心肌细胞代谢异常密切相关<sup>[10-12]</sup>。心肌细胞异常凋亡或增殖引起的心肌肥大、心肌纤维化和心肌微循环改变等均是高血压性心脏病发生的主要原因<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示, 高血压组、高心组患者 LVEDD、LVESD 水平均有不同程度升高, LVEF、E/A 值均有不同程度降低, 表明高血压患者存在一定的心功能损伤, 心功能损伤加

表 4 2 亚组患者血清 TSP-1、BUN、hs-CRP、NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TSP-1 (ng/ml)	BUN (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	NT-proBNP (pg/ml)
预后不良亚组	52	63.82 ± 3.06	12.05 ± 0.85	9.03 ± 0.54	4 073.19 ± 615.37
预后良好亚组	61	55.89 ± 2.34	10.27 ± 0.51	7.06 ± 1.14	3 615.57 ± 593.64
t 值		15.591	13.719	11.412	4.016
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 2 亚组患者心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	IVST (mm)	LVPWT (mm)	E/A 值
预后不良亚组	52	49.67 ± 2.03	58.73 ± 3.91	48.22 ± 4.31	9.53 ± 0.83	9.31 ± 0.49	0.59 ± 0.06
预后良好亚组	61	54.69 ± 2.86	53.64 ± 4.12	42.78 ± 4.06	9.44 ± 0.89	9.26 ± 0.43	0.75 ± 0.05
t 值		10.584	6.700	6.901	0.553	0.578	15.463
P 值		0.000	0.000	0.000	0.582	0.565	0.000

表 6 高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平与 hs-CRP、NT-proBNP 及心功能指标相关性分析

指标		hs-CRP	NT-proBNP	LVEF	LVEDD	LVESD	IVST	LVPWT	E/A 值
TSP-1	r 值	0.243	0.362	-0.403	0.355	0.229	0.151	0.251	-0.412
	P 值	0.159	0.002	0.000	0.003	0.168	0.305	0.161	0.000
BUN	r 值	0.208	0.341	-0.415	0.364	0.237	0.193	0.246	-0.425
	P 值	0.184	0.001	0.000	0.002	0.162	0.282	0.157	0.000

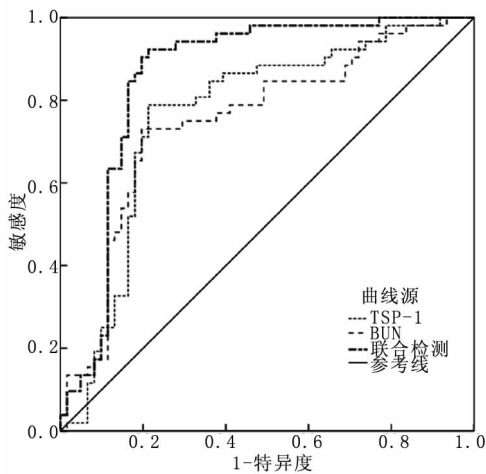


图 1 血清 TSP-1、BUN 水平对高血压性心脏病患者不良预后发生预测价值的 ROC 曲线

重到一定程度将引发心脏病。

TSP-1 基因位于人染色体 15q15 上,全长约 16 kb,具有调控血小板聚集、细胞黏附、内皮细胞凋亡、血管生成等功能。研究发现,新生血管受到抑制与高血压发生有关,而 TSP-1 表达上调时也被证实可抑制血管生成<sup>[15-16]</sup>。有研究表明,TSP-1 在诱导巨噬细胞凋亡中发挥重要作用,巨噬细胞凋亡可促进心室重构、心律失常等心脏损伤的发生<sup>[17-18]</sup>。表明 TSP-1 在高血压及心脏损伤发生中均有调节作用。本研究结果显示,高心组患者血清 TSP-1 水平明显升高,且高于高血压组,提示 TSP-1 水平上调预示高血压及高血压性心脏病的发生,TSP-1 上调可能通过抑制新生血管生成和诱导巨噬细胞凋亡发挥其诱导高血压及高血压性心脏病发生作用。有研究发现,心肌梗死患者血清中 TSP-1 高表达,可能通过影响心肌纤维化促进心肌梗死进展<sup>[19-21]</sup>。研究表明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血浆 TSP-1 水平升高,可能与间歇性缺氧诱导的心肌成纤维细胞活化有关<sup>[22-24]</sup>。本研究结果显示,高血压性心脏病患者血清 TSP-1 水平与 NT-proBNP、LVEDD、LVEF、E/A 值的变化均有一定程度相关性,提示 TSP-1 也可能通过影响心肌成纤维细胞活化和心肌纤维化进展,促进高血压性心脏病发生发展。

BUN 是临床反映肾小球滤过功能的常用指标。杨建宝等<sup>[25]</sup>研究发现,高血压肾病患者血清 BUN 水平明显高于健康者,预示患者肾功能代偿能力下降。另有研究表明,肾功能损伤患者的肾损伤程度与冠状动脉病变程度呈正相关,肾功能不全可能通过上调炎症反应、氧化应激反应等影响血管内皮损伤发生,并促进冠状动脉粥样硬化进展<sup>[26-29]</sup>。本研究结果显示,高

血压及高心组患者血清 BUN 水平均明显升高,且高心组患者血清 BUN 水平与 NT-proBNP、LVEDD、LVEF、E/A 值等心功能损伤指标及标志物有一定相关性,提示血清 BUN 高表达可能与高血压及高血压性心脏病发生有关,BUN 可能通过反映高血压患者肾功能损伤间接预示患者心功能损伤程度及高血压性心脏病发生<sup>[30]</sup>。

进一步研究发现,预后不良亚组高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平明显高于预后良好亚组,LVEF、E/A 值明显低于预后良好亚组,且高 TSP-1 水平、高 BUN 水平是影响不良预后发生的危险因素,提示血清 TSP-1、BUN 水平升高可能预示高血压性心脏病患者死亡等不良预后,TSP-1、BUN 高水平表明患者心肌损伤和肾损伤程度增加和病情加重,因此可反映高血压性心脏病患者不良预后发生。本研究通过 ROC 曲线分析可知,血清 TSP-1、BUN 水平联合预测高血压性心脏病患者不良预后发生的曲线下面积为 0.857,敏感度为 92.30%,特异度为 76.50%,提示二者对高血压性心脏病患者不良预后发生具有一定预测价值。

综上所述,高血压性心脏病患者血清 TSP-1、BUN 水平明显上调,与患者不良预后发生密切相关,可能作为评估高血压性心脏病患者预后的标志物,但如何应用于临床,还需进一步纳入样本进行验证。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

侯培培:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;于倩:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;娇妮:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;孟锦:进行统计学分析;栾波:课题设计,论文撰写

**参考文献**

- [1] 万珍玲,陈军,白煜佳,等. 高血压合并心力衰竭相关基因的筛选、分析及验证[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 665-670. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.020.
- [2] González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension; toward a new view of hypertensive heart disease[J]. Hypertension, 2018, 72(3): 549-558. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125.
- [3] Murphy Ullrich JE. Thrombospondin 1 and its diverse roles as a regulator of extracellular matrix in fibrotic disease[J]. J Histochem Cytochem, 2019, 67(9): 683-699. DOI:10.1369/0022155419851103.
- [4] 王竟悟,艾凤英,王大胜,等. 血浆血小板反应蛋白-1 水平与冠状动脉狭窄病变程度的关系研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(9): 6-10. DOI:10.7619/jcmp.201809002.
- [5] Ding H, Zhou Y, Huang H, et al. MiR-101a ameliorates Ang II-mediated hypertensive nephropathy by blockade of TGFβ/Smad3 and NF-κB signalling in a mouse model of hypertension[J]. Clin Exp

- Pharmacol Physiol, 2019, 46 (3): 246-254. DOI:10.1111/1440-1681.13042.
- [6] Murata A, Kasai T, Matsue Y, et al. Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure [J]. Heart Vessels, 2018, 33(8): 877-885. DOI:10.1007/s00380-018-1135-3.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [8] Holland R, Rechel B, Stepien K, et al. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death[J]. J Card Fail, 2010, 16(2): 150-156. DOI:10.1016/j.cardfail.2009.08.010.
- [9] Choi DH, Kobayashi Y, Nishi T, et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2019, 70(4): 345-351. DOI:10.1177/0003319718768658.
- [10] Sun JP, Xu TY, Ni XD, et al. Echocardiographic strain in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive left ventricular hypertrophy[J]. Echocardiography, 2019, 36(2): 257-265. DOI:10.1111/echo.14222.
- [11] Zhang Y, Li C, Meng H, et al. BYD ameliorates oxidative stress-induced myocardial apoptosis in heart failure post-acute myocardial infarction via the P38 MAPK-CRYAB signaling pathway[J]. Front Physiol, 2018, 9(1): 505-517. DOI:10.3389/fphys.2018.00505.
- [12] Li Y, Li Y, Shi F, et al. Osthole attenuates right ventricular remodeling via decreased myocardial apoptosis and inflammation in monocrotaline-induced rats[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818(1): 525-533. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.11.006.
- [13] Pan JA, Michaëlsson E, Shaw PW, et al. Extracellular volume by cardiac magnetic resonance is associated with biomarkers of inflammation in hypertensive heart disease[J]. J Hypertens, 2019, 37(1): 65-72. DOI:10.1097/HJH.0000000000001875.
- [14] Liu M, Li Y, Liang B, et al. Hydrogen sulfide attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats through the JAK/STAT signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 1867-1876. DOI:10.3892/ijmm.2018.3419.
- [15] Uschner FE, Schueller F, Nikolova I, et al. The multikinase inhibitor regorafenib decreases angiogenesis and improves portal hypertension[J]. Oncotarget, 2018, 9(90): 36220-36237. DOI:10.18632/oncotarget.26333.
- [16] Miao X, Rahman MFU, Jiang L, et al. Thrombin-reduced miR-27b attenuates platelet angiogenic activities in vitro via enhancing platelet synthesis of anti-angiogenic thrombospondin-1[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(4): 791-801. DOI:10.1111/jth.13978.
- [17] Zeng T, Yuan J, Gan J, et al. Thrombospondin 1 is increased in the aorta and plasma of patients with acute aortic dissection[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(1): 42-50. DOI:10.1016/j.cjca.2018.11.008.
- [18] Tomczyk M, Kraszewska I, Dulak J, et al. Modulation of the monocyte/macrophage system in heart failure by targeting heme oxygenase-1[J]. Vasc Pharmacol, 2019, 112(1): 79-90. DOI:10.1016/j.vph.2018.08.011.
- [19] Befekadu R, Christiansen K, Larsson A, et al. Increased plasma cathepsin S and trombospondin-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Cardiol J, 2019, 26(4): 385-393. DOI:10.5603/CJ.2018.0030.
- [20] 阳慧, 苏雨江, 钟江华, 等.  $\beta$ 受体阻滞剂治疗高血压性心脏病患者效果及对血清 FGF-21、NF-proBNP 和 QTd 的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 19-22, 26. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.005.
- [21] 周博雅, 黄仕颖, 陈文卫, 等. 超声心动图联合血管紧张素 II 检测用于高血压性心脏病诊断的价值探究[J]. 中国医药, 2019, 14(12): 1779-1783. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.12.005.
- [22] Bao Q, Zhang B, Suo Y, et al. Intermittent hypoxia mediated by TSP1 dependent on STAT3 induces cardiac fibroblast activation and cardiac fibrosis[J]. ELife, 2020, 9(1): 1-12. DOI:10.7554/eLife.49923.
- [23] 李会英, 贾坤, 赵浩天. 超声成像新技术在高血压心脏病中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 954-957, 967. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.023.
- [24] 冯妍, 王以新, 马涵英, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病心力衰竭不同兼症及合并病中医治疗方案优化研究[J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1192-1196. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.08.010.
- [25] 杨建宝, 李金巍. 高血压肾病患者的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C、肌酐、尿素氮水平及其临床意义研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 408-410. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.011.
- [26] Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(6): 725-732. DOI:10.1007/s10157-019-01718-5.
- [27] Kashiwazaki D, Maruyama K, Yamamoto S, et al. Unstable carotid plaque as a phenotype of chronic systemic inflammation enhances renal insufficiency[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(5): 698-706. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104698.
- [28] Chang TT, Chen JW. Hydralazine improves ischemia-induced neovascularization via xanthine-oxidase inhibition in chronic renal insufficiency[J]. Pharmacol Res, 2020, 151(1): 22-37. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104509.
- [29] Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflamm Res, 2018, 67(5): 391-405. DOI:10.1007/s00011-018-1129-8.
- [30] 霍建霞, 朱芳一, 库广东, 等. 药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病效果及对预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 329-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.002.

# 老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与糖脂代谢及骨密度的关系

张之梁,任华,马燕,庞小芬

基金项目:上海市黄浦区科技项目(HKW201505)

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院老年科

通信作者:庞小芬,E-mail:xiaofenpang@126.com

**【摘要】目的** 探讨老年颈动脉硬化患者血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)、脂肪因子(Apelin)、网膜素-1(Omentin-1)水平与糖脂代谢及骨密度的关系。**方法** 选取2018年1月—2020年3月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院老年科诊治老年颈动脉硬化患者140例作为病例组,再根据颈动脉内膜中层厚度(IMT)分为非增厚亚组51例和增厚亚组89例;另选取医院同期体检的健康者75例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清Vaspin、Apelin、Omentin-1水平,彩色多普勒超声诊断仪检测患者IMT,计算体质量指数(BMI),全自动生化分析仪检测糖脂代谢指标水平,超声分析系统检测并计算骨密度T值。**结果** 病例组血清Vaspin、Apelin、Omentin-1水平低于健康对照组( $t/P=7.865/0.000, 8.203/0.000, 5.245/0.000$ );增厚亚组血清Vaspin、Apelin、Omentin-1水平低于非增厚亚组( $t/P=8.570/0.000, 14.432/0.000, 13.839/0.000$ );健康对照组、非增厚亚组、增厚亚组的FPG、FINS、HDL-C水平依次降低( $F/P=55.869/0.000, 11.449/0.000, 4.032/0.019$ ),TC、TG水平依次升高( $F/P=149.946/0.000, 144.664/0.000$ );增厚亚组骨密度T值水平低于非增厚亚组( $t/P=2.971/0.004$ ),BMI高于非增厚亚组( $t/P=5.101/0.000$ );血清Vaspin、Apelin、Omentin-1水平均与FPG、FINS、骨密度T值呈正相关( $P<0.05$ ),与TC、TG、LDL-C、BMI呈负相关( $P<0.05$ );Apelin水平与HDL-C呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** 老年颈动脉硬化患者血清Vaspin、Apelin、Omentin-1水平明显降低,可能影响老年颈动脉硬化患者的糖脂代谢和骨密度。

**【关键词】** 颈动脉硬化;脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂;脂肪因子;网膜素-1;糖脂代谢;骨密度;老年人

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.004

**The relationship between serum Vaspin, Apelin, Omentin-1 levels and glucose and lipid metabolism and bone mineral density in elderly patients with carotid atherosclerosis** Zhang Zhiliang, Ren Hua, Ma Yan, Pang Xiaofen. Department of Geriatrics, Luwan hospital, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

Corresponding author: Pang Xiaofen, E-mail: xiaofenpang@126.com

Funding program: Shanghai Huangpu District Science and Technology Project (HKW201505)

**【Abstract】 Objective** To explore the serum levels of fat-specific serine protease inhibitor (Vaspin), adipokines (Apelin) and Omentin-1 in elderly patients with carotid atherosclerosis. The relationship with glucose and lipid metabolism and bone density. **Methods** From January 2018 to March 2020, 140 elderly patients with carotid atherosclerosis diagnosed and treated in the Luwan Branch of Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine were selected as the case group, and then divided into non-intestinal-media thickness (IMT) values. There were 51 cases in the thickening subgroup and 89 cases in the thickening subgroup. In addition, 75 healthy patients who had physical examinations in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. Use enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect serum Vaspin, Apelin, and Omentin-1 levels, color Doppler ultrasound to detect patient IMT, calculate body mass index (BMI), automatic biochemical analyzer to detect glucose and lipid metabolism, and ultrasound analysis The system detects and calculates the bone density T value. **Results** Serum Vaspin, Apelin, and Omentin-1 levels in the case group were lower than those in the healthy control group ( $t/P=7.865/0.000, 8.203/0.000, 5.245/0.000$ ); serum Vaspin, Apelin and Omentin-1 levels in the thickened subgroup were lower than those in the non-thickened Subgroups ( $t/P=8.570/0.000, 14.432/0.000, 13.839/0.000$ ); FPG, FINS, HDL-C levels in the healthy control group, non-thickening subgroup, and thickening subgroup decreased sequentially ( $F/P=55.869/0.000, 11.449/0.000, 4.032/0.019$ ), the levels of TC and TG increased

sequentially ( $F/P = 149.946/0.000$ ,  $144.664/0.000$ ); the bone mineral density T level of the thickened subgroup was lower than that of the non-thickened subgroup ( $T/P = 2.971/0.004$ ), BMI was higher than the non-thickening subgroup ( $t/P = 5.101/0.000$ ); serum Vaspin, Apelin, Omentin-1 levels were positively correlated with FPG, FINS, and bone mineral density T values ( $P < 0.05$ ), negatively correlated with TC, TG, LDL-C, BMI ( $P < 0.05$ ); Apelin level was positively correlated with HDL-C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum Vaspin, Apelin and Omentin-1 levels in elderly patients with carotid atherosclerosis are significantly reduced, which may affect the glucose and lipid metabolism and bone mineral density in elderly patients with carotid atherosclerosis.

**【Key words】** Senile atherosclerosis; Fat specific serine protease inhibitor; Apelin; Omentin-1; Glucolipid metabolism; Bone mineral density; Elderly

颈动脉硬化(AS)是一种老年人多发疾病,与年龄的增长呈正相关<sup>[1]</sup>。21 世纪以来随着我国人口老龄化程度增加,老年人患动脉硬化人数也在持续增加。老年颈动脉硬化患者常伴随骨质疏松等并发症<sup>[2]</sup>。研究发现,颈动脉硬化的发病机制可能与糖脂代谢、遗传及激素水平等多种因素有关。脂肪可以通过分泌并调节多种具有活性的脂肪因子来发挥复杂的内分泌及代谢作用。脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)、脂肪因子(Apelin)、网膜素-1(Omentin-1)是近年较热门的新型脂肪因子。Ebrahimi 等<sup>[3]</sup>研究提示,Vaspin、Apelin、Omentin-1 与肥胖、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及炎症反应密切相关。已有研究表明 Vaspin 与动脉硬化有关<sup>[4]</sup>,但关于 Apelin、Omentin-1 与动脉硬化关系的研究鲜有报道,Vaspin、Apelin、Omentin-1 与老年人动脉硬化相关的糖脂代谢及骨密度的关系也尚不明确。现分析老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平,及其与糖脂代谢及骨密度的关系,以期为老年颈动脉硬化患者糖脂代谢及骨密度情况提供参考依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2018 年 1 月—2020 年 3 月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院老年科诊治老年颈动脉硬化患者 140 例作为病例组,男 82 例,女 58 例,年龄 60~85(71.55 ± 8.23)岁。再根据颈动脉内膜中层厚度(IMT)分为 2 个亚组:IMT < 1.0 mm 51 例为非增厚亚组,平均病程(8.15 ± 3.18)年;有吸烟史 23 例;合并高血压 36 例,糖尿病 19 例,冠心病 11 例,高血脂 17 例。IMT ≥ 1.0 mm 89 例为增厚亚组,平均病程(8.74 ± 3.34)年;有吸烟史 47 例;合并高血压 68 例,糖尿病 35 例,冠心病 22 例,高血脂 35 例。另选取医院同期体检健康者 75 例作为健康对照组,男 44 例,女 31 例,年龄 60~83(72.11 ± 7.65)岁。2 组入选者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经瑞金医院伦理委员会批准通过,2 组受试对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:①患者均行 IMT 测量,依据“血管超声检查指南”诊断为动脉硬化<sup>[5]</sup>;②年龄 ≥ 60 岁;③临床诊疗资料完整者。(2)排除标准:①患有急性心肌梗死、急性脑卒中及慢性肝功能、肾功能不全等急慢性疾病者;②患有免疫性疾病者;③恶性肿瘤者;④长期服用糖皮质激素等引起骨质疏松者。

## 1.3 观察指标与方法

**1.3.1 血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平检测:**受试对象均空腹 8~10 h,于清晨采集静脉血 4 ml,4℃ 下离心分离血清,置于 -80℃ MDF-382E 冰箱(日本三洋公司)保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平。操作步骤严格按照 ELISA 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书进行。所有样品均由同一批操作人员在同一仪器检测 2 次以上。

**1.3.2 IMT 测量:**采用 Philips iE33 型彩色多普勒超声诊断仪(上海欧启电子科技有限公司),探头频率 3~11 MHz,于左右颈总动脉内膜至中层最厚处取 3 点进行测量,取平均值为 IMT 值。

**1.3.3 体质量指数(BMI)及糖脂代谢指标:**测量患者身高(m)、体质量(kg),计算 BMI。采用 AU480 型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

**1.3.4 骨密度检测:**采用 Hologic Sahara 型骨密度超声分析系统(北京迈视达康医疗软件贸易有限公司)检测患者足跟骨的声波传导速度(SOS),并根据 SOS 值计算出标准差即骨密度 T 值。

**1.4 统计学方法** 运用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;采用 Pearson 法分析血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与老年颈动脉硬化患者 BMI、糖

脂代谢及骨密度的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平比较  
病例组血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平均显著低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 2 组血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Vaspin (ng/ml)	Apelin (pg/ml)	Omentin-1 ( $\mu\text{g/L}$ )
健康对照组	75	8.77 $\pm$ 1.84	0.41 $\pm$ 0.07	41.21 $\pm$ 3.88
病例组	140	5.59 $\pm$ 3.23	0.29 $\pm$ 0.12	33.35 $\pm$ 12.65
<i>t</i> 值		7.865	8.203	5.245
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 2 亚组患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平比较  
增厚亚组血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平均低于非增厚亚组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 不同病变程度老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Vaspin (ng/ml)	Apelin (pg/ml)	Omentin-1 ( $\mu\text{g/L}$ )
非增厚亚组	51	7.25 $\pm$ 1.84	0.35 $\pm$ 0.05	38.21 $\pm$ 3.88
增厚亚组	89	4.65 $\pm$ 1.66	0.26 $\pm$ 0.02	30.55 $\pm$ 2.65
<i>t</i> 值		8.570	14.432	13.839
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 各组受试者糖脂代谢水平比较  
与健康对照组比较,非增厚亚组、增厚亚组的 FPG、FINS、HDL-C 水平均显著降低,TC、TG 水平显著升高,差异均有统计

学意义( $P < 0.01$ );与非增厚亚组相比,增厚亚组 FPG、FINS、HDL-C 水平均显著降低( $P < 0.01$ ),TC、TG 水平显著升高( $P < 0.01$ );3 组 LDL-C 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.4 2 亚组患者骨密度及 BMI 比较  
增厚亚组骨密度 *T* 值为 (-1.76  $\pm$  1.32),低于非增厚亚组的 (-1.15  $\pm$  0.84),差异有统计学意义( $t = 2.971, P = 0.004$ )。增厚亚组 BMI 为 (26.22  $\pm$  3.44)  $\text{kg/m}^2$ ,高于非增厚亚组的 (23.31  $\pm$  2.88)  $\text{kg/m}^2$ ,差异有统计学意义( $t = 5.101, P = 0.000$ )。

2.5 血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与糖脂代谢指标的相关性  
Pearson 法分析结果显示,老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Omentin-1 水平均与 FPG、FINS 呈正相关,与 TC、TG、LDL-C 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 HDL-C 无关( $P > 0.05$ )。老年颈动脉硬化患者血清 Apelin 水平与 FPG、FINS、HDL-C 呈正相关,与 TC、TG、LDL-C 呈负相关( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.6 血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与 BMI 及骨密度 *T* 值的相关性  
老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与 BMI 呈负相关( $P < 0.01$ );与骨密度 *T* 值呈正相关( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与 BMI 及骨密度的相关性

变量	Vaspin		Apelin		Omentin-1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BMI	-0.366	0.000	-0.286	0.000	-0.276	0.000
骨密度 <i>T</i> 值	0.529	0.000	0.517	0.000	0.586	0.000

表 3 各组受试者糖脂代谢指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
健康对照组	75	7.23 $\pm$ 2.08	10.87 $\pm$ 4.49	5.07 $\pm$ 0.24	1.57 $\pm$ 0.31	3.44 $\pm$ 0.47	1.32 $\pm$ 0.30
非增厚亚组	51	6.56 $\pm$ 1.85 <sup>a</sup>	9.42 $\pm$ 4.65 <sup>a</sup>	5.32 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	1.82 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	3.51 $\pm$ 0.51	1.28 $\pm$ 0.28
增厚亚组	89	4.65 $\pm$ 0.84 <sup>ab</sup>	7.88 $\pm$ 3.54 <sup>ab</sup>	5.95 $\pm$ 0.42 <sup>ab</sup>	2.42 $\pm$ 0.33 <sup>ab</sup>	3.62 $\pm$ 0.57	1.19 $\pm$ 0.31
<i>F</i> 值		55.869	11.449	149.946	144.664	2.467	4.032
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.087	0.019

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与非增厚亚组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

表 4 血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与糖脂代谢指标的相关性

变量	FPG	FINS	TC	TG	LDL-C	HDL-C
Vaspin	<i>r</i> 值	0.276	0.332	-0.244	-0.253	-0.216
	<i>P</i> 值	0.033	0.012	0.026	0.037	0.036
Apelin	<i>r</i> 值	0.274	0.312	-0.288	-0.223	-0.275
	<i>P</i> 值	0.016	0.000	0.035	0.023	0.047
Omentin-1	<i>r</i> 值	0.266	0.292	-0.233	-0.266	-0.253
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.032	0.025	0.026

### 3 讨论

颈动脉硬化是一种常见的衰老性疾病,老年人颈动脉硬化患者常伴有多种并发症。颈动脉硬化的发生从内膜受累开始,伴随局部糖脂聚积、出血和血栓形成以及钙质沉着,导致颈动脉内膜中层钙化和壁管增厚变硬,因此糖脂代谢异常为颈动脉硬化的危险因素<sup>[6]</sup>。此外,有研究表明颈动脉硬化不仅能引起心、肾、脑等部位病变,也会造成骨矿物质含量降低,严重时造成骨质疏松<sup>[7]</sup>。陈瑛等<sup>[8]</sup>研究表明,老年女性颈动脉硬化与骨密度 T 值有关,应及时检测定期补钙。

Vaspin 是一种由脂肪组织分泌的细胞因子,特异性表达于白色脂肪组织,具有胰岛素增敏的作用。Vaspin 可以减轻血管内皮功能障碍以达到保护血管内皮细胞的作用,进而抑制炎症反应发生,也可以通过抑制平滑肌细胞迁移,起到延缓动脉粥样硬化的作用。周游等<sup>[9]</sup>研究表明,Vaspin 水平在冠心病患者表达明显低于健康者,提示 Vaspin 可能参与冠心病的发生。刘秋梅等<sup>[10]</sup>研究表明,在不稳定型心绞痛和高血压病患者中血清 Vaspin 水平下降,提示血清 Vaspin 可能参与不稳定型心绞痛及高血压的发生。Mihanfar 等<sup>[11]</sup>通过对 2 型糖尿病肾病患者血清 Vaspin 水平的研究,提示 Vaspin 可能参与 2 型糖尿病肾病发生发展。Vaspin 不仅与肥胖、糖尿病、冠心病有关,还可能与颈动脉硬化和骨质疏松有关。卢炜等<sup>[4]</sup>研究表明,Vaspin 与冠状颈动脉硬化有显著的相关性。本研究中,病例组血清 Vaspin 水平明显低于健康对照组,增厚亚组患者血清 Vaspin 水平明显低于非增厚亚组。提示 Vaspin 与老年颈动脉硬化有关,且 Vaspin 低表达与患者颈动脉增厚有关。Vaspin 可能通过抑制平滑肌细胞的迁移,对颈动脉硬化具有一定抑制作用。糖脂代谢指标及骨密度水平比较结果显示,健康对照组、非增厚亚组、增厚亚组的 FPG、FINS、HDL-C 水平均依次降低,TC、TG 水平依次升高;增厚亚组骨密度 T 值水平低于非增厚亚组,BMI 高于非增厚亚组,提示增厚亚组患者糖脂代谢紊乱,骨密度降低,患者糖脂代谢及骨密度异常与疾病的严重程度有关。进一步研究发现,患者血清 Vaspin 水平与 TC、TG、LDL-C 及 BMI 呈负相关,与 FPG、FINS 及骨密度 T 值呈正相关,与 HDL-C 无关,提示 Vaspin 可能与老年颈动脉硬化患者的糖脂代谢及骨密度有关,Vaspin 可能通过抑制血清炎症反应,使胰岛素敏感性降低,血糖得到控制,进而影响了骨组织结构的变化及骨量减小进程。

Apelin 作为一种舒血管物质,是脂肪细胞分泌的一种新的脂肪因子,具有降低血压,调节心脏和血管的

收缩功能、垂体激素的释放及分泌胰岛素等多种作用,还可参与生殖功能<sup>[12]</sup>。已有研究表明,Apelin 在多种疾病中起重要作用。Ebrahimi 等<sup>[3]</sup>研究表明,Apelin 与非酒精性脂肪性肝病及中心性肥胖有关。Sanidas 等<sup>[13]</sup>通过研究 Apelin 和高血压患者的关系发现,高血压患者 Apelin 水平显著低于健康者,提示 Apelin 可作为预测高血压的标志物。Koval 等<sup>[14]</sup>研究也提示,高血压和 2 型糖尿病患者 Apelin 水平显著降低,提示其可能参与高血压和 2 型糖尿病的发生。李赫宁等<sup>[15]</sup>研究提示 Apelin 与动脉粥样硬化有关,可作为预测动脉粥样硬化斑块稳定性潜在标志物。最新研究表明,2 型糖尿病患者的血清 Apelin-13 与骨密度也有密切关系<sup>[16]</sup>。本研究中,病例组血清 Apelin 水平明显低于健康对照组,增厚亚组患者血清 Apelin 水平明显低于非增厚亚组,提示 Apelin 可能参与老年颈动脉硬化发生发展,Apelin 能够促进血管收缩,增加血管张力,Apelin 水平降低可能使扩张血管作用减弱,加重了颈动脉硬化程度。进一步研究发现,血清 Apelin 水平与 TC、TG、LDL-C 及 BMI 呈负相关,与 FPG、FINS、HDL-C 及骨密度 T 值呈正相关,提示 Apelin 可能与老年颈动脉硬化患者的糖脂代谢及骨密度有关,Apelin 受胰岛素的直接调控,参与机体糖脂代谢过程,另外 Apelin 可能通过损伤血管内皮功能,对机体糖脂代谢进行调控,进而影响患者骨代谢及骨密度。

Omentin-1 也是一种新型的特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,可以调节其他炎症因子,共同参与糖脂代谢、能量代谢及骨代谢的过程。研究发现 Omentin-1 与 Vaspin 有类似的变化趋势,Omentin-1 与 2 型糖尿病及 2 型糖尿病并发症的发生有关,可作为 2 型糖尿病骨质疏松的保护因素<sup>[17-18]</sup>。因此多项研究将 Omentin-1 和 Vaspin 联合起来进行研究。Rathwa 等<sup>[19]</sup>研究显示,2 型糖尿病肥胖患者 Omentin-1 水平显著低于健康者,可能与胰岛素存在密切联系。廖春梅等<sup>[20]</sup>研究提示,Omentin-1 与老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者预后密切,可能受糖脂代谢因素影响。Motawi 等<sup>[21]</sup>研究也表明,Vaspin 和 Omentin-1 在心血管疾病患者中水平均较低,提示二者可能参与肥胖型 2 型糖尿病合并冠状动脉狭窄的发生。但二者与老年颈动脉硬化的关系尚不明确。本研究中,老年颈动脉硬化患者血清 Omentin-1 水平明显低于健康对照组,和 Vaspin 趋势一致,且增厚亚组患者血清 Omentin-1 水平明显低于非增厚亚组,提示二者可能参与颈动脉硬化发生发展,Omentin-1 能够改善血管内皮功能,低水平 Omentin-1 与血管内皮损伤有关,Omentin-1 在



颈动脉硬化的发病过程中起到保护作用。进一步研究发现,血清 Omentin-1 水平与 TC、TG、LDL-C 及 BMI 呈负相关,与 FPG、FINS 及骨密度 T 值呈正相关,与 HDL-C 无相关性,提示 Omentin-1 也可能与老年颈动脉硬化患者的糖脂代谢及骨密度有关,Omentin-1 低表达使其对炎症反应的抑制作用减弱,糖代谢紊乱导致的炎症反应加重,从而参与糖脂代谢过程,对骨代谢及骨密度产生影响。

综上所述,老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Ape- lin、Omentin-1 水平显著降低,均与患者糖脂代谢及骨密度有关,可能参与老年颈动脉硬化的发生。骨质疏松及糖脂代谢紊乱引发的糖尿病也是老年人常见病,二者是否和动脉硬化存在共同的发病机制还有待进一步研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张之梁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;任华:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;马燕:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;庞小芬:进行统计学分析

**参考文献**

[1] Kong Q, Ma X, Wang C, et al. Total atherosclerosis burden of baroreceptor-resident arteries independently predicts blood pressure dipping in patients with ischemic stroke[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6):1505-1512. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15036.

[2] 赵冬梅,郭美灵,史爱民,等. 1 878 例前臂尺桡骨远端骨密度与颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(1):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2018.01.006.

[3] Ebrahimi S, Gargari BP, Izadi A, et al. The effects of Ramadan fasting on serum concentrations of vaspin and omentin-1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Integr Med*, 2018, 19(1):110-114. DOI:10.1016/j.eujim.2018.03.002.

[4] 卢炜,王立君,杜超,等. 冠心病合并微量白蛋白尿患者中心动脉压与颈动脉粥样硬化及 Vaspin 水平的研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(6):814-818. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.06.003.

[5] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(11):993-1012. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2009.11.030.

[6] Spannella F, Pentima CD, Giulietti F, et al. Prevalence of subclinical carotid atherosclerosis and role of cardiovascular risk factors in older adults: Atherosclerosis and aging are not synonyms[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(3):231-238. DOI:10.1007/s40292-020-00375-0.

[7] Tai N, Inoue D. Association between osteoporosis and atherosclerosis in dyslipidemia[J]. *Clin Calcium*, 2019, 29(2):237-243. DOI:10.20837/4201902237.

[8] 陈瑛,万颖,许菡菡. 老年女性颈动脉粥样硬化斑块与骨密度检测值的相关性研究[J]. *中国疗养医学*, 2017, 26(3):282-

284. DOI:10.13517/j.cnki.ccm.2017.03.026.

[9] 周游,王立鑫. 冠心病患者血清 vaspin 水平与部分危险因素分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(16):1987-1989. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.014.

[10] 刘秋梅,金凤表,张英,等. 血清 Vaspin Endocan 在不稳定型心绞痛合并高血压病的表达及其临床意义[J]. *河北医学*, 2019, 25(2):245-250. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.02.019.

[11] Mihanfar A, Rahmati-Yamchi M, Mota A, et al. Serum levels of vaspin and its correlation with nitric oxide in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(2):162-167. DOI:10.2174/1573399813666170530103216.

[12] Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, et al. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models[J]. *Int J Mol SCI*, 2019, 20(18):4431-4439. DOI:10.3390/ijms20184431.

[13] Sanidas E, Tsakalis K, Papadopoulos DP, et al. The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension[J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(1):48-52. DOI:10.1111/jch.13449.

[14] Koval S, Iushko K, Starchenko T. Relations of apelin with cardiac remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes[J]. *Folia Med*, 2018, 60(1):117-123. DOI:10.1515/folmed-2017-0066.

[15] 李赫宁,陈临溪. Apelin/APJ 系统:动脉粥样硬化治疗新靶点[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(7):553-561. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2019.07.002.

[16] 吴继芳,朱海泉,宋婕,等. 2 型糖尿病血清 Apelin-13 的变化水平与骨质疏松症的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(2):64-67. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2019.02.013.

[17] 应大文,刘芳. 血清 Omentin-1 水平与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2):141-144. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2017.02.001.

[18] Nishimura M, Morioka T, Hayashi M, et al. Plasma omentin levels are inversely associated with atherosclerosis in type 2 diabetes patients with increased plasma adiponectin levels: a cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):167-177. DOI:10.1186/s12933-019-0973-3.

[19] Rathwa N, Patel R, Palit SP, et al. Circulatory omentin-1 levels but not genetic variants influence the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. *Cytokine*, 2019, 119(1):144-151. DOI:10.1016/j.cyto.2019.03.011.

[20] 廖春梅,陈兴财,陶建青,等. 网膜素-1 与老年 2 型糖尿病合并大面积脑梗死患者预后的相关性分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(3):251-253, 258. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2019.03.

[21] Motawi TMK, Mahdy SG, El-Sawalhi MM, et al. Serum levels of chemerin, apelin, vaspin, and omentin-1 in obese type 2 diabetic Egyptian patients with coronary artery stenosis[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(1):38-44. DOI:10.1139/cjpp-2017-0272.

# 人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗效及对血清 IL-6、PCT 水平的影响

王宇, 沈丽荣, 冯宗太, 蔡燕, 王辉

作者单位: 215002 苏州市立医院本部新生儿科

通信作者: 王辉, E-mail: 1157393620@qq.com

**【摘要】目的** 探讨人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗效及对血清白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)水平的影响。**方法** 收集 2019 年 3 月—2020 年 4 月苏州市立医院本部新生儿科住院治疗并确诊为新生儿肺炎的患儿 152 例,采用随机数字表法分为对照组( $n=76$ )和研究组( $n=76$ )。2 组新生儿肺炎患儿按照病情给予抗感染、化痰、给氧等治疗;研究组在常规治疗基础上静脉注射人免疫球蛋白,7 d 后评价疗效,检测治疗前后血清 PCT、IL-6、hs-CRP 水平和外周血 WBC 及中性粒细胞比值(NEUT),观察临床症状和体征消失时间,以及患儿用药的不良反应情况。**结果** 研究组的总有效率为 94.74%,明显高于对照组的 77.63%,差异具有统计学意义( $\chi^2=9.338, P<0.01$ );治疗后,2 组患儿血清 PCT、IL-6、hs-CRP、WBC 和 NEUT 较治疗前显著降低( $P$  均  $<0.05$ ),研究组患儿血清 PCT、IL-6、hs-CRP、WBC 和 NEUT 较对照组明显下降( $t/P=6.794/0.006, 9.794/0.001, 5.863/0.004, 5.794/0.009, 4.875/0.036$ );治疗后,2 组患儿 IgG、IgM 和 IgA 水平明显高于治疗前( $P$  均  $<0.05$ ),研究组治疗后 IgG、IgM 和 IgA 水平明显高于对照组( $t/P=6.872/0.007, 5.921/0.009, 6.645/0.011$ );研究组患儿治疗后,呼吸困难、肺部啰音、发热、咳嗽症状和住院天数较对照组明显缩短( $P$  均  $<0.01$ ),2 组在治疗期间均未出现不良反应。**结论** 人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗效显著,未发现不良反应,明显降低了血清 IL-6 和 PCT 水平,提高机体的免疫能力,减轻患儿的临床症状。

**【关键词】** 人免疫球蛋白;新生儿肺炎;白介素-6;降钙素原;疗效

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.005

**The therapeutic effect of human immunoglobulin on neonates with pneumonia and its effect on serum IL-6 and PCT levels** Wang Yu, Shen Lirong, Feng Zongtai, Cai Yan, Wang Hui. Department of Neonatology, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Province, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Wang Hui, E-mail: 1157393620@qq.com

**【Abstract】Objective** To explore the effect of human immunoglobulin on neonatal pneumonia in children and its effect on serum IL-6 and PCT levels. **Methods** 152 children admitted to our hospital for pediatric hospitalization and diagnosed with neonatal pneumonia from March 2019 to April 2020 were collected and divided into groups using a random number method, divided into a control group ( $n=76$ ) and a research group ( $n=76$ ). The two groups of neonates with pneumonia were treated with anti-infective drugs according to their condition, and the treatment of adding phlegm was required to provide oxygen for patients with dyspnea; the research group injected intravenous human immunoglobulin on the basis of the treatment in the control group. Before and after treatment, the bed efficacy of neonates with pneumonia was compared, the serum PCT, IL-6, hs-CRP levels and peripheral blood hemogram were detected, and the clinical symptoms and signs were compared with the side effects of the drugs used by the children. **Results** The total effective rate in the study group was 94.74%, which was significantly higher than the total effective rate in the control group, 77.63%, the difference was statistically significant ( $\chi^2=9.338, P<0.01$ ); PCT in the serum of the control group and the study group after treatment, IL-6, hs-CRP, white blood cell and neutrophil ratio were significantly lower than before treatment ( $P<0.05$ ), after treatment, the serum PCT, IL-6, hs-CRP, white blood cell and neutrophil ratio in the study group were lower than those of control group ( $t/P=6.794/0.006, 9.794/0.001, 5.863/0.004, 5.794/0.009, 4.875/0.036$ ). The levels of IgG, IgM and IgA were significantly higher than those before treatment after treatment ( $P<0.05$ ), and the levels of IgG, IgM and IgA were significantly higher in the study group after treatment than those of control group ( $t/P=6.872/0.007, 5.921/0.009, 6.645/0.011$ ); after treatment of neonatal pneumonia in the study group, the symptoms of dyspnea, lung rales, fever, cough symptoms and hospitalization

days were significantly reduced compared with the control group (all  $P < 0.01$ ), both groups of neonates with pneumonia had adverse reactions during the treatment period. **Conclusion** Human immunoglobulin is effective in the treatment of neonates with pneumonia. No adverse reactions were found. The serum IL-6 and PCT levels were significantly reduced, the body's immunity was improved, and the clinical symptoms of the children were alleviated.

**【Key words】** Human immunoglobulin; Neonates with pneumonia; IL-6; PCT; Therapeutic effect

新生儿肺炎是新生儿常见的一种疾病,是由于吸入异物和感染病原体引起的,一般发生在分娩前、分娩时和分娩后,以细菌感染为主<sup>[1]</sup>。新生儿常常出现呼吸困难、呻吟、发绀等表现。发病率和病死率在新生儿疾病中都相对较高,是新生儿死亡的主要原因<sup>[2]</sup>,严重危害新生儿的健康。所以要及早明确病原菌,对症下药。另外,随着广谱抗菌药物的使用,耐药情况也越发严重,所以新生儿肺炎的治疗成为临床上的棘手问题。人免疫球蛋白属于对抗感染的特异性抗体<sup>[3]</sup>,机体遭到病毒和细菌侵袭时,淋巴细胞会分泌人免疫球蛋白,抵抗病毒和细菌的感染,减轻肺部感染症状,降低炎症因子<sup>[4]</sup>。由于新生儿的免疫系统没有发育成熟,机体屏障功能未完善,体内的微生物环境尚未平衡,加之早产和体质量较轻等因素,导致细菌感染能力增强,患儿抵抗能力较弱,所以新生儿需要提高机体的免疫能力。本研究将人免疫球蛋白用于新生儿肺炎患儿的治疗,以明确该治疗的有效性和可用性,为临床治疗提供可靠的依据,具体报道如下。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 收集 2019 年 3 月—2020 年 4 月苏州市立医院本部新生儿科住院治疗并确诊为新生儿肺炎的患儿 152 例。纳入标准:(1) 患儿日龄  $\leq 28$  d;(2) 经影像学检查符合新生儿肺炎的诊断标准<sup>[5]</sup>;(3) 具有呛奶、咳嗽和气促等呼吸症状;(4) 具有呼吸困难、呼气呻吟和鼻扇等体征。排除标准:(1) 先天畸形、心脏病畸形、遗传代谢疾病和复杂的先天性心脏病患儿;(2) 胎龄  $< 37$  周的早产患儿;(3) 医院获得性肺炎和新生儿呼吸窘迫综合征;(4) 腹泻和溶血症患儿。152 例患儿采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 76 例,2 组患儿的性别、胎龄、出生日龄和生产方式等比较差异无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ ),见表

1。本研究经过医院伦理委员会批准,患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患儿按照病情均给予抗感染、化痰治疗,保持呼吸畅通,对于呼吸困难患儿给予氧气吸入;并且及时补充液体,纠正患儿体内的酸碱平衡和电解质紊乱,同时保持足够的湿度和温度。研究组在常规用药治疗的基础上给予静脉注射人免疫球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司), $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每天 1 次,治疗 7 d 后观察 2 组患儿的相关疗效指标。

1.3 疗效评估标准<sup>[6]</sup> 2 组患儿治疗 7 d 后进行疗效评定,临床痊愈:体温、症状均显示正常,胸部 X 线片显示病变已经吸收;有效:体温正常,症状好转,胸部 X 线片显示病变减小;无效:症状继续存在,胸部 X 线片显示病变没有明显变化或增大。总有效率 = (临床痊愈 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标和方法 (1) 血清降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测:患儿入院后未经抗生素治疗前采集血样取血清,免疫比浊法测定 hs-CRP 和 PCT 水平,hs-CRP 阈值为  $0 \sim 6 \text{ mg/L}$ ,PCT 阈值为  $0 \sim 1.5 \text{ pg/L}$ ;ELISA 法检测 IL-6 水平,阈值为  $2.20 \sim 4.05 \text{ ng/L}$ 。所有试剂盒均由北京九强生物技术股份有限公司提供。(2) 外周血 WBC 和中性粒细胞比值(NEUT)检测:采用深圳迈瑞 BS-220 型全自动生化分析仪进行检测。(3) 血清免疫球蛋白水平检测:采集血清,使用免疫比浊法测定 IgG、IgM 和 IgA 水平。(4) 新生儿肺炎患儿临床症状和体征:观察患儿的呼吸困难、肺部啰音、发热、咳嗽症状消失时间并统计住院天数。(5) 药物不良反应:治疗期间,观察患儿的药物不良反应情况,包括药物过敏情况、注射部位红肿、疼痛等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件进行数据处

表 1 2 组新生儿肺炎患儿临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	胎龄(周)	出生日龄(d)	生产方式[例(%)]	
					顺产	剖宫产
对照组	76	45/31	38.24 $\pm$ 5.19	12.03 $\pm$ 4.15	54(71.05)	22(28.95)
研究组	76	43/33	38.47 $\pm$ 5.41	12.36 $\pm$ 4.33	49(64.47)	27(35.53)
$t/\chi^2$ 值		$\chi^2 = 0.108$	$t = 0.267$	$t = 0.480$	$\chi^2 = 0.753$	
P 值		0.742	0.790	0.632	0.386	

理。计数资料采用频数或率(%)表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料组间比较采用  $U$  检验;符合正态分布计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患儿临床疗效比较 研究组总有效率为 94.74%,明显高于对照组的 77.63%,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 2 组新生儿肺炎患儿疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	有效	无效	总有效率(%)
对照组	76	18(23.68)	41(53.95)	17(22.37)	77.63
研究组	76	33(43.42)	39(51.32)	4(5.26)	94.74
$U/\chi^2$ 值		$U = 9.792$		$\chi^2 = 9.338$	
$P$ 值		0.021		0.002	

2.2 2 组患儿治疗前后血清 PCT、IL-6、hs-CRP 和外周血 WBC、NEUT 比较 2 组患儿治疗 7 d 后血清中 PCT、IL-6、hs-CRP 和外周血 WBC 和 NEUT 较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组患儿血清中 PCT、IL-6、hs-CRP 和外周血 WBC、NEUT 下降幅度优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.3 2 组患儿治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 2 组患儿治疗后 7 d 血清 IgG、IgM 和 IgA 水平明显高于治疗前( $P < 0.01$ ),且研究组治疗后 IgG、IgM 和 IgA 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.4 2 组患儿临床症状和体征消失时间及住院天数比较 研究组新生儿肺炎患儿呼吸困难、肺部啰音、发热、咳嗽症状和体征消失时间短于对照组,住院天数少于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 5。

表 3 2 组患儿治疗前后血清 PCT、IL-6、hs-CRP 和外周血 WBC、NEUT 比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	IL-6( $\text{ng/L}$ )	hs-CRP( $\text{mg/L}$ )	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	NEUT
对照组 ( $n = 76$ )	治疗前	4.62 $\pm$ 1.01	231.64 $\pm$ 40.49	12.56 $\pm$ 8.78	16.74 $\pm$ 4.54	0.79 $\pm$ 0.31
	治疗后	1.18 $\pm$ 0.22	23.87 $\pm$ 10.28	6.54 $\pm$ 3.28	11.59 $\pm$ 3.94	0.48 $\pm$ 0.19
研究组 ( $n = 76$ )	治疗前	5.05 $\pm$ 1.13	246.22 $\pm$ 41.18	12.39 $\pm$ 8.94	17.03 $\pm$ 4.69	0.82 $\pm$ 0.34
	治疗后	0.89 $\pm$ 0.14	5.69 $\pm$ 6.72	3.57 $\pm$ 1.36	10.11 $\pm$ 2.54	0.41 $\pm$ 0.11
$t/P$ 对照组内值		28.624/0.000	4.433/0.000	5.742/0.000	8.364/0.000	6.760/0.000
$t/P$ 研究组内值		11.536/0.000	24.543/0.000	9.342/0.000	12.252/0.000	6.937/0.000
$t/P$ 治疗后组间值		6.794/0.006	9.794/0.001	5.863/0.004	5.794/0.009	4.875/0.000

表 5 2 组患儿临床症状和体征消失时间、住院天数比较  $(\bar{x} \pm s, \text{d})$

组别	例数	呼吸困难	肺部啰音	发热	咳嗽	住院天数
对照组	76	3.29 $\pm$ 0.56	5.46 $\pm$ 1.51	4.69 $\pm$ 1.14	6.24 $\pm$ 1.15	9.32 $\pm$ 0.93
研究组	76	2.48 $\pm$ 0.42	3.22 $\pm$ 1.24	3.23 $\pm$ 1.35	4.02 $\pm$ 1.37	5.84 $\pm$ 1.76
$t$ 值		10.090	9.994	7.203	10.820	15.240
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

表 4 2 组患儿治疗前后免疫球蛋白水平比较  $(\bar{x} \pm s, \text{g/L})$

组别	时间	IgG	IgM	IgA
对照组 ( $n = 76$ )	治疗前	5.53 $\pm$ 1.25	0.73 $\pm$ 0.19	0.67 $\pm$ 0.18
	治疗后	6.03 $\pm$ 0.97	0.93 $\pm$ 0.22	0.82 $\pm$ 0.19
研究组 ( $n = 76$ )	治疗前	5.54 $\pm$ 1.27	0.78 $\pm$ 0.17	0.69 $\pm$ 0.23
	治疗后	8.15 $\pm$ 1.13	1.55 $\pm$ 0.32	1.62 $\pm$ 0.21
$t/P$ 对照组内值		4.450/0.000	5.204/0.000	5.535/0.000
$t/P$ 研究组内值		7.436/0.000	5.788/0.002	6.872/0.007
$t/P$ 治疗后组间值		6.872/0.007	5.921/0.009	6.645/0.001

2.5 2 组患儿药物不良反应比较 2 组新生儿肺炎患儿在治疗期间均未发生药物不良反应。

## 3 讨论

新生儿由于羊水、乳汁或胎粪的吸入导致肺部化学性炎性反应,而继发的感染称为新生儿肺炎<sup>[7]</sup>。临床上主要表现为呼吸困难、气道阻塞等症状,胸部 X 线片也会出现持续时间较长的肺部炎性反应改变,吸入的量、性质和深度不同,临床表现也会不同。由于新生儿身体尚未发育成熟,神经调节功能不完善,吞咽动作不能正常完成,很可能在子宫内吞入羊水、胎粪等代谢物质,或是在出生后将奶水吞入肺中,较容易引发肺炎。此外,产前或者分娩过程处理不当,母体在受孕后会遭到各种病毒的感染,病毒可能通过胎盘传递给胎儿,使胎儿出现肺部感染的症状<sup>[8]</sup>。该病虽然四季都容易复发,但春季发病率较高。所以需要及时就医,彻底治疗,否则后期容易反复发作,并可能出现呼吸衰竭、心力衰竭、中毒性肠麻痹、中毒性休克和缺氧性脑部疾病、肺气肿、支气管扩张等并发症,对患儿的发育和成长产生一定的影响<sup>[9]</sup>。

人免疫球蛋白是以健康人群血浆为原料,从中分离出来的治疗性血浆制品,含有 IgG 达到 90% ~

98%, 并且还有少量的 IgA 和 IgM 分子<sup>[10]</sup>。作用机制主要是通过独特的网络来中和自身的病原性抗体, 调节免疫细胞表面抗体活化性受体(FCR)的表达, 改善辅助 T 细胞亚群失衡, 同时 T 细胞产生的促炎细胞因子阻断补体激活和抗体依赖性, 介导细胞毒性, 从而起到抗细菌和抗病毒的作用<sup>[11-12]</sup>。人免疫球蛋白最初用于提高免疫能力, 随着医疗的不断发展, 该药物又作为免疫调节和抗炎制剂应用于自身免疫性疾病和炎症反应疾病中, 如川崎病、血小板减少症、皮炎和系统性红斑狼疮等。一般常见的不良反应主要在注射后 1 h 内出现恶心、头痛、皮疹和发热等现象。

本研究通过对新生儿肺炎患儿注射人免疫球蛋白, 观察其有效性和血清 IL-6、PCT 水平。研究结果表明, 注射人免疫球蛋白的新生儿肺炎患儿治疗有效率为 94.74%, 明显高于对照组的 77.63% ( $P < 0.01$ )。同时注射人免疫球蛋白的新生儿肺炎患儿血清 PCT、IL-6、hs-CRP 和外周血 WBC 和 NEUT 较治疗前也明显下降, 说明人免疫球蛋白治疗有效。研究表明, PCT 可以作为病毒和细菌的重要急性反应物质, 与感染的严重程度具有显著的相关性<sup>[13]</sup>。当败血症或者细菌全身感染时, 细菌内毒素会介导肺、肠道组织的淋巴细胞、肝脏的巨噬细胞、单核细胞及内分泌细胞产生大量的 PCT, 导致 PCT 水平明显升高。相关研究表明, 经过抗生素治疗后, PCT 水平下降比较明显, 说明与该疾病的预后具有一定的关系。IL-6 是炎症细胞因子, 经过炎症反应的刺激, 患儿体内会产生大量的 IL-6, 在早期的炎症反应中起着很重要的作用。相关研究报道, IL-6 在重症感染时表达比较明显, 轻度感染变化不大<sup>[14-15]</sup>。hs-CRP 也是一种炎症反应因子, 研究报道, hs-CRP 与新生儿细菌性肺炎具有一定的正相关性<sup>[16]</sup>。另有研究报道, PCT、IL-6 和 hs-CRP 是新生儿细菌性与非细菌性肺炎鉴别诊断的良好指标, 在肺炎患儿的诊断和治疗起着重要的作用<sup>[17-18]</sup>。

本研究对肺炎患儿免疫球蛋白水平进行检测对比发现, 注射人免疫球蛋白的新生儿肺炎患儿的 IgG、IgM 和 IgA 水平明显高于未接受免疫球蛋白患儿, 且注射人免疫球蛋白的新生儿肺炎患儿呼吸困难、肺部啰音、发热、咳嗽症状消失时间和住院天数也较未使用免疫球蛋白患儿明显缩短, 并且治疗过程中也未出现不良反应。免疫球蛋白以 IgA、IgM 和 IgG 为主, 是执行免疫功能的主要分子<sup>[19]</sup>。IgA 在新生儿黏膜组织和呼吸道上皮组织中发挥免疫屏障功能, 相关研究报道, 患儿出现感染后, IgA 升高对抗炎性反应<sup>[20]</sup>。病原体

感染后, IgM 是第一个升高的免疫球蛋白, 对初期感染的评估具有非常重要的作用<sup>[21]</sup>。IgG 一般在病原体感染后出现升高, 在患儿恢复期能达到最高值, 对患儿感染病原体具有一定的指导意义<sup>[22-23]</sup>。

综上, 人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗效显著, 未发现不良反应, 明显降低血清 IL-6 和 PCT 水平, 提高机体的免疫能力, 减轻患儿的临床症状。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王宇、沈莉荣: 提出研究思路, 设计研究方案, 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文撰写; 冯宗太、蔡燕: 实施研究过程, 分析试验数据, 进行统计学分析; 王辉: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改, 论文审核

**参考文献**

- [1] 狄薇, 姜涛, 杨秀珍. 银川市 212 例新生儿肺炎病毒及支原体感染的检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16):128-130. DOI: CNKI:SUN:ZFYB.0.2018-16-040.
- [2] 黄静, 代永红. 难治性新生儿肺炎危险因素分析[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(3):65-66. DOI: 10.11876/mimt201603024.
- [3] 郑肖瑾, 蔡江云, 张耀. 人免疫球蛋白对新生儿感染性肺炎免疫指标的影响及疗效[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22):3405-3407. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.050.
- [4] 张莉, 李丹, 蒋燕姣, 等. 人免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2):140-144. DOI: 10.11816/en.ni.2019-174259.
- [5] 田芷瑶, 朱小虎, 曾光, 等. RSN2018 儿科影像学[J]. 放射学实践, 2019, 34(4):362-373. DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.04.002.
- [6] Yang Z, Xiao X, Huang Y, et al. Effects and mechanisms of ambraxol inhalation (Mucosolvan) in the treatment of neonatal pneumonia [J]. Die Pharmazie An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 72(10):604-607. DOI: 10.1691/ph.2017.7541.
- [7] 郑立伟. 血清降钙素原联合超敏 C 反应蛋白检测在新生儿肺炎合并脓毒症中的临床应用[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(3):8-11. DOI:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2017.03.003.
- [8] 黄诗盈, 郑莹倩, 翟佳羽, 等. 某院 2012~2016 年新生儿肺炎主要病原菌分布及耐药性变迁探究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(5):581-582. DOI: CNKI:SUN:DYBF.0.2017-05-062.
- [9] 狄薇, 姜涛, 康波, 等. 新生儿肺炎免疫功能及心肌酶谱变化的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(9):91-93. DOI: CNKI:SUN:ZWJZ.0.2018-09-025.
- [10] Katoh H, Yasumoto H, Shimizu M, et al. IV immunoglobulin for acute lung injury and bacteremia in pseudomonas aeruginosa pneumonia[J]. Critical Care Medicine, 2016, 44(1):12-24. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001271.
- [11] 符晓虹. 免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9):1620-1622. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.09.020.

# 山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、NF- $\kappa$ B 及内皮功能的影响

玛依拉·阿扎提,肖克来提·霍加合买提,彭鹏,高冉冉

基金项目: 国家自然科学基金—地区科学基金项目(81660220)

作者单位: 830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科

通信作者: 彭鹏, E-mail: pengpeng4949@126.com

**【摘要】目的** 观察山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子(NF- $\kappa$ B)的影响。**方法** 选择 2009 年 2 月—2017 年 3 月新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科收治的急性有机磷农药中毒患者 128 例作为研究对象,随机数字表法分为对照组和观察组各 64 例。2 组患者均给予常规治疗,对照组患者另予碘解磷定治疗,观察组另加山莨菪碱联合碘解磷定治疗。比较 2 组患者临床疗效,检测治疗前后血清乳酸、NF- $\kappa$ B、内皮功能指标及血清胆碱酯酶水平变化,比较不良反应发生率。**结果** 观察组患者临床治疗总有效率明显高于对照组(96.88% vs. 81.25%,  $\chi^2/P = 8.020/0.005$ )。与治疗前比较,2 组患者血清 NO 明显升高,乳酸、NF- $\kappa$ B 及 ET-1 明显降低,且观察组改善程度较对照组更显著( $t/P = 12.546/0.000, 10.710/0.000, 14.409/0.000, 22.916/0.000$ )。治疗后,2 组血清胆碱酯酶水平逐渐升高,且观察组患者在各个时间点均高于对照组( $t/P = 15.760/0.000, 13.061/0.000, 5.637/0.000$ )。**结论** 山莨菪碱联合碘解磷定治疗急性有机磷农药中毒患者,可以有效降低其血清乳酸、NF- $\kappa$ B 水平,升高胆碱酯酶水平,改善机体内皮功能,疗效显著。

**【关键词】** 山莨菪碱;碘解磷定;急性有机磷农药中毒;乳酸;核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.006

**Effects of anisodamine combined with chlorophosphoridone on lactic acid, NF- $\kappa$ B and endothelial function in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning** Mayra Azat, Xiaokelaiti Huojiahemaiti, Peng Peng, Gao Ranran. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Peng Peng, E-mail: pengpeng4949@126.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China Regional Science Foundation (81660220)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of anisodamine combined with chlorophosphoridone on lactic acid and nuclear factor activated B cell kappa light chain enhancer (NF- $\kappa$ B) in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning.

**Methods** One hundred and twenty-eight patients with acute organophosphorus pesticide poisoning admitted to the emergency department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from February 2009 to March 2017 were selected as the research objects. They were randomly divided into control group and observation group with 64 cases in each group. Two groups of patients were given conventional treatment, the control group was given iodophosphatidine treatment, the observation group was added anisodamine combined with iodophosphatidine treatment. The clinical efficacy was compared between the two groups. The changes of serum lactic acid, NF- $\kappa$ B, endothelial function and serum cholinesterase levels were detected before and after treatment, and the incidence of adverse reactions was compared. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (96.88% vs. 81.25%,  $\chi^2/P = 8.020/0.005$ ). Compared with before treatment, serum NO was significantly increased, lactate, NF- $\kappa$ B and ET-1 were significantly decreased in the two groups, and the improvement of the observation group was more significant than that of the control group ( $t/P = 12.546/0.000, 10.710/0.000, 14.409/0.000, 22.916/0.000$ ). After treatment, the serum cholinesterase level of the two groups increased gradually, and the observation group was higher than the control group at all time points ( $t/P = 15.760/0.000, 13.061/0.000, 5.637/0.000$ ). **Conclusion** Anisodamine combined with pralidoxime in the treatment of acute organophosphorus pesticide poisoning patients, can effectively reduce the serum lactic acid, NF- $\kappa$ B levels, increase the level of cholinesterase, improve the body endothelial function, the curative effect is significant.

**【Key words】** Anisodamine; Clodoxidine; Acute organophosphorus pesticide poisoning; Lactic acid; NF- $\kappa$ B

研究显示,我国每年农药中毒大约有 500 万人,病死率高达 40%,口服农药自杀者占 10% 左右<sup>[1-2]</sup>。急性有机磷农药中毒患者还会出现一定程度的组织灌注异常和氧耗与氧供失衡,乳酸作为细胞无氧代谢的标志物,可以用来评定患者组织灌注及氧代谢状态<sup>[3]</sup>。目前临床上多采用磷酸三酯酶、丁酰胆碱酯酶、洗胃取出污染源、胍类药物及抗胆碱类药物进行治疗,可以对急性中毒患者病情进行有效控制,但容易出现诸多不良反应,造成患者的二次损伤<sup>[4-5]</sup>。现观察山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子(NF- $\kappa$ B)及内皮功能指标的影响,为临床急救提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 2 月—2017 年 3 月新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科收治的急性有机磷农药中毒患者 128 例作为研究对象,以随机数字表法分为对照组和观察组各 64 例。2 组患者在性别、年龄、服毒至就诊时间、中毒程度及中毒原因等临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组患者基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	对照组 ( $n=64$ )	观察组 ( $n=64$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
男/女(例)	23/41	25/39	0.133	0.715
年龄(岁)	38.53 $\pm$ 5.41	38.62 $\pm$ 5.39	0.094	0.463
服毒至就诊时间(h)	1.68 $\pm$ 0.36	1.75 $\pm$ 0.29	0.211	0.114
中毒程度[例(%)]			1.426	0.490
轻度中毒	8(12.50)	13(20.31)		
中度中毒	25(39.06)	23(35.94)		
重度中毒	31(48.44)	28(43.75)		
中毒原因[例(%)]				
甲胺磷中毒	8(12.50)	10(15.62)	0.259	0.611
对硫磷	7(10.94)	6(9.38)	0.086	0.770
敌敌畏	12(18.75)	13(20.31)	0.050	0.824
乐果	15(23.44)	14(21.87)	0.045	0.833
水胺硫磷	4(6.25)	6(9.38)	0.434	0.510
百草枯	18(28.12)	15(23.44)	0.367	0.544

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①所有患者均符合《急诊医学》中关于急性有机磷农药中毒的诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床资料完整。(2) 排除标准:①合并心、肝、肾慢性并发症者;②合并循环、呼吸功能衰竭者;③中毒至就诊时间大于 8 h 者;④合并糖尿病、高血压等疾病者;⑤近期存在使用免疫抑制剂、输血、感染等对免疫功能、炎性因子水平产生影响的治疗者;⑥妊娠、哺

乳期患者;⑦依从性差,中途退出者。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予常规治疗:建立多条静脉通道补液促进毒物排泄,彻底清洗胃部,硫酸镁导泻处理,维持患者呼吸道通畅及循环功能正常,呼吸衰竭者给予呼吸机支持治疗,保持机体电解质酸碱平衡等内科综合治疗。对照组患者予碘解磷定注射液(信合援生制药股份有限公司生产)2 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注,每 12 h 给药 1 次,依据血清胆碱酯酶水平、临床表现逐渐减量至停药;硫酸阿托品注射液(天津金耀药业有限公司生产)0.5 mg 静脉推注或泵入;同时给予血液灌流清除血液毒物(最初 24 h 内每 8 h 给予血液灌流 1 次,次日 24 h 内每 12 h 血液灌流 1 次,第 3 天 24 h 内给予血液灌流 1 次);并严密观察患者肝肾功能,如有肾功能衰竭及无尿等情况时需给予肾功能替代治疗(CRRT)。观察组患者在常规治疗基础上给予山莨菪碱联合碘解磷定治疗:碘解磷定用药同对照组患者,中毒 24 h 内给予盐酸消旋山莨菪碱(遂成药业股份有限公司生产)200 ~ 300 mg 静脉推注治疗,根据患者病情变化给予阿托品,24 h 以后停用阿托品,相关药物用量减半;之后当患者血清胆碱酯酶水平恢复至正常值 50% 时,给予盐酸消旋山莨菪碱 20 ~ 40 mg,最长维持 1 周治疗后停止用药。

## 1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清乳酸、胆碱酯酶测定:治疗前后应用血气分析仪(Rapidpoint 405,西门子医学诊断产品有限公司)采取半定量检测法对血乳酸(Lac)、胆碱酯酶水平进行检测。

1.4.2 血清 NF- $\kappa$ B 水平测定:治疗前、治疗 1 周后清晨抽取患者空腹肘静脉血 5 ml,按照人淋巴细胞分离液(北京索莱宝科技有限公司)说明书,通过 Ficoll 密度梯度离心法对单个核细胞进行离心分离,然后采用酶联免疫吸附法对 NF- $\kappa$ B 水平进行测定,试剂盒购于上海江莱生物科技有限公司,操作方法严格按照说明书进行。

1.4.3 内皮功能指标检测:于治疗前、治疗 1 周后清晨空腹抽取患者静脉血 5 ml,离心得血清,冰箱 -75℃ 保存待测。采用分光光度计(Alpha-1900SPlus 型,上海谱元仪器有限公司)间接比色法测量血清一氧化氮(NO),放射免疫吸附法测定血清内皮素-1(ET-1),试剂盒均购于上海晶抗生物工程有限公司,操作方法严格按照说明书执行。

1.4.4 记录不良反应:观察记录 2 组患者呼吸衰竭、肾损伤、肝损伤、肺部感染、中间综合征等。

1.5 疗效评价标准 参考《职业性急性有机磷农药

中毒标准及处理原则》中关于急性有机磷农药中毒的诊断标准<sup>[7]</sup>:①经过 1 周治疗后,临床体征症状消失,血清胆碱酯酶活力基本恢复正常者,为显效;②经过 2 周治疗后,临床体征症状消失,血清胆碱酯酶活力恢复效果较佳,为有效;③患者自动出院或者死亡;经过 2 周治疗后,临床体征症状无改善,血清胆碱酯酶活力恢复效果不佳,为无效。治疗总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.00 软件对资料进行统计学分析。正态分布计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,比较行卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组临床治疗总有效率为 96.88%,高于对照组的 81.25% (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 2 组患者疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	64	27(42.19)	25(39.06)	12(18.75)	81.25
观察组	64	44(68.75)	18(28.13)	2(3.13)	96.88
<i>U</i> / $\chi^2$ 值		<i>U</i> = 12.353		$\chi^2$ = 8.020	
<i>P</i> 值		0.002		0.005	

2.2 2 组治疗前后血清乳酸及 NF- $\kappa$ B 水平比较 与治疗前比较,治疗 1 周后 2 组患者血清乳酸及 NF- $\kappa$ B 水平明显降低,且观察组降低较对照组更为显著 (*P* < 0.01),见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血清乳酸及 NF- $\kappa$ B 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	乳酸 (mmol/L)	NF- $\kappa$ B (ng/ml)
对照组 ( <i>n</i> = 64)	治疗前	4.26 ± 2.07	9.87 ± 1.85
	治疗后	3.25 ± 1.34	7.56 ± 1.68
观察组 ( <i>n</i> = 64)	治疗前	4.29 ± 2.03	10.02 ± 1.69
	治疗后	1.37 ± 0.42	4.02 ± 1.02
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		3.277/0.001	7.395/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		11.269/0.000	24.317/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		10.710/0.000	14.409/0.000

2.3 2 组治疗各时点血清胆碱酯酶水平比较 治疗

后,2 组患者血清胆碱酯酶水平逐渐升高,且观察组患者各个时间点血清胆碱酯酶明显高于对照组 (*P* < 0.01),见表 4。

2.4 2 组治疗前后内皮功能比较 与治疗前比较,治疗 1 周后 2 组患者的血清 NO 升高,ET-1 降低,且观察组患者升高/降低幅度较对照组更为显著 (*P* < 0.01),见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后内皮功能指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	NO ( $\mu$ mol/ml)	ET-1 (ng/L)
对照组 ( <i>n</i> = 64)	治疗前	51.23 ± 5.14	75.84 ± 6.87
	治疗后	62.38 ± 5.21	66.87 ± 5.98
观察组 ( <i>n</i> = 64)	治疗前	51.33 ± 5.20	76.09 ± 7.02
	治疗后	90.62 ± 7.67	45.62 ± 4.39
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		12.188/0.000	7.879/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		33.920/0.000	29.441/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		12.546/0.000	22.916/0.000

2.5 2 组不良反应发生率比较 2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 6。

表 6 2 组患者不良反应发生率比较 [例(%)]

组别	例数	呼吸衰竭	肾损伤	肝损伤	肺部感染	中间综合征
对照组	64	11(17.19)	9(14.06)	12(18.75)	5(7.81)	5(7.81)
观察组	64	9(14.06)	7(10.94)	9(14.06)	6(9.38)	4(6.25)
$\chi^2$ 值		0.237	0.286	0.513	0.099	0.434
<i>P</i> 值		0.626	0.593	0.474	0.752	0.510

## 3 讨论

急性有机磷中毒主要是由于机体内部的乙酰胆碱酯酶与有机磷相结合,从而使乙酰胆碱酯酶的活性丧失,进而造成乙酰胆碱不能被分解,在体内大量积聚,相应的神经系统出现持续性的胆碱能冲动,引发一系列中枢神经系统、烟碱样及毒蕈碱样等先兴奋后抑制症状,严重者可致使呼吸衰竭、昏迷甚至死亡<sup>[8-9]</sup>。有机磷农药具有较大的毒性,一旦中毒,相应症状变化较快,不及时应用生理拮抗剂可造成一定程度的支气管堵塞或者痉挛,致使外周性呼吸衰竭<sup>[10]</sup>。有机磷农药中毒较为严重者,可因呼吸中枢抑制造成呼吸衰竭,严重者造成死亡<sup>[11-14]</sup>。临床抢救时需要对患者进行及时

表 4 2 组患者治疗前后血清胆碱酯酶水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

组别	例数	治疗前	6 h 后	12 h 后	24 h 后
对照组	64	462.70 ± 68.92	529.15 ± 86.74	916.53 ± 157.85	1 317.43 ± 204.65
观察组	64	468.61 ± 72.25	863.83 ± 95.91	1 382.38 ± 196.73	1 528.18 ± 167.38
<i>t</i> / <i>P</i> 值		0.418/0.338	15.760/0.000	13.061/0.000	5.637/0.000



洗胃及相关对症处理,尽快使用阿托品和碘解磷定是有机磷农药中毒抢救的关键<sup>[15-17]</sup>。NF- $\kappa$ B 是一种存在于人体各种细胞胞浆中的重要转录因子,在促炎因子、转录因子、免疫受体、生长因子、炎性介质、黏附因子及急性反应蛋白等表达过程中起着重要的作用,一定程度促进患者乙酰胆碱酯酶活化<sup>[18]</sup>。当机体循环灌注不足及组织缺氧时,糖酵解可通过对葡萄糖进行分解产生大量能量,同时产生大量乳酸,造成血清乳酸水平升高。过量乳酸蓄积会引起机体酸碱平衡紊乱,导致乳酸中毒的形成<sup>[19-20]</sup>。另外,对于急性有机磷农药中毒患者,呼吸抑制及肺水肿常常会导致低氧血症,组织缺氧可形成诸如氢过氧离子、羟自由基及超氧阴离子等自由基,一定程度加剧一系列自由基连锁反应的发生<sup>[21-22]</sup>。如不能及时将生成的自由基清除,其将与细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生氧化反应,损伤细胞膜。同时,过量自由基还可对肌浆网钙的释放和摄入产生影响,在钙超载的发生过程中也发挥较为重要的作用,对大量细胞产生损伤,严重者甚至引起细胞死亡<sup>[23]</sup>。

本研究中对照组患者治疗后血清乳酸、NF- $\kappa$ B、内皮功能一定程度改善,这主要是由于碘解磷定的脂溶性相对较低,血药浓度峰值持续时间在 3 h 左右,半衰期为 1.0 h,正常剂量难以通过大脑屏障,对中枢系统的影响相对较小,只有在大剂量使用碘解磷定时,才会有部分药物进入中枢神经系统<sup>[24]</sup>,故而本研究早期反复足量给药,保证了机体的峰值血药浓度持续时间,发挥一定疗效,与 Jariyal 等<sup>[25]</sup>研究相符合。本研究结果提示,山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者的治疗效果更佳。这可能是由于山莨菪碱属于 M 型胆碱受体阻滞剂,可对有机磷中毒引起的毒蕈碱样作用进行有效抑制,同时可兴奋呼吸中枢,对部分中枢神经系统症状有效解除,使患者清醒<sup>[26]</sup>。有机磷中毒常规阿托品治疗时,需要对患者进行短时间内多次反复静脉或者肌注给药,血药浓度难以掌握,外加阿托品本身具有一定的毒性,使用不当可加重病情<sup>[27]</sup>。而大剂量的山莨菪碱静脉输注治疗可以更有效地解除毒蕈碱样作用,对抗乙酰胆碱,减少阿托品用量<sup>[28]</sup>。另外,山莨菪碱不良反应相对较小,在少量阿托品的协同作用下,可增强机体解毒作用,增强治疗效果。

综上所述,山莨菪碱联合碘解磷定治疗急性有机磷农药中毒患者,可以有效降低其血清乳酸、NF- $\kappa$ B 水平,升高胆碱酯酶水平,改善机体内皮功能,疗效显著,具有一定的临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

## 作者贡献声明

玛依拉·阿扎提:论文撰写,整理资料,分析资料;肖克来提·霍加合买提:收集整理资料,分析数据,图表设计;高冉冉:收集整理资料,查找参考书籍及搜集参考文献;彭鹏:修改总指导

## 参考文献

- [1] 王磊,唐泽海,陈奎,等.急性有机磷农药中毒氯解磷定用量的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2017,26(8):924-928. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.019.
- [2] 韩学毅,李敏雄,区彩琼,等.血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗对急性有机磷农药中毒患者的心肌保护作用[J].南昌大学学报:医学版,2017,57(1):46-49. DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2017.01.012.
- [3] Kuznetsov SV, Goncharov NV. The rat (*rattus norvegicus*) as a model object for acute organophosphate poisoning 3 cardiorespiratory indices[J]. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology, 2019, 55(3):239-243. DOI:10.1134/S0022093019030104.
- [4] Benjamin R, David T, Iyadurai R, et al. Suicidal nonorganophosphate poisoning in a tertiary hospital in South India: Nature, prevalence, risk factors[J]. Indian Journal of Psychological Medicine, 2018, 40(1):47-51. DOI:10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_223\_17.
- [5] Ravikanth R. Role of magnetic resonance imaging in diagnosing neurological complications in intermediate syndrome of organophosphate poisoning[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine, 2017, 21(2):105-112. DOI:10.4103/ijccm.IJCCM\_357\_16.
- [6] GB 7794-1987, 职业性急性有机磷农药中毒诊断标准及处理原则[S].
- [7] 魏武,李春风.急诊医学[M].北京:人民军医出版社,2009.
- [8] Narayan R, Abdulla MC, Alungal J. Transient distal renal tubular acidosis in organophosphate poisoning[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine, 2017, 21(3):170-171. DOI:10.1007/s00467-017-3638-z.
- [9] Krishnan JKS, Figueiredo TH, Moffett JR, et al. Brief isoflurane administration as a post-exposure treatment for organophosphate poisoning[J]. Neurotoxicology, 2017, 63(8):84-89. DOI:10.1016/j.neuro.2017.09.009.
- [10] Kumar S, Agrawal S, Raisinghani N, et al. Leukocyte count: A reliable marker for the severity of organophosphate intoxication[J]. Journal of Laboratory Physicians, 2018, 10(2):185-188. DOI:10.4103/JLP.JLP\_100\_17.
- [11] Adinew GM, Asrie AB, Birru EM. Pattern of acute organophosphorus poisoning at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1):149-159. DOI:10.1186/s13104-017-2464-5.
- [12] 谢胜祥,曾凡杰,孙振锐,等.奋乃静片联合血液净化治疗急性有机磷农药中毒患者的临床效果及对精神障碍发生率的影响[J].中国医药,2018,13(5):755-758. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.05.031.
- [13] 王尚静,陈延周.解磷定联用血液灌流治疗急性有机磷中毒的效果与安全性观察[J].中国现代医生,2019,57(16):96-98.
- [14] 许友对,王文泽,林文灿,等.血液透析联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒的临床效果[J].中国当代医药,2019,26(4):32-

- 34,38. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2019.04.010.
- [15] Sánchez MBS, Valdivieso AMH, Villanueva MAM, et al. Potential clinical application of surface electromyography as indicator of neuromuscular recovery during weaning tests after organophosphate poisoning [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017, 29(2):253-258. DOI:10.5935/0103-507X.20170035.
- [16] 杜美姣,周云霞,陈英秀. 急性有机磷农药中毒合并呼吸功能衰竭的急诊抢救分析及对患者肺功能的影响[J]. *中国医药科学*, 2020,10(5):284-286. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2020.05.082.
- [17] 黄芝芹,谢勇,赵丽. 血液灌流联合盐酸戊二奎醚注射液治疗急性有机磷中毒的临床效果[J]. *中国医药科学*, 2019,9(15):236-240. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2019.15.068.
- [18] 崔艳,曹小平. 有机磷农药中毒致 Sprague-Dawley 大鼠急性肺损伤的实验研究[J]. *华西医学*, 2014,5(6):1025-1028. DOI:10.7507/1002-0179.20140313.
- [19] 耿兴二,王渊. 长托宁联合预防性气管插管治疗重度有机磷农药中毒的疗效观察[J]. *安徽医学*, 2017,38(3):327-329. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2017.03.019.
- [20] 郭碧波. 内科联合急诊床边血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒致呼吸衰竭的疗效分析[J]. *中国现代医生*, 2018,56(18):88-90.
- [21] Mundhe SA, Birajdar SV, Chavan SS, et al. Imidacloprid poisoning: An emerging cause of potentially fatal poisoning[J]. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2017,21(11):786-793. DOI:10.4103/ijccm.IJCCM\_152\_17.
- [22] 李军尧,刘利波,李力军. 急性有机磷农药中毒患者外周血 C 反应蛋白 IL-18 水平与肝损伤的相关性[J]. *安徽医学*, 2017,38(8):1008-1011. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2017.08.015.
- [23] Sahu C, Das AK. Solvolysis of organophosphorus pesticide parathion with simple and  $\alpha$  nucleophiles: A theoretical study[J]. *Journal of Chemical Sciences*, 2017,129(8):25-33. DOI:10.1007/s12039-017-1322-2.
- [24] da Costa LFNP, Amaral CPSF, Barbirato DDS, et al. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A Meta analysis[J]. *Journal of the American Dental Association*, 2017,148(5):308-318. DOI:10.1016/j.adaj.2017.01.021.
- [25] Jariyal M, Jindal V, Mandal K, et al. Bioremediation of organophosphorus pesticide phorate in soil by microbial consortia[J]. *Ecotoxicology & Environmental Safety*, 2018,159(6):310-316. DOI:10.1016/j.ecoenv.2018.04.063.
- [26] Wen D, Xu J, Liu Y, et al. The effect of without using anisodamine during CT enterography on image quality, diagnostic performance and latent side effects[J]. *Clin Imaging*, 2017,48(5):106-112. DOI:10.1016/j.clinimag.2017.09.010.
- [27] 应德琴. 山莨菪碱维持阿托品化治疗急性有机磷农药中毒 166 例分析[J]. *重庆医学*, 2011,40(29):2984-2986. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.029.
- [28] Ravikanth R. Effective radiological imaging for the good of patients: Weighing benefits and risks[J]. *World Journal of Nuclear Medicine*, 2017,16(2):85-87. DOI:10.4103/wjnm.WJNM\_105\_16.

(收稿日期:2020-04-09)

(上接 1105 页)

- [12] 钟娇霞,颜海峰,霍开明,等. 丙种球蛋白联合雷公藤多苷治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的效果及对尿蛋白、尿红细胞的影响[J]. *疑难病杂志*, 2020,19(1):66-70. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.01.016.
- [13] 曾娟萍,卢金海,袁锦权. PCT 和 CRP 在小儿早期病毒性细菌性呼吸道感染鉴别诊断中的应用研究[J]. *医学临床研究*, 2016,33(7):1387-1389. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2016.07.047.
- [14] Mao ZR, Zhang SL, Feng B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6 -174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis [J]. *Biomarkers*, 2017,22(2):106-112. DOI:10.1080/1354750X.2016.1210677.
- [15] 马永德,刘慧萍. 兰州地区 334 例新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国医药*, 2018,13(7):1043-1047. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.07.021.
- [16] 朱琼,陈小利,叶华. 降钙素原和 C 反应蛋白在新生儿肺炎诊治中的应用价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016,31(5):133-134. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.040.
- [17] 贾凯. 血清 IL-6 与 PCT 在新生儿肺炎早期诊断中的检测意义[J]. *中国医药导刊*, 2017,19(6):95-96. DOI:10.3969/j.issn.1009-0959.2017.06.047.
- [18] 翁海美,许花芬,蔡冬,等. 新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1 水平与炎性因子、免疫球蛋白的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2019,18(4):353-357. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.007.
- [19] Gupta P, Dewan P, Shah D, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: A randomized double-blind placebo controlled trial[J]. *Indian Pediatrics*, 2016,53(11):967-976. DOI:10.1007/s13312-016-0970-5.
- [20] 任玉梅,李晓冰,候江红,等. 免疫球蛋白佐治婴幼儿肺炎的效果及对患儿免疫功能水平的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2017,33(6):914-918. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2017.06.022.
- [21] 陈艳黎,郑艳玲,徐青年,等. 人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017,25(1):4-7,13. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.002.
- [22] Liuba N, Svetlana S. Immunoglobulin levels of IgA, IgM, IgG in children with bronhopulmonary diseases caused by Mycoplasma pneumonia and Mycoplasma hominis infection [J]. *Allergy*, 2016,71(102):424.
- [23] Yu D, Zhang G, Gao L, et al. High ratio of measles-specific IgG/IgM associated with nodular pneumonia in vaccinated individuals [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2018,76(28):38-44. DOI:10.1016/j.ijid.2018.08.015.

(收稿日期:2020-06-17)

# 血小板分布宽度在急性肺栓塞诊断及危险分层中的价值

韩铭欣, 潘萌萌, 宋维, 陈云秋, 柳文娟, 王新琢, 张爽, 焦光宇

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170068); 辽宁省科学技术基金(2015020521); 辽宁省重点研发计划指导计划项目(2017225009)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 焦光宇, E-mail: jiaogy@sj-hospital.org

**【摘要】目的** 分析血小板分布宽度(PDW)在急性肺栓塞(APE)患者诊断及危险分层中的预测价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月—2018 年 4 月中国医科大学附属盛京医院呼吸与危重症医学科收治的 APE 患者(APE 组) 63 例临床资料,按病情进一步分为低危亚组(33 例)及中危亚组(30 例),选取同时期健康体检者 60 例作为对照组。比较研究对象临床资料,分析 PDW 水平与 APE 分层相关性,及其在 APE 诊断与危险分层的应用价值。**结果** APE 组 PDW 高于对照组( $Z=2.113, P=0.035$ );低危亚组 PDW 低于中危亚组( $Z=2.119, P=0.034$ ),右室舒张末期内径、右室内径/左室内径、肺动脉内径均小于中危亚组( $t/P=5.083/<0.001, 5.022/<0.001, 3.167/0.002$ );肺栓塞患者 PDW 与 APE 危险分层呈正相关( $r=0.231, P=0.035$ );PDW 诊断 APE 的曲线下面积(AUC)为 0.612,最佳临界值为 16.80%;应用于危险分层预测的 AUC 为 0.656,最佳临界值为 16.90%。**结论** 血小板分布宽度在急性肺栓塞患者中升高,且与急性肺栓塞危险分层相关,中危患者高于低危患者,对急性肺栓塞诊断及危险分层具有一定应用价值。

**【关键词】** 血小板分布宽度;肺栓塞,急性;危险分层;诊断

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.007

**The value of PDW in the diagnosis and risk stratification of acute pulmonary embolism** Han Mingxin, Pan Mengmeng, Song Wei, Chen Yunqiu, Liu Wenjuan Wang Xinzhuo, Zhang Shuang, Jiao Guangyu. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Jiao Guangyu, E-mail: jiaogy@sjhospital.org

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81170068); Liaoning Science and Technology Fund (2015020521); Key Research and Development Plan Guiding Project of Liaoning Province (2017225009).

**【Abstract】 Objective** To analyze the predictive value of platelet distribution width (PDW) in the diagnosis and risk stratification of patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 63 patients in the APE group admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shengjing Hospital, China Medical University from January 2017 to April 2018, was further divided into low-risk subgroups (33 cases) and middle-risk subgroups according to their condition. In the critical subgroup (30 cases), 60 cases of healthy physical examination patients at the same period were selected as the control group. Compare the clinical data of the study subjects, analyze the correlation between PDW level and APE stratification, and its application value in APE diagnosis and risk stratification. **Results** The PDW of the APE group was higher than that of the control group ( $Z=2.113, P=0.035$ ); the PDW of the low-risk subgroup was lower than that of the middle-risk subgroup ( $Z=2.119, P=0.034$ ), the end-diastolic diameter of the right ventricle, the right ventricular diameter/left ventricle The inner diameter and the inner diameter of the pulmonary artery were smaller than those in the middle-risk subgroup ( $t/P=5.083/<0.001, 5.022/<0.001, 3.167/0.002$ ); PDW in patients with pulmonary embolism was positively correlated with APE risk stratification ( $r=0.231, P=0.035$ ) The area under the curve (AUC) for PDW diagnosis of APE is 0.612, and the best cut-off value is 16.80%; the AUC used for risk stratification prediction is 0.656, and the best cut-off value is 16.90%. **Conclusion** Platelet distribution width increases in patients with acute pulmonary embolism, and is related to the risk stratification of acute pulmonary embolism. The intermediate-risk patients are higher than the low-risk patients, which has certain application value for the diagnosis and risk stratification of acute pulmonary embolism.

**【Key words】** Platelet distribution width; Pulmonary embolism, acute; Risk stratification

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)多为深静脉血栓形成的结果,而血小板参与凝块缩回、血管收缩和修复、炎性反应等病理生理过程,在血栓形成中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。研究表明肺栓塞患者存在血小板活化增加,且活化水平与肺栓塞严重程度显著相关<sup>[3-4]</sup>。血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)是全血细胞分析中反映血小板体积变异程度的一个定量指标,可作为一种经济实用的指标评估凝血相关疾病中的血小板活化水平<sup>[5]</sup>。现分析血小板分布宽度在急性肺栓塞患者诊断和低中危分层中的预测价值,为临床提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2017 年 1 月—2018 年 4 月中国医科大学附属盛京医院呼吸与危重症医学科收治确诊的急性肺栓塞患者(APE 组)63 例临床资料,其中男 29 例,女 34 例,年龄(62.95 ± 14.96)岁;深静脉血栓形成中位病程 10.0(4.5, 14.5)d;诱发因素:蛋白 C/S 缺乏 3 例,抗磷脂综合征 4 例,炎性肠病 2 例,嗜酸性粒细胞增多症 2 例,手术 14 例,创伤 15 例,急性心力衰竭、呼吸衰竭、重症感染 21 例,长途乘机、乘车 2 例;临床表现:呼吸困难及气促 38 例,胸痛 17 例,晕厥 2 例,烦躁、惊恐、濒死感 5 例,咳嗽 7 例,咯血 2 例,心悸 4 例,低血压 3 例;基础疾病:高血压 9 例,糖尿病 6 例。参考“肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018)”<sup>[6]</sup>,并根据血流动力学、超声心动图及心肌损伤标志物结果,将 APE 组患者进一步分为低危亚组(33 例)及中危亚组(30 例)。选取同时期于医院健康体检者 60 例作为对照组,男 22 例,女 38 例,年龄(63.10 ± 14.85)岁;基础疾病:高血压 7 例,糖尿病 5 例。2 组性别、年龄、基础疾病等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会通过,研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)诊断标准:符合“肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018)”<sup>[6]</sup>。(2)排除标准:①年龄 < 18 岁;②处于妊娠或围产期;③既往肺栓塞病史;④合并肝肾功能不全、慢性心肺疾病、恶性肿瘤等;⑤缺乏完整临床资料者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料搜集:收集受试者性别、年龄、病程、诱发疾病、临床症状、低中危分层及基础疾病等资料。

1.3.2 PDW 及 PLT 水平检测:患者入院 24 h 内、对照组体检当日于肘部抽取外周静脉血 5 ml,采用美国贝克曼公司 DxH800 型自动化血液计数器测定 PDW 及 PLT 水平。PDW 正常参考范围为 11.5% ~ 16.5%,PLT 正常参考范围为(135 ~ 350) × 10<sup>9</sup>/L。

1.3.3 心功能超声检查:采用飞利浦超声诊断仪,于胸骨旁大动脉短轴测量肺动脉内径,于胸骨旁左侧位左心室长轴切面过乳头肌与腱索连接点水平测量左室及右室舒张末期内径(LVEDD 及 RVEDD),计算右室内径/左室内径比值(RVEDD/LVEDD)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 及 Graphpad Prism 8.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M(Q1, Q3)]表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Spearman 检验分析 PDW 与其他指标的相关性;通过受试者工作特征曲线(ROC)分析 PDW 在 APE 诊断及危险分层中的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 APE 组与对照组 PLT、PDW 水平比较 2 组血小板水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),APE 组 PDW 高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组受试者 PLT、PDW 水平比较 [M(Q1, Q3)]

组别	例数	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	PDW(%)
对照组	60	213.00(164.00, 269.00)	16.50(16.28, 16.80)
APE 组	63	188.00(159.00, 252.50)	16.70(16.40, 17.15)
Z 值		1.247	2.113
P 值		0.212	0.035

2.2 低危亚组与中危亚组临床资料比较 2 亚组血小板水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),低危亚组 PDW、RVEDD、RVEDD/LVEDD 及肺动脉内径均小于中危亚组( $P$  均 < 0.05),见表 2。

表 2 低危亚组与中危亚组临床资料比较

组别	例数	PLT[M(Q1, Q3), ×10 <sup>9</sup> /L]	PDW[M(Q1, Q3), %]	RVEDD( $\bar{x} \pm s$ , mm)	RVEDD/LVEDD( $\bar{x} \pm s$ )	肺动脉内径( $\bar{x} \pm s$ , mm)
低危亚组	33	216.50(171.50, 249.75)	16.60(16.33, 16.90)	19.40 ± 2.21	0.41 ± 0.05	21.93 ± 2.08
中危亚组	30	169.00(136.00, 256.50)	17.05(16.48, 17.50)	24.25 ± 4.70	0.58 ± 0.18	24.96 ± 4.78
Z/t 值		1.909	2.119	5.083	5.022	3.167
P 值		0.056	0.034	0.000	0.000	0.002

2.3 PDW 与临床资料相关性分析 PDW 与 APE 危险分层呈正相关 ( $r/P = 0.231/0.035$ ), 与 RVEDD、RVEDD/LVEDD 及肺动脉内径不相关 ( $r/P = 0.179/0.089, 0.199/0.069, 0.151/0.129$ )。

2.4 PDW 对 APE 诊断及低中危分层的预测价值 对 PDW 预测急性肺栓塞诊断及低中危分层绘制 ROC 曲线并分析, PDW 诊断 APE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.612 (95% CI 0.511 ~ 0.712), PDW 预测 APE 低中危分层的 AUC 为 0.656 (95% CI 0.525 ~ 0.772), 见表 3、图 1。

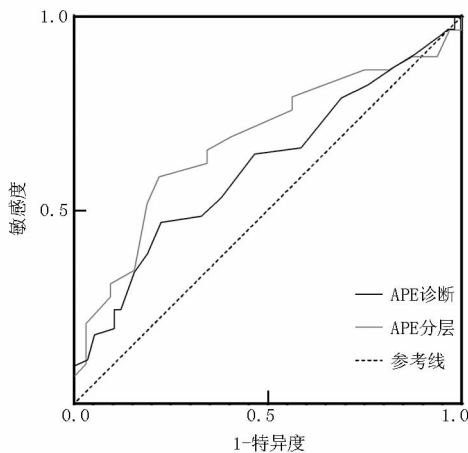


图 1 PDW 对 APE 诊断及低中危分层的 ROC 曲线

### 3 讨论

APE 是临床上第三常见的心血管疾病, 未及时诊疗的 APE 患者病死率高达 30%, 而经诊疗的 APE 患者病死率可降至 8%<sup>[7]</sup>。同时 APE 幸存者病情严重程度及预后情况各异, 18% 的患者可能继发心功能不全, 影响生存质量及生命安全, 而轻症肺栓塞患者可考虑居家治疗或缩短住院时间达到治疗效果<sup>[8-10]</sup>。因此, 对 APE 尽早进行诊断识别及分层 (尤其是低中危患者) 有利于改善预后并降低经济负担。

多项研究提示肺栓塞患者存在血小板活化<sup>[3,4]</sup>。经典理论认为当血管壁损伤时, 将暴露出胶原、凝血酶及其他血小板诱导剂, 促使血小板形态变化并在内皮细胞上黏附伸展, 与纤维蛋白原连接后聚集血小板, 进一步释放活性物质, 使血管壁平滑肌收缩并诱导痉挛,

达到血小板活化。活化后的血小板结合纤维蛋白原进一步引起血小板聚集的瀑布式反应, 与凝血酶等共同诱导血栓形成<sup>[11]</sup>。近年来研究发现, 血小板以血小板细胞内相关蛋白为媒介, 影响邻近的血细胞 (中性粒细胞为主), 促进组织因子及凝血酶等通路, 并通过血小板多种自身表面受体与血液中的细胞相互作用, 如血小板雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 增大血小板体积并促进血小板激活<sup>[12]</sup>; 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 低表达可诱发血小板聚集, 并促进中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成, 诱导血栓发展<sup>[13]</sup>。

PDW 是全血细胞分析中反映血小板体积变异程度的定量指标, 在与血小板活化有关的疾病中均升高, 在急性肺栓塞患者中的改变及临床意义引起了关注。目前研究普遍认为, 血小板的体积反映了血小板功能, PDW 升高提示血小板大小不等程度增加, 意味着更加活跃的代谢和更高的酶反应性, 能够更快地聚集并释放出大量的血管活性和血栓形成因子、表达大量黏附分子, 也意味着具有更高的血栓形成潜力, 并与微血管阻力有关<sup>[5,14-15]</sup>。同时有学者提出与传统的血小板活化标志物平均血小板体积相比, PDW 在血小板肿胀过程中不会增加, 是更稳定和更特异的活化标志物<sup>[16]</sup>。

本研究发现 APE 患者存在 PDW 升高, 可能由于血栓形成过程及凝血-纤溶机制导致血小板大量消耗破坏, 代偿性增加释放体积更大的新生血小板, 且消耗速率超过骨髓巨核细胞的代偿能力, 血小板数量显著降低, 导致血液中血小板大小悬殊<sup>[17-18]</sup>; 同时相关研究发现, 梗死后炎症反应相关的炎症细胞因子 (如白介素-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等) 将刺激血小板新生, 而缺氧状态诱导肺血管内皮细胞分泌血小板活化因子, 以及内皮损伤引起的儿茶酚胺分泌增加, 将进一步增强血小板黏附和聚集力, 导致 PDW 升高<sup>[15,19-20]</sup>。有关特发性肺动脉高压患者的研究表明, PDW 与右心室收缩压、平均肺动脉压和肺血管阻力呈正相关, 且血小板活化水平与急性心功能不全显著相关, 出现右心功能不全的 APE 患者血小板体积变大, 可能是中危患者 PDW 高于低危患者的原因<sup>[21-22]</sup>。同时本研究发现 PDW 用于 APE 诊断及中低危分层具有一定参考价值, 但诊断效能较低, 有待进一步研究。

表 3 PDW 对 APE 诊断及低中危分层的预测价值

项目	AUC	Cut-off 值	P 值	95% 置信区间	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值	阴性预测值
APE 诊断	0.612	16.80%	0.035	0.511 ~ 0.712	46.8	77.6	0.244	69.0	57.7
APE 危险分层	0.656	16.90%	0.031	0.525 ~ 0.772	56.7	78.1	0.348	70.8	65.8

本研究存在一些局限性。首先,本研究为回顾性研究,因此只能研究住院期间化验结果;其次,入选患者为确诊后收治入院的急性肺栓塞患者,存在存活偏倚,且无高危患者,未进行更多危险分层的研究,期待更多大样本和前瞻性研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

韩铭欣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;潘萌萌、宋维:实施研究过程,分析试验数据;陈云秋、柳文娟:实施研究过程,进行统计学分析;王新琢、张爽:资料搜集整理;焦光宇:提出研究思路,论文修改及审核

**参考文献**

- [1] Kunapuli SP, Tsygankov AY, Kilpatrick LE, et al. The role of P2Y12 receptor and activated platelets during inflammation [J]. *Current Drug Targets*, 2014, 15 (7): 720-728. DOI: 10.2174/1389450115666140519162133.
- [2] 周向慧,程志鹏,胡豫.血小板 GP I b-IX-V 受体介导的机制研究及其在血栓性疾病中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (6): 532-536. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.017.
- [3] Rezaia S, Puskarich MA, Petrusca DN, et al. Platelet hyperactivation, apoptosis and hypercoagulability in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Thromb Res*, 2017, 155: 106-115. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.009.
- [4] 秦艳茹,张春芳.急性肺栓塞患者血小板动态变化与预后的相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21 (7): 1264-1267, 1278. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.07.030.
- [5] Citirik M. Central retinal vein occlusion associated with platelet activation [J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2019, 11: 1-5. DOI: 10.1177/2515841419864844.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [7] Belohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism [J]. *Experimental and Clinical Cardiology*, 2013, 18 (2): 129-138. DOI: 10.5761/ates.nm.12.01918.
- [8] Sista AK, Miller LE, Kahn SR, et al. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis [J]. *Vascular Medicine*, 2017, 22 (1): 37-43. DOI: 10.1177/1358863X16670250.
- [9] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

- [10] Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism [J]. *Internal & Emergency Medicine*, 2016, 11 (1): 11-18. DOI: 10.1007/s11739-015-1388-0.
- [11] 冯霞,姜明敏.慢性阻塞性肺疾病抗血小板治疗的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2018, 11 (2): 114-116. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2018.02.029.
- [12] Yang J, Zhou X, Fan X, et al. mTORC1 promotes aging-related venous thrombosis in mice via elevation of platelet volume and activation [J]. *Blood*, 2016, 128 (5): 615-624. DOI: 10.1182/blood-2015-10-672964.
- [13] Stark K, Philippi V, Stockhausen S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 128 (20): 2435-2449. DOI: 10.1182/blood-2016-04-710632.
- [14] Huang J, Chen Y, Cai Z, et al. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33 (6): 760-763. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.02.043.
- [15] Gunay E, Sarinc Ulasli S, Kacar E, et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism [J]. *The Clinical Respiratory Journal*, 2013, 8 (1): 33-40. DOI: 10.1111/crj.12031.
- [16] Archontogeorgis K, Voulgaris A, Papanas N, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and concurrent chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24 (8): 1216-1222. DOI: 10.1177/1076029618788178.
- [17] Cil H, Yavuz C, Islamoglu Y, et al. Platelet count and mean platelet volume in patients with in-hospital deep venous thrombosis [J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2012, 18 (6): 650-653. DOI: 10.1177/1076029611435838.
- [18] 张志忠,肖红丽,王国兴,等.平均血小板体积联合红细胞分布宽度在急诊深静脉血栓诊断预测评估中的意义[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20 (5): 652-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.05.004.
- [19] 张庆富.血小板流变行为在损伤修复过程中的作用[J]. *中华损伤与修复杂志:电子版*, 2017, 12 (1): 1-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2017.01.001.
- [20] Ihsan A, Mesudiye B, Nihal O, et al. Association between high platelet indices and proteinuria in patients with hypertension [J]. *Annals of Laboratory Medicine*, 2015, 35 (6): 630-634. DOI: 10.3343/alm.2015.35.6.630.
- [21] Zheng YG, Yang T, Xiong CM, et al. Platelet distribution width and mean platelet volume in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart, Lung and Circulation*, 2015, 24 (6): 566-572. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.11.025.
- [22] 曹舸,余惠,范景秀,等.急性心肌梗死患者体内 miR-208 表达与心肌损伤、血小板活化的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.006.

(收稿日期:2020-03-06)

# 肝细胞生长因子及 RECK 在胃癌组织中的表达及临床意义

孟宁,周谦,赵静,刘晟楠,曹云丽

基金项目: 石家庄市科技计划项目(181200963)

作者单位: 050011 石家庄市人民医院普外科一病区(孟宁、周谦、曹云丽), 病理科(赵静), 核医学科(刘晟楠)

通信作者: 孟宁, E-mail: mengning99@126.com

**【摘要】目的** 观察肝细胞生长因子(HGF)及Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(RECK)在胃癌组织中表达情况及其在胃癌发生发展中的作用。**方法** 收集2013年5月—2016年11月石家庄市人民医院普外科确诊胃癌患者60例手术标本,采用免疫组化方法检测手术切除的胃癌组织及相应的癌旁正常组织中HGF及RECK的表达情况,分析两者的表达与临床病理参数的关系及其在胃癌组织中表达的相关性,探讨其与患者预后的关系。**结果** 胃癌组织中HGF阳性表达显著高于癌旁正常组织(80.0% vs. 56.7%,  $\chi^2 = 7.548, P < 0.01$ );胃癌组织中RECK阳性表达显著低于癌旁正常组织(58.3% vs. 91.7%,  $\chi^2 = 17.778, P < 0.01$ );胃癌组织中HGF阳性表达与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移显著相关( $P < 0.05$ ),而与患者性别、年龄、肿瘤直径及T分期无关( $P > 0.05$ )。胃癌组织中RECK阳性表达与T分期、TNM分期及淋巴结转移显著相关( $P < 0.05$ ),而与患者性别、年龄、肿瘤直径及肿瘤分化程度无关( $P > 0.05$ )。HGF阳性亚组术后3年无瘤生存率低于HGF阴性亚组( $\chi^2 = 5.889, P < 0.05$ )。在胃癌组织中HGF与RECK阳性表达呈负相关( $r = -0.423, P < 0.05$ )。**结论** 胃癌组织中HGF阳性表达水平较高而RECK的表达水平较低,HGF阳性表达的患者预后多不佳,HGF及RECK可能参与了胃癌的侵袭和转移过程。

**【关键词】** 胃癌;肝细胞生长因子;Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白;免疫组织化学

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.008

**The expression and clinical significance of hepatocyte growth factor and RECK in gastric cancer** Meng Ning, Zhou Qian, Zhao Jing, Liu Shengnan, Cao Yunli. Department of General Surgery, Shijiazhuang General Hospital, Shijiazhuang Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Meng Ning, E-mail: mengning99@126.com

Funding program: Shijiazhuang Science and Technology Plan Project (181200963)

**【Abstract】 Objective** To observe the expression of hepatocyte growth factor (HGF) and Kazal motif cysteine-rich reverse inducer protein (RECK) in gastric cancer tissues and their role in the development of gastric cancer. **Methods** Collected 60 surgical specimens of gastric cancer patients diagnosed in General Surgery Department of Shijiazhuang City People's Hospital from May 2013 to November 2016. Immunohistochemistry was used to detect the expression of HGF and RECK in the surgically resected gastric cancer tissue and the corresponding normal tissues adjacent to the cancer. Analyze the relationship between their expressions and clinicopathological parameters and their correlation in gastric cancer tissues, and explore their relationship with the prognosis of patients. **Result** The positive expression of HGF in gastric cancer tissue was significantly higher than that in normal tissue adjacent to cancer (80.0% vs. 56.7%,  $\chi^2 = 7.548, P < 0.01$ ); the positive expression of RECK in gastric cancer tissue was significantly lower than that in normal tissue adjacent to cancer ( $\chi^2 = 17.778, P < 0.01$ ); The positive expression of HGF in gastric cancer tissue was significantly related to the degree of tumor differentiation, TNM stage and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), but not to the patient's gender, age, tumor diameter and T stage ( $P > 0.05$ ). The positive expression of RECK in gastric cancer tissue was significantly correlated with T stage, TNM stage and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), but was not related to the patient's gender, age, tumor diameter and tumor differentiation ( $P > 0.05$ ). The 3-year tumor-free survival rate of the HGF-positive subgroup was lower than that of the HGF-negative group ( $\chi^2 = 5.889, P < 0.05$ ). There was a negative correlation between the positive expression of HGF and RECK in gastric cancer tissues ( $r = -0.423, P < 0.05$ ). **Conclusion** The positive expression level of HGF in gastric cancer tissues is higher while

the expression level of RECK is lower. Patients with positive expression of HGF have poor prognosis. HGF and RECK may be involved in the invasion and metastasis of gastric cancer.

**【Key words】** Gastric cancer; Hepatocyte growth factor; Reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs; Immunohistochemistry

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,位居全球恶性肿瘤死亡的第二位<sup>[1]</sup>。由于胃癌发病具有隐匿性,早期症状不典型,一经发现多处于中晚期,治疗手段有限,远期预后较差。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种重要的抗纤维化因子,通过自主分泌和旁分泌作用于血管内皮细胞,从而发挥促分裂、趋化及血管构造的作用,广泛参与肿瘤的发展和转移<sup>[2]</sup>。Kazal 基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs, RECK)是近年来新发现基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的抑制剂,可在转录后水平抑制多种 MMPs 的活性,并进而抑制肿瘤血管生成,从而阻断肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[3]</sup>。本试验采用免疫组化方法检测胃癌组织及相应癌旁正常组织中 HGF 及 RECK 的表达,分析其与胃癌临床病理参数之间的关系,并分析两者在胃癌组织中表达的相关性,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 5 月—2016 年 11 月石家庄市人民医院普外科确诊胃癌患者 60 例手术标本,分别取其胃癌组织及相应的癌旁正常组织。纳入标准:手术病理诊断明确,临床病理资料完整,术前未行放疗及其他抗肿瘤治疗,未合并其他恶性肿瘤或胃癌复发后再次手术者。其中男 50 例,女 10 例。年龄 47~80 岁,中位年龄 65.5 岁。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标与方法 (1)胃癌组织及癌旁正常组织 HGF 及 RECK 的表达检测: HGF 及 RECK 兔抗人单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司,兔 SP 免疫组化检测试剂盒、DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组化采用 S-P 三步法检测胃癌组织及相应的癌旁正常组织 HGF 及 RECK。免疫组化

分析结果采用半定量评分系统,由 2 位病理医师分别双盲阅片:HGF 及 RECK 阳性均定位于细胞质。在切片及染色均匀的区域,选取 5 个高倍镜视野( $\times 100$ ),按染色细胞数的百分率及细胞着色强度作为判断标准。①细胞着色程度判定(染色深浅需与背景着色相对比):0 分(不着色),1 分(淡黄色),2 分(棕黄色),3 分(棕褐色);②阳性细胞所占的百分比判定:0 分(无阳性细胞表达),1 分(阳性细胞 $\leq 10\%$ ),2 分(阳性细胞 11%~50%),3 分(阳性细胞 51%~75%),4 分(阳性细胞 $> 75\%$ )。根据 2 项评分之积, $\leq 3$  分为阴性表达, $> 3$  分为阳性表达。(2)收集胃癌患者临床病理资料。

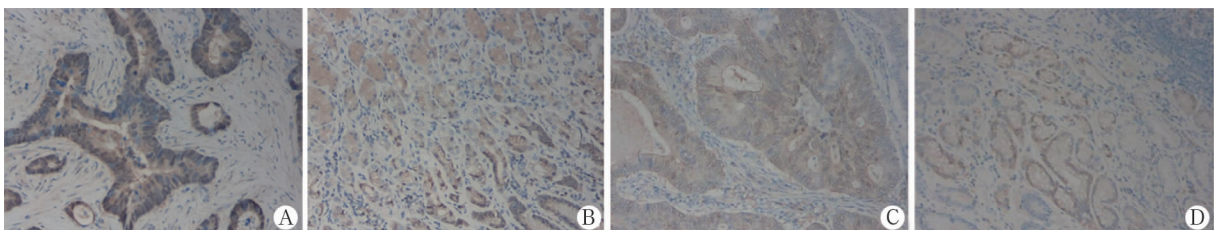
1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料用频数或率(%)表示,采用 $\chi^2$  检验;胃癌 HGF 和 RECK 表达之间的相关性采用 Spearman 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁正常组织中 HGF 及 RECK 的表达比较 胃癌组织及癌旁正常组织中 HGF 阳性表达率分别为 80.0% (48/60) 和 56.7% (34/60),差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。胃癌组织及癌旁正常组织中 RECK 阳性表达率分别为 58.3% (35/60) 和 91.7% (55/60),差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。HGF 和 RECK 在胃癌及癌旁正常组织中的表达见图 1。

表 1 胃癌及癌旁正常组织中 HGF 和 RECK 的表达比较 [例(%)]

组别	n	HGF		RECK	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁正常组织	60	34(56.7)	26(43.3)	55(91.7)	5(8.3)
胃癌组织	60	48(80.0)	12(20.0)	35(58.3)	25(41.7)
$\chi^2$ 值		7.548		17.778	
P 值		0.006		0.000	



注:A.胃癌组织 HGF 表达;B. 癌旁正常组织 HGF 表达;C.胃癌组织 RECK 表达;D. 癌旁正常组织 RECK 表达

图 1 胃癌及癌旁正常组织中 HGF 和 RECK 的表达(SP 染色, $\times 100$ )



2.2 HGF、RECK 阳性表达与胃癌患者临床病理参数之间的关系 60 例胃癌组织中,HGF 和 RECK 均主要定位于肿瘤细胞的细胞质。HGF 阳性表达与肿瘤分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),而与患者性别、年龄、肿瘤直径、T 分期无关( $P > 0.05$ )。RECK 阳性表达与 T 分期、TNM 分期、淋巴结转移相关( $P < 0.05$ )。而与患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤分化程度无关( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3 胃癌组织中 HGF 及 RECK 表达之间的相关性 采用 Spearman 相关性分析得出,胃癌组织中 HGF 与 RECK 阳性表达呈负相关( $r = -0.423, P < 0.05$ )。

2.4 胃癌组织中 HGF 及 RECK 阳性表达与预后的关系 根据术后病理 HGF 及 RECK 的表达情况,将患者分为 HGF 阳性亚组( $n = 48$ )和 HGF 阴性亚组( $n = 12$ ),RECK 阳性亚组( $n = 35$ )和 RECK 阴性亚组( $n = 25$ )。HGF 阳性亚组术后 1 年无瘤生存率与 HGF 阴性亚组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),术后 3 年无瘤生存率低于 HGF 阴性亚组( $P < 0.05$ )。RECK 阳性亚组术后 1 年无瘤生存率与 RECK 阴性亚组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),术后 3 年无瘤生存率与 RECK 阴性亚组比较虽有一定的生存优势,但差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

### 3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,因早期无典型临床症状,发现时大多已发生局部浸润甚至远处转移,从而失去了最佳的手术机会,远期预后较差。HGF 最初仅被认为是肝细胞增殖的丝裂原之一,后来发现其在肿瘤发生发展中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。HGF 主要

表 3 不同 HGF 及 RECK 表达情况患者术后 1 年、3 年无瘤生存率比较 [例(%)]

组别	例数	1 年无瘤生存率	3 年无瘤生存率
HGF 阳性亚组	48	40(83.3)	22(58.3)
HGF 阴性亚组	12	12(100.0)	10(83.3)
RECK 阳性亚组	35	33(94.3)	20(57.1)
RECK 阴性亚组	25	21(84.0)	8(32.0)
$\chi^2/P$ HGF 组内值		3.867/0.338	5.889/0.025
$\chi^2/P$ RECK 组内值		1.694/0.223	3.704/0.054

由间质细胞产生,通过自主分泌和旁分泌作用于血管内皮细胞,从而发挥促分裂、趋化及血管构造的作用。HGF 与其受体 c-Met 结合后,可以激活血管内皮细胞的增殖,减弱细胞之间的黏附作用,增强细胞运动和迁移,参与肿瘤新生血管的生成,并促进肿瘤的远处转移<sup>[5]</sup>。近年来研究表明,HGF、c-Met 的过度表达,HGF/c-Met 信号通路的激活可能在胃炎到胃癌的发生发展过程中起重要作用,可能成为胃癌的潜在治疗靶点<sup>[6-8]</sup>。本研究发现,HGF 在胃癌组织中的表达显著高于癌旁正常组织,提示 HGF 可能参与了胃癌的发生及演变过程。在胃癌组织中 HGF 在低分化组的表达明显高于高一中分化组,在 TNM III + IV 期组中明显高于 TNM I + II 期组,且在有淋巴结转移组中明显高于无淋巴结转移组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示 HGF 与其受体结合后启动了 HGF/c-Met 信号通路,破坏细胞之间的连接,影响肿瘤细胞间的黏附作用,诱导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,通过破坏基底膜和增加蛋白水解来促进肿瘤的侵袭转移。Li 等<sup>[9]</sup>的研究表明,HGF/c-Met 可以活化  $\beta$  黏连蛋白,在减少细胞间黏附而促进细胞移位过程中

表 2 60 例胃癌组织中 HGF 和 RECK 阳性表达与临床病理参数的关系 [例(%)]

项目	例数	HGF 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	RECK 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
性别	男	50	42(84.0)	3.000	28(56.0)	0.219	0.499
	女	10	6(60.0)				
年龄(岁)	>65	30	24(80.0)	0.000	18(60.0)	0.069	0.793
	≤65	30	24(80.0)				
肿瘤直径(cm)	>5	23	17(73.9)	0.864	14(60.9)	0.099	0.753
	≤5	37	31(83.8)				
肿瘤分化程度	高-中分化	20	13(65.0)	4.219	13(65.0)	0.549	0.459
	低分化	40	35(87.5)				
T 分期	T1 + T2	6	4(66.7)	0.104	6(100.0)	3.048	0.036
	T3 + T4	54	44(81.5)				
TNM 分期	I + II	30	18(60.0)	12.604	28(93.3)	27.429	0.000
	III + IV	30	30(100.0)				
淋巴结转移	有	38	38(100.0)	22.612	14(36.8)	17.356	0.000
	无	22	10(45.5)				

发挥一定作用。Han 等<sup>[10]</sup>的研究发现,在培养基中加入 HGF 处理后的胃癌 SUN-16 细胞形态发生了明显的改变,同时伴有细胞膜 E-cadherin 的下调,表现出了较强的侵袭作用。Sawada 等<sup>[11]</sup>在对卵巢癌细胞的研究中通过 RNA 干扰技术成功抑制了 c-Met 的活性,减少了肿瘤细胞对细胞外基质的破坏,从而降低了肿瘤细胞的侵袭能力。在对肝癌的研究中,Goyal 等<sup>[12]</sup>提出 HGF/c-Met 信号通路促进了肿瘤新生淋巴管及新生血管的生成,进而在肿瘤转移方面起到一定作用。此外,还有学者提出 HGF/c-Met 通过上调环氧合酶的基因表达和增加前列腺素的合成,从而影响胃癌的生长和转移<sup>[13]</sup>。然而,鉴于肿瘤发生发展的复杂性,其具体机制还需进一步研究。

RECK 基因是 1998 年 Takahashi 等在 v-Ki-ras 转染的细胞株 NIH3T3 中通过表达克隆的方法分离出来的。RECK 可以通过直接抑制酶的活性,调节酶从细胞的释放及对细胞表面的酶阻断等多种机制,抑制包括 MMP-2、MMP-9 在内的多种 MMPs 活性<sup>[14]</sup>。RECK 高表达时,MMPs 的活性降低到不能使 ECM 重塑,已有血管发出的新生毛细血管及产生的新管腔亦被抑制<sup>[15]</sup>,从而发挥其抑制新生血管生成的作用。本研究结果提示,RECK 在胃癌组织中的阳性表达率为 58.3%,明显低于癌旁正常组织。RECK 的阳性表达与肿瘤 T 分期、TNM 分期、有无淋巴结转移显著相关 ( $P < 0.05$ ),且随 T 分期、TNM 分期的提高及淋巴结转移的出现而降低。RECK 与患者的性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤分化程度无关 ( $P > 0.05$ )。Song 等<sup>[16]</sup>在对胃癌组织研究中发现,RECK 的表达与淋巴结转移及患者的临床分期呈明显负相关,这与本研究结论相似。在三阴乳腺癌组织中,RECK 蛋白表达下调,可减弱对 MMP9 的抑制作用,从而促进肿瘤细胞的浸润和转移,并对患者的预后有一定的预测作用,为临床治疗提供参考<sup>[17]</sup>。对 HGF 在胃癌 T 分期的分析中,发现其在 T1 + T2 组中的阳性率为 66.7%,在 T3 + T4 组中的阳性率为 81.5%,差异无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ),这与谷光福等<sup>[18]</sup>的研究存在差异,可能因为本研究收治的患者大多为中晚期,早期病例较少,存在样本选择性偏移,有待于今后扩大样本量再做进一步的研究。

根据术后病理 HGF 及 RECK 的表达情况,对患者进行了不同的分组,发现不同 HGF 及 RECK 表达亚组间术后 1 年无瘤生存率差异不显著。HGF 阳性亚组术后 3 年无瘤生存率低于 HGF 阴性亚组,提示术后病理 HGF 阳性表达的患者,预后多不佳。RECK 阳性亚组术后 3 年无瘤生存率与 RECK 阴性亚组比较虽有一

定的生存优势,但差异无统计学意义,需要扩大样本量进行进一步的统计研究。相关性分析表明,胃癌组织中 HGF 与 RECK 的表达呈明显的负相关,随着 RECK 表达阳性率降低,HGF 阳性率显著升高,从而激活相应的信号通路促进胃癌的侵袭和转移。

综上所述,HGF 过表达和 RECK 低表达可能参与了胃癌的发生、发展。HGF 通过激活 HGF/c-Met 信号通路加速了细胞外基质的降解,从而促进了肿瘤的侵袭和转移;RECK 通过抑制某些 MMPs 的活性和新生血管的形成,发挥其肿瘤抑制基因的作用。术后病理 HGF 阳性表达的患者,预后多不佳,而术后病理 RECK 阳性表达的患者,具有一定的生存优势,但无统计学意义。联合检测 HGF 和 RECK 为临床上预测胃癌侵袭转移、预后评估及指导合理的综合治疗等提供了重要的理论依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

孟宁、周谦:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;赵静:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘晟楠:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;曹云丽:进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 69-90. DOI: 10. 3322/caac. 20107.
- [2] Samame Perez-Vargas JC, Biondani P, Maggi C, et al. Role of cMET in the development and progression of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (9): 18056-18077. DOI: 10. 3390/ijms140918056.
- [3] Namwat N, Puetkasichonpasutha J, Loilome W, et al. Downregulation of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) is associated with enhanced expression of matrix metalloproteinases and cholangiocarcinoma metastases[J]. J Gastroenterol, 2011, 46 (5): 664-675. DOI: 10. 1007/s00535-010-0345-y.
- [4] Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor[J]. Nature, 1989, 342 (6248): 440-443. DOI: 10. 1038/342440a0.
- [5] Fuse N, Kuboki Y, Kuwata T, et al. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients[J]. Gastric Cancer, 2016, 19 (1): 183-191. DOI: 10. 1007/s10120-015-0471-6.
- [6] 王彦刚, 吕静静, 董环, 等. 慢性糜烂性胃炎 HGF、c-Met 相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37 (4): 410-413. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170203. 003.
- [7] Petti C, Picco G, Martelli ML, et al. Truncated RAF kinases drive resistance to MET inhibition in MET-addicted cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6 (1): 221-233. DOI: 10. 18632/oncotarget. 2771.
- [8] Anestis A, Zoi I, Karamouzis MV. Current advances of targeting HGF/c-Met pathway in gastric cancer[J]. Ann Transl Med, 2018, 6 (12): 247. DOI: 10. 21037/atm. 2018. 04. 42. (下转 1124 页)

# 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清肿瘤负荷相关指标与临床分期、治疗效果及临床预后的关系

刘爱宁,李媛媛,刘婷婷,叶凡,林云,芦慧,曲昌菊

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81400155)

作者单位:214062 无锡,江南大学附属医院血液科

通信作者:曲昌菊,E-mail:qcj310@suda.edu.cn

**【摘要】目的** 分析弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者血清乳酸脱氢酶(LDH)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、铁蛋白、癌胚抗原 125(CA125)水平表达与临床分期、治疗效果及临床预后的关系。**方法** 选择 2016 年 12 月—2018 年 12 月江南大学附属医院血液内科收治的 DLBCL 患者 91 例作为研究对象,检测患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平,并分析其与 DLBCL 患者临床病理参数、治疗效果及预后的关系。**结果** Ann Arbor 分期 III ~ IV 期、国际标准预后(IPI)分级高中危和高危、治疗无效、死亡患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平高于 Ann Arbor 分期 I ~ II 期、IPI 预后分级低危和低中危、治疗有效和存活患者( $P < 0.05$ );存在 B 症状患者血清 LDH、CA-125 水平升高( $P < 0.05$ ),而血清  $\beta_2$ -MG、铁蛋白水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Spearman 相关分析表明,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 均与 Ann Arbor 分期、IPI 预后分级、疗效、预后呈正相关( $P < 0.05$ ),LDH、CA125 与 B 症状呈正相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 及 4 项联合检测对 DLBCL 诊断的 AUC 分别为 0.884 (95% CI 0.804 ~ 0.965)、0.777 (95% CI 0.662 ~ 0.893)、0.736 (95% CI 0.626 ~ 0.847)、0.795 (95% CI 0.706 ~ 0.884)、0.936 (95% CI 0.856 ~ 0.987)。多因素 Cox 风险回归分析显示,LDH(2.040,95% CI 1.260 ~ 3.304)、 $\beta_2$ -MG (1.766,95% CI 1.358 ~ 2.296)、铁蛋白(1.540,95% CI 1.098 ~ 2.161)、CA125 (1.806,95% CI 1.454 ~ 3.547)与 DLBCL 患者不良预后相关。**结论** 血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 临床分期、治疗效果和预后有关,高水平的 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 均会增加 DLBCL 患者不良预后的风险,且 4 项联合检测对预测 DLBCL 患者预后具有较高效能,有望作为 DLBCL 预后预测的可靠手段。

**【关键词】** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;临床分期;治疗效果;预后; $\beta_2$  微球蛋白;铁蛋白;乳酸脱氢酶;癌胚抗原 125

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.009

**The relationship between serum tumor burden-related indicators and clinical stage, treatment effect and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma** Liu Aining, Li Yuanyuan, Liu Tingting, Ye Fan, Lin Yun, Lu hui, Qu Changju. Department of Blood Specialty, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu Province, Wuxi 214062, China  
Corresponding author: Song Changju, E-mail: qcj310@suda.edu.cn

**Funding program:** National Natural Science Foundation of China (81400155)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of serum lactate dehydrogenase(LDH),  $\beta_2$  microglobulin( $\beta_2$ -MG), ferritin, carcinoembryonic antigen 125(CA125) levels in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and their clinical stage, therapeutic effect and clinical prognosis relationship. **Methods** We selected 91 DLBCL patients admitted to the Department of Hematology, Jiangnan University Affiliated Hospital from December 2016 to December 2018 as the research objects to detect serum LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, and CA125 levels. And analyze its relationship with clinicopathological parameters, treatment effect and prognosis of DLBCL patients. **Results** Ann Arbor staging III ~ IV, international standard prognosis(IPI)classification of high-medium risk and high-risk, treatment failure, serum LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, and CA125 levels in patients who died are higher than Ann Arbor's staging I - II, IPI prognostic classification is low-risk And low-medium-risk, treatment-effective and surviving patients( $P < 0.05$ ); serum LDH and CA125 levels in patients with B symptoms increased ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in serum  $\beta_2$ -MG and ferritin levels( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, and CA125 were positively correlated with Ann Arbor staging, IPI prognostic grading, efficacy,

and prognosis ( $P < 0.05$ ), and LDH, CA125 and B symptoms were positively correlated ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, CA125 and 4 combined tests for DLBCL diagnosis were 0.884 (95% CI 0.804 ~ 0.965), 0.777 (95% CI 0.662 ~ 0.893), 0.736 (95% CI 0.626 ~ 0.847), 0.795 (95% CI 0.706 ~ 0.884), 0.936 (95% CI 0.856 ~ 0.987). Multivariate Cox risk regression analysis showed that the prognostic classification of IPI (1.647, 95% CI 1.102 ~ 2.351), LDH (2.040, 95% CI 1.260 ~ 3.304),  $\beta_2$ -MG (1.766, 95% CI 1.358 ~ 2.296), ferritin (1.540), 95% CI 1.098 ~ 2.161, CA125 (1.806, 95% CI 1.454 ~ 3.547) are related to the poor prognosis of DLBCL patients. **Conclusion** Serum LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, and CA125 are related to the clinical stage, treatment effect, and prognosis of DLBCL. High levels of LDH,  $\beta_2$ -MG, ferritin, and CA125 all increase the risk of poor prognosis in patients with DLBCL, and the 4 combined tests can predict DLBCL patients. The prognosis has high efficacy and is expected to be a reliable method for predicting the prognosis of DLBCL.

**【Key words】** Diffuse large B cell lymphoma; Clinical stage; Therapeutic effect; Prognosis;  $\beta_2$ -microglobulin; Ferritin; Lactate dehydrogenase; Carcinoembryonic antigen-125

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是一种 B 细胞源性、强侵袭性、异质性恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。DLBCL 是最常见的非霍奇金淋巴瘤, 占有非霍奇金淋巴瘤 31% ~ 40%<sup>[2]</sup>。R-CHOP 方案是 DLBCL 标准一线治疗方案, 可大大提高疾病缓解率和生存率, 但是仍有近 1/3 患者经 R-CHOP 治疗后得不到有效缓解, 甚至复发<sup>[3]</sup>。近年来研究发现, 克隆增生淋巴细胞功能不一, 临床进程、治疗效果和预后差异较大, 因此临床开始关注 DLBCL 的生物学行为和预后<sup>[4]</sup>。基因表达谱有助于提高临床靶向治疗疗效, 为预后提供信息, 但其费用高、且耗时, 对实验室要求高, 不能广泛开展。国际预后指数 (IPI)<sup>[5]</sup> 是预测 DLBCL 患者预后常用指标, 但由于 DLBCL 亚型及形态异质性影响, 相同 IPI 评分患者预后也存在一定偏差。因此需要寻找一种能广泛开展的判断 DLBCL 临床分期、疗效和预后的检测指标。血清肿瘤负荷相关标志物可反映肿瘤大小和癌细胞侵袭性, 在疗效评估、预后预测中具有较高应用价值<sup>[6]</sup>。本研究检测 DLBCL 患者血清乳酸脱氢酶 (LDH)、 $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、铁蛋白、糖链抗原 125 (CA125) 水平, 分析其与 DLBCL 病理分期、疗效和预后的关系, 以期为 DLBCL 的临床诊疗、预后预测提供一定参考依据, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2016 年 12 月—2018 年 12 月江南大学附属医院血液内科收治的 DLBCL 患者 91 例作为研究对象, 男 53 例, 女 38 例, 年龄 49 ~ 68 (58.32 ± 6.03) 岁; 症状和体征: 无痛性肿块 33 例, 体质量减轻 15 例, 出汗 24 例, 无明显症状 21 例; DLBCL 家族遗传史 26 例; 基础疾病: 高血压 28 例, 糖尿病 32 例, 高脂血症 27 例, 冠心病 15 例; 合并症: 贫血 29 例, 感染 7 例, 肝功能异常 10 例, 低蛋白血症 11 例; Ann Arbor 分

期<sup>[7]</sup>: I ~ II 期 37 例, III ~ IV 期 54 例; 结内 DLBCL 43 例, 结外 DLBCL 48 例; B 症状: 有 32 例, 无 59 例; IPI 预后分级 (评分): 低危 (0 ~ 1 分) 及中低危 (2 ~ 3 分) 40 例, 高中危 (4 ~ 5 分) 及高危 ( $\geq 6$  分) 51 例<sup>[8]</sup>。本研究获得医院伦理委员会批准, 患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 2013 年版“中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南”诊断标准<sup>[7]</sup>, 经淋巴结活检、组织病理学、免疫组织化学检测首次确诊 DLBCL; ②采用 CHOP 及 R-CHOP 治疗方案治疗; ③既往未接受放疗、化疗、免疫等治疗。(2) 排除标准: ①合并其他部位肿瘤; ②合并肝肾功能不全、缺血性心肌病、感染性疾病、免疫性疾病; ③近期服用影响铁代谢药物者; ④随访失联者。

1.3 临床治疗方案 (1) Ann Arbor 分期 I、II 期无巨大包块患者采用 CHOP 治疗方案: 长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>, 阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup> + 环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天), 均静脉滴注, 泼尼松 100 mg 口服 (第 1 ~ 5 天), 3 周为 1 疗程, 共治疗 3 个疗程。(2) 存在大包块 (直径 > 7.5 cm) 患者, Ann Arbor 分期 III、IV 期患者采用 R-CHOP 方案: 化疗前 1 d 静脉注射利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>, 而后采用 CHOP 方案 (用药方法同上), 3 周为 1 疗程, 治疗 6 个疗程。全部患者随访至 2019 年 12 月, 统计随访期间患者死亡人数。

1.4 肿瘤负荷指标检测 患者入院后翌日清晨采集空腹肘静脉血 5 ml, 待血液凝固后取上层液于 EP 管, 置于 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机 (长沙湘智离心机仪器有限公司) 4℃、3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液保存于 -80℃ 超低温冰箱 (Thermo Fisher 公司) 中待检。使用美国雅培公司 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪, 以放射免疫分析法测定血  $\beta_2$ -MG、铁蛋白水平, 电化学

发光免疫法测定 CA125,采用速率法测定 LDH,操作严格按照试剂盒(仪器配套)操作说明进行。

1.5 临床疗效评估 采用 CHOP 治疗方案患者于治疗 3 个疗程后、采用 R-CHOP 方案患者于治疗 6 个疗程后评估疗效,参考 2016 版世界卫生组织修订诊断疗效评价标准<sup>[8]</sup>:完全缓解(CR),肿大淋巴结完全消失,各项检查趋于正常;部分缓解(PR),肿大淋巴结消失,骨髓阳性;稳定(SD),肿大淋巴结缩减 >50%,肝、脾缩小,骨髓检查示未完全性缓解;进展(PD),肿大淋巴结未缩小或增大、出现新病灶,骨髓阳性。以(CR + PR)为有效,(SD + PD)为无效。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用独立样本 *t* 检验。Spearman 分析各指标间的相关性。以受试者工作特征(ROC)曲线分析 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 及联合检测诊断 DLBCL 患者的效能。多因素 Cox 风险回归分析影响 DLBCL 预后的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 DLBCL 患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平比较 DLBCL 患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平在不同性别、年龄及有无临床症状、有无遗传史、有无基础病、有无合并症、淋巴瘤类型相比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。存在 B 症状患者血清

LDH、CA125 水平高于无 B 症状患者(*t/P* = 4.923/0.000、3.381/0.001), $\beta_2$ -MG、铁蛋白在是否存在 B 症状患者中比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);Ann Arbor 分期 III ~ IV 期、IPI 预后分级高中危和高危患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平高于 Ann Arbor 分期 I ~ II 期、IPI 预后分级低危和低中危患者(LDH: *t/P* = 2.058/0.042、2.228/0.028; $\beta_2$ -MG: *t/P* = 8.583/0.000、9.442/0.000;铁蛋白: *t/P* = 3.605/0.001、2.695/0.008; CA125: *t/P* = 11.784/0.000、9.661/0.000),见表 1。

2.2 不同疗效 DLBCL 患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平比较 治疗后,91 例 DLBCL 患者中有效 51 例(56.0%),无效 40 例(44.0%)。治疗无效患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平均高于有效患者(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 不同预后患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平比较 截止随访终点,91 例 DLBCL 患者中死亡 21 例(23.1%),存活 70 例(76.9%)。死亡患者血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平高于存活患者(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平与 DLBCL 临床/病理分期、疗效和预后单因素相关性分析 对表 1 ~ 3 中有统计学意义的因素进行赋值,并采用 Spearman 分析变量间的相关性,结果表明,LDH、

表 1 DLBCL 患者不同临床特征中血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	例数	LDH(U/L)	$\beta_2$ -MG(g/ml)	铁蛋白(ng/ml)	CA125( $\mu$ g/L)	
性别	男	53	193.21 ± 33.16	2.03 ± 0.57	413.25 ± 26.91	43.02 ± 6.49
	女	38	192.19 ± 32.57	1.91 ± 0.43	411.89 ± 25.34	42.14 ± 6.02
年龄	≥60 岁	47	192.34 ± 32.16	2.01 ± 0.62	412.35 ± 26.35	42.31 ± 6.35
	<60 岁	44	193.26 ± 33.46	1.95 ± 0.53	413.04 ± 27.09	43.02 ± 6.49
临床症状	有	70	193.42 ± 34.16	2.03 ± 0.61	413.56 ± 26.49	43.12 ± 6.51
	无	21	190.66 ± 33.24	1.81 ± 0.57	409.76 ± 25.71	41.09 ± 5.49
遗传史	有	26	193.05 ± 34.51	2.05 ± 0.63	413.44 ± 26.79	43.25 ± 6.72
	无	65	192.68 ± 34.27	1.95 ± 0.61	412.38 ± 25.64	42.41 ± 6.05
基础病	有	81	192.97 ± 33.65	2.01 ± 0.61	412.95 ± 26.05	43.02 ± 6.35
	无	10	191.28 ± 32.98	1.74 ± 0.55	410.51 ± 25.81	39.68 ± 6.02
合并症	有	57	193.12 ± 33.42	2.03 ± 0.63	413.24 ± 26.75	43.15 ± 6.75
	无	34	192.66 ± 33.16	1.90 ± 0.58	411.75 ± 25.37	41.82 ± 5.37
淋巴瘤类型	结内	43	192.94 ± 30.54	2.03 ± 0.69	412.46 ± 27.15	42.68 ± 5.46
	结外	48	192.64 ± 31.72	1.94 ± 0.63	412.88 ± 27.09	42.63 ± 6.17
B 症状	有	32	215.22 ± 36.51	2.05 ± 0.71	411.24 ± 25.34	45.35 ± 7.49
	无	59	180.87 ± 28.94 <sup>a</sup>	1.94 ± 0.55	413.47 ± 27.09	41.19 ± 4.26 <sup>a</sup>
Ann Arbor 分期	I ~ II 期	37	182.93 ± 27.46	1.14 ± 0.43	400.04 ± 19.35	32.88 ± 3.26
	III ~ IV 期	54	199.54 ± 43.46 <sup>b</sup>	2.56 ± 0.94 <sup>b</sup>	421.35 ± 32.16 <sup>b</sup>	49.35 ± 8.05 <sup>b</sup>
IPI 分级	低危和低中危	40	184.45 ± 26.34	1.21 ± 0.35	404.18 ± 21.52	35.40 ± 4.52
	高中危和高危	51	199.32 ± 35.16 <sup>c</sup>	2.59 ± 0.87 <sup>c</sup>	419.35 ± 30.05 <sup>c</sup>	48.34 ± 7.46 <sup>c</sup>

注:与有 B 症状比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与 Ann Arbor I ~ II 期比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与 IPI 预后低危和低中危比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05

CA125 与 B 症状呈正相关 ( $P < 0.01$ ),  $\beta_2$ -MG、铁蛋白与 B 症状无相关性 ( $P > 0.05$ ); LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 表达与 Ann Arbor 分期、IPI 预后分级、疗效、预后均呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

2.5 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 对 DLBCL 诊断价值分析 ROC 分析显示, LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 及 4 项联合检测对 DLBCL 诊断的 AUC 分别为 0.884、0.777、0.736、0.795、0.936, 见图 1、表 5。

2.6 影响 DLBCL 患者预后危险因素分析 以 DLBCL 患者随访期间生存情况 (0 = 死亡, 1 = 存活) 为因变量, 纳入 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 为自变量, 最终多因素 Cox 风险回归分析显示, 高血清 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平为结直肠癌患者不良预后的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

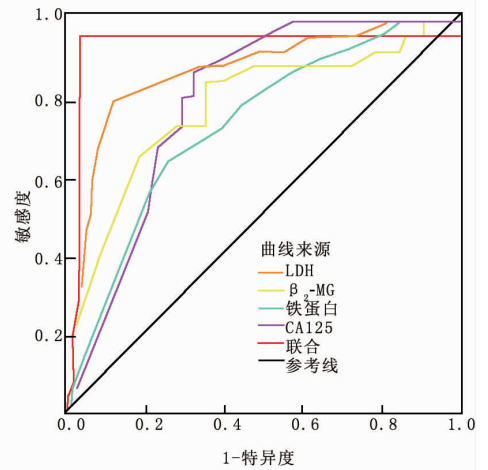


图 1 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 对 DLBCL 诊断的 ROC 曲线分析

表 2 不同疗效 DLBCL 患者血清负荷肿瘤相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

疗效	例数	LDH(U/L)	$\beta_2$ -MG(g/ml)	铁蛋白(ng/ml)	CA125( $\mu$ g/L)
无效	40	202.51 $\pm$ 36.05	2.63 $\pm$ 0.92	420.49 $\pm$ 31.46	50.31 $\pm$ 8.49
有效	51	185.45 $\pm$ 29.64	1.47 $\pm$ 0.62	406.56 $\pm$ 22.85	36.65 $\pm$ 5.03
t 值		2.477	7.212	2.446	9.557
P 值		0.015	0.000	0.016	0.000

表 3 不同预后患者血清负荷肿瘤相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

预后	例数	LDH(U/L)	$\beta_2$ -MG(g/ml)	铁蛋白(ng/ml)	CA125( $\mu$ g/L)
存活	70	188.71 $\pm$ 26.46	1.69 $\pm$ 0.43	407.68 $\pm$ 26.64	39.52 $\pm$ 6.34
死亡	21	206.35 $\pm$ 38.46	2.96 $\pm$ 0.87	429.35 $\pm$ 33.26	53.12 $\pm$ 9.61
t 值		2.397	9.117	3.082	7.586
P 值		0.019	0.000	0.003	0.000

表 4 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 表达与 DLBCL 临床/病理分期、疗效和预后单因素相关性分析

变量	LDH		$\beta_2$ -MG		铁蛋白		CA125	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
B 症状	0.356	0.006	0.165	0.251	0.135	0.369	0.412	0.001
Ann Arbor 分期	0.462	0.009	0.512	0.000	0.467	0.005	0.436	0.004
IPI 预后分级	0.512	0.000	0.626	0.000	0.513	0.000	0.495	0.001
疗效	0.468	0.007	0.513	0.000	0.609	0.000	0.532	0.000
预后	0.613	0.000	0.576	0.000	0.607	0.000	0.519	0.000

注:赋值: B 症状: 1 = 无, 2 = 有; Ann Arbor 分期: 1 = I ~ II 期, 2 = III ~ IV 期; IPI 预后分级: 1 = 低危和高中危, 2 = 高中危和高危; 疗效: 1 = 有效, 2 = 无效; 预后: 1 = 存活, 2 = 死亡

表 5 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 对 DLBCL 的诊断效能比较

指标	截断值	AUC(95% CI)	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
LDH	193.26 U/L	0.884(95% CI 0.804 ~ 0.965)	80.95	87.14	0.681
$\beta_2$ -MG	2.35 g/ml	0.777(95% CI 0.662 ~ 0.893)	66.67	81.43	0.481
铁蛋白	420.31 ng/ml	0.736(95% CI 0.626 ~ 0.847)	57.14	78.57	0.357
CA125	42.39 $\mu$ g/L	0.795(95% CI 0.706 ~ 0.884)	61.90	77.14	0.390
4 项联合	—	0.936(95% CI 0.856 ~ 0.987)	96.15	96.92	0.931

表 6 影响 DLBCL 患者预后危险因素 Cox 风险回归分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值(95% CI)
LDH	0.713	0.246	8.403	0.003	2.040(1.260~3.304)
$\beta_2$ -MG	0.569	0.134	18.023	0.000	1.766(1.358~2.296)
铁蛋白	0.432	0.173	6.248	0.012	1.540(1.098~2.161)
CA125	0.591	0.267	4.889	0.027	1.806(1.454~3.547)

### 3 讨论

DLBCL 是原发于淋巴结或结外器官、组织的血液系统恶性肿瘤,在临床表现、组织形态方面具有很大异质性,进展快,侵袭性高,严重威胁患者健康和生命安全<sup>[9-10]</sup>。多学科综合治疗是 DLBCL 主要治疗策略,要求临床医师能早期诊断、明确临床分期、精准治疗和预后判断。肿瘤负荷标志物检测便捷、操作简单,微创、价格低廉,已经被应用于恶性肿瘤诊断、临床分期、肿瘤侵袭力、疗效判断及预后预测<sup>[11]</sup>。

1993 年 LDH 被纳入 IPI 风险评估,是非霍奇金淋巴瘤最具意义的预后预测因子之一。一项荟萃分析显示, $\beta_2$ -MG 水平与非霍奇金淋巴瘤患者总生存率有关, $\beta_2$ -MG 是预测非霍奇金淋巴瘤预后的危险因素<sup>[12]</sup>。铁蛋白、CA125 也被其他研究证实与 DLBCL 临床分期、治疗反应性和预后分级有关<sup>[13]</sup>。本研究发现,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 水平与 DLBCL 病理分期、疗效和 IPI 预后分级均存在密切关系。LDH 是含锌离子的糖酵解酶,主要作用为催化丙酸和乳酸之间氧化还原反应。LDH 异常见于心肌梗死、肝炎、血液疾病、骨骼肌疾病等多种疾病<sup>[14]</sup>。正常细胞恶变时糖酵解作用增加,导致体内 LDH 升高<sup>[15]</sup>,而 DLBCL 患者体内肿瘤细胞大量增殖分化,需要大量能量供给,糖分解是机体获取能量的主要方式,因此血清 LDH 水平升高,同时病理分期高、预后差、疗效不佳的 DLBCL 患者体内肿瘤细胞的增殖分化更为活跃,因此其 LDH 水平更高,这与 El-Sharkawi 等<sup>[16]</sup>报道指出 DLBCL 患者血清 LDH 水平明显增高,高水平 LDH 患者临床 CR 率低,复发率高的结果相符。而赵淑清等<sup>[17]</sup>研究发现,Ann Arbor III ~ IV 期 DLBCL 患者 LDH 水平高于 I ~ II 期患者,治疗有效患者 LDH 水平低于无效患者,均与本研究结果一致。 $\beta_2$ -MG 是淋巴系统合成的小分子蛋白,正常人体合成稳定,恶性淋巴瘤患者肿瘤细胞合成  $\beta_2$ -MG 显著增加,且与癌细胞侵袭、不良预后有关<sup>[17]</sup>。铁蛋白是铁贮存的可溶性蛋白形式,正常情况下铁蛋白水平稳定,细胞快速增殖或恶变时,细胞和组织中合成铁蛋白能力增强,对铁蛋白转运和清除能力下降,导致血清铁蛋白升高<sup>[18]</sup>。本研究发现,CA125 在病理分期较高、预后差、疗效不佳的 DLBCL

患者血清中明显升高,这与近年来发现 CA125 在 DLBCL 中表达升高,代表 DLBCL 肿瘤负荷和侵袭性的结论相一致<sup>[19]</sup>,以上结果提示,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 患者病理分期、治疗效果、预后均存在较好的关联性,临床可通过检测上述指标用于评估患者的病情和预后不良的风险。

经 ROC 曲线分析,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 诊断 DLBCL 的 AUC 为 0.884、0.777、0.736、0.795,单项检测以 LDH 的敏感度和特异度最高,4 项联合检测则较好地提高了预测的敏感度和特异度,均达 90% 以上,提示联合检测可以精准评估 DLBCL 患者的预后,而多因素 Cox 回归分析显示 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 不良预后相关,提示 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 具有预测 DLBCL 疾病活动度和存活率的潜力。本研究在阐述 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 临床分期、疗效和预后关系基础上,还分析了上述指标对 DLBCL 预后的预测价值,这为临床病情和预后评估提供一定参考,在以往研究中少见<sup>[17,19]</sup>。但由于样本量有限,且随访时间尚短,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 患者远期预后的关系尚待进一步扩大样本量,延长随访时间获取更精准的数据予以证实。

综上,LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 临床分期、治疗效果和预后均存在相关性,且高水平的 LDH、 $\beta_2$ -MG、铁蛋白、CA125 与 DLBCL 不良预后有关,4 项指标联合检测预测 DLBCL 不良预后的效能最高,值得进一步关注。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘爱宁、李媛媛:提出研究思路,实施研究过程,论文撰写;刘婷婷、叶凡:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;林云、芦慧:进行统计学分析;曲昌菊:设计研究方案,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74-87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006.
- [2] 吴必嘉,龚峻梅,陈娟娟,等. 香菇多糖注射液联合 CHOP 化疗治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效及对 Bel-6、Ki-67、VEGF、 $\beta_2$ -MG 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2122-2126,2149. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.026.
- [3] 黄琴,王增胜,李燕,等. 血清 C 反应蛋白在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后中的意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(4): 244-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.04.007.
- [4] 康慧媛,汪洋,金淑媛,等. 骨髓形态联合血清肿瘤标志物检测对淋巴瘤的诊断及预后意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2015,

- 23(2): 416-419. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.023.
- [5] 朱海燕,李菲,赵瑜,等.组合临床国际预后指数、病理免疫分型及中期 PET/CT 建立的模型在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估中的应用[J].中国医学影像学杂志,2019,27(4):298-301,308. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2019.04.014.
- [6] Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: Molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(8): 38. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
- [7] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J].中华血液学杂志,2013,34(9):816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [8] 宫子木,杨威.2015 年美国国家综合癌症网弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊疗指南解读[J].中国实用内科杂志,2015,35(5):406-410. DOI: 10.7504/nk2015040201.
- [9] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.42.002.
- [10] 李雪梅,苏丽,李霞,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发性腹膜后纤维化 1 例并文献复习[J].疑难病杂志,2019,18(2):197-198. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.022.
- [11] Sauerbrei W, Taube SE, McShane LM, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): An abridged explanation and elaboration[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(8): 803-811. DOI: 10.1093/jnci/djy088.
- [12] Cao J, Hou R, Lu J, et al. The predictive value of  $\beta$ 2-MG and TGF- $\beta$  for elderly hypertensive nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 3065-3070. DOI: 10.3892/etm.2019.7278.
- [13] 房丽,王轶楠,马守东,等.血清肿瘤标志物 NSE、CA-125 在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后判定中的临床价值[J].河北医药,2014,36(20):3051-3053,3054. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.20.003.
- [14] Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. Lactate dehydrogenase 5: An old friend and a new hope in the war on cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.035.
- [15] Jung SH, Yang DH, Ahn JS, et al. Serum lactate dehydrogenase with a systemic inflammation score is useful for predicting response and survival in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(1): 10-17. DOI: 10.1159/000360068.
- [16] El-Sharkawi D, Basu S, Ocampo C, et al. Elevated lactate dehydrogenase levels detected during routine follow-up do not predict relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma who achieve complete remission after primary treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone-like immunochemotherapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(10): 1949-1952. DOI: 10.3109/10428194.2012.679360.
- [17] 赵淑清,李军民,陈丽,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清乳酸脱氢酶、 $\beta$ 2-微球蛋白联合检测的临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(12):1124-1127.
- [18] 王玮,刘烨,黄垚.血清铁蛋白、T 淋巴细胞亚群在急性白血病患者中的水平变化及临床意义[J].医学综述,2016,22(5):983-985. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.05.042.
- [19] Wu JZ, Tian T, Huang Y, et al. Serum carbohydrate antigen 125 concentration as a superior predictor for serosal effusion at diagnosis and a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(2): 205-212. DOI: 10.3233/CBM-160632.

(收稿日期:2020-03-02)

(上接 1118 页)

- [9] Li SS. Specificity and versatility of SH3 and other proline-recognition domains: structural basis and implications for cellular signal transduction[J]. *Biochem J*, 2005, 390 (Pt 3): 641-653. DOI: 10.1042/BJ20050411.
- [10] Han SU, Lee HY, Lee JH, et al. Modulation of E-cadherin by hepatocyte growth factor induces aggressiveness of gastric carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2005, 242 (5): 676-683. DOI: 10.1097/01.sla.0000186171.85804.fe.
- [11] Sawada K, Radjabi AR, Shinomiya N, et al. c-Met overexpression is a prognostic factor in ovarian cancer and an effective target for inhibition of peritoneal dissemination and invasion[J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (4): 1670-1679. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1147.
- [12] Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9):2310-2318. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2791.
- [13] Tuynman JB, Vermeulen L, Boon EM, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition inhibits c-Met kinase activity and Wnt activity in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (4): 1213-1220. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5172.
- [14] Welm B, Mott J, Werb Z. Developmental biology: vasculogenesis is a wreck without RECK[J]. *Curr Biol*, 2002, 12 (6): R209-211. DOI:10.1016/s0960-9822(02)00752-2.
- [15] Meng N, Li Y, Zhang H, et al. RECK, a novel matrix metalloproteinase regulator[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23 (8): 1003-1010. DOI:10.14670/HH-23.1003.
- [16] Song SY, Son HJ, Nam E, et al. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) as a prognostic indicator in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42 (1): 101-108. DOI:10.1016/j.ejca.2005.09.016.
- [17] 周宁,谭晓殊,许婷婷,等. RECK、MMP9 蛋白在三阴性乳腺癌中的表达及与患者临床特征及预后的关系[J].癌症进展,2019,17(16):1942-1945. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.16.21.
- [18] 谷光福,朱正秋. MACC1、HGF、c-Met 蛋白在胃癌组织中的表达及意义[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(11):1229-1232. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2016.11.006.

(收稿日期:2020-04-10)



# 基于基因学高龄产妇产后抑郁的危险因素分析

陈丽华,王思思,朱婕曼,鲍娜,石克威,张洪艳,姬宏宇,赵晓霞

基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20180836);张家口市科技计划项目(1921041D)

作者单位:075000 河北北方学院附属第一医院生殖医学科(陈丽华、朱婕曼、鲍娜),妇产科(王思思、石克威、姬宏宇、赵晓霞),临床心理专科(张洪艳)

通信作者:陈丽华,E-mail: chenlihualyb@163.com

**【摘要】目的** 研究高龄产妇产后抑郁现状并基于基因学进行危险因素分析。**方法** 选取 2017 年 5 月—2019 年 1 月在河北北方学院附属第一医院妇产科住院分娩的高龄产妇 300 例为研究对象,进行回顾性研究。统计高龄产妇一般资料,分析产后抑郁发生情况,采用多因素 Logistic 回归分析法分析产妇产后抑郁的基因学独立危险因素。**结果** 300 例高龄产妇中发生产后抑郁 87 例(29.00%),未发生产后抑郁 213 例(71.00%);单因素分析结果显示,高龄产妇产后抑郁与产妇产源性神经营养因子(BDNF)基因 rs11030100、rs6265 位点及儿茶酚氧甲基转移酶(COMT)基因 rs2020917 位点的基因型突变有明显相关性( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,BDNF 基因 rs11030100 位点基因( $OR = 1.671, 95\% CI 1.112 \sim 2.511$ )、BDNF 基因 rs6265 位点基因( $OR = 2.314, 95\% CI 1.356 \sim 3.949$ )、COMT 基因 rs2020917 位点基因( $OR = 1.794, 95\% CI 1.137 \sim 2.831$ )是高龄产妇产后抑郁的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** BDNF 基因 rs11030100、rs6265 位点基因及 COMT 基因 rs2020917 位点基因是高龄产妇产后抑郁的危险因素,应引起临床足够重视。

**【关键词】** 产后抑郁;高龄产妇;基因多态性;脑源性神经营养因子;儿茶酚氧甲基转移酶;危险因素

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.010

**Analysis of risk factors for postpartum depression in elderly women based on genetics** Chen Lihua\*, Wang Sisi, Zhu Jieman, Bao Na, Shi Kewei, Zhang Hongyan, Ji Hongyu, Zhao Xiaoxia. \* *Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China*

Corresponding author: Chen Lihua, E-mail: chenlihualyb@163.com

Funding program: Research Fund Project of Hebei Provincial Department of Health (20180836); Zhangjiakou Science and Technology Plan Project (1921041D)

**【Abstract】 Objective** To study the current status of postpartum depression in elderly women and analyze risk factors based on genetics. **Methods** A retrospective study of 300 elderly women who gave birth in the Department of Obstetrics and Gynecology of the First Affiliated Hospital of Hebei North University from May 2017 to January 2019 was selected as the research object. The general data of the elder parturients were collected to analyze the occurrence of postpartum depression, and the multivariate logistic regression analysis method was used to analyze the genetic independent risk factors of postpartum depression. **Results** Eighty-seven cases of postpartum depression occurred among 300 elderly women (29.00%); univariate analysis showed that postpartum depression in elderly women was associated with maternal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene rs11030100, rs6265 locus and catecholoxymethyl transfer The genotype mutation at the rs2020917 locus of the COMT gene was significantly correlated ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that BDNF gene rs11030100 locus gene ( $OR = 1.671, 95\% CI 1.112 \sim 2.511$ ), BDNF gene rs6265 locus gene ( $OR = 2.314, 95\% CI 1.356 \sim 3.949$ ), COMT gene rs2020917 locus Gene ( $OR = 1.794, 95\% CI 1.137 \sim 2.831$ ) is an independent risk factor for postpartum depression in elderly parturients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** BDNF gene rs11030100, rs6265 locus gene and COMT gene rs2020917 locus gene are risk factors for postpartum depression in elderly parturients, which should be paid enough clinical attention.

**【Key words】** Postpartum depression; Elderly pregnant woman; Genetic polymorphism; Brain derived neurotrophic factor; Risk factors

近些年,随着人们生育观念的逐渐改变,高龄产妇比例逐渐增长,据报道,1996 年全国高龄产妇占有产妇的 2.96%,而 2017 年这一比例上升为 14.0%<sup>[1]</sup>。有研究表明,相比适龄产妇,高龄产妇产前、产后所面临的风险更大,主要因为这一阶段的孕妇年龄较大,在生理、心理、家庭、社会等多因素的影响下,需承担的压力远大于适龄女性,因此产后抑郁发生率随之升高。产后抑郁作为抑郁症的一种重要类型,常发生于产后 4~6 周内,其症状主要有情绪持续性低落、饮食睡眠障碍、社交减退、不知所措等,严重者甚至存在自杀冲动,不仅给产妇带来严重危害,同时还给产妇家庭产生深远影响,在此背景下,对高龄产妇产后抑郁的危险因素进行分析意义重大<sup>[2-4]</sup>。随着人类基因组计划的完成,基因因素被发现在产后抑郁中起重要作用,但目前鲜有对高龄产妇产后抑郁基因学危险因素较为深入研究的报道,因此,本研究选取高龄产妇为研究对象,对其抑郁现状及基于基因学的危险因素进行研究观察,研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 5 月—2019 年 1 月在河北北方学院附属第一医院妇产科住院分娩的高龄产妇 300 例为研究对象,进行回顾性研究。产后抑郁诊断以爱丁堡产后抑郁测试量表(Edinburgh postnatal depression scale, EPDS)评分  $\geq 13$  分为标准<sup>[5]</sup>。按照有无产后抑郁分为产后抑郁组 87 例和产后正常组 213 例,2 组临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)经产前检查或多普勒彩色超声检查确诊怀孕,同时在本院分娩;(2)年龄  $\geq 35$  周岁;(3)美国麻醉师协会分级(ASA)  $\leq 2$  级;(4)孕妇及其家属等临床基本资料完整。排除标准:(1)既往有严重精神病或近 4~5 个月有精神类药物服用史;(2)伴有严重器官功能受损或器官器质性变化;(3)合并严重凝血功能障碍;(4)麻醉药不耐受;(5)失语及严重认知障碍;(6)合并严重先天性心脏病、心肌病、甲状腺功能亢进等疾病。

### 1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料搜集:记录产妇待产期间一般资料,包括年龄、身高、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、不良孕产史、孕次、产次、多胎妊娠、怀孕足月、陪伴分娩、家庭暴力、婴儿性别、文化程度、人工受孕、家庭月收入等。

1.3.2 基因检测:于产前 1 d 取产妇空腹静脉血

2 ml,置入含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血管中,在  $-80^{\circ}\text{C}$  环境中储存,以备 DNA 提取。通过 Haploview 软件,选择脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因 rs11030100、rs6265 位点及儿茶酚氧甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因 rs2020917 位点的基因型作为研究对象。采用 Omega 基因组 DNA 提取试剂盒(美国 Omega Bio-Tek 公司生产)提取产妇 DNA,并立即置入  $-20^{\circ}\text{C}$  环境中保存,以备基因多态性分析。基因型鉴定运用聚合酶链反应(PCR)和限制性片段长度多态性(RFLP)技术进行。将 PCR 产物于琼脂糖凝胶中电泳分离 30 min,在紫外光下检测各条带,以 100 bp DNA ladder marker 为标准物检查各个片段大小。

1.3.3 产后随访:于产后 42 d 对产妇进行随访,采用 EPDS 对产妇抑郁状况进行自评,EPDS 评分  $\geq 13$  分表示患有产后抑郁。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,行  $\chi^2$  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  $t$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析法分析高龄产妇产后抑郁的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组高龄产妇基线资料比较 2 组年龄、身高、BMI、吸烟史、饮酒史、不良孕产史、孕次、产次、多胎妊娠、怀孕足月、陪伴分娩、家庭暴力、婴儿性别、文化程度、人工受孕、家庭月收入等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 2 组高龄产妇基因型比较 与产后正常组比较,产后抑郁组高龄产妇 BDNF 基因 rs11030100、rs6265 位点及 COMT 基因 rs2020917 位点的基因型差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 影响高龄产妇产后抑郁基因型的危险因素分析 将高龄产妇产后抑郁作为因变量,产妇 BDNF 基因 rs11030100、rs6265 位点及 COMT 基因 rs2020917 位点基因型作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析模型,并量化赋值,见表 3。结果显示,产妇 BDNF 基因 rs11030100、rs6265 位点及 COMT 基因 rs2020917 位点的基因型是高龄产妇产后抑郁的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

## 3 讨论

产后抑郁作为产妇分娩后出现的抑郁障碍,常发生在产后 4~6 周,患者常表现为情绪低落、烦躁不安、快感缺乏、胆小害怕、担心多虑、悲伤哭泣、易激惹发火,严重时生活无法自理,同时失去照顾婴儿的能

表 1 2 组高龄产妇基线资料比较 [例(%)]

指 标	产后抑郁组 (n=87)	产后正常组 (n=213)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	39.73 ± 5.68	40.11 ± 5.73	0.394	0.694
身高( $\bar{x} \pm s$ , cm)	159.37 ± 22.77	158.12 ± 22.59	0.326	0.745
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.97 ± 3.57	25.64 ± 3.66	1.096	0.275
吸烟史	13(14.94)	37(17.37)	0.262	0.609
饮酒史	12(13.79)	34(15.96)	0.224	0.636
不良孕产史	5(5.75)	14(6.57)	0.071	0.790
孕次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	3.41 ± 1.01	3.37 ± 1.11	0.223	0.824
产次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	2.13 ± 0.31	2.21 ± 0.32	1.502	0.135
多胎妊娠			0.048	0.826
是	11(12.64)	25(11.74)		
否	76(87.36)	188(88.26)		
怀孕足月			0.091	0.763
是	49(56.32)	124(58.22)		
否	38(43.68)	89(41.78)		
陪伴分娩			0.336	0.562
有	61(70.11)	142(66.67)		
无	26(29.89)	71(33.33)		
家庭暴力			0.251	0.616
有	28(32.18)	75(35.21)		
无	59(67.82)	138(64.79)		
婴儿性别			0.793	0.373
男	47(54.02)	103(48.36)		
女	40(45.98)	110(51.64)		
文化程度			0.167	0.683
大学及以上	39(44.83)	101(47.42)		
初、高中	45(51.72)	105(49.30)		
小学及以下	3(3.45)	7(3.28)		
人工受孕			0.114	0.736
是	3(3.45)	11(5.16)		
否	84(96.55)	202(94.84)		
家庭月收入(万元)			0.597	0.440
>1.0	9(10.34)	29(13.62)		
0.5~1.0	29(33.34)	55(25.82)		
<0.5	49(56.32)	129(60.56)		

表 2 2 组高龄产妇基因型比较 [例(%)]

基因	基因型	产后抑郁组 (n=87)	产后正常组 (n=213)	$\chi^2$ 值	P 值
BDNF rs11030100	GG	15(17.24)	16(7.51)	6.311	0.012
	TT + GT	72(82.76)	197(92.49)		
BDNF rs6265	CC	16(18.39)	17(7.98)	6.837	0.009
	TT + CT	71(81.61)	196(92.02)		
COMT rs2020917	TT	13(14.96)	13(6.57)	5.974	0.014
	CC + CT	74(85.04)	200(93.43)		

表 3 量化赋值表

因素	量化赋值
BDNF rs11030100	X1 TT + GT = 0, GG = 1
BDNF rs6265	X2 TT + CT = 0, CC = 1
COMT rs2020917	X3 CC + CT = 0, TT = 1
产后抑郁	Y 产后正常 = 0, 产后抑郁 = 1

表 4 影响高龄产妇产后抑郁的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
BDNF rs11030100	0.513	0.208	6.083	0.013	1.671	1.112 ~ 2.511
BDNF rs6265	0.839	0.273	9.445	0.002	2.314	1.356 ~ 3.949
COMT rs2020917	0.584	0.233	6.282	0.012	1.794	1.137 ~ 2.831

力<sup>[6-7]</sup>。近些年,高龄产妇人数呈井喷式增长,且有报道认为,高龄产妇产后抑郁风险显著大于适龄产妇,主要因为高龄产妇焦虑、恐惧、紧张的程度和比例较高,同时高龄产妇妊娠期并发症较多,这些并发症都会增大产妇心理负担,增加产后抑郁风险,故如何降低高龄产妇产后抑郁率成为了临床研究热点<sup>[8-9]</sup>。国外研究表明,基因表达是产后抑郁的重要影响因素<sup>[10-12]</sup>。因此,本研究对高龄产妇产后抑郁情况及基于基因学的危险因素进行研究,旨在为高龄产妇产后抑郁的防治提供数据参考。

BDNF 是一种在脑内合成,对神经系统生长发育起重要作用的蛋白质,其可防止机体神经元损伤死亡、改善神经元生长状态、促进受损伤神经元修复、再生及分化等生物效应,对维持机体中枢及其周围神经系统的功能稳定意义重大<sup>[13]</sup>。而 BDNF 基因 rs11030100 位点基因型突变后,使 BDNF 的表达受到影响,导致 BDNF 水平及活性降低,无法维持机体脑内神经系统的正常生理功能,造成机体神经系统功能紊乱,抑郁发病率增大。因此,BDNF 基因 rs11030100 位点基因型突变与高龄产妇产后抑郁率存在明显相关性。本研究结果显示,BDNF 基因 rs11030100 位点基因型由 GG 突变为 TT 和 GT 时,其产后抑郁率明显降低,证实 BDNF 基因 rs11030100 位点基因是高龄产妇产后抑郁的独立危险因素。

周英勇等<sup>[14]</sup>研究发现,rs6265 位点基因位于人类 11q13 外显子区域,当该位点基因发生本研究相同的突变时,BDNF 蛋白碳链中缬氨酸被甲硫氨酸替代,导致 BDNF 蛋白的表达受到影响。同时还有研究者认为,甲硫氨酸对 BDNF 蛋白的分泌具有一定的调节作用,因此对神经元集群的存活、发育、增长及突触的可塑性有一定的影响<sup>[15-16]</sup>。与研究报道的产后抑郁患者血浆 BDNF 水平较低,而接受抗抑郁治疗后 BDNF 水平上升一致<sup>[17]</sup>。还有报道显示,rs6265 位点基因突变与抑郁症的发病有关<sup>[18]</sup>。因此,可推测 BDNF 基因 rs6265 位点基因型与高龄产妇产后抑郁率存在明显相关性。本研究结果显示,BDNF 基因 rs6265 位点基因型由 CC 突变为 TT 和 CT 时,其产后抑郁率明显降低,其原因可能是 rs6265 位点基因型突变导致 BDNF 蛋白的表达受到影响,继而通过 BDNF 蛋白水平影响高

龄产妇产后抑郁。

笔者认为, COMT 基因 rs2020917 位点基因型为 TT 时, 产妇产后抑郁率更高, 其原因可能是该基因型对机体情绪调节有直接或间接的作用。有研究表明, 去甲肾上腺素可系统地调节机体情绪、疼痛、认知等多种生理功能, 而去甲肾上腺素在神经末梢突触间发挥作用, 有部分会在突触间隙被 COMT 分解失活, 当 COMT 基因 rs2020917 位点基因由 C 突变为 T 时, COMT 转录增加, 因此对去甲肾上腺素的分解速率加快, 导致去甲肾上腺素尚未发挥效应就被分解, 严重影响机体情绪的调节, 导致产妇产后抑郁发病增加, 与上述结论一致<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示, COMT 基因 rs2020917 位点基因型是高龄产妇产后抑郁的独立危险因素。

综上, 高龄产妇产后抑郁的影响因素众多, 其中 BDNF 基因 rs11030100、rs6265 位点及 COMT 基因 rs2020917 位点的基因型突变是其出现产后抑郁的独立危险因素。但由于本研究选取病例数偏少, 导致结果可能存在偏差, 同时本研究并未分析产后抑郁的防治措施, 故今后需深入探究验证。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

陈丽华: 制定研究方案、采集临床资料, 并与专家委员会成员进行沟通, 组织召开课题论证会, 参与临床实施, 以及课题的申报等相关工作; 王思思、朱婕曼、张洪艳: 课题实验操作、数据整理; 鲍娜、石克威: 进行统计学处理; 姬宏宇、赵晓霞: 辅助实验

**参考文献**

- [1] 胡洁卿, 陆红霞, 屠蕾. 高龄产妇二胎剖宫产母乳喂养的早期保健干预及效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(15): 3419-3422. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 15. 10.
- [2] Malus A, Szylyk J, Galińska-Skok B, et al. Incidence of postpartum depression and couple relationship quality[J]. Psychiatr Pol, 2016, 50(6): 1135-1146. DOI: 10. 12740/PP/61569.
- [3] Maliszewska K, Swiatkowska-Freund M, Bidzan M, et al. Screening for maternal postpartum depression, and associations with personality traits and social support. A Polish follow-up study 4 weeks and 3 months after delivery[J]. Psychiatr Pol, 2017, 51(5): 889-898. DOI: 10. 12740/PP/68628.
- [4] 廖志贤. 产后抑郁症治疗新进展[J/OL]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(20): 11-12, 22. DOI: CNKI: SUN: FKDZ. 0. 2018-20-005.
- [5] 符夏瑜, 陈雄, 张云志. 爱丁堡产后抑郁量表在孕晚期妇女产前抑郁筛查中的临界值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5): 453-454. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2018. 05. 025.
- [6] 唐栋, 朱国平, 王晓曼, 等. 产后抑郁症患者低频振幅变化的静息态功能磁共振成像研究[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(6):

359-362. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7884. 2018. 06. 004.

- [7] 张晗, 何开华. 产后抑郁症与产后急慢性疼痛研究进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(5): 692-694. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 05. 038.
- [8] 任茂琼. 高龄孕妇临产前焦虑、抑郁状况及相关因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(3): 268-269. DOI: 10. 3870/sjsscj. 2015. 03. 031.
- [9] 王蓉. 认知行为干预改善高龄产妇产后焦虑抑郁的效果分析[J]. 包头医学, 2017, 41(4): 37-39. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3507. 2017. 04. 022.
- [10] Landsman A, Aidelman R, Smith Y, et al. Distinctive gene expression profile in women with history of postpartum depression[J]. Genomics, 2017, 109(1): 1-8. DOI: 10. 1016/j. ygeno. 2016. 10. 005.
- [11] 肖美丽, 张劲强. 产后抑郁预测研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2020, 45(4): 456-461. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2020. 190731.
- [12] 陈璐, 胡金萍, 拓明花, 等. 产前抑郁与产后抑郁症的相关性[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(3): 330-334. DOI: 10. 16462/j. cnki. zhjbkz. 2020. 03. 016.
- [13] 应诚诚, 王勇, 李国灏, 等. 脑源性神经生长因子过表达慢病毒载体构建及转染脂肪干细胞的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(5): 895-897. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2019. 05. 034.
- [14] 周英勇, 汪赛赢, 杨谧, 等. BDNF 基因多态性与剖宫产产妇产后抑郁的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(6): 538-544. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2017. 06. 11.
- [15] 李育鑫, 袁绍纪, 朱伟杰, 等. PAR-1 拮抗剂 SCH79797 对 SAH 大鼠早期脑损伤的保护作用及对 BDNF、NGF 表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(7): 700-704. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2016. 07. 011.
- [16] 葛洪良, 林元相, 林章雅, 等. BDNF 和 TrkB 在大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的表达及意义[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(11): 1130-1135. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2016. 07. 011.
- [17] 钱怡玲, 许波, 高宏, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼静脉镇痛对剖宫产术后镇痛效果及产后抑郁的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(6): 558-561. DOI: 10. 12089/jca. 2018. 06. 009.
- [18] 张亮堂, 崔光成, 吴桐, 等. BDNF 基因 rs2030324 和 rs11030101 位点多态性与精神分裂症的相关性分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(10): 899-903. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-6554. 2017. 10. 007.
- [19] 马嘉慧, 黄振东, 汪赛赢, 等. 产后抑郁与去甲肾上腺素代谢酶基因多态性的关联及危险因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(1): 63-68. DOI: 10. 12122/j. issn. 1673-4254. 2019. 01. 09.
- [20] 陈卉, 涂娇, 倪平, 等. COMT 基因多态性和抗精神分裂症药物疗效关系的 Meta 分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(6): 623-631. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2015. 06. 009.

(收稿日期: 2020-01-02)

# 妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、血管细胞黏附分子-1 水平及意义

赵冲, 王长君, 张倩怡, 杨硕, 史玲玲

基金项目: 辽宁省科学技术计划资助项目(2018223132)

作者单位: 110000 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院产科

通信作者: 史玲玲, E-mail: cuizhegang@qq.com

**【摘要】目的** 分析妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平及临床意义。**方法** 选取 2018 年 2 月—2019 年 12 月中国医科大学附属盛京医院产科诊治的妊娠晚期合并心脏病患者 100 例作为病例组, 依据美国心脏协会心功能分级标准分为 4 个亚组, I 级患者为 I 级组( $n=47$ )、II 级患者为 II 级组( $n=32$ )、III 级患者为 III 级组( $n=18$ )、IV 级患者为 IV 级组( $n=3$ ), 另外选取同期就诊于医院的 91 例正常妊娠者作为对照组。比较 5 组血清 PAI-1、VCAM-1 水平及心功能指标的差异, 比较妊娠中有无发生不良心脏事件患者血清 PAI-1、VCAM-1 水平差异, 采用 Pearson 法分析血清 PAI-1、VCAM-1 与心功能的相关性。**结果** 与对照组比较, I 级 ~ IV 级组 E 峰、E/A、LVEF 呈逐渐降低趋势, 差异均有统计学意义( $F/P=72.567/0.000, 20.274/0.000, 67.828/0.000$ ); A 峰、LVESD、LVEDD 呈逐渐升高趋势, 差异均有统计学意义( $F/P=26.007/0.000, 153.207/0.000, 36.126/0.000$ ); 与对照组比较, I 级 ~ IV 级组血清 PAI-1、VCAM-1 水平依次升高, 差异均有统计学意义( $F/P=440.645/0.000, 74.427/0.000$ ); 发生不良心脏事件的妊娠晚期合并心脏病患者血清 PAI-1、VCAM-1 平均水平明显高于未发生者( $t/P=17.246/0.000, 8.704/0.000$ ); Pearson 相关分析得出, 血清 PAI-1、VCAM-1 水平与 E 峰、E/A、LVEF 均呈负相关(PAI-1:  $r/P=-0.476/0.000, -0.532/0.000, -0.588/0.000$ ; VCAM-1:  $-0.461/0.000, -0.468/0.000, -0.406/0.000$ ), 与 A 峰、LVESD、LVEDD 均呈正相关(PAI-1:  $r/P=0.562/0.000, 0.432/0.000, 0.467/0.000$ ; VCAM-1:  $0.512/0.000, 0.594/0.000, 0.503/0.000$ )。 **结论** 妊娠晚期合并心脏病患者血清中 PAI-1、VCAM-1 水平显著上升, 且随心脏功能受损加重而升高, PAI-1、VCAM-1 参与妊娠晚期合并心脏病的发生与发展, 可用于妊娠晚期合并心脏病的病情评估及不良心脏事件预测。

**【关键词】** 妊娠晚期; 心脏病; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 血管细胞黏附分子-1

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.011

**Serum plasminogen activator inhibitor 1, vascular cell adhesion molecule 1 level and significance in patients with heart disease in late pregnancy** Zhao Chong, Wang Changjun, Zhang Qianyi, Yang Shuo, Shi Lingling. Department of Obstetrics, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110000, China  
Corresponding author: Shi Lingling, E-mail: cuizhegang@qq.com

**Funding program:** Science and Technology Program of Liaoning Province (2018223132)

**【Abstract】 Objective** To analyze the levels of serum plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in patients with heart disease in the third trimester of pregnancy and their clinical significance. **Methods** From February 2018 to December 2019, 100 patients with heart disease in late pregnancy who were diagnosed and treated by the Department of Obstetrics, Shengjing Hospital, China Medical University, were selected as the observation group. According to the American Heart Association cardiac function classification standard, they were divided into 4 sub-groups, grade I patients It is the grade I group ( $n=47$ ), the grade II patients are the grade II group ( $n=32$ ), the grade III patients are the grade III group ( $n=18$ ), the grade IV patients are the grade IV group ( $n=3$ ), and The 91 normal pregnant patients who were in the hospital during the same period were selected as the control group. The differences in serum PAI-1, VCAM-1 levels and cardiac function indexes of the 5 groups were compared, and the differences in serum PAI-1, VCAM-1 levels were analyzed whether adverse cardiac events occurred during pregnancy. Pearson method was used to analyze the correlation between serum PAI-1, VCAM-1 and cardiac function. **Results** Compared with the control group, the E peak, E/A and LVEF of the grade I ~ IV group showed a gradual decrease trend, and the difference was statistically significant ( $F/P=$

72.567/0.000, 20.274/0.000, 67.828/0.000); A peak LVESD, LVEDD showed a gradual increase trend, and the differences were statistically significant ( $F/P = 26.007/0.000, 153.207/0.000, 36.126/0.000$ ); compared with the control group, serum PAI-1, VCAM-1 in the grade I to IV The level of 1 increased successively, and the difference was statistically significant ( $F/P = 440.645/0.000, 74.427/0.000$ ); the serum PAI-1, VCAM-1 average level of patients with heart disease in late pregnancy who had adverse cardiac events was significantly higher than that of no Occurred ( $t/P = 17.246/0.000, 8.704/0.000$ ); Pearson correlation analysis showed that serum PAI-1, VCAM-1 levels were negatively correlated with E peak, E/A, LVEF (PAI-1:  $r/P = -0.476/0.000, -0.532/0.000, -0.588/0.000$ , VCAM-1:  $-0.461/0.000, -0.468/0.000, -0.406/0.000$ ), positively correlated with peak A, LVESD, LVEDD (PAI-1:  $r/P = 0.562/0.000, 0.432/0.000, 0.467/0.000$ , VCAM-1:  $0.512/0.000, 0.594/0.000, 0.503/0.000$ ). **Conclusion** The levels of PAI-1, VCAM-1 in the serum of patients with heart disease in the third trimester of pregnancy increase significantly, and increase with the aggravation of cardiac function impairment. PAI-1, VCAM-1 are involved in the occurrence and development of heart disease in the third trimester of pregnancy, and can be used for heart complications in the third trimester Disease evaluation and adverse cardiac event prediction.

**【Key words】** Late stage of pregnancy; Heart disease; Plasminogen activator inhibitor 1; Vascular cell adhesion molecule-1

妊娠晚期合并心脏病是孕妇严重的合并症,妊娠后期,子宫增大,血容量增多,心搏出量增多,心脏移位,都使得心脏负担加重<sup>[1]</sup>,严重威胁孕产妇及胎儿的生命安全,应引起高度重视。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)在血清中的水平与冠心病的病情有明显相关性,可用来预测冠心病的发生<sup>[2-3]</sup>。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)基因表达与冠状动脉钙化关系密切,已被证实在动脉粥样硬化、脑梗死、老年高血压合并冠心病患者血清中高表达<sup>[4-8]</sup>。血清 PAI-1、VCAM-1 与妊娠晚期合并心脏病之间的关系鲜见报道,现分析血清 PAI-1、VCAM-1 与妊娠晚期合并心脏病患者不良心脏事件发生的关系,以期为临床提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 2 月—2019 年 12 月中国医科大学附属盛京医院产科诊治的妊娠晚期合并心脏病患者 100 例作为病例组,年龄 23 ~ 38 (30.16 ± 4.01) 岁;孕周 28 ~ 40 (35.00 ± 3.42) 周;初产妇 68 例,经产妇 32 例;心脏病类型:心律失常 17 例,先天性心脏病 39 例,风湿性心脏病 31 例,高血压心脏病 11 例,心肌炎 2 例;心功能分级<sup>[9]</sup>: I 级 47 例(I 级组), II 级 32 例(II 级组), III 级 18 例(III 级组), IV 级 3 例(IV 级组);诱因:贫血 7 例,房颤 11 例,肺部感染 43 例,肾功能损害 22 例,高血压 17 例;57 例患者有心脏手术史,包括心脏矫治术 28 例,瓣膜置换术 11 例,射频消融术 12 例,起搏器置入术 6 例;存在家族性心脏病病史 13 例。选取同期于医院就诊的正常妊娠者 91 例作为对照组,年龄 24 ~ 40 (31.25 ± 5.17) 岁;孕周 28 ~ 40 (34.33 ± 3.36) 周;初产妇 67 例,经产妇 24 例。2 组年龄、孕周、生育史比较,差异无统计学意义( $P >$

0.05),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①孕产妇为单胎妊娠;②孕周 28 ~ 40 周;③患者通过心电图/24 h 动态心电图、心脏彩色多普勒超声、心肌酶学、心功能检查等,确诊为心脏病。(2) 排除标准:①合并其他脏器功能损伤者;②合并恶性肿瘤;③临床资料不完整者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 PAI-1、VCAM-1 水平检测:受试者均于清晨抽取空腹肘静脉血 5 ml,离心获取血清保存于 -80℃ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 PAI-1、VCAM-1 水平(试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司),操作严格按照试剂盒说明进行。

1.3.2 心功能指标检测:受试者静息时取左侧卧位,采用飞利浦 iEElite 型心脏彩色多普勒超声仪,探头频率 2.5 ~ 3.5 MHz,检测二尖瓣舒张早期心室血流最大峰值(E 峰)、舒张晚期心室血流最大峰值(A 峰)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF),并计算 E/A。

1.3.3 记录不良心脏事件:孕晚期至产后 6 周,记录患者出现心力衰竭、需要药物治疗的心律失常、心肌缺血、心脏骤停、心源性死亡事件等情况<sup>[10]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。正态分布计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,使用卡方检验或 Fisher 检验;采用 Pearson 法分析血清 PAI-1、VCAM-1 与 E 峰、A 峰、E/A、LVESD、LVEDD、LVEF 相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组心功能比较 与对照组比较, I 级 ~ IV 级组 E 峰、E/A、LVEF 呈逐渐降低趋势, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); A 峰、LVESD、LVEDD 呈逐渐升高趋势, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.2 各组血清 PAI-1、VCAM-1 水平比较 与对照组比较, I 级 ~ IV 级组血清 PAI-1、VCAM-1 水平依次升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 各组受试者血清 PAI-1、VCAM-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	PAI-1	VCAM-1
对照组	91	198.45 ± 52.56	358.94 ± 56.22
I 级组	47	485.61 ± 54.35	429.49 ± 54.36
II 级组	32	756.48 ± 132.06	485.61 ± 43.41
III 级组	18	1 021.50 ± 223.52	536.48 ± 64.30
IV 级组	3	1 881.73 ± 458.49	658.73 ± 73.66
F 值		440.645	74.427
P 值		0.000	0.000

2.3 病例组妊娠中有无发生不良心脏事件血清 PAI-1、VCAM-1 比较 妊娠晚期合并心脏病患者中发生不良心脏事件 11 例 (11.00%), 未发生心脏不良事件 89 例 (89.00%)。发生不良心脏事件者血清 PAI-1、VCAM-1 均明显高于未发生不良心脏事件者 ( $P <$

0.01)。以发生不良心脏事件患者的血清 PAI-1、VCAM-1 最低水平为分界值, 比较发生、未发生不良心脏事件患者所占比例显示, 发生不良心脏事件患者血清 PAI-1 > 1 200 pg/ml、VCAM-1 水平 > 550 pg/ml 的患者比例均为 100.0%, 而未发生不良心脏事件患者血清 PAI-1 > 1 200 pg/ml、VCAM-1 水平 > 550 pg/ml 的患者比例分别为 19.1%、21.4%, 患者比例比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

2.4 血清 PAI-1、VCAM-1 水平与心功能指标相关性分析 Pearson 相关分析显示, 血清 PAI-1、VCAM-1 水平与 E 峰、E/A、LVEF 均呈负相关 ( $P < 0.01$ ), 与 A 峰、LVESD、LVEDD 均呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

## 3 讨论

PAI-1 在血浆中主要由血管内皮细胞产生, 具有抑制纤溶系统的作用, 已有大量研究表明, PAI-1 在冠心病患者血清中明显高表达, 冠心病类型不同, PAI-1 水平也有差异<sup>[2, 11-12]</sup>。研究发现, 急性冠状动脉综合征患者血清 PAI-1 水平较高, LVEF 较低, 两者呈负相关, PAI-1 与患者预后生存明显相关, PAI-1 水平严重影响急性冠状动脉综合征患者的心功能状况<sup>[13]</sup>。另有研究发现, 子痫前期孕妇胎盘组织中 PAI-1 水平明显高于健康妊娠者, 其水平与患者病情严重程度密切

表 1 各组受试者左心室结构及功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	E 峰 (m/s)	A 峰 (m/s)	E/A	LVESD (mm)	LVEDD (mm)	LVEF (%)
对照组	91	0.73 ± 0.12	0.65 ± 0.09	1.21 ± 0.38	29.21 ± 2.75	46.67 ± 4.52	62.91 ± 5.42
I 级组	47	0.56 ± 0.08	0.72 ± 0.06	0.92 ± 0.20	34.58 ± 2.18	50.61 ± 3.18	56.01 ± 5.15
II 级组	32	0.48 ± 0.05	0.76 ± 0.03	0.83 ± 0.13	37.54 ± 2.48	53.18 ± 3.94	51.52 ± 3.54
III 级组	18	0.44 ± 0.02	0.78 ± 0.03	0.75 ± 0.10	41.56 ± 1.94	55.91 ± 3.76	47.41 ± 4.38
IV 级组	3	0.40 ± 0.04	0.83 ± 0.05	0.59 ± 0.08	45.15 ± 1.82	61.49 ± 3.51	39.55 ± 3.34
F 值		72.567	26.007	20.274	153.207	36.126	67.828
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 病例组妊娠过程中有无发生不良心脏事件血清 PAI-1、VCAM-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	PAI-1		VCAM-1	
		平均值	> 1 200 pg/ml [例 (%)]	平均值	> 550 pg/ml [例 (%)]
有不良心脏事件	11	1524.58 ± 492.13	11 (100.0)	581.45 ± 64.59	11 (100.0)
无不良心脏事件	89	623.55 ± 47.32	17 (19.1)	432.56 ± 52.12	19 (21.4)
$\nu\chi^2$ 值		17.246	27.896	8.704	25.215
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 血清 PAI-1、VCAM-1 水平与心功能指标相关性分析

变量	E 峰		A 峰		E/A		LVESD		LVEDD		LVEF	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
PAI-1	-0.476	0.000	0.562	0.000	-0.532	0.000	0.432	0.000	0.467	0.000	-0.588	0.000
VCAM-1	-0.461	0.000	0.512	0.000	-0.468	0.000	0.594	0.000	0.503	0.000	-0.406	0.000

相关,是子痫前期患者围产儿不良妊娠结局的危险因素<sup>[14]</sup>。本研究中,与对照组比较,I级~IV级组E峰、E/A、LVEF呈逐渐降低趋势,A峰、LVESD、LVEDD、血清PAI-1呈逐渐升高趋势,提示血清PAI-1参与了妊娠晚期合并心脏病的发生与发展,原因可能是PAI-1作为纤溶系统重要组成部分,会刺激炎性因子释放,加重缺血性心肌损害,导致心功能下降<sup>[15]</sup>。Pearson相关分析显示,血清PAI-1与E峰、E/A、LVEF均呈负相关,与A峰、LVESD、LVEDD均呈正相关,提示血清PAI-1可用来评估妊娠晚期合并心脏病病情及心脏损伤程度,结果与上述文献一致<sup>[13,15]</sup>。发生不良心脏事件的妊娠晚期合并心脏病患者血清PAI-1水平明显高于未发生者,血清PAI-1水平在1200 pg/ml,有潜力成为预测是否会发生不良心脏事件的临界值。

VCAM-1在内皮细胞、上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞均有分布<sup>[5]</sup>,VCAM-1的高表达会刺激炎性递质和组织溶解酶释放,损伤血管内皮细胞,促进炎症反应,与高血压及冠心病相关<sup>[16-19]</sup>。有研究者分析了血压晨峰与老年高血压合并冠心病患者血清VCAM-1水平的关系,发现病例组患者血清VCAM-1表达高于对照组,血压晨峰使患者血清VCAM-1水平升高,加重冠状动脉粥样硬化能力或可成为新思路<sup>[8]</sup>。研究发现心功能分级高的妊娠合并心脏病患者,血液循环缺氧现象更易发生,极易发生心脏不良事件<sup>[20]</sup>。心肌成纤维细胞通过VCAM-1信号促进心肌细胞的增殖,使生物组织中功能性心肌细胞增加,有利于细胞治疗和心脏研究,研究发现伴随着VCAM-1水平降低,患者心功能状况改善<sup>[5,7]</sup>。本研究发现,与对照组比较,I级~IV级组血清VCAM-1水平依次升高,提示血清VCAM-1参与了妊娠晚期合并心脏病的发生及病情演变。Pearson相关分析显示,血清VCAM-1与E峰、E/A、LVEF均呈负相关,与A峰、LVESD、LVEDD均呈正相关,提示血清VCAM-1对于妊娠晚期合并心脏病患者病情及心脏损伤程度评估具有临床意义。发生不良心脏事件的妊娠晚期合并心脏病患者血清VCAM-1水平明显高于未发生者,血清VCAM-1或可成为预测是否会发生不良心脏事件的有效指标。

综上所述,血清PAI-1、VCAM-1与妊娠晚期合并心脏病患者病情、心脏损伤程度及不良心脏事件的发生紧密相关,可用于临床病情评估及不良心脏事件预测,具体机制有待进一步临床研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

赵冲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王长君:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张倩怡:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;杨硕:进行统计学分析;史玲玲:课题设计,论文撰写

#### 参考文献

- [1] 何银芳,郭文玲,冀静,等. 458例妊娠合并心脏病围产结局分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(8):1143-1146. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2018.08.047.
- [2] 李梅,唐永钦,李祥. 血清组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物水平与冠心病的关联分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(1):54-57. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.014.
- [3] Jung RG, Simard T, Labinaz A, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in coronary pathophysiology [J]. *Thromb Res*, 2018, 164(1):54-62. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.135.
- [4] 肖延民,蔡柳燕,孙冰. 替格瑞洛联合阿司匹林治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及其对黏附分子、脑钠肽水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(5):512-517. DOI:10.14053/j.cnki.pper.201905016.
- [5] Weinkauff CC, Concha-Moore K, Lindner JR, et al. Endothelial vascular cell adhesion molecule 1 is a marker for high-risk carotid plaques and target for ultrasound molecular imaging [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6s):105s-113s. DOI:10.1016/j.jvs.2017.10.088.
- [6] 付瑞,丁绍威,刘梦蝶,等. 健康老年人、老年急性脑梗死患者外周血Th17比例及IL-17、ET-1、VCAM-1、ox-LDL水平变化[J]. 山东医药, 2019, 59(8):57-60. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.08.016.
- [7] 耿驰,陶梦醒,刘莹. 血管细胞黏附分子-1在心血管疾病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2):222-226. DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.02.020.
- [8] 李郁,罗彩东. 血压晨峰对老年高血压并冠心病患者血清细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1水平及外周血单个核细胞核因子κB p65的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(4):11-14. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.003.
- [9] 谢倩,张福伟,陈漠水,等. 心电图参数与慢性心力衰竭患者脑利钠肽、左室射血分数及心功能分级的相关性[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(1):25-29. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.01.006.
- [10] 蔡锦燕. 妊娠合并心脏病患者不同心功能状态对心脏不良事件和妊娠结局的影响探讨[J]. 中外女性健康研究, 2019, 20(6):77-78. DOI:CNKI:SUN:ZWVJ.0.2019-06-049.
- [11] Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, et al. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(16):1695-1701. DOI:10.2174/1389450120666190715102510.
- [12] 孟庆昊,邓鑫,杨晓琴. 依达拉奉注射液联合舒伐他汀钙治疗老年冠心病患者的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(3):236-239. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.03.004.
- [13] Pavlov M, elap I. Plasminogen activator inhibitor 1 in acute coronary syndromes [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491(1):52-58. DOI:10.1016/j.cca.2019.01.013.



# 彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定 对上皮性卵巢癌的诊断效能

张琳琳, 黄仲萍, 陈樑, 陈玉

基金项目: 四川省科技计划项目(19ZDYF0701)

作者单位: 618200 四川省绵竹市人民医院妇科(张琳琳、黄仲萍、陈玉); 618000 四川省德阳市人民医院妇科(陈樑)

通信作者: 张琳琳, E-mail: ysdgs99@sina.com

**【摘要】目的** 分析彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 2 月四川省绵竹市人民医院妇科收治上皮性卵巢癌患者 60 例作为卵巢癌组, 另外选取同期在医院治疗的上皮卵巢良性肿瘤患者 60 例为良性组, 健康体检者 60 例为健康对照组。分析彩色超声、血浆 miR-191、miR-21 单独及其联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的价值。**结果** 彩色超声显示, 卵巢癌组和良性组卵巢肿瘤直径比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而质地、形状、位置及包膜完整度等比较差异有统计学意义( $\chi^2/P = 34.816 / < 0.001, 9.972 / 0.002, 7.949 / 0.005, 38.305 / < 0.001$ )。卵巢癌组血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平高于良性组和健康对照组( $F = 212.468, 689.846, P$  均  $< 0.01$ ); 卵巢癌组血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平随着肿瘤分期升高而增加( $F = 198.342, 233.565, P$  均  $< 0.01$ )。彩色超声诊断上皮性卵巢癌的 AUC 为 0.748 (95% CI 0.687 ~ 0.808), 敏感度 68.33%, 特异度 70.00%; 血浆 miR-191 AUC 为 0.595 (95% CI 0.519 ~ 0.671), 诊断的临界值为 1.67, 敏感度为 61.67%, 特异度为 58.33%; 血浆 miR-21 AUC 为 0.703 (95% CI 0.632 ~ 0.773), 诊断的临界值为 1.55, 敏感度为 65.00%, 特异度为 65.00%; 三者联合检测的 AUC 为 0.848 (95% CI 0.801 ~ 0.895), 敏感度为 80.00%, 特异度为 58.33%。**结论** 彩色超声联合血浆 miR-191 和 miR-21 检测上皮性卵巢癌, 可有效提高敏感度, 并保持较高的特异度和准确度, 可弥补影像学的局限性。

**【关键词】** 上皮性卵巢癌; 彩色超声; 微小核糖核酸-191; 微小核糖核酸-21; 诊断效能

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.012

**The diagnostic efficacy of color ultrasound combined with plasma miR-191 and miR-21 measurement for epithelial ovarian cancer** Zhang Linlin\*, Huang Zhongping, Chen Liang, Chen Yu. \* Department of Gynecology, Mianzhu People's Hospital, Sichuan Province, Mianyang 618200, China

Corresponding author: Zhang Linlin, E-mail: ysdgs99@sina.com

Funding program: Sichuan Science and Technology Plan Project (19ZDYF0701)

**【Abstract】 Objective** To analyze the diagnostic efficacy of color ultrasound combined with plasma miR-191 and miR-21 for epithelial ovarian cancer. **Methods** From January 2019 to February 2020, 60 patients with epithelial ovarian cancer admitted to the Department of Gynecology, People's Hospital of Mianzhu City, Sichuan Province were selected as the ovarian cancer group, and 60 patients with benign epithelial ovarian tumors treated in the hospital during the same period were selected as the benign group and healthy physical examination 60 cases were healthy controls. To analyze the value of color ultrasound, plasma miR-191, miR-21 alone and in combination in the diagnosis of epithelial ovarian cancer. **Results** Color ultrasound showed that there was no statistically significant difference in the diameter of the ovarian tumor between the ovarian cancer group and the benign group ( $P > 0.05$ ), while the difference in texture, shape, location, and integrity of the envelope was statistically significant ( $\chi^2/P = 34.816 / < 0.001, 9.972 / 0.002, 7.949 / 0.005, 38.305 / < 0.001$ ). The expression levels of plasma miR-191 and miR-21 in the ovarian cancer group were higher than those in the benign group and the healthy control group ( $F = 212.468, 689.846, P$  均  $< 0.01$ ); the expression levels of plasma miR-191 and miR-21 in the ovarian cancer group increased with the tumor stage Increased ( $F = 198.342, 233.565, P$  均  $< 0.01$ ); color ultrasound diagnosis of epithelial ovarian cancer with AUC of 0.748 (95% CI 0.687 ~ 0.808), sensitivity of 68.33%, specificity of 70.00%; plasma miR-191 AUC of 0.595 (95% CI 0.519 ~ 0.671), the diagnostic cut-off value is 1.67, the sensitivity is 61.67%, the specificity is

58.33% ; the plasma miR-21 AUC is 0.703 (95% CI 0.632 ~ 0.773) , and the diagnostic cut - off value is 1.55. The sensitivity is 65.00% and the specificity is 65.00% ; the AUC of the three combined detection is 0.848 (95% CI 0.801 ~ 0.895) , the sensitivity is 80.00% , and the specificity is 58.33% . **Conclusion** Color ultrasound combined with plasma miR-191 and miR-21 to detect epithelial ovarian cancer can effectively improve the sensitivity, maintain high specificity and accuracy, and can make up for the limitations of imaging.

**[Key words]** Epithelial ovarian cancer; Color ultrasound; miR-191; miR-21; Diagnostic value

卵巢癌是指发生于卵巢的女性恶性肿瘤,其中约 90% 肿瘤来源于上皮,即上皮性卵巢癌(EOC)<sup>[1]</sup>。早期 EOC 难以发现,发现时多为晚期卵巢癌,预后极差<sup>[2]</sup>。流行病学研究显示<sup>[3]</sup>,早期 EOC 5 年生存率高达 90%,而晚期仅为 20% ~ 30%,患者生活质量严重降低。目前临床以病理活检为诊断金标准,但其技术要求高,依从性低<sup>[4]</sup>。彩色超声在临床筛查盆腔肿块等具有重要的作用,其可在检查卵巢组织、细胞血流变化的同时检测卵巢的大小和形态变化等,进而诊断 EOC,但其诊断方式有一定的局限性,需综合受检者体型、腹壁厚薄、肿块深浅及膀胱充盈程度等因素<sup>[5]</sup>。微小 RNA(miRNA)在肿瘤细胞的生长、增殖、转移及凋亡等方面具有重要的作用,且 miR-191 和 miR-21 在 EOC 中异常表达,其有望成为诊断 EOC 的新型血浆学指标<sup>[6-7]</sup>。为弥补单一方式诊断效能不足,现研究彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2020 年 2 月四川省绵竹市人民医院妇科收治 EOC 患者 60 例作为卵巢癌组,另外选取同期在医院治疗的上皮卵巢良性肿瘤患者 60 例为良性组,健康体检者 60 例为健康对照组。卵巢癌组年龄 44 ~ 60 (52.10 ± 2.86) 岁,体质指数(BMI)16.00 ~ 28.14 (22.07 ± 2.35) kg/m<sup>2</sup>;临床分期以国际妇产科联盟(FIGO)分期为标准<sup>[8]</sup>,I 期 21 例,II 期 14 例,III 期 23 例,IV 期 2 例;病理类型:浆液性癌 36 例,透明细胞癌 15 例,黏液性癌 9 例。良性组年龄 44 ~ 60 (51.87 ± 2.91) 岁;BMI 16.27 ~ 28.09 (22.18 ± 2.29) kg/m<sup>2</sup>。健康对照组年龄 44 ~ 60 (52.05 ± 2.89) 岁;BMI 16.15 ~ 27.81 (21.98 ± 2.26) kg/m<sup>2</sup>。3 组受试者年龄及 BMI 等基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:经病理组织活检确诊为 EOC<sup>[9]</sup>;未经过卵巢癌手术治疗、化疗及放疗等系统治疗;近 1 个月内未服用激素或避孕类药物;可正常

沟通交流者。(2)排除标准:并发自身免疫疾病、严重感染及重大手术创伤者;并发其他恶性肿瘤者;妊娠期或哺乳期患者;毒品或酒精滥用者;不配合研究者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 彩色超声检查:应用美国 GE Voluson E10 四维彩色超声仪,受检者平卧于检测床,检测时先行腹部彩色超声检测,探头频率为 3.5 MHz,对肿块或包块直径不足 5 cm 或未能识别的包块,需行阴道彩色超声检测,探头频率为 5 ~ 7 MHz,密切观察肿瘤壁位置、分隔、回声及血流状况等影像学特征,以确定肿瘤包块良性或恶性。

1.3.2 血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平检测:于受试者入组时采集空腹外周静脉血 4 ml,于 4 °C 离心后将上清(血浆)分装到 1.5 ml 的离心管(离心管经无 RNA 酶处理)中。再次于 4 °C 离心去除残余细胞,将上清转入新的离心管中,即得所需血浆, -20 °C 温度条件下保存备用,应用实时定量 PCR 法测定血浆 miR-191 和 miR-21。手术过程中取出新鲜的上皮性卵巢癌组织标本 50 mg,用研棒碾碎后应用美国 invitrogen 公司生产的 Trizol 试剂提取 EOC 组织总 RNA,同时使用 NanoDrop one 超微量紫外分光光度计测量 RNA 浓度,波长选择 260 nm 和 280 nm,吸光度比值 1.8 ~ 2.0,将 RNA 逆转录后行 PCR 检测法。引物具体序列如下,miR-191 上游引物:5' - ATTCTAGAGCCGAGCGCCGACATGT-3',下游引物:5' - CGGGTACCATCAGAGTGGCCCCGATAAAGTA-3';miR-21 上游引物:5' - GCGGTAGCTTATCAGACTGA -3',下游引物:5' - TGGGTGTCGTGGAGTC -3';U6 上游引物:5' - GCTTCGCGACACATATACTAAAAT-3',下游引物:5' - CGCTTCACGAATTTGCGTGTACAT-3',采用 CFX384Touch 型号定量 PCR 仪(美国 BIO-RAD 公司)行 PCR 反应,扩增条件:95 °C、5 min,95 °C、15 s,60 °C、20 s 和 72 °C、30 s,扩增循环 40 次后行熔解曲线相关分析,每组数据各测定 3 次,取平均值。miR-191 和 miR-21 表达均以 U6 为参数值,得到  $\Delta\Delta Ct$  值, $2^{-\Delta\Delta Ct}$  即为 miR-191 和 miR-21 的相对值。血浆肿瘤指标诊断标准根据 ROC 曲线最佳临界值,高于临界值则判定为阳性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较行  $\chi^2$  检验;采用 Hanley-McNeil 方法比较 ROC 曲线下面积。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌组和良性组彩色超声结果比较 卵巢癌组和良性组病变直径比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在质地、形状、位置及包膜完整度等方面比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 卵巢癌组和良性组彩色超声影像学结果比较 [例(%)]

影像学特点	卵巢癌组 (n=60)	良性组 (n=60)	$\chi^2$ 值	P 值
直径			2.846	0.092
<5cm	28(46.67)	36(60.00)		
≥5cm	32(53.33)	24(40.00)		
质地			34.816	<0.001
囊性	5(8.34)	27(45.00)		
混合性	35(58.33)	26(43.33)		
实性	20(33.33)	7(11.67)		
形状			9.972	0.002
规则	36(60.00)	50(83.33)		
不规则	24(40.00)	10(16.67)		
位置			7.949	0.005
单侧	36(60.00)	49(81.67)		
双侧	24(40.00)	11(18.33)		
包膜			38.305	<0.001
完整	25(41.67)	54(90.00)		
不完整	35(58.33)	6(10.00)		

2.2 3 组血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平比较 血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平比较,卵巢癌组 > 良性组 > 健康对照组( $P$  均 < 0.01),见表 2。

表 2 3 组血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

组 别	例数	miR-191	miR-21
健康对照组	60	1.00 ± 0.19	1.00 ± 0.21
良性组	60	1.48 ± 0.30	1.20 ± 0.17
卵巢癌组	60	2.60 ± 0.70	2.27 ± 0.29
F/P 值		212.468/ <0.001	689.846/ <0.001

2.3 卵巢癌组不同肿瘤分期血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平比较 卵巢癌组血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平随着肿瘤分期提高而增加( $P$  均 < 0.05),见表 3。

表 3 卵巢癌组不同肿瘤分期血浆 miR-191 和 miR-21 表达水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

分期	例数	miR-191	miR-21
I 期	21	1.84 ± 0.40	2.01 ± 0.16
II 期	14	2.59 ± 0.06	2.19 ± 0.03
III 期	23	3.12 ± 0.29	2.48 ± 0.18
IV 期	2	4.42 ± 0.13	3.05 ± 0.01
F/P 值		198.342/ <0.001	233.565/ <0.001

2.4 各指标对卵巢癌诊断价值的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果表明,彩色超声诊断 EOC 的 AUC 为 0.748(95% CI 0.687 ~ 0.808);血浆 miR-191 截断值为 1.67, AUC 为 0.595(95% CI 0.519 ~ 0.671);血浆 miR-21 截断值为 1.55, AUC 为 0.703(95% CI 0.632 ~ 0.773);在最佳临界切点时,三项联合检测的 AUC 为 0.848(95% CI 0.801 ~ 0.895)。联合检测诊断 EOC 的效能高于各指标单独检测( $P < 0.05$ ),见图 1、表 4。

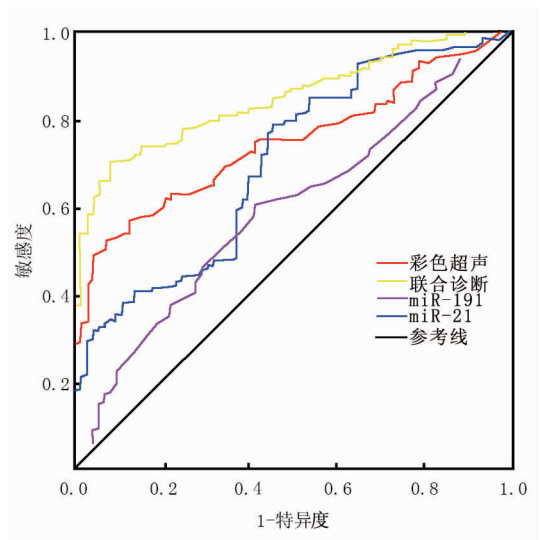


图 1 彩色超声、miR-191 与 miR-21 单项检测及联合诊断 EOC 的 ROC 曲线图

表 4 彩色超声、miR-191 和 miR-21 单项检测及联合检测诊断 EOC 效能分析

诊断指标	AUC	Cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数
彩色超声	0.748	-	68.33	70.00	69.49	68.85	0.375
miR-191	0.595	1.67	61.67	58.33	59.68	60.34	0.200
miR-21	0.703	1.55	65.00	65.00	65.00	65.00	0.300
联合诊断	0.848	-	80.00	58.33	65.75	74.47	0.383

### 3 讨论

EOC 是女性常见的恶性肿瘤,具有隐匿性强、转移侵袭性高及预后差等特征,早期临床症状不显著,而中晚期会出现腹部剧烈疼痛、胃肠道紊乱、腹腔积液、乏力和消瘦,甚至发生颅内转移,严重威胁患者生命安全<sup>[10]</sup>。EOC 病因较为复杂,主要与遗传、激素分泌异常及性生活紊乱等相关<sup>[11]</sup>。随着医学技术的进步和发展,临床医师和学者对 EOC 疾病的诊断和评估进行深层次探讨,常见的 EOC 诊断方式为影像学、病理活检和血浆学指标<sup>[12]</sup>,其中病理检测专业度高、价格昂贵、有创伤,影像学侵入性低、检测方便、费用低廉,而血浆肿瘤标志物为诊断选择的热点。为避免影像学的局限性,并弥补单一指标诊断效能不足,本研究将彩色超声、血浆 miR-191 和 miR-21 联合检测,并应用 ROC 曲线评估其单独和联合检测的诊断效能,旨在为临床研究提供依据。

彩色超声是女性妇科疾病诊疗的常见方式,其不仅可测量腹部肿块直径,而且还可观察肿瘤形态、包膜完整度、腹水及壁厚等影像学特征,并根据肿块的质地、包膜及边界等特异性特征区分肿块性质<sup>[13]</sup>。研究表明<sup>[14]</sup>,良性瘤块呈膨胀生长趋势,质地均匀,囊肿分隔,囊壁厚薄一致,以完整包膜和囊性回声为主,同时肿块后面伴有增强回声效应;卵巢癌等恶性肿瘤为侵袭性生长形态,肿块及其边界不规则,囊壁粗糙,且后方声影信号降低,并伴有腹水。本研究中,彩色超声检查结果发现,卵巢癌组和良性组肿物直径比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在质地、形状、位置及包膜完整度等方面比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与文献研究相符;同时 ROC 曲线分析结果显示,彩色超声敏感度为 68.33%,特异度为 70.00%,AUC 为 0.748 (95% CI 0.687 ~ 0.808),与朱晓玲等<sup>[15]</sup>敏感度 76.40% 和特异度 76.47% 的研究结果相近,单独彩色超声技术诊断效能较低,分析认为,彩色超声检测时易受肠道气体、肿块大小、膀胱充盈及肥胖程度等因素干扰而造成误诊或漏诊等现象,因而需联合其他检测手段,以提高 EOC 阳性检出率<sup>[16]</sup>。

MiRNAs 是一类长度为 18 ~ 24 个核苷酸的内源性非编码小分子单链 RNA,对约 30% 人类蛋白的表达具有调节作用,可通过特异性匹配而干扰 mRNA 的正常转录、翻译过程,进而发挥调控靶基因的功能。研究表明<sup>[17]</sup>,miRNAs 可在调节原癌和抑癌基因的基础上介导新生血管生成、免疫功能逃逸及细胞转移等途径,进而促进癌症的发生进程。同时,miRNA 在外周血中稳定存在,并可抵制强酸、强碱及反复冻融等恶劣保存

条件,可成为潜在的肿瘤标志物。已有多篇文献报道,miR-191 和 miR-21 与多种类型恶性肿瘤的发生、发展相关,二者在胃癌、肺癌及肝癌等癌症中发挥重要作用,高桂卿等<sup>[18]</sup>研究证实,miR-191 在卵巢癌患者中呈异常升高状态,可应用于 EOC 的临床诊断;而郝文涛等<sup>[19]</sup>研究 60 例卵巢癌患者结果表明,EOC 组患者血浆 miR-21 明显高于良性组和健康对照组,且与临床分期和组织分化有相关性。本研究结果显示,3 组受试者血浆 miR-191 和 miR-21 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ );卵巢癌组和良性组血浆 miR-191 和 miR-21 明显高于健康对照组( $P < 0.05$ ),且卵巢癌组明显高于良性组( $P < 0.05$ ),证实 miR-191 和 miR-21 在 EOC 诊断中的重要价值。进一步比较二者诊断效能,发现血浆 miR-191 诊断的临界值为 1.67,其敏感度为 61.67%,特异度为 58.33%,而高桂卿等<sup>[18]</sup>研究表明,miR-191 诊断 EOC 敏感度为 84.7% 和特异度 83.0%,显著高于本结果,可能与样本量、样本来源有关,同时 miR-191 可在胃癌、肝细胞癌等中异常表达,单一诊断 EOC 效能较低。血浆 miR-21 诊断的临界值为 1.55,其敏感度为 65.00%,特异度为 65.00%,其高表达与临床分期、淋巴结转移等病理特征相关,与曾玉等<sup>[20]</sup>研究的敏感度 68.33% 和特异度 78.57% 相近。

结合单一诊断分析结果,本研究进一步对彩色超声联合 miR-191 和 miR-21 的诊断效能进行评价,其敏感度和特异度分别为 80.00% 和 58.33%。相较于单一彩色超声技术,敏感度由 68.33% 提高到 80.00%,较好的弥补了彩色超声诊断的漏诊率。另外,联合诊断 AUC 为 0.848,明显高于影像学单独诊断的 0.748,miR-191 诊断的 0.595 和 miR-21 诊断的 0.703,结果显示,联合检测能在显著提高诊断敏感度的基础上保持较高的特异度和准确度,血浆肿瘤标志物 miR-191 和 miR-21 在一定程度上弥补了影像学不典型而导致的漏诊,从彩色超声及血浆标志物等多方面进行综合诊断,以提高诊断效能。

综上所述,彩色超声联合血浆 miR-191 和 miR-21,可有效提高上皮性卵巢癌诊断的敏感度,并保持较高的特异度和准确度,可弥补影像学的局限性,为早期诊断提供思路。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张琳琳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;黄仲萍:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;陈樑、陈玉:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Giusti I, Di Francesco M, D'Ascenzo S, et al. Ovarian cancer-derived extracellular vesicles affect normal human fibroblast behavior [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19 ( 8 ): 722-734. DOI: 10. 1080/15384047. 2018. 1451286.

[2] 杜晗, 刘慧萍, 王巍, 等. 上皮性卵巢癌组织中 matriptase 表达及临床意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33 ( 4 ): 375-377. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2019. 04. 019.

[3] 张爱民, 常艳敏, 郝艳萍. 卵巢癌早期检测的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20 ( 10 ): 1795-1798.

[4] Jongkhajornpong P, Nakamura T, Sotozono C, et al. Phenotypic investigation of regenerated epithelial cells after gonococcal corneal perforation: A clinical, histological, and immunohistochemical study [J]. *Cornea*, 2015, 34 ( 11 ): 1508-1512. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000551.

[5] 丁婷, 丁益, 陶溢潮, 等. B 超联合瘦素、VEGF 和 IR 检测在卵巢癌诊断中的应用 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26 ( 4 ): 791-793. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2015. 04. 046.

[6] Shen J, DiCioccio R, Odunsi K, et al. Novel genetic variants in miR-191 gene and familial ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 47. DOI: 10. 1186/1471-2407-10-47.

[7] Chan JK, Blansit K, Kiet T, et al. The inhibition of miR-21 promotes apoptosis and chemosensitivity in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 ( 3 ): 739-744. DOI: 10. 1016/j. ygyne. 2014. 01. 034.

[8] Allen L, Jauniaux E, Hobson S, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 140 ( 3 ): 281-290. DOI: 10. 1002/ijgo. 12409.

[9] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南 ( 第四版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34 ( 7 ): 739-749. DOI: 10. 19538/j. fk2018070110.

[10] Ishak CA, Lheureux S, De Carvalho DD. DNA methylation as a robust classifier of epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 ( 19 ): 5729-5731. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-19-

1797.

[11] Chang LC, Huang CF, Lai MS, et al. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 ( 3 ): e0194993. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0194993.

[12] 沈月红, 刘小红. 卵巢上皮性肿瘤的 MRI 影像表现与病理学的对照研究 [J]. *海南医学*, 2019, 30 ( 13 ): 1715-1719. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2019. 13. 022.

[13] Wu Q, Zhang M, Luo H, et al. Self-assembled honokiol-loaded microbubbles in the treatment of ovarian cancer by ultrasound irradiation [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14 ( 10 ): 1796-1805. DOI: 10. 1166/jbn. 2018. 2628.

[14] Liu B, Jiang C, Chen S, et al. Multipronged ethanol ablation combined with TACE for intermediate hepatocellular carcinoma [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2018, 27 ( 5 ): 300-308. DOI: 10. 1038/srep33424.

[15] 朱晓玲, 黄安茜. B 超结合 CA125 检查在卵巢肿瘤中的鉴别诊断价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26 ( 5 ): 1018-1020. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2015. 05. 039.

[16] 唐晓健, 吴步初. 卵巢 Brenner 瘤的临床特点 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19 ( 1 ): 57-58. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2018. 01. 020.

[17] Salehi M, Sharifi M. Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 ( 9 ): 6370-6380. DOI: 10. 1002/jcp. 26481.

[18] 高桂卿, 尚丽新, 关怀, 等. 血清 miR-191 作为卵巢癌患者诊断标志物的研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27 ( 7 ): 781-783, 793. DOI: 10. 1338/j. cnki. cjm. 201507010.

[19] 郝文涛, 杨亚玲, 张海雁. 血浆 miRNA-200b 及 miRNA-21 在浆液性卵巢癌中的表达特点分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34 ( 7 ): 1072-1075. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5930. 2019. 07. 008.

[20] 曾玉, 陈辰, 吴畏, 等. 血清 miRNA-21 和 miRNA-203 在上皮性卵巢癌中的表达及诊断价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21 ( 8 ): 722-726.

( 收稿日期: 2020 - 04 - 02 )

( 上接 1132 页 )

[14] 肖欢, 梅军华, 张志安, 等. 子痫前期胎盘组织中 Endoglin、PAI-1、Flt-1 蛋白的表达及临床意义探讨 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27 ( 7 ): 830-833. DOI: 10. 13404/j. cnki. ejbhh. 2019. 07. 020.

[15] Corban MT, Prasad A, Nesbitt L, et al. Local production of soluble urokinase plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitor-1 in the coronary circulation is associated with coronary endothelial dysfunction in humans [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 ( 15 ): 9881-9887. DOI: 10. 1161/JAHA. 118. 009881.

[16] 赵嵩, 杨雪娇. VCAM-1 和 AOPP 与妊娠期糖尿病患者母婴结局的关系研究 [J]. *西南国防医药*, 2018, 28 ( 3 ): 215-218. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0188. 2018. 03. 006.

[17] Khodadadi S, Zabihi NA, Niazmand S, et al. Teucrium polium improves endothelial dysfunction by regulating eNOS and VCAM-1 genes expression and vasoreactivity in diabetic rat aorta [J]. *Biomed*

*Pharmacother*, 2018, 103 ( 1 ): 1526-1530. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 04. 158.

[18] 董素娟, 万书平, 杨广龙. 芝麻素对冠心病大鼠脂代谢、血管内皮功能损伤及 VCAM-1 水平的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18 ( 12 ): 1242-1246. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2019. 12. 003.

[19] 张文娟, 张韶英, 管斯斯, 等. 非那雄胺治疗老年良性前列腺增生合并原发性高血压患者的效果及对炎症因子和黏附分子的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2018, 35 ( 5 ): 320-323. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2018. 05. 008.

[20] Mathuriya G, Gondiya P, Jain AK. A prospective comparative study on uteroplacental blood flow, cardiac function and pregnancy outcome in women with heart disease and normal healthy pregnant women [J]. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2018, 7 ( 7 ): 2921-2925. DOI: 10. 18203/2320-1770. ijrcog20182907.

( 收稿日期: 2020 - 05 - 25 )

# 丹参酮 II A 磺酸钠联合马来酸桂哌齐特对突发性耳聋患者血液流变学、免疫功能及内耳微循环的影响

文科, 侯楠, 王轶, 陈嘉, 邓玫

基金项目: 四川省科技厅科研项目(19ZDYF0944); 四川省教育厅科研项目(16ZB0274)

作者单位: 610500 成都医学院第一附属医院耳鼻喉科

通信作者: 侯楠, E-mail: 110565888@qq.com

**【摘要】目的** 观察丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特对突发性耳聋患者血液流变学、免疫功能及内耳微循环的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月—2019 年 1 月成都医学院第一附属医院耳鼻喉科收治突发性耳聋患者 105 例, 依照随机数字表法分为对照组(52 例)和观察组(53 例)。2 组均给予常规治疗, 对照组加用马来酸桂哌齐特治疗, 观察组给予丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗, 治疗 30 d 后进行临床疗效评价。比较 2 组眩晕、耳鸣及耳闷消失时间, 纯音听阈、血液流变学指标(血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度)、免疫功能指标[CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞水平和血清免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)]及内耳微循环指标[一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、超氧化物歧化酶(SOD)], 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组临床总有效率为 94.34%, 高于对照组的 73.08% ( $\chi^2/P=8.745/0.003$ )。观察组的眩晕、耳鸣及耳闷消失时间均明显短于对照组( $t=4.630, 10.705, 9.053, P$  均=0.000)。治疗后观察组纯音听阈小于对照组( $t/P=10.798/0.000$ )。观察组治疗后血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、血清 ET 及 sVCAM-1 水平低于对照组( $t=16.181, 4.670, 6.917, 2.878, 16.694, P$  均=0.000)。观察组外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、血清 IgM、IgG、NO、SOD 水平均高于对照组( $t=4.455, 2.982, 7.299, 10.155, 3.515, 5.059, P$  均=0.000)。治疗期间, 2 组均无严重的不良反应发生。**结论** 突发性耳聋患者采用丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗疗效确切, 能够提高免疫功能, 改善临床症状、内耳微循环和血液流变学, 且安全性较好。

**【关键词】** 突发性耳聋; 丹参酮 II A 磺酸钠; 马来酸桂哌齐特; 血液流变学; 免疫功能; 内耳微循环

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.013

**Effects of tanshinone II A sulfonate sodium combined with cinpezide maleate on hemorheology, immune function and inner ear microcirculation in patients with sudden deafness** Wen Ke, Hou Nan, Wang Yi, Chen Jia, Deng Mei.

Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Sichuan Province, Chengdu 610500, China

Corresponding author: Hou Nan, E-mail: 110565888@qq.com

Funding program: Scientific Research Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (19ZDYF0944); Scientific Research Project of Sichuan Provincial Department of Education (16ZB0274)

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Tanshinone II A Sulfonate Sodium Injection combined with Cinpezide Maleate on hemorheology, immune function and inner ear microcirculation in patients with sudden deafness. **Methods** From January 2017 to January 2019, 105 patients with sudden deafness were admitted to the Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College. According to the random number table, they were divided into control group (52 cases) and observation group (53 cases). Both groups received conventional treatment. The control group was treated with cinpezide maleate, and the observation group was treated with tanshinone II A sodium sulfonate injection combined with cinpezide maleate. The clinical efficacy was evaluated 30 days after treatment. Compare the disappearance time of dizziness, tinnitus and ear fullness, pure tone hearing threshold, blood rheology index (plasma viscosity, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity), immune function index [CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T cell level And serum immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG)] and inner ear microcirculation indicators [nitric oxide (NO), endothelin (ET), soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), superoxide Dismutase (SOD)], and the occurrence of adverse reactions.

**Results** The total clinical effective rate in the observation group was 94.34% , which was higher than 73.08% in the control group ( $\chi^2/P=8.745/0.003$ ). The disappearance time of dizziness, tinnitus and ear fullness in the observation group was significantly shorter than that in the control group ( $t=4.630, 10.705, 9.053, \text{all } P=0.000$ ). After treatment, the pure tone hearing threshold of the observation group was lower than that of the control group ( $t/P=10.798/0.000$ ). After treatment, plasma viscosity, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, serum ET and sVCAM-1 levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t=16.181, 4.670, 6.917, 2.878, 16.694, \text{all } P=0.000$ ). The peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, serum IgM, IgG, NO, SOD levels of the observation group were higher than those of the control group ( $t=4.455, 2.982, 7.299, 10.155, 3.515, 5.059, P=0.000$ ). During the treatment, no serious adverse reactions occurred in the two groups. **Conclusion** Sudden deafness patients with tanshinone II A sodium sulfonate injection combined with cinepazide maleate have a definite therapeutic effect, which can improve immune function, improve clinical symptoms, inner ear microcirculation and hemorheology, and has good safety.

**【Key words】** Sudden deafness; Sodium tanshinone II A sulfonate injection; Cinepazide maleate; Hemorheology; Immune function; Inner ear microcirculation

突发性耳聋是耳鼻喉科常见的急重症,具有发病急、发病原因不明的特点,临床常表现为恶心呕吐、耳闷、耳鸣、眩晕、单侧听力下降等症状<sup>[1]</sup>。近年来,随着人们生活压力的增大和生活方式的转变,突发性耳聋的发病率越来越高,对人们的身体健康造成极大威胁<sup>[2]</sup>。目前,临床常规治疗突发性耳聋措施有高压氧、能量合剂、维生素、糖皮质激素等,疗效并不理想<sup>[3]</sup>。马来酸桂哌齐特是一种新型的哌嗪类药物,常用于糖尿病、心脑血管疾病等引发的微循环障碍治疗,在突发性耳聋的治疗方面有一定疗效,有助于改善突发性耳聋患者的内耳循环,然而对内耳循环中的炎性反应异常、血液黏滞等方面的疗效较差<sup>[4]</sup>。丹参酮 II A 磺酸钠注射液的主要成分为丹参,具有抗感染、抑菌、扩张血管、改善微循环等作用<sup>[5]</sup>。现观察丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特对突发性耳聋患者血液流变学、免疫功能及内耳微循环指标的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月成都医学院第一附属医院耳鼻喉科收治的突发性耳聋患者 105 例,以随机数字表法分为对照组 52 例和观察组 53 例,2 组临床资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核

批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合“突发性聋诊断和治疗指南(2015)”中相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②年龄 $\geq 18$ 岁;③依从性好。(2)排除标准:①过敏性体质患者;②有自身免疫性疾病、精神类疾病患者;③伴有中耳病变、耳蜗神经病变患者;④伴有恶性肿瘤患者;⑤严重肝、肾功能障碍的患者;⑥伴有血液系统疾病、内分泌系统疾病患者;⑦对马来酸桂哌齐特和丹参酮 II A 磺酸钠注射液过敏或有禁忌证的患者;⑧近 3 个月内服用过影响血液系统、免疫系统功能药物的患者。

1.3 治疗方法 2 组均给予常规治疗:三磷酸腺苷二钠注射液(江苏神龙药业有限公司)40 mg/d 静脉滴注,甲钴胺片(杭州康恩贝制药有限公司)0.5 mg/次口服,3 次/d;巴曲酶注射液(北京托毕西药业有限公司)首次剂量 10 BU 加至生理盐水 100 ml 中静脉滴注,其后维持剂量为 5 BU 加至生理盐水 100 ml 中,隔日 1 次;地塞米松磷酸钠注射液(鼎复康药业股份有限公司)首次剂量为 10 mg/d 静脉滴注,3 d 后剂量调整为 5 mg/d,6 d 后剂量调整为 3 mg/d。对照组在常规治疗的基础上给予马来酸桂哌齐特(北京四环制药有限公司)320 mg 加至生理盐水 500 ml 中静脉滴注,1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上联合给予丹参酮 II A 磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司)

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	听力损伤程度(例)		耳聋类型(例)		
					中度	重度	平坦型	高频型	全聋型
对照组	52	27/25	47.05 $\pm$ 6.49	7.20 $\pm$ 1.78	28	24	24	18	10
观察组	53	29/24	47.76 $\pm$ 7.34	7.36 $\pm$ 1.92	31	22	26	19	8
$\chi^2/t$ 值		0.082	0.525	0.443	0.297		0.320		
P 值		0.774	0.300	0.329	0.862		0.852		

8 ml/次静脉滴注,1 次/d。疗程均为 30 d。

1.4 临床疗效评价<sup>[7]</sup> (1)痊愈:听力完全恢复到正常水平,临床症状彻底消失;(2)显效:临床症状明显减轻,听力提升 30 dB 及以上;(3)有效:临床症状有所减轻,15 dB ≤ 听力提升 < 30 dB;(4)无效:听力提升 < 15 dB,临床症状无改善甚至加重。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.5 检测指标与方法

1.5.1 临床症状改善情况:包括眩晕、耳鸣、耳闷等消失时间,应用上海益联科教设备有限公司的 AC33 型听力检测仪检测纯音听阈。

1.5.2 血液流变学指标检测:治疗前后次日晨采取患者空腹静脉血 10 ml,其中 5 ml 血液放至抗凝管中,于 2~8℃ 冰箱中保存备用;采用无锡市康尔生电子科技有限公司的 KES-900B 型血液流变仪检测血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度。

1.5.3 免疫功能相关指标检测:5 ml 血液离心获得血清,采用贝克曼库尔特 CytoFLEX 流式细胞仪检测外周血 CD3<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平;采用免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白(IgM、IgG)水平。

1.5.4 内耳微循环指标检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)及超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组临床总有效率为 94.34%,高于对照组的 73.08% (*P* < 0.01),差异有统计学意义,见表 2。

2.2 2 组临床症状改善时间比较 观察组眩晕、耳鸣及耳闷消失时间均短于对照组 (*P* < 0.01),见表 3。

表 2 2 组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	52	23(44.23)	9(17.31)	6(11.54)	14(26.92)	73.08
观察组	53	32(60.38)	10(18.87)	8(15.09)	3(5.66)	94.34
<i>U</i> / $\chi^2$ 值		<i>U</i> = 9.366				$\chi^2$ = 8.745
<i>P</i> 值		0.010				0.003

表 3 2 组患者临床症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	例数	眩晕	耳鸣	耳闷
对照组	52	9.48 ± 2.05	7.14 ± 2.13	6.93 ± 1.87
观察组	53	7.51 ± 2.30	3.28 ± 1.52	4.06 ± 1.34
<i>t</i> 值		4.630	10.705	9.053
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 2 组纯音听阈比较 治疗前、治疗 30 天后对照组的纯音听阈分别为(62.37 ± 11.10)dB、(50.44 ± 8.83)dB,观察组分别为(62.15 ± 10.25)dB、(34.37 ± 6.22)dB,观察组治疗后纯音听阈明显小于对照组 (*t* = 10.798, *P* = 0.000)。

2.4 2 组治疗前后血液流变学指标比较 治疗 30 d 后,2 组血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度均低于治疗前 (*P* < 0.01),且观察组均低于对照组 (*P* < 0.01),见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, mPa \cdot s$ )

组别	时间	血浆黏度	全血高切黏度	全血低切黏度
对照组 ( <i>n</i> = 52)	治疗前	2.01 ± 0.57	7.49 ± 1.65	12.38 ± 2.62
	治疗后	1.50 ± 0.13	5.67 ± 1.83	10.27 ± 1.94
观察组 ( <i>n</i> = 53)	治疗前	1.98 ± 0.43	7.51 ± 1.56	12.22 ± 2.41
	治疗后	1.12 ± 0.11	4.32 ± 1.03	8.03 ± 1.30
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		3.119/0.000	3.248/0.000	2.895/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		5.282/0.000	4.150/0.000	4.552/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		16.181/0.000	4.670/0.000	6.917/0.000

2.5 2 组治疗前后免疫功能指标比较 治疗 30 d 后,2 组外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及血清 IgM、IgG 水平均较治疗前升高 (*P* < 0.01),且观察组均高于对照组 (*P* < 0.01),见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	IgM (g/L)	IgG (g/L)
对照组 ( <i>n</i> = 52)	治疗前	53.40 ± 4.49	34.21 ± 3.37	1.63 ± 0.11	12.05 ± 1.10
	治疗后	57.05 ± 5.11	37.95 ± 4.11	1.90 ± 0.14	14.52 ± 1.32
观察组 ( <i>n</i> = 53)	治疗前	53.45 ± 4.67	34.35 ± 3.62	1.65 ± 0.10	12.08 ± 1.14
	治疗后	61.82 ± 5.83	40.42 ± 4.37	2.13 ± 0.18	17.28 ± 1.46
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		4.083/0.000	3.767/0.000	3.805/0.000	3.926/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		5.548/0.000	4.911/0.000	5.113/0.000	5.085/0.000
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.455/0.000	2.982/0.000	7.299/0.000	10.155/0.000



2.6 2 组治疗前后内耳微循环指标比较 与治疗前比较,治疗 30 d 后,2 组血清 ET 及 sVCAM-1 水平均降低( $P < 0.01$ ),血清 NO 和 SOD 水平均升高( $P < 0.01$ ),且观察组降低/升高幅度较对照组更明显( $P < 0.01$ ),见表 6。

2.7 2 组患者不良反应发生情况比较 治疗期间,2 组均无严重的不良反应发生。

### 3 讨论

目前,突发性耳聋的发病机制尚不明确,研究认为其发病与病毒感染、血液循环障碍、耳膜迷路破裂、耳内循环障碍、自身免疫功能等因素有紧密联系<sup>[8]</sup>。临床上治疗突发性耳聋的手段有激素、抗凝、扩血管等措施,疗效不甚理想,部分患者的耳聋症状改善不明显<sup>[9]</sup>。马来酸桂哌齐特是一种临床常见的哌嗪类钙离子通道抑制剂,能够通过抑制细胞的钙离子通道来发挥松弛血管的作用,从而提高外周血的血流量,改善缺血缺氧状态;另外还能够通过阻断磷酸二酯酶(cAMP)途径来为组织提供能量<sup>[10-11]</sup>,然而马来酸桂哌齐特在改善内耳循环、血液黏稠度方面疗效有限。丹参酮 II A 磺酸钠注射液是一种提取自丹参中的天然产物,其主要成分由丹参酮 II A 导入磺酸钠基团所成,克服了丹参酮 II A 生物利用度低、水溶性差的缺点,其具有抑制细菌、抗感染、抑制血栓形成、改善微循环、扩张血管、促进血液循环、抑制血小板聚集等作用<sup>[12-13]</sup>。本研究探讨丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特对突发性耳聋患者血液流变学、免疫功能及内耳微循环指标的影响。

本研究显示,观察组临床总有效率高于对照组,眩晕、耳闷及耳鸣消失时间均明显短于对照组,治疗后纯音听阈值小于对照组,提示丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗突发性耳聋可提升疗效,较快改善临床症状。丹参酮 II A 磺酸钠注射液和马来酸桂哌齐特从不同的角度发挥作用,有协同增效的作用,疗效优于单一药物应用,与朱正尧等<sup>[14]</sup>的研究结果基

本相符。且本研究在此基础上还对患者纯音听阈值和血液流变学进行观察,获取的结果更加全面客观。本研究显示,观察组治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及血清 IgM、IgG 水平均明显高于对照组,提示丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗突发性耳聋,能够明显提高机体免疫功能。病毒感染是突发性耳聋的一种可能致病因素,病毒感染会导致机体免疫系统生成抗原抗体复合物<sup>[15]</sup>。当病毒侵入机体时,内耳膜迷路中的免疫应答会被激活,生成一系列免疫因子来攻击病原体<sup>[16]</sup>。现代药理学研究表明,丹参酮能够激活单核巨噬细胞,从而诱导非特异性免疫,促进巨噬细胞递呈抗原给 T 细胞和 B 细胞,发挥调控特异性免疫的作用<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组血液流变学改善情况优于对照组,且观察组治疗后血清 ET 及 sVCAM-1 水平均较对照组低,血清 NO 和 SOD 水平较对照组高,提示丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗突发性耳聋,能够明显改善血液流变学和内耳微循环。研究表明,血液流变学的改变和内耳微循环的异常在突发性耳聋的发生发展中均有关键作用<sup>[18]</sup>。丹参酮 II A 磺酸钠能够通过调节磷酸二酯酶和腺苷环化酶的活性来提高细胞内环磷酸腺苷的浓度,从而激活依赖环磷酸腺苷的多种蛋白酶,有助于扩张内耳血管,提高病变血管血流量,抑制血小板聚集,改善红细胞变形能力,改善内耳微循环,减轻病变部位的缺血缺氧,从而促进病变部位修复<sup>[19]</sup>。本研究还显示,治疗期间 2 组均无严重不良反应发生,提示丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗突发性耳聋的安全性较好。这可能是由于丹参酮 II A 磺酸钠有靶向作用,能够将药物转运到病变部位,发挥定向给药的作用,从而降低了不良反应的发生风险<sup>[20]</sup>。本研究所纳入的样本量不大,后续研究将纳入更多的样本来开展研究。

综上所述,突发性耳聋患者采用丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合马来酸桂哌齐特治疗效果显著,可提高

表 6 2 组患者治疗前后内耳微循环指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	NO(μmol/L)	ET(pg/ml)	sVCAM-1 (ng/ml)	SOD(NU/ml)
对照组 (n=52)	治疗前	45.33 ± 7.52	70.13 ± 7.21	311.14 ± 26.23	82.29 ± 8.14
	治疗后	54.28 ± 3.46	66.30 ± 6.13	263.63 ± 21.15	94.70 ± 9.97
观察组 (n=53)	治疗前	46.08 ± 7.76	69.94 ± 7.05	309.74 ± 28.84	82.50 ± 8.86
	治疗后	57.14 ± 4.01	63.14 ± 5.08	202.14 ± 16.33	104.88 ± 10.63
t/P 对照组内值		7.425/0.000	4.267/0.000	4.399/0.000	4.501/0.000
t/P 观察组内值		9.218/0.000	5.118/0.000	5.287/0.000	4.966/0.000
t/P 治疗后组间值		3.515/0.000	2.878/0.000	16.694/0.000	5.059/0.000

免疫功能,改善血液流变学和内耳微循环,且安全性较好。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

文科:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;侯楠:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王轶、陈嘉:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;邓玫:进行数据处理,统计学分析

**参考文献**

- [1] Chen CH, Young YH. N-acetylcysteine as a single therapy for sudden deafness[J]. Acta Otolaryngol, 2017, 137(1): 58-62. DOI: 10.1080/00016489.2016.1214981.
- [2] 叶毅良, 卢标清. 704 例突发性耳聋疗效分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 44-47. DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.052.
- [3] 王丹, 汪爱华, 贾云. 突发性耳聋的治疗及研究进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(16): 30-31, 35. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2019.16.019.
- [4] 虞嫫波, 殷建军. 马来酸桂哌齐特治疗突发性耳聋的疗效及安全性观察[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(4): 171-172, 178.
- [5] 张洁函, 庄少伟, 鲁成, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠联合辛伐他汀治疗冠心病心绞痛的疗效及对血液流变学和血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、ET-1、NO 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(2): 270-274. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.015.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.002.
- [7] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 156-157.
- [8] 贺海霞, 袁琨, 陈伟. 突发性耳聋及听力损失程度相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2019, 45(4): 373-375. DOI:10.13217/j.scjpm.2019.0373.
- [9] 余茜, 李端超, 钟时勋, 等. 糖皮质激素在治疗突发性耳聋中的应用[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 394-398. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2020.02.034.
- [10] 王倩. 马来酸桂哌齐特注射液对后循环缺血患者的血液流变学和血流动力学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 47-49. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2016.13.027.
- [11] Li YM, Zhang T, Zhang XJ, et al. Cinepazide maleate improves cog-

nitive function and protects hippocampal neurons in diabetic rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(3): 249-255. DOI:10.1248/bpb.b16-00567.

- [12] 陈彧, 古彦铮, 邹嘉平, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对突发性耳聋患者临床疗效的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(4): 396-400. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.015.
- [13] Shi Y, Zhang WL, Jiang MT, et al. Effects of sulfotanshinone sodium injection on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats in vivo[J]. Xenobiotica, 2020, 50(6): 705-712. DOI: 10.1080/00498254.2019.1681034.
- [14] 朱正尧, 孙祥. 马来酸桂哌齐特联合丹参川芎嗪治疗突发性耳聋疗效及对血清 ET、sVCAM-1 水平和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(36): 4016-4019. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2018.36.007.
- [15] 顾文菁, 于红, 任大伟, 等. 突发性耳聋病因及其与内耳免疫学研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5860-5863. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.23.064.
- [16] 张炜, 贾国章, 杨斌, 等. 突发性耳聋患者免疫及血清炎症因子变化及临床意义研究[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 77-80. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2019.07.019.
- [17] 李曼, 王振军, 刘洁云, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对心肌梗死再灌注大鼠心功能和免疫反应的调节作用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(4): 397-402. DOI:10.13418/j.issn.1001-165x.2019.04.008.
- [18] 杨斌, 王占强, 朱建忠, 等. 突发性耳聋患者治疗前后血脂及血液流变学水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2520-2522, 2600. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2016.13.032.
- [19] 董春玲. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液辅助治疗突发性耳聋疗效及对血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(30): 3344-3346. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.30.013.
- [20] 陈振国, 程莉霞, 王英伟, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠联合鼓室注射地塞米松治疗突发性耳聋临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28(13): 61-64. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.019.

(收稿日期:2020-04-21)

作者 · 编者 · 读者

## “全民健康助力全面小康”栏目征稿

健康是促进人的全面发展的必然要求,是经济社会发展的基础条件,是民族昌盛和国家富强的重要标志,也是广大人民群众的共同追求。保障人民健康的重大举措,对全面建成小康社会、加快推进社会主义现代化具有重大意义。2020 年是全面建成小康社会的决胜之年,本刊根据国家卫生健康委员会宣传司“关于做好 2020 年委管出版物主题出版工作的通知”要求,开辟“全民健康助力全面小康”专栏。刊载一批影响广大人民群众健康的常见病、多发病防治的文章,现邀请不同医学领域专家撰写相关专题文章开展论述,形式为述评或综述,字数 4 000 字左右。稿件经审核通过后尽快刊登,稿费从优,欢迎赐稿。

# 系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析

张绍君, 李俊巧, 张永刚, 刘静

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181830)

作者单位: 071000 河北省保定市第一中心医院风湿免疫科

通信作者: 李俊巧, E-mail: guoyjp6409@163.com

**【摘要】目的** 分析系统性红斑狼疮(SLE)患者血清磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1(PS-PLA1)、趋化因子配体 19(CCL19)水平与疾病活动度及免疫功能的相关性。**方法** 选择 2017 年 2 月—2019 年 10 月河北省保定市第一中心医院风湿免疫科收治 SLE 患者 73 例(SLE 组),另选择同期于医院体检性别、年龄相匹配的健康志愿者 50 例为健康对照组,比较 2 组血清 PS-PLA1、CCL19、WBC、L、PLT、Hb,免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG,补体 C3、C4 水平,采用 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI)评价 SLE 疾病活动度。比较不同临床症状、不同疾病活动度患者的 PS-PLA1、CCL19 水平,分析 SLE 患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平与 SLEDAI 评分、免疫功能指标的相关性。**结果** SLE 组入院时血清 PS-PLA1、CCL19 水平高于健康对照组( $t = 40.007, 84.279, P$  均  $= 0.000$ ),且随疾病活动度的增加而升高( $F = 9.577, 16.438, P$  均  $= 0.000$ ),有口腔溃疡、光过敏、浆膜炎、继发干燥综合征患者血清 PS-PLA1 水平高于无口腔溃疡、光过敏、浆膜炎、继发干燥综合征患者( $t/P = 2.318/0.020, 3.863/0.000, 2.435/0.017, 2.519/0.014$ ),继发干燥综合征患者血清 CCL19 水平高于无继发干燥综合征患者( $t/P = 4.536/0.000$ )。SLE 组 WBC、L、PLT、Hb、补体 C3 和 C4 水平低于健康对照组( $t = 18.113, 11.585, 13.265, 10.652, 8.348, 6.835, P$  均  $= 0.000$ ),IgA、IgM、IgG 水平高于健康对照组( $t = 3.876, 5.750, 3.973, P$  均  $= 0.000$ )。Pearson 相关分析结果显示,SLE 患者血清 PS-PLA1 水平与 SLEDAI 评分、IgG 呈正相关( $r/P = 0.502/0.009, 0.464/0.017$ ),与补体 C3 水平呈负相关( $r/P = -0.426/0.038$ ),血清 CCL19 水平与 SLEDAI 评分、IgA、IgM、IgG 水平呈正相关( $r/P = 0.592/0.002, 0.481/0.013, 0.439/0.013, 0.501/0.009$ )。**结论** SLE 患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平明显升高,且与 SLE 疾病活动度和免疫功能障碍有关,可能作为 SLE 活动度评估的辅助指标。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1;趋化因子配体 19;疾病活动度;免疫功能;相关性

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.014

**Correlation analysis of serum PS-PLA1 and CCL19 levels with disease activity and immune function in patients with systemic lupus erythematosus** Zhang Shaojun, Li Junqiao, Zhang Yonggang, Liu Jing. Department of Rheumatology Immunology, Baoding First Central Hospital of Hebei Province, Hebei Province, Baoding 071000, China

Corresponding author: Li Junqiao, E-mail: guoyjp6409@163.com

Funding program: Key Project of Medical Science Research in Hebei Province (20181830)

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between serum phosphatidylserine-specific phospholipase A1 (PS-PLA1) and chemokine ligand 19 (CCL19) levels in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), disease activity and immune function. **Methods** From February 2017 to October 2019, 73 patients with SLE (SLE group) were admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of the First Central Hospital of Baoding City, Hebei Province, and 50 healthy volunteers with matching gender and age were selected as healthy. In the control group, compare the two groups of serum PS-PLA1, CCL19, WBC, lymphocyte percentage, PLT, Hb, immunoglobulin IgA, IgM, IgG, complement C3, C4 levels, and use SLE disease activity score (SLEDAI) to evaluate SLE disease activity degree. Compare the levels of PS-PLA1 and CCL19 in patients with different clinical symptoms and different disease activities, and analyze the correlation between serum PS-PLA1 and CCL19 levels in SLE patients with SLEDAI scores and immune function indicators. **Results** Serum PS-PLA1 and CCL19 levels at admission of the SLE group were higher than those of the healthy control group ( $t = 40.007, 84.279, P = 0.000$ ), and increased with the increase of disease activity ( $F = 9.577, 16.438, P = 0.000$ ). The serum PS-PLA1 level in patients with oral ulcers, photosensitivity, serositis, and secondary Sjogren's syndrome is higher than that of

patients without oral ulcers, photosensitivity, serositis, and patients without secondary Sjogren's syndrome ( $t/P = 2.318/0.020, 3.863/0.000, 2.435/0.017, 2.519/0.014$ ), the serum CCL19 level of patients with secondary Sjogren's syndrome was higher than that of patients without secondary Sjogren's syndrome ( $t/P = 4.536/0.000$ ). The levels of WBC, lymphocyte percentage, PLT, Hb, complement C3 and C4 were lower than those of the control group ( $t = 18.113, 11.585, 13.265, 10.652, 8.348, 6.835$ , all  $P = 0.000$ ), and IgA, IgM, and IgG were higher than the control group ( $t = 3.876, 5.750, 3.973, P = 0.000$ ), Pearson correlation analysis results showed that the serum PS-PLA1 level of SLE patients was positively correlated with SLEDAI score and IgG ( $r/P = 0.502/0.009, 0.464/0.017$ ), and complement C3 The level was negatively correlated ( $r/P = -0.426/0.038$ ), and the serum CCL19 level was positively correlated with SLEDAI score, IgA, IgM, and IgG level ( $r/P = 0.592/0.002, 0.481/0.013, 0.439/0.013, 0.501/0.009$ ). **Conclusion** Serum PS-PLA1 and CCL19 levels in SLE patients are significantly increased, and are related to SLE disease activity and immune dysfunction, and may be used as auxiliary indicators for SLE activity evaluation.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Serum phosphatidylserine-specific phospholipase A1; Chemokine ligand 19; Disease activity; Immune function; Correlation

系统性红斑狼疮(SLE)是由环境、遗传等因素引起的以B淋巴细胞异常活化、自身抗体产生、免疫复合物沉淀为主要病理特征的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。SLE病因、发病机制尚不十分明确。磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶A1(PS-PLA1)是一种特异性作用于磷脂酰丝氨酸并产生溶血磷脂酰丝氨酸的磷脂酶,被认为是一种参与免疫系统的溶血磷脂介质<sup>[2]</sup>。趋化因子配体19(CCL19)结合趋化因子受体7(CCR7)后,参与多种炎症反应及免疫反应性疾病<sup>[3]</sup>。PS-PLA1、CCL19在SLE中的研究报道十分少见,其与SLE免疫功能障碍是否存在关联尚不清楚,现检测SLE患者血清PS-PLA1、CCL19水平,分析其临床意义,旨在为临床治疗提供新的靶点和思路,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年2月—2019年10月河北省保定市第一中心医院风湿免疫科收治SLE患者73例(SLE组),男11例,女62例,年龄22~51( $38.15 \pm 6.35$ )岁;临床症状:口腔溃疡21例,光过敏35例,浆膜炎(胸膜炎和心包炎)19例,继发干燥综合征18例;有家族遗传史21例。另选择同期于医院体检的性别、年龄相匹配的健康志愿者50例为健康对照组,男9例,女41例,年龄26~57( $39.05 \pm 6.49$ )岁。2组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究获得医院伦理会批准,受试者及家属均知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合“系统性红斑狼疮诊断及治疗指南”中相关诊断标准<sup>[4]</sup>;②首次确诊SLE,既往无SLE或其他自身免疫性疾病史;③入组前未接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗;④SLE疾病活动度评分(SLEDAI)<sup>[5]</sup>  $\geq 5$ 分。(2)排除标准:①合并自身免疫性肝炎、自身免疫性胃炎、风湿/类风

湿等其他免疫性疾病;②急、慢性感染者;③肝、肾功能障碍者。

### 1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清PS-PLA1、CCL19检测:空腹采集静脉血3ml注入促凝试管,待血液凝固取上层液于离心管,置于TDZ4-WS低速自动平衡离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司)离心取血清,保存于 $-70^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱(日本三洋电器股份有限公司),于48h内采用瑞士Hamilton FAME全自动酶联免疫分析仪,以酶联免疫吸附试验检测血清PS-PLA1、CCL19水平,试剂盒购自美国R&D公司。

1.3.2 血常规检测:空腹采集静脉血3ml注入抗凝试管,采用西门子ADVIA 2120全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、淋巴细胞百分比(L)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)等。

1.3.3 免疫功能指标检测:空腹采集静脉血3ml注入干燥试管,采用免疫透射比浊法检测血清免疫球蛋白IgA、IgG、IgM,补体C3、C4,试剂盒购自美国Epitope Diagnostics公司。

1.3.4 疾病活动度评价:收集临床和实验室资料,采用SLEDAI<sup>[5]</sup>评价SLE疾病活动度,该评分从胸膜炎、黏膜溃疡、新发皮疹、脱发、脓尿、蛋白尿、血尿、管型尿、肌炎、关节炎、脉管炎、脑血管意外等18项内容进行评价,0~4分为基本无活动,5~9分为轻度活动,10~14分为中度活动, $\geq 15$ 分为重度活动。根据SLEDAI评估结果将患者分为轻度亚组(20例)、中度亚组(39例)、重度亚组(14例)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0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;计数资料以频数或率(%)表



免疫功能障碍相关的机制有助于评估该病的病情。本研究中 SLE 组 IgA、IgM、IgG 水平高于健康对照组, C3、C4 水平低于健康对照组, 推测原因为 SLE 患者普遍存在体液免疫失衡, 破坏正常免疫耐受机制, 导致 IgA、IgM、IgG 水平升高, 而由于自身抗体增多, 抗原-抗体复合物形成, 导致补体过度消耗, 补体 C3、C4 水平下降<sup>[8-9]</sup>。PS-PLA1 是产生溶血磷脂酰丝氨酸的磷脂酶, 溶血磷脂酰丝氨酸是一种类似于溶血磷脂的甘油介质, PS-PLA1 可特异性水解溶血磷脂酰丝氨酸, 产生溶血磷脂酰丝氨酸, 其代谢底物和代谢产物都有广谱的生物学功能<sup>[10]</sup>。PS-PLA1 属于第二代生物活性脂质介质, 由细胞膜中释放的花生四烯酸衍生而来, 通过细胞间信号转导参与人体各种生理反应, 与细胞活化有关<sup>[11]</sup>。近期研究发现, PS-PLA1 是一种参与免疫系统的溶血磷脂介质, 其基因多态性与 Graves 病发病有关<sup>[12]</sup>, 但 PS-PLA1 在 SLE 中的发病机制尚不清楚, 目前缺乏相关临床报道, 本研究发现 SLE 组患者血清 PS-PLA1 水平明显升高, 且 PS-PLA1 水平与 SLE-DAI 评分、IgG 呈正相关, 与补体 C3 水平呈负相关, 提示 PS-PLA1 可能通过体液免疫、补体系统参与 SLE 发病和疾病活动进展。

趋化因子配体参与调节免疫细胞选择性地迁移定植不同靶器官的过程, 并调节靶器官病理免疫反应, 参与 SLE 发病及多系统受损的疾病进展<sup>[13]</sup>。CCL19 属于 CC 类趋化因子, 是诱导 T 细胞活化、免疫耐受、免疫监视及炎性反应的关键调控因子。CCL19 主要通过 B 细胞表面受体 CCR7 结合发挥趋化作用<sup>[14]</sup>。B 细胞是表达 CCR7 的重要细胞之一, 而自身反应性 B 细胞免疫耐受被打破是 SLE 主要发病机制之一, 表现为自身反应性 B 细胞比例升高, 免疫调节 B 细胞数量下降, 因此 CCL19/CCR7 信号通路可能参与 SLE 的发生。相关报道指出, 原发性干燥综合征患者唾液腺中 CCL19/CCR7 表达显著升高, 与抗干燥综合征相关抗原 A (SSA) 抗体、IgG 水平有关, CCL19 被报道同样参与风湿性关节炎发病<sup>[15-16]</sup>。本研究 SLE 组血清 CCL19 水平高于健康对照组, 分析原因为 SLE 患者 B 细胞免疫失衡导致 CCR7 表达减少, CCL19 水平升高, 同时 CCL19 通过募集免疫细胞和炎性细胞激活免疫系统, 导致 B 淋巴细胞异常活化, 提示 CCL19 可能通过干扰 B 细胞亚群的稳态参与 SLE 的发病过程。相关性分析发现, SLE 患者血清 CCL19 水平与 IgG、IgM、IgA 水平呈正相关, 说明 SLE 患者血清 CCL19 水平升高可能与自身抗体的产生有关, CCL19 可能通过调节免疫球蛋白水平参与 SLE 的发病、疾病活动过程。本

研究在既往研究基础上还对 CCL19 与 SLE 患者疾病活动度的相关性进行了初步探讨, 发现 CCL19 与 SLE-DAI 评分呈正相关, 说明 CCL19 与 SLE 活动有关, CCL19 水平可反映 SLE 活动状态, 这与既往相关报道指出 CCL19 随着 SLE 发病时间和疾病活动性不同而改变的结论相符<sup>[17]</sup>。本研究发现 CCL19 与 SLE 患者继发干燥综合征有关, 既往研究发现干燥综合征是一种皮肤自身免疫性疾病, 存在淋巴趋化因子配体 CCL19、CXCL13、CCL21 等异位表达<sup>[18]</sup>, 提示 CCL19 与 SLE 继发免疫系统损伤有关, 可能是导致疾病进展的主要因素之一, 但是机制尚不清楚, 可能与 CCL19 高度表达引起免疫球蛋白升高, 增加抗体产生有关<sup>[19]</sup>。

综上, SLE 患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平明显升高, PS-PLA1、CCL19 可能通过体液免疫和/或补体调节参与 SLE 发病和疾病活动过程, 可作为辅助评估 SLE 疾病活动度的潜在生物标志物。本研究不足之处为研究时间尚短, 研究样本量较小, 尚未对二者参与 SLE 疾病活动和免疫功能异常的具体机制及远期预后进行探讨, 在以后研究中会进一步探讨 PS-PLA1、CCL19 与 SLE 疾病活动和免疫功能异常的分子机制, 并完善 SLE 患者的随访, 获取更加全面的结论。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张绍君:提出研究思路,设计研究方案、研究流程、撰写论文;李俊巧:设计论文框架、修订论文、论文终审;张永刚:实施研究过程,数据收集,分析整理;刘静:进行文献调研与整理

**参考文献**

- [1] Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(5):758-765. DOI: 10.1080/14397595.2018.1494239.
- [2] Yang Q, Guo M, Zhou Y, et al. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 is the critical bridge for hepatitis C virus assembly[J]. *Virology*, 2019, 521(5):521-537. DOI: 10.1007/s12250-019-00123-2.
- [3] Hauser MA, Legler DF. Common and biased signaling pathways of the chemokine receptor CCR7 elicited by its ligands CCL19 and CCL21 in leukocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(6):869-882. DOI:10.1189/jlb.2MR0815-380R.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5):342-346. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.05.016.
- [5] Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2):288-291. DOI:10.1097/00124743-200202000-00018.

(下转 1156 页)

# 他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗激素依赖性皮炎对敏感症状、心理状态的影响

许贵霞, 王娟, 姚秀华, 吕红, 张兰芳, 张思平

基金项目: 安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH260)

作者单位: 230001 合肥, 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院皮肤科

通信作者: 张思平, E-mail: zh\_siping@126.com

**【摘要】目的** 探讨 0.03% 他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗激素依赖性皮炎(HDD)对敏感症状、心理状态的影响。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 11 月中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院皮肤科诊治激素依赖性皮炎患者 123 例,按照随机数字表法分为对照组、观察 A 组、观察 B 组,各 41 例,对照组给予 0.03% 他克莫司软膏治疗,观察 A 组单用舒敏之星导入薇诺娜治疗,观察 B 组采用 0.03% 他克莫司软膏 + 舒敏之星导入治疗。比较 3 组疗效,治疗前后敏感症状积分、心理状态评分、皮肤病生活质量指标量表(DLQI)评分,复发率及不良反应发生率。**结果** 观察 B 组总有效率高于观察 A 组、对照组( $\chi^2/P = 11.468/0.003$ ),观察 A 组与对照组疗效比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 2 周后、4 周后,3 组敏感症状积分均较治疗前明显降低,且观察 B 组 < 观察 A 组 < 对照组( $F/P = 45.346/0.000, 32.457/0.000$ );治疗 4 周后心理状态评分、DLQI 评分比较,观察 B 组 < 观察 A 组 < 对照组( $F/P = 28.602/0.000, 31.714/0.000, 123.480/0.000$ );随访 3 个月,复发率比较,观察 B 组 < 对照组 < 观察 A 组( $\chi^2/P = 18.842/0.000$ );3 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 0.03% 他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗 HDD 能显著改善皮肤敏感症状,提高生活质量,改善患者心理状态,降低复发率。

**【关键词】** 0.03% 他克莫司软膏;舒敏之星;激素依赖性皮炎;敏感症状;心理状态;生活质量

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.015

**The effect of 0.03% tacrolimus ointment combined with Shuminzhixing Shumin in the treatment of hormone-dependent dermatitis on sensitive symptoms and psychological state** Xu Guixia, Wang Juan, Yao Xiuhua, Lyu Hong, Zang Lanfang, Zhang Siping. Department of Dermatology, the First Hospital Affiliated to China University of Science and Technology (Anhui Provincial Hospital), Anhui Province, Hefei 230001, China

Corresponding author: Zhang Siping, E-mail: zh\_siping@126.com

Funding program: General Program of Natural Science Foundation of Anhui Province (1808085MH260)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of 0.03% tacrolimus ointment combined with Shuminzhixing Shumin in the treatment of hormone-dependent dermatitis (HDD) on sensitive symptoms and psychological status. **Methods** From March 2018 to November 2019, 123 patients with hormone-dependent dermatitis were diagnosed and treated in the Dermatology Department of the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital. According to the random number table, they were divided into control group, observation group A, and observation B Group, 41 cases in each group, the control group was treated with 0.03% tacrolimus ointment, observation group A was treated with Shuminzhixing Shumin alone, and observation group B was treated with 0.03% tacrolimus ointment + Shuminzhixing Shumin. The curative effects of the three groups were compared before and after treatment, the score of sensitive symptoms, the score of mental state, the score of Dermatological Quality of Life Index (DLQI), the recurrence rate and the incidence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of observation group B was higher than that of observation group A and control group ( $\chi^2/P = 11.468/0.003$ ). There was no statistically significant difference between observation group A and control group ( $P > 0.05$ ); after 2 weeks of treatment, 4 Weeks later, the scores of sensitive symptoms in the three groups were significantly lower than before treatment, and observation group B < observation group A < control group ( $F/P = 45.346/0.000, 32.457/0.000$ ); mental state score and DLQI score after 4 weeks of treatment Comparison, observation group B < observation group A < control group ( $F/P = 28.602/0.000, 31.714/0.000, 123.480/0.000$ ); follow-up for 3 months, the recurrence

rate comparison, observation group B < control group < observation group A ( $\chi^2/P = 18.842/0.000$ ); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** 0.03% tacrolimus ointment combined with *Shuminzhixing Shumin* treatment of HDD can significantly improve skin sensitivity symptoms, improve the quality of life, improve the psychological state of patients, and reduce the recurrence rate.

**[Key words]** 0.03% Tacrolimus ointment; *Shumin zhixing Shumin*; Hormone dependent dermatitis; Sensitive symptoms; Mental Status; Quality of life

激素依赖性皮炎 (hormone-dependent dermatitis, HDD) 是皮肤科多发病、常见病,是由于误用或滥用激素类制剂引起的一种皮肤萎缩、干燥脱屑、毛细血管扩张的皮肤病,多发于患者面部。随着含激素类化妆品大量涌入市场,我国发病率呈逐年升高趋势,具有难治、病情反复等特点,严重影响患者身心健康,其治疗已成为皮肤科面临的重要问题之一<sup>[1-2]</sup>。目前临床治疗以免疫调节、抗炎等为主,但患者短期内仍然对激素制剂产生依赖,症状改善缓慢,复发率较高<sup>[3]</sup>。他克莫司软膏作为钙调磷酸酶抑制剂,通过抑制钙调神经磷酸酶活性,抑制 T 细胞活化,从而抑制炎症因子表达,外用有局部免疫调节、抗炎、止痒等作用<sup>[4]</sup>。舒敏之星导入具有消炎、杀菌、快速补水、修复皮肤屏障、调节水脂膜平衡、改善皮肤敏感症状等作用,在敏感性皮肤疾病的临床治疗中取得了良好疗效<sup>[5-6]</sup>。但其治疗激素依赖性皮炎的研究较少,现观察 0.03% 他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗激素依赖性皮炎对敏感症状、心理状态的影响,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 3 月—2019 年 11 月中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院皮肤科诊治激素依赖性皮炎患者 123 例,按照随机数字表法分为对照组、观察 A 组、观察 B 组,各 41 例。3 组性别、年龄、治疗史、合并高血压情况、病程、皮损分布比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:依照“激素依赖性皮炎诊治指南”中相关标准进行诊断<sup>[7]</sup>:①持续外

用糖皮质激素制剂  $\geq 4$  周;②存在主观症状如灼热、干燥感、刺痛、紧绷感、瘙痒;③存在客观体征:水肿、丘疹、毛细血管扩张、红斑或潮红、脱屑、色素沉着或皮肤萎缩;④停用激素后 2 ~ 10 d 原有皮疹复发或加重。同时符合上述标准中的①、②,并符合③、④中任意 1 条即可确诊。(2) 纳入标准:①符合上述激素依赖性皮炎诊断标准;②年龄 18 ~ 60 岁。(3) 排除标准:①合并痤疮、脂溢性皮炎等皮肤疾病影响效果评估者;②严重心、肝、肾等系统疾病者;③1 个月内应用影响疗效判定的药物治疗者;④精神异常者。(4) 剔除标准:①中断治疗;②擅自停减药物或增加药物剂量者;③擅自加用其他药物者;④失访者。

1.3 治疗方法 治疗期间告知患者需注意防晒,避免高温环境、热水烫洗、碱性洗浴产品及刺激性食物等不良刺激,停用可疑含有糖皮质激素护肤品及药膏。急性期面部红肿有渗出时,先冷湿敷,急性症状缓解后进行治疗。3 组患者疗程均为 4 周,每 2 周进行一次复诊。对照组:温水清洁面部擦干,0.03% 他克莫司软膏 (安斯泰来制药有限公司) 均匀涂抹于局部,早晚各 1 次。观察 A 组:舒敏之星 (武汉中科科理光电技术有限公司,型号 K8) 导入薇诺娜舒敏保湿特护霜 (昆明贝泰妮生物科技有限公司) 治疗。治疗前清洁面部,将舒敏保湿特护霜涂抹于待治疗区域,将治疗头轻压治疗区域,保持治疗头垂直贴于导入部位,根据舒敏之星治疗仪操作指南设定治疗参数进行治疗。导入手法按照下巴至耳下部位、人中外侧至耳中部位、嘴角至耳垂部位、鼻翼外侧至额头部位等 4 条线路均匀向内打圈,边操作边滴入矿泉水。治疗时间 30 min,间隔 3 d 进行下次治疗。观察 B 组:0.03% 他克莫司软膏 + 舒

表 1 3 组患者临床资料比较 [例(%)]

组别	例数	男/女	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	治疗史 (药物 + 激光)	合并高血压	病程( $\bar{x} \pm s$ , 月)	皮损分布		
							口周型	面部中央型	弥漫型
对照组	41	3/38	32.94 ± 7.08	8(19.5)	3(7.3)	13.09 ± 3.85	13(31.7)	12(29.3)	16(39.0)
观察 A 组	41	2/39	34.28 ± 7.37	10(24.4)	5(12.2)	12.55 ± 3.09	12(29.3)	12(29.3)	17(41.4)
观察 B 组	41	4/37	32.79 ± 6.87	9(22.0)	4(9.8)	12.26 ± 3.27	14(34.2)	11(26.8)	16(39.0)
$F/\chi^2$ 值		0.719	0.546	0.285	0.554	0.622	0.532		
P 值		0.698	0.581	0.867	0.758	0.538	0.970		



敏之星导入薇诺娜舒敏保湿特护霜治疗,方法同上。

1.4 临床疗效评价标准 根据面部激素依赖性皮炎敏感症状积分进行评估<sup>[8]</sup>。痊愈:敏感症状积分减分率 $\geq 90\%$ ;显效:敏感症状积分减分率为 $70\% \sim 89\%$ ;有效:敏感症状积分减分率为 $40\% \sim 69\%$ ;无效:敏感症状积分减分率 $\leq 39\%$ 。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.5 观察指标与方法

1.5.1 敏感症状积分<sup>[8]</sup>:敏感症状积分包括 11 项指标:灼热、干燥感、刺痛、紧绷感、瘙痒、水肿、红斑、潮红、脱屑、色素沉着、皮肤萎缩,各项指标依据 4 级评分法评分,无计 0 分,轻计 1 分,中计 2 分,重计 3 分。得分越高,表示敏感症状越严重。

1.5.2 焦虑、抑郁自评量表(SAS、SDS)<sup>[9]</sup>评估心理状态:SAS 共 20 条目,通过询问调查对象最近 1 周的自我体验,用以评定被测者的焦虑状况。SAS 采用 4 级评分,主要评定症状出现的频度,其标准为:没有或很少时间计 1 分;小部分时间计 2 分;相当多时间计 3 分;绝大部分或全部时间计 4 分。其中 15 个条目正向计分,5 个条目反向计分。将 20 个条目分数相加得粗分,再按粗分乘以 1.25 后取整数得标准分。标准分超过 50 分说明有焦虑状况,分值越大,焦虑越严重,其中 50 ~ 59 分为轻度焦虑,60 ~ 69 分为中度焦虑,70 分及以上为重度焦虑。SDS 量表,共有 20 个条目,评分细则同 SAS,分数越高,则表示患者的抑郁状况越严重。

1.5.3 生活质量评分:采用皮肤病生活质量指标量表(DLQI)<sup>[10]</sup>评估,共 10 个问题,包括症状感受、日常活动、娱乐活动、工作学习、个人活动和治疗等。每个问题均采用 4 级分法,无计 0 分,少些计 1 分,严重计 2 分,非常严重计 3 分,满分 30 分,分值越高,生活质量越差。

1.5.4 记录不良反应发生情况:瘙痒加重、刺痛、烧灼感加重等。

1.5.5 随访:时间 3 个月,患者治疗 4 周后,敏感症状积分恢复到治疗前或增加定义为复发。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;正态分布计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组临床疗效比较 观察 B 组总有效率高于观察 A 组、对照组,差异有统计学意义( $\chi^2/P = 11.468/0.003$ ),观察 A 组总有效率与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	41	10(24.39)	6(14.63)	11(26.83)	14(34.15)	65.85
观察 A 组	41	10(24.39)	10(24.39)	9(21.95)	12(29.27)	70.73
观察 B 组	41	20(48.78)	11(26.83)	8(19.51)	2(4.88)	95.12

2.2 3 组治疗前后敏感症状积分比较 治疗 2 周、4 周后,3 组敏感症状积分均较治疗前明显降低,且观察 B 组 < 观察 A 组 < 对照组( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 3。

2.3 3 组治疗前后心理状态评分(SAS、SDS)比较 治疗 2 周后 3 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 4 周后 3 组心理状态评分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且观察 B 组 < 观察 A 组 < 对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 3 组治疗前后生活质量评分比较 治疗 4 周后 3 组 DLQI 评分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且 DLQI 评分观察 B 组 < 观察 A 组 < 对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.5 3 组复发率比较 随访 3 个月,观察 B 组复发率低于对照组及观察 A 组,3 组间差异比较有统计学意义( $\chi^2 = 18.842, P = 0.000$ ),见表 4。

表 4 3 组患者复发率比较 [例(%)]

组别	有效例数	复发	未复发
对照组	27	9(33.33)	18(66.67)
观察 A 组	29	15(51.72)	14(48.28)
观察 B 组	39	2(5.13)	37(94.87)

2.6 3 组不良反应比较 治疗过程中,3 组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.872, P = 0.392$ ),见表 5。

表 5 3 组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	瘙痒加重	刺痛	烧灼感加重	总发生率 (%)
对照组	41	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	9.76
观察 A 组	41	0	1(2.44)	0	2.44
观察 B 组	41	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	7.32

## 3 讨论

激素依赖性皮炎是一种长期不当使用糖皮质激素制剂导致的炎性皮肤病继发性皮炎性反应,表现为皮肤潮红、毛细血管扩张、红斑、丘疹、皮肤变薄萎缩、鳞屑,自觉症状表现为瘙痒、疼痛、烧灼感、紧绷感等,严重影响患者的工作和生活。激素依赖性皮炎的发病

表 3 3 组患者治疗前后敏感症状积分、心理状态评分、生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	敏感症状积分	SAS	SDS	DLQI
对照组 (n=41)	治疗前	26.55 ± 3.73	67.79 ± 7.21	66.02 ± 4.11	11.24 ± 2.75
	治疗 2 周	19.24 ± 3.13	61.73 ± 8.26	59.80 ± 6.18	9.34 ± 2.06
	治疗 4 周	9.37 ± 3.09	56.86 ± 10.27	57.87 ± 5.03	5.57 ± 1.26
观察 A 组 (n=41)	治疗前	26.46 ± 3.82	67.23 ± 8.49	65.27 ± 4.18	11.69 ± 3.27
	治疗 2 周	15.37 ± 3.08	62.22 ± 8.71	59.56 ± 6.49	8.72 ± 2.23
	治疗 4 周	7.46 ± 2.97	51.43 ± 10.34	53.24 ± 5.19	4.28 ± 1.06
观察 B 组 (n=41)	治疗前	25.52 ± 3.69	66.89 ± 7.07	65.59 ± 4.03	11.98 ± 3.12
	治疗 2 周	12.82 ± 3.01	61.96 ± 8.43	60.69 ± 6.46	8.33 ± 2.47
	治疗 4 周	4.15 ± 2.84	40.29 ± 9.72	48.85 ± 5.13	2.15 ± 0.51
F/P 对照组内值		274.923/0.000	16.342/0.000	27.761/0.000	76.493/0.000
F/P 观察 A 组内值		340.561/0.000	31.461/0.000	51.470/0.000	101.881/0.000
F/P 观察 B 组内值		462.214/0.000	114.283/0.000	108.092/0.000	188.682/0.000
F/P 治疗 2 周后组间值		45.346/0.000	0.034/0.966	0.357/0.700	2.083/0.129
F/P 治疗 4 周后组间值		32.457/0.000	28.602/0.000	31.714/0.000	123.480/0.000

机制复杂,尚不明确,可能为:(1)长期使用激素类制剂影响真皮小血管功能,导致毛细小血管扩张;(2)激素会抑制成纤维细胞、角质形成细胞等增殖分化,造成皮肤屏障功能受损,导致表皮水分、油脂丢失,皮肤干燥、萎缩,对外界刺激敏感性增加;(3)激素具有免疫抑制作用,会影响朗格汉斯细胞功能和中性粒细胞趋化作用,造成局部免疫功能低下,敏感性增强,产生依赖性<sup>[11-14]</sup>。因此,激素依赖性皮炎的治疗关键点在于抑制皮肤炎性反应的同时,需修复皮肤屏障,从而解除对激素的依赖性,以达到敏感症状改善。

0.03% 他克莫司软膏是钙调磷酸酶抑制剂,能通过抑制神经磷酸酶活性,抑制免疫和炎性细胞中细胞因子转录,调节局部免疫、抗炎,改善长期外用糖皮质激素导致的皮肤屏障受损<sup>[15-16]</sup>。本研究中对对照组单纯应用 0.03% 他克莫司软膏治疗,取得了一定的临床疗效(总有效率 65.85%),但还有进一步提升的空间,同时早期部分患者会存在红斑、瘙痒、烧灼感加重现象(不良反应率为 9.76%),还有不少患者存在复发情况(33.33%)。薇诺娜舒敏保湿特护霜含有天然植物提取物,对激素依赖性皮炎具有一定治疗作用,有助于恢复皮肤屏障功能且安全性好<sup>[17]</sup>,本研究中观察 A 组单纯采用舒敏之星导入舒敏保湿特护霜治疗,不良反应率较低(2.44%),但临床总有效率仍然不高(70.73%),且复发率较高(51.72%)。

为更好地提高临床治疗总有效率,改善患者用药初期不适症状,增强患者用药依从性,降低复发率,本研究观察 B 组采用 0.03% 他克莫司软膏联合舒敏之星导入舒敏保湿特护霜治疗激素依赖性皮炎,结果显示总有效率明显高于对照组和观察 A 组,而复发率明显低于对照组和观察 A 组,这一结果与荆慧琴<sup>[18]</sup>报道

一致,表明 0.03% 他克莫司软膏联合舒敏之星导入舒敏保湿特护霜治疗激素依赖性皮炎疗效较佳,且复发率低,这可能是因为 0.03% 他克莫司软膏通过抑制神经磷酸酶活性,改善机体局部免疫功能及炎性反应,同时还能增加皮肤胶原纤维,改善皮肤萎缩等症状<sup>[19]</sup>,而舒敏保湿特护霜包含青刺果油、马齿苋、蘑菇葡聚糖成分,马齿苋具有抗炎、抗菌作用;青刺果油中含有大量  $\gamma$ -亚麻酸、亚油酸、油酸,具有保湿、皮肤再生修复功效,能增加神经酰胺含量,补充皮质水分,对修复皮肤生理功能具有一定作用;蘑菇葡聚糖含大量亲水基团的多糖结构,因此具有较好保湿功效,应用于激素依赖性皮炎,能促进胶原蛋白合成,提高皮肤细胞修复速度和增殖速度,增强皮肤抵抗刺激的能力,促进皮肤功能的恢复<sup>[20]</sup>,而采用涡流电场聚焦电离技术—舒敏之星导入,可在不同的作用环节缓解激素依赖性皮炎皮肤敏感症状<sup>[21-22]</sup>,二者合用对激素依赖性皮炎产生治疗效果。

同时本研究还发现,3 组敏感症状在治疗 2 周、4 周后与治疗前相比,均有显著改善,这与既往多数研究基本一致<sup>[3,15,18]</sup>,进一步验证了上述治疗措施对激素依赖性皮炎治疗均有意义;组间比较后发现观察 B 组优于对照组、观察 A 组,分析原因他克莫司软膏与舒敏保湿霜联合后,在抑制炎性反应、皮肤屏障修复方面存在双管齐下、相互协同作用。

面部皮肤疾病对患者心理状态及生活质量影响较大,严重影响患者的身心健康<sup>[23]</sup>,本研究发现治疗前患者均存在轻度焦虑、抑郁,且生活质量低下,这与朱艳桥等<sup>[24]</sup>调查分析相符,故在这类患者治疗过程中还需适当予以心理干预,需加强医患沟通、疾病宣教,给予患者心理调适。治疗 2 周时各组心理状态及生活质

量评分比较无差异,分析原因可能与患者治疗时间短,症状改善不显著,对疾病的治疗缺乏信心有关。治疗 4 周后他克莫司软膏与舒敏之星导入治疗联合组心理状态、生活质量均得到显著改善,提示联合治疗在提高疗效的同时对患者心理状态的改善及生活质量的提高有着积极作用。

综上所述,0.03% 他克莫司软膏、舒敏之星、舒敏保湿霜三者联合,在抗炎、修复受损皮肤屏障、改善敏感症状等方面相互协同,有利于患者疾病恢复、心理状态改善、生活质量提高、降低复发率,值得推广。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

许贵霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王娟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;姚秀华:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;吕红、张兰芳:进行统计学分析;张思平:课题设计,论文撰写

**参考文献**

[1] 詹炜,唐先发,杨森. 激素依赖性皮炎研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(4):370-372. DOI:10.3969/j.issn.1672-0709.2017.04.031.

[2] 陈若曦,张益生,孙占学. 玉肤褪红汤对风热血热型激素依赖性皮炎患者的临床疗效及 TEWL、血清 IL-4、IFN- $\gamma$  水平的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2020,34(2):205-208. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.201903135.

[3] 张方布,蔡杏仪,马齿苋,他克莫司联合 LED 红光治疗糖皮质激素依赖性皮炎疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2019,41(6):852-854. DOI:10.3969/j.issn.1002-1310.2019.06.041.

[4] Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis[J]. *Pediatric Allergy Immunol*,2018,29(3):233-238. DOI:10.1111/pai.12842.

[5] 卢婉娇,王鲁梅,李俊杰,等. 舒敏之星射频联合羟氯喹治疗面部敏感皮肤的疗效观察[J]. 山西医科大学学报,2018,49(4):410-412. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2018.04.016.

[6] 戴杏,梁虹,胡英姿. 光电协同技术联合电离渗透技术治疗面部敏感性皮肤的疗效观察[J]. 中国美容整形外科杂志,2018,29(3):133-136. DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2018.03.003.

[7] 中国医师协会皮肤科分会美容专业组. 激素依赖性皮炎诊治指南[J]. 临床皮肤科杂志,2009,38(8):549-550. DOI:10.3969/j.issn.1000-4963.2009.08.038.

[8] Kim YR, Cheon HI, Misery L, et al. Sensitive skin in Korean population: An epidemiological approach[J]. *Skin Res Technol*,2018,24(2):229-234. DOI:10.1111/srt.12418.

[9] 张作记. 行为医学量表手册 [M/CD]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:213-214.

[10] Barbieri JS, Gelfand JM. Influence of "Not Relevant" responses on the dermatology life quality index (DLQI) for patients with psoriasis in the United States[J]. *JAMA Dermatol*,2019,155(6):743-745.

DOI:10.1001/jamadermatol.2018.5655.

[11] 尹诗,张静,罗丽娜,等. 重组人表皮生长因子凝胶联合中药治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎疗效分析[J]. 中国美容医学,2020,29(2):95-98. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003593.

[12] 方巧英,杜晓航,张春燕,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗激素依赖性皮炎患者的效果[J]. 中华全科医学,2019,17(6):974-976. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000839.

[13] 聂慧琼,钟华杰,吴原. LED-LLLT 近红外-黄光联合复方甘草酸苷治疗面部激素依赖性皮炎疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2020,34(8):973-976. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.201911099.

[14] 郎悦,李珊山,陈瑶,等. 强脉冲光联合长脉冲 Nd:YAG 激光治疗面部激素依赖性皮炎的临床疗效分析[J]. 中国激光医学杂志,2019,28(3):141-146,177. DOI:10.13480/j.issn1003-9430.2019.0141.

[15] 梁媛,邵雪杰,吴珊珊,等. DPL 联合 0.03% 他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎的临床疗效观察[J]. 中国医疗美容,2019,9(11):68-72. DOI:10.19593/j.issn.2095-0721.2019.11.018.

[16] Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits [J]. *J Dermatol*,2018,45(8):936-942. DOI:10.1111/1346-8138.14501.

[17] 华颖坚,张训. 舒敏之星导入薇诺娜舒敏保湿特护霜治疗面部脂溢性皮炎的疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2018,40(1):65-67. DOI:10.3969/j.issn.1002-1310.2018.01.033.

[18] 荆慧琴. 0.03% 他克莫司软膏联合薇诺娜舒敏保湿霜外用治疗激素依赖性皮炎的疗效观察与分析[J]. 中国药物与临床,2016,16(8):1211-1212. DOI:10.11655/zgywylc2016.08.053.

[19] 浦洁,邵敏华,杨挺. 0.03% 他克莫司软膏联合多磺酸粘多糖乳膏治疗儿童面部白色糠疹的临床观察[J]. 临床皮肤科杂志,2019,48(4):239-241. DOI:10.16761/j.cnki.1000-4963.2019.04.018.

[20] 卢凤艳,刘岳花,尹逊国,等. 射频治疗仪联合舒敏保湿特护霜及复方甘草酸苷治疗面部激素依赖性皮炎的疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2017,39(5):319-322. DOI:10.3969/j.issn.1002-1310.2017.05.004.

[21] 邱阳,李思彤. 光电协同技术联合短波治疗面部敏感性肌肤临床观察[J]. 中国美容医学,2018,27(4):57-60. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.002318.

[22] 文丽萍,周书帆,邓映,等. 短波理疗联合强脉冲光治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎临床观察[J]. 中国美容医学,2018,27(11):36-38. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.002683.

[23] 曹源,谢志强,郭金竹,等. 面部皮炎瘙痒症状对患者生活质量及抑郁、焦虑情绪的影响[J]. 中华全科医学,2019,17(2):259-261. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000655.

[24] 朱艳桥,胡勇. 面部激素依赖性皮炎患者心理及生活质量分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(12):157-158. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.12.075.

(收稿日期:2020-06-17)

# 连花清瘟胶囊联合左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎疗效及对 LCQ 评分、炎性因子的影响

逯阳, 邵东风, 孙晔, 刘洋, 付爱双, 李立群, 戈艳蕾

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181710)

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学附属医院呼吸科

通信作者: 戈艳蕾, E-mail: geyanlei1983@qq.com

**【摘要】目的** 观察连花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液治疗社区获得性肺炎(CAP)疗效及对莱斯特咳嗽问卷(LCQ)评分、血清炎性因子的影响。**方法** 选取2017年11月—2019年11月华北理工大学附属医院呼吸科收治CAP患者280例,按随机数字表法分为观察组(140例)和对照组(140例),对照组给予盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液静脉滴注治疗,观察组在对照组的基础上联合连花清瘟胶囊治疗。治疗7d后,比较2组临床疗效及体温恢复正常、咳嗽消失、气促消失与肺部啰音消失时间,治疗前后的LCQ评分、社区获得性肺炎评分(CURB-65评分)和血清炎性因子水平变化,不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组(97.14% vs. 81.43%,  $\chi^2 = 18.069, P = 0.000$ )。观察组治疗后体温恢复正常、咳嗽消失、气促消失与肺部啰音消失时间均短于对照组( $t/P = 33.145/0.000, 40.831/0.000, 53.493/0.000, 49.560/0.000$ )。治疗后,2组LCQ评分明显升高,CURB-65评分明显降低( $P < 0.01$ ),且观察组LCQ评分高于对照组,CURB-65评分低于对照组( $t/P = 28.399/0.000, 57.595/0.000$ )。治疗后,2组血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-17(IL-17)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)水平均明显降低( $P < 0.01$ );且观察组CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-17、Gal-3水平低于对照组( $t/P = 20.490/0.000, 21.512/0.000, 22.029/0.000, 19.262/0.000$ )。2组不良反应事件发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 连花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液治疗CAP有较好的临床疗效,可提高患者生活质量,改善临床症状,降低炎症反应,安全性好。

**【关键词】** 连花清瘟胶囊;左氧氟沙星;社区获得性肺炎;临床疗效;炎性因子

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.016

**The efficacy of Lianhuaqingwen capsule combined with levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia and its influence on LCQ score and inflammatory factors** Lu Yang, Shao Dongfeng, Sun Ye, Liu Yang, Fu Aishuang, Li Liqun, Ge Yanlei. Department of Respiratory, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Ge Yanlei, E-mail: geyanlei1983@qq.com

Funding program: Key Project of Medical Science Research in Hebei Province (20181710)

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy of Lianhuaqingwen capsule combined with Levofloxacin Hydrochloride and Sodium Chloride Injection in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) and its effect on the Lester Cough Questionnaire (LCQ) score and serum inflammatory factors. **Methods** From November 2017 to November 2019, 280 cases of CAP patients were admitted to the Department of Respiration, North China University of Technology Affiliated Hospital, and were divided into observation group (140 cases) and control group (140 cases) according to the random number table. The control group was given levofloxacin hydrochloride chloride Intravenous drip treatment of sodium injection, the observation group was combined with Lianhuaqingwen capsule on the basis of the control group. After 7 days of treatment, compare the clinical efficacy and the time to normal body temperature, disappearance of cough, disappearance of shortness of breath and disappearance of pulmonary rales, LCQ score before and after treatment, community-acquired pneumonia score (CURB 65 score) and serum inflammatory factors in the two groups. Changes in levels and occurrence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group (97.14% vs. 81.43%,  $\chi^2 = 18.069, P = 0.000$ ). After treatment, the observation group's body temperature returned to normal, the cough disappeared, the disappearance of shortness of breath and the disappearance of lung rales were shorter than those in the control

group ( $t/P = 33.145/0.000, 40.831/0.000, 53.493/0.000, 49.560/0.000$ ). After treatment, the LCQ score of the two groups was significantly increased, and the CURB 65 score was significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the LCQ score of the observation group was higher than that of the control group, and the CURB 65 score was lower than that of the control group ( $t/P = 28.399/0.000, 57.595/0.000$ ). After treatment, the levels of serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 17 (IL 17), and galectin 3 (Gal 3) in the two groups were significantly reduced ( $P < 0.01$ ); and observed The levels of CRP, TNF $\alpha$ , IL 17, Gal 3 in the group were lower than those in the control group ( $t/P = 20.490/0.000, 21.512/0.000, 22.029/0.000, 19.262/0.000$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The *Lianhuaqingwen* capsule combined with Levofloxacin Hydrochloride and Sodium Chloride Injection has a good clinical effect in the treatment of CAP, which can improve the quality of life of patients, improve clinical symptoms, reduce inflammatory reactions, and have good safety.

**【Key words】** *Lianhuaqingwen* capsule; Levofloxacin hydrochloride and sodium chloride injection; Community acquired pneumonia; Clinical efficacy; Inflammatory factors

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 主要由细菌、病毒、衣原体和支原体等多种微生物所引起<sup>[1-2]</sup>。临床症状包含咳嗽、伴或不伴咯痰和胸痛等,还可出现鼻炎样症状或上呼吸道感染 (如鼻塞、鼻流清涕、咽痛、声音嘶哑、头痛、流泪等)<sup>[3]</sup>。随着年龄的增长,患者的免疫功能逐渐下降,故发病率随年龄上升,据研究统计该病占老年患者的 60%,其肺泡有少量炎性渗出物,可发生灶性肺不张及肺实变、肺气肿,而老年社区获得性肺炎患者的症状多不典型,若不能及时治疗则会引起心肌损害,严重者可致死<sup>[4]</sup>。目前,研究发现左氧氟沙星可有效地改善肺炎患者的免疫功能,但长期使用会形成耐药性,效果欠佳<sup>[5]</sup>。另有学者采取中药改善患者临床症状及抗感染、减轻细菌耐药性方面取得较好的疗效,莲花清瘟胶囊具有清瘟解毒、宣肺泄热的作用<sup>[6]</sup>。现观察莲花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液治疗 CAP 的临床疗效及对莱斯特咳嗽问卷 (LCQ) 评分、炎性因子的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 11 月—2019 年 11 月华北理工大学附属医院呼吸科收治 CAP 患者 280 例,按随机数字表法分为观察组 (140 例) 和对照组 (140 例),其中观察组男 76 例,女 64 例,平均年龄 ( $52.71 \pm 8.63$ ) 岁;平均病程 ( $5.42 \pm 0.41$ ) d;合并症:高血压 34 例,糖尿病 16 例,心脏病 15 例。对照组男 78 例,女 62 例,平均年龄 ( $52.68 \pm 8.59$ ) 岁;平均病程 ( $5.38 \pm 0.39$ ) d;合并症:高血压 35 例,糖尿病 19 例,心脏病 17 例。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:年龄  $> 18$  岁;②

均符合 CAP 的诊断标准<sup>[7]</sup>;③入院前患者均未使用相关糖皮质激素或免疫调节剂等辅助治疗。(2) 排除标准:①既往存在相关药物过敏史 (如莲花清瘟胶囊、左氧氟沙星);②伴有语言交流、精神意识障碍;③存在自身免疫性疾病;④既往有严重肺炎疾病史且尚未痊愈。

1.3 治疗方法 对照组采用盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (扬子江药业集团有限公司生产) 200 ml/次静脉滴注,每天 2 次,同时配合物理降温、补液、吸氧、化痰、止咳等对症治疗;观察组在对照组基础上联用莲花清瘟胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司生产) 1.4 g/次口服,每天 3 次。2 组均持续治疗 7 d。

1.4 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup> 痊愈:患者临床症状均消失且 X 线胸片正常;显效:临床症状及体征有好转, X 线胸片病灶明显吸收;有效:病情有好转但未达到显效标准;无效:其临床症状无改善甚至加重。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

## 1.5 观察指标与方法

1.5.1 临床症状:观察记录 2 组患者治疗后体温恢复正常、咳嗽消失、气促消失和肺部啰音消失时间。

1.5.2 LCQ 评分及 CURB-65 评分<sup>[8-9]</sup>: (1) LCQ 评分,包含心理健康、生理状况、社会功能等 3 个方面,19 个条目,得分越高表示生活质量越好;(2) 社区获得性肺炎评分 (CURB-65 评分),包含意识改变,低血压 (收缩压  $< 90$  mmHg 或舒张压  $< 60$  mmHg),呼吸频率  $> 30$  次/min,血尿素氮  $> 7$  mmol/L,年龄  $> 65$  岁,每符合 1 条计 1 分,总分 5 分,得分越高表示病情越差。

1.5.3 血清炎性因子水平检测:治疗前后翌日晨取患者静脉血 5 ml,离心处理得上清液,采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP)、白介素-17 (IL-17)、半乳糖凝集素-3

(Gal-3)。

1.5.4 不良反应事件:包括消化道症状、烦躁、睡眠障碍、皮疹、视物模糊、心脏不良反应等。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组治疗总有效率为 97.14%, 高于对照组的 81.43% ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.2 2 组症状改善时间比较 治疗后, 观察组患者体温恢复正常及咳嗽、气促、肺部啰音消失时间均明显短于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 2 组治疗后症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	例数	体温恢复正常	咳嗽消失	气促消失	肺部啰音消失
对照组	140	4.12 ± 0.68	6.03 ± 0.78	5.48 ± 0.42	5.16 ± 0.39
观察组	140	1.91 ± 0.40	2.57 ± 0.63	3.12 ± 0.31	2.82 ± 0.40
<i>t</i> 值		33.145	40.831	53.493	49.560
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 2 组治疗前后 LCQ 及 CURB-65 评分比较 治疗前 2 组 LCQ 及 CURB-65 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 7 d 后, 2 组 LCQ 评分明显升高, CURB-65 评分明显降低 ( $P < 0.01$ ), 且观察组升高/降低幅度大于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清炎性因子比较 治疗前 2 组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-17、Gal-3 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 7 d 后, 2 组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-17、Gal-3 水平均明显降低 ( $P < 0.01$ ), 且观察组低于对照

组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 3 2 组患者治疗前后 LCQ 及 CURB-65 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, 分$ )

组别	时间	LCQ 评分	CURB-65 评分
对照组 ( <i>n</i> = 140)	治疗前	12.52 ± 1.32	3.48 ± 0.62
	治疗后	15.42 ± 1.28	1.79 ± 0.18
观察组 ( <i>n</i> = 140)	治疗前	12.48 ± 1.31	3.52 ± 0.67
	治疗后	19.92 ± 1.37	0.68 ± 0.14
<i>t/P</i> 对照组内值		18.662/0.000	30.973/0.000
<i>t/P</i> 观察组内值		46.442/0.000	49.094/0.000
<i>t/P</i> 治疗后组间值		28.399/0.000	57.595/0.000

2.5 2 组不良反应比较 治疗后观察组发生消化道症状 2 例, 睡眠障碍 3 例, 皮疹 1 例。对照组发生消化道症状 3 例, 皮疹 2 例, 烦躁、睡眠障碍、视物模糊、心脏不良反应各 1 例, 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 (4.29% vs. 6.43%,  $\chi^2 = 0.634, P = 0.426$ )。

## 3 讨论

社区获得性肺炎属于常见的呼吸系统疾病, 目前多采取抗生素治疗, 左氧氟沙星属于喹诺酮类药物中的一种, 具有广谱抗菌作用, 对多数肠杆菌科细菌, 如大肠埃希菌和克雷伯菌属等具有较好的抗菌活性, 但是现在抗生素滥用日益严峻, 引发了各种不良反应, 如消化道症状、烦躁、睡眠障碍、皮疹、视物模糊等<sup>[10-11]</sup>。临床采用 CRP 作为评价机体炎性反应的一个重要急性蛋白<sup>[12]</sup>。在炎性疾病中, Gal-3 能够加重炎性反应<sup>[13]</sup>。而 IL-17 是一种前炎性细胞因子, 能够促进呼吸道上皮细胞释放细胞因子, 抗击病菌, 还可以协调多种炎性因子加重机体炎性反应<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  是由单核

表 1 2 组患者临床总有效率比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	140	73(52.14)	31(22.15)	10(7.14)	26(18.57)	81.43
观察组	140	101(72.14)	19(13.57)	16(11.43)	4(2.86)	97.14
<i>U/\chi^2</i> 值		<i>U</i> = 5 110.000				$\chi^2 = 18.069$
<i>P</i> 值		0.000				0.000

表 4 2 组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (mg/L)	IL-17(ng/L)	Gal-3(ng/ml)
对照组 ( <i>n</i> = 140)	治疗前	2.40 ± 0.80	2.29 ± 0.90	6.18 ± 1.20	11.72 ± 1.62
	治疗后	1.09 ± 0.40	1.10 ± 0.38	3.29 ± 1.01	6.58 ± 1.68
观察组 ( <i>n</i> = 140)	治疗前	2.39 ± 0.91	2.28 ± 0.87	6.20 ± 1.31	11.61 ± 1.57
	治疗后	0.38 ± 0.09	0.39 ± 0.09	1.38 ± 0.18	3.20 ± 1.22
<i>t/P</i> 对照组内值		18.520/0.000	14.413/0.000	21.802/0.000	26.059/0.000
<i>t/P</i> 观察组内值		26.008/0.000	25.568/0.000	43.130/0.000	50.047/0.000
<i>t/P</i> 治疗后组间值		20.490/0.000	21.512/0.000	22.029/0.000	19.262/0.000

巨噬细胞产生的促炎性因子,参与了社区获得性肺炎的发生、进展,其水平变化能反映体内炎症反应情况,对病情的评估、预后的判断具有重要意义<sup>[15-18]</sup>。

中医将社区获得性肺炎归属“咳嗽”“风温肺热”范畴<sup>[19-21]</sup>,认为当人体正气亏虚、卫外不固时,淫之邪均可致肺卫致病。本研究结果显示,观察组临床有效率明显高于对照组,同时观察组体温恢复正常、咳嗽消失、气促消失与肺部啰音消失时间均明显短于对照组。莲花清瘟胶囊由连翘、金银花、板蓝根、甘草等多种中药组成,具有止咳、化痰、清瘟解毒、宣肺泄热的功效,该药物能有效阻断病毒,还能明显抑制肺炎链球菌与金黄色葡萄球菌,降低肺组织的炎性损伤反应<sup>[22-24]</sup>。有学者研究发现,联合左氧氟沙星治疗 CAP 临床疗效显著,还能有效降低高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平<sup>[25-27]</sup>,结合本研究,观察组治疗后的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-17、Gal-3 水平均低于对照组,说明采用莲花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液治疗 CAP 可有效降低机体炎性反应。另有学者研究 120 例肺炎患者,发现莲花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星胶囊治疗肺炎具有较好的临床疗效,能改善其临床症状和炎性因子水平<sup>[28]</sup>。莲花清瘟胶囊能阻断病毒吸附细胞和抑制病毒进入细胞之后的复制增殖,对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌抑制作用显著;并且通过下调 TNF- $\alpha$  等炎性因子水平,减轻损伤肺组织的炎性反应;此外还能通过增加巨噬细胞吞噬功能、激活 NK 细胞等提高细胞免疫功能、体液免疫和非特异性免疫功能。本研究证实采取中西医结合治疗 CAP 的疗效优于单纯使用盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液,可更好地改善患者症状,且安全性好。

综上所述,莲花清瘟胶囊联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液治疗 CAP 有较好的临床疗效,可提高患者的生活质量,改善临床症状,降低炎性反应,安全性好,值得推广。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

逯阳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邵东风:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙晔、刘洋:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;付爱双:进行统计学分析;李立群、戈艳蕾:课题设计,论文撰写

**参考文献**

[1] David V, Stefano A, Nilam JS, et al. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. *Respirology*, 2020, 25(5):543-551. DOI: 10.1111/resp.13663.

[2] Hannaway RF, Wang X, Schneider M, et al. Mucosal-associated

invariant T cells and V $\delta$ 2 +  $\gamma$  $\delta$  T cells in community acquired pneumonia: association of abundance in sputum with clinical severity and outcome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 199(2):201-215. DOI: 10.1111/cei.13377.

[3] Ayse B, Nurdan K, Sakine NB, et al. The effect of inhaled corticosteroids in the outcomes of community - acquired pneumonia: IC-CAP study (TURKCAP Database) [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(4):397-404. DOI:10.1111/crj.13145.

[4] 宋文滔, 骆雪萍. 老年与非老年社区获得性肺炎患者的临床特点比较[J]. *分子影像学杂志*, 2018, 41(3):398-401. DOI:10.3969/j.issn.1674-4500.2018.03.28.

[5] Izadi M, Dadsetan B, Najafi Z, et al. Levofloxacin versus ceftriaxone and azithromycin combination in the treatment of community acquired pneumonia in hospitalized patients[J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2018, 13(3):228-239. DOI: 10.2174/1574891X13666181024154526.

[6] 胡小清, 万宇, 卢琴, 等. 莲花清瘟胶囊联合头孢呋辛治疗社区获得性肺炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(12):3216-3220. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.030.

[7] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253-279. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

[8] Birring S, Muccino D, Bacci ED, et al. Defining minimal clinically important differences (MCID) on the Leicester Cough Questionnaire (LCQ): Analyses of a phase 2 randomized controlled trial in chronic cough[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):52-64. DOI:10.1016/j.jaci.2018.12.158.

[9] Murillo Zamora E, Medina González A, Zamora Pérez L, et al. Performance of the PSI and CURB-65 scoring systems in predicting 30-day mortality in healthcare-associated pneumonia [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 150(3):99-103. DOI:10.1016/j.medcli.2017.06.044.

[10] Philippot Q, Dinh A, Voiriot G, et al. Short course antibiotic treatment during community acquired pneumonia: Review of the literature and perspectives[J]. *Rev Mal Respir*, 2020, 37(1):26-33. DOI: 10.1016/j.rmr.2019.10.006.

[11] Mona M, Tom S, Brendan M, et al. Impact of clinical decision support on empirical antibiotic prescribing for children with community - acquired pneumonia[J]. *J Paediatr Child H*, 2019, 55(3):305-311. DOI:10.1111/jpc.14191.

[12] Handley G, Sullivan R. Adjunct corticosteroid therapy for patients with community acquired pneumonia [J]. *Clinical Approaches to Hospital Medicine*, 2018, 39(4):753-764. DOI: 10.1007/978-3-319-64774-6\_4.

[13] Zhang P, Sun Y, Peng R, et al. Long non-coding RNA Rpph1 promotes inflammation and proliferation of mesangial cells in diabetic nephropathy via an interaction with Gal-3 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7):526. DOI: 10.1038/s41419-019-1765-0.

[14] Hanashiro J, Muraosa Y, Toyotome T, et al. Schizophyllum commune induces IL-17-mediated neutrophilic airway inflammation in OVA-induced asthma model mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(2):357-364. DOI:10.1038/s41598-019-55836-x.

- [15] 王月,杨冬红,魏春华,等. 外周血细胞因子浓度与社区获得性肺炎严重程度及病原的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(9):687-692. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.09.011.
- [16] 宋维,潘萌萌,韩铭欣,等. NLR 和 PCT 对成人社区获得性肺炎患者进展为脓毒症的预测价值比较[J]. 疑难病杂志,2020,19(2):118-121. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.003.
- [17] 潘萌萌,廖明喻. 凝血相关参数对社区获得性肺炎进展为脓毒症的预测价值研究进展[J]. 疑难病杂志,2019,18(9):956-958,962. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.023.
- [18] 廖明喻,潘萌萌,宋维,等. C-反应蛋白对成人社区获得性肺炎患者发展为脓毒症的风险预测价值[J]. 疑难病杂志,2019,18(2):140-143. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.008.
- [19] 王菲. 十味龙胆泻肝颗粒联合左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(9):2668-2671. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.020.
- [20] 中华中医药学会内科分会,中华中医药学会肺系病分会,中国民族医药学会肺病分会. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2018 修订版)[J]. 中医杂志,2019,60(4):350-360. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2019.04.019.
- [21] 连梨梨,林雪娟,张劲松,等. 社区获得性肺炎痰证兼杂常见病位、病性证素的关联规则分析[J]. 云南中医学院学报,2018,41(6):28-31. DOI:10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.06.006.
- [22] 周珍,王素美,刘艳萍. 连花清瘟胶囊辅助治疗社区获得性肺炎效果及安全性的 Meta 分析[J]. 中国医药导报,2017,33(14):133-137. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190102.001.
- [23] 王诗恒,刘剑锋,章轶立. 连花清瘟胶囊治疗病毒性感冒的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志,2019,44(7):1503-1508. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190102.001.
- [24] 汪升早,王华军,陈鸿明,等. 连花清瘟胶囊和  $\alpha$ -干扰素联合洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎 30 例[J]. 蚌埠医学院学报,2020,45(2):154-155. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.004.
- [25] 孙光胜,王志英,鲍洪雅,等. 社区获得性肺炎抗感染疗效及降钙素原和超敏 C-反应蛋白的水平变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,26(10):326-328. DOI:10.11816/cn.ni.2017-163614.
- [26] 化莉,刘双. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒的临床效果研究[J]. 中国医药,2019,14(8):1155-1158. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.08.009.
- [27] 尚晓娟,刘海军,朱丽红,等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者 36 例流行病学及临床特征分析[J]. 疑难病杂志,2020,19(6):563-565,573. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.06.006.
- [28] 吕宏,欧阳张宁,王俊,等. 连花清瘟胶囊联合左氧氟沙星治疗肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,26(9):2294-2297. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.030.

(收稿日期:2020-05-07)

(上接 1146 页)

- [6] 李敏,郭毅飞,龚丽,等. 系统性红斑狼疮患者氧化低密度脂蛋白水平与颈动脉硬化关系分析[J]. 疑难病杂志,2018,17(11):1256-1260. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.017.
- [7] 尚华,张德芬,何芳,等. 糖皮质激素联合吗替麦考酚酯分散片对系统性红斑狼疮患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(7):1326-1329. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.027.
- [8] 龙君. 系统性红斑狼疮肾损伤患者血清 CRP、尿酸和免疫球蛋白水平的变化及意义[J]. 海南医学院学报,2017,23(16):2218-2220,2224. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170816.008.
- [9] 兰访,韦慧萍,朱璇. 系统性红斑狼疮补体 C3、C4 水平与其他相关实验指标的相关性研究[J]. 广西医科大学学报,2016,33(6):989-992. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2016.06.015.
- [10] Yatomi Y, Kurano M, Ikeda H, et al. Lysophospholipids in laboratory medicine[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2018, 94(10):373-389. DOI:10.2183/pjab.94.025.
- [11] Guo M, Pei R, Yang Q, et al. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 involved in hepatitis C virus assembly through NS2 complex formation[J]. J Virol, 2015, 89(4):2367-2377. DOI:10.1128/JVI.02982-14.
- [12] Nakawatari K, Kurano M, Araki O, et al. Elevated phosphatidylserine-specific phospholipase A1 level in hyperthyroidism[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503:99-106. DOI:10.1016/j.cca.2020.01.011.
- [13] 李莎莎,肖卫国. 趋化因子 CXCL13 与系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(12):1528-1532. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2019.12.025.
- [14] 晔晓燕,吴贻刚. 趋化因子配体 19 和趋化因子受体 7 在肥胖脂肪组织慢性炎症反应中的作用及有氧运动对其影响的研究进展[J]. 吉林大学学报:医学版,2017,43(3):659-662. DOI:10.13481/j.1671-587x.20170339.
- [15] Liu Z, Li F, Pan A, et al. Elevated CCL19/CCR7 expression during the disease process of primary Sjögren's syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10:795. DOI:10.3389/fimmu.2019.00795.
- [16] Ma C, Lv Q, Teng S, et al. Identifying key genes in rheumatoid arthritis by weighted gene co-expression network analysis[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(8):971-979. DOI:10.1111/1756-185X.13063.
- [17] Connelly KL, Kandane Rathnayake R, Huq M, et al. Longitudinal association of type I interferon-induced chemokines with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):3268. DOI:10.1038/s41598-018-20203-9.
- [18] Bombardieri M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis and lymphoid chemokines in Sjögren's syndrome: at the interplay between chronic inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(10):1989-1996. DOI:10.2174/138920112802273209.
- [19] 刘洪江,石连杰,胡凡磊,等. 趋化因子配体 19 在系统性红斑狼疮中的表达及其与 B 细胞异常的相关性研究[J]. 北京大学学报:医学版,2017,49(5):829-834. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2017.05.015.

(收稿日期:2020-05-28)



# 青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及 PARP-1 蛋白的影响

刘洋, 杨秀梅, 邵迎华, 韩哲, 孙广宇

基金项目: 河北省重点研发计划自筹项目(172777127)

作者单位: 061000 河北省沧州市人民医院妇产科

通信作者: 刘洋, E-mail: yijiebuyi527@sina.com

**【摘要】目的** 观察青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1) 蛋白的影响。**方法** 2019 年 5—9 月于沧州市人民医院实验室进行实验。将子宫内膜癌 HEC1B 细胞株培养分组, 无药物干预细胞株为对照组, 经青蒿琥酯干预细胞株为药物组, 药物组又依不同浓度分为 25 mol/L、50 mol/L 和 100 mol/L 亚组, 比较各组 HEC1B 细胞株 OD 值、侵袭数目、凋亡周期、凋亡率及 PARP-1 蛋白水平。**结果** 不同时间点(24 h、48 h、72 h), 对照组和药物组 OD 值组内比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ), 相同时间点对对照组 OD 值依次高于各亚组( $F/P = 5.001/0.012, 12.490/0.002, 9.471/0.002$ ); 对照组 HEC1B 细胞侵袭数目最多, 随着青蒿琥酯浓度升高, 细胞侵袭数目依次减少( $F/P = 113.800/0.001$ ); 对照组 G0-1 期 HEC1B 细胞凋亡数最少, 随着青蒿琥酯浓度的增加, 细胞凋亡数依次增加( $F/P = 11.200/ < 0.001$ ), S 期及 G2-M 期细胞与之相反( $F/P = 28.250, 73.320, P$  均  $< 0.001$ ), 随青蒿琥酯浓度的升高, HEC1B 细胞凋亡率逐渐升高( $F/P = 117.700/ < 0.001$ ); 对照组 HEC1B 细胞中 PARP-1 蛋白水平最高, 随着青蒿琥酯浓度依次升高, PARP-1 蛋白水平表达逐渐降低( $F/P = 126.600/ < 0.001$ )。**结论** 青蒿琥酯能够抑制 HEC1B 细胞株增殖, 减少向外侵袭的能力, 加快凋亡, 其作用机制可能与减少细胞中 PARP-1 表达有关。

**【关键词】** 子宫内膜癌; 青蒿琥酯; 聚 ADP 核糖聚合酶-1; 凋亡

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.017

**The effect of artesunate on the apoptosis of endometrial carcinoma cells and PARP-1 protein** Liu Yang, Yang Xiumei, Shao Yinghua, Han Zhe, Sun Guangyu. Department of Obstetrics and Gynecology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Province, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Liu Yang, E-mail: yijiebuyi527@sina.com

Funding program: Key R & D projects of Hebei Province (172777127)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of artesunate on the apoptosis of endometrial cancer cells and the protein of poly ADP ribose polymerase 1 (PARP-1). **Methods** The experiment was conducted in the laboratory of Cangzhou City People's Hospital from May to September 2019. The endometrial cancer HEC1B cell lines were cultured into groups. The cell lines without drug intervention were the control group, and the artesunate intervention cell lines were the drug group. The drug group was divided into 25 mol/L, 50 mol/L and 25 mol/L according to different concentrations. In the 100 mol/L subgroup, compare the OD value, invasion number, apoptosis cycle, apoptosis rate and PARP-1 protein level of HEC1B cell lines in each group. **Results** At different time points (24 h, 48 h, 72 h), there was no significant difference in the OD values of the control group and the drug group ( $P > 0.05$ ). The OD values of the control group were higher than the subgroups in turn at the same time point ( $F/P = 5.001/0.012, 12.490/0.002, 9.471/0.002$ ). In the control group, the number of invasions of HEC1B cells was the largest. As the concentration of artesunate increased, the number of invasions decreased in turn ( $F/P = 113.800/0.001$ ). The number of apoptotic numbers of HEC1B cells in the G0-1 phase of the control group was the least. With the increase of the concentration of artesunate, the number of apoptosis increased sequentially ( $F/P = 11.200/ < 0.001$ ). The opposite is true for S phase and G2-M phase cells ( $F/P = 28.250, 73.320, P < 0.001$ ). With the increase of artesunate concentration, the apoptosis rate of HEC1B cells gradually increased ( $F/P = 117.700/ < 0.001$ ). The PARP-1 protein level in the control group HEC1B cells was the highest. As the artesunate concentration increased, the PARP-1 protein level gradually decreased ( $F/P = 126.600/ < 0.001$ ). **Conclusion** Artesunate can inhibit the proliferation of HEC1B cell

lines, reduce the ability to invade outwards, and accelerate apoptosis. Its mechanism of action may be related to the reduction of PARP-1 expression in cells.

**【Key words】** Endometrial cancer; Artesunate; Poly ADP ribose polymerase 1; Apoptosis

子宫内膜癌是绝经期女性好发的恶性肿瘤疾病,属于生殖系统疾病,临床表现为阴道无规律出血及疼痛等<sup>[1]</sup>。目前,通过对患者进行病理和腹腔镜磁共振显像确定病灶情况,进一步确定手术方案。子宫内膜癌早期不易发现,晚期患者需要进行放化疗,预后不佳。寻找科学、有效的药物改善子宫内膜癌疾病至关重要<sup>[2]</sup>。

聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是一种多功能的核酶,存在于真核细胞的细胞核内,PARP-1 不同基因位置功能不同,大量研究显示,PARP-1 与乳腺癌、卵巢癌的发展相关<sup>[3]</sup>。子宫内膜癌治疗的难点在于癌细胞能够转移、扩散,所以,抑制癌细胞血管新生及促进癌细胞凋亡已经成为治疗子宫内膜癌的途径之一。青蒿琥酯(Art)属于中药提取的衍生物,临床多用于重度和脑部疟疾<sup>[4-5]</sup>,但是对子宫内膜癌细胞生物活性及 PARP-1 水平的影响,目前文献报道较少,现探讨青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及 PARP-1 蛋白的影响,报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 材料 (1) 细胞:子宫内膜癌 HEC1B 细胞株(上海柯丰生物科技有限公司);(2) 药物、试剂:青蒿琥酯(桂林南药股份有限公司); MTT、DMSO (USA Sigma 公司); PARP-1 (上海再鼎医药有限公司);(3) 仪器:Tanswell 小室(北京优尼康生物科技有限公司); 蛋白质电泳仪(河北慧采生物有限公司); RPMI1640 培养基(上海朗顿生物技术有限公司); 胎牛血清(杭州四季青公司); 流式细胞仪(USA BD Biosciences)。

1.2 HEC1B 细胞株培养与分组 2019 年 5—9 月于沧州市人民医院实验室完成。将低温冷藏的 HEC1B 细胞株,快速移入 37℃ 水中溶解,离心弃除上清液,加入培养基,无氧下培养,每隔一日更换培养液,细胞生长至 85% ~ 90% 时消化传代。HEC1B 细胞株分为对照组、药物组,药物组以加入不同浓度青蒿琥酯再分为 25 mol/L、50 mol/L 和 100 mol/L 3 个亚组。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 MTT 法检测 HEC1B 细胞株活性:将浓度为 1 000 ng/μl 的青蒿琥酯溶液采用 10% FBS 分别调整浓度为 25 mol/L、50 mol/L 和 100 mol/L,取 HEC1B 细胞  $1 \times 10^7$ /ml 接种到 96 孔板中,对照组正常培养,药物组加入 25 mol/L、50 mol/L 和 100 mol/L 青蒿琥酯

溶液,分别培养 24 h、48 h 及 72 h,后加 MTT 20 μl,4 h 后,加入 DMSO 150 μl,采用酶标仪于 570 nm 波长处检测每个孔 HEC1B 细胞的活性(OD 值)。

1.3.2 Transwell 法测定 HEC1B 细胞株迁移能力:将各组 HEC1B 细胞株进行饥饿处理,12 h 后再加入 DMSO,24 h 后离心重悬细胞  $1 \times 10^7$ /ml,将细胞悬液 200 ml 加入小室中,下室中档为 400 μl 的培养架,37.5℃ 培养 2 ~ 3 d,取出小室,用棉签拭去上室细胞,进行染色,计算 HEC1B 细胞株数。

1.3.3 流式细胞仪检测 HEC1B 细胞凋亡:将各组 HEC1B 细胞株以  $1 \times 10^7$ /ml 置于 96 孔板,培养 1 d 后,加入少量胰蛋白酶,消化 4 h 后,用 -20℃ 的医用酒精固定,离心后,采用 PBS 清洗多次,每次 5 min,进行遮光染色,分析 HEC1B 细胞凋亡。

1.3.4 免疫印迹法检测 PARP-1 蛋白:取各组浓度为  $1 \times 10^7$ /ml 的 HEC1B 细胞溶液 100 μl,高速离心 0.5 h,收集上清液。在蛋白上清液中加入样孔。电泳后,取下 PVDF 膜 TBS 浸泡 10 min,密封,采用 PBS 清洗 3 次,每次 5 min,然后加一抗(1:500),40℃ 杂交 1 d,采用 PBS 清洗 3 次,每次 5 min,加过氧化物酶标记的二抗(1:2 000),杂交 2 h,再次冲洗。将膜浸入 ECL 工作液,随后进行检测,获取图像。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组比较采用 *F* 检验,组内多时点两两比较采用 *q* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

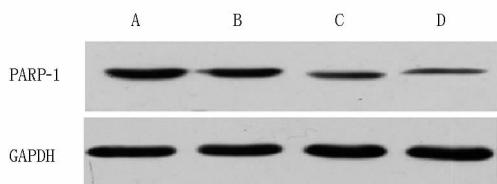
2.1 各组 HEC1B 细胞 OD 值比较 干预后,不同时间点各组内 OD 值比较差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05);相同时间点对照组 OD 值高于各药物浓度亚组 (*P* 均 < 0.05),随着青蒿琥酯浓度增加,HEC1B 细胞 OD 值依次降低 (*P* 均 < 0.05),见表 1。

2.2 各组 HEC1B 细胞侵袭能力比较 干预后,对照组及 25 mol/L、50 mol/L、100 mol/L 亚组细胞侵袭数目依次减少,分别为  $322.00 \pm 36.50$ 、 $211.00 \pm 19.55$ 、 $169.20 \pm 12.48$  及  $54.69 \pm 16.53$ ,差异有统计学意义 (*F* = 113.800, *P* = 0.001),见图 1。

2.3 各组 HEC1B 细胞凋亡情况比较 干预后,对照组 G0-1 期 HEC1B 细胞凋亡数最少,随着青蒿琥酯浓

度的增加,细胞凋亡数依次增加;对照组 S 期及 G2-M 期细胞凋亡数高于药物组,随着青蒿琥酯浓度增加,细胞凋亡数依次减少 ( $P < 0.05$ ); 药物组凋亡率高于对照组,随着青蒿琥酯浓度的升高,HEC1B 细胞凋亡率依次升高 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.4 各组 HEC1B 细胞 PARP-1 蛋白表达水平比较  
干预后,对照组及 25 mol/L、50 mol/L、100 mol/L 亚组 HEC1B 细胞中 PARP-1 蛋白水平依次降低,分别为 ( $86.54 \pm 5.36$ )、( $65.89 \pm 3.65$ )、( $55.12 \pm 2.78$ ) 和 ( $43.15 \pm 1.96$ ),差异有统计学意义 ( $F = 126.600, P < 0.001$ ),见图 2。



注:A. 对照组, B. 25 mol/L 亚组, C. 50 mol/L 亚组, D. 100 mol/L 亚组

图 2 各组 HEC1B 细胞 PARP-1 蛋白表达电泳图比较

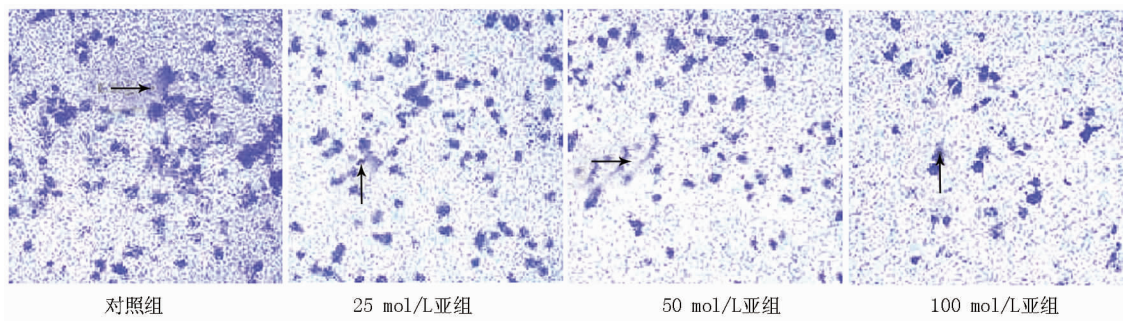


图 1 各组 HEC1B 细胞侵袭数目比较

表 1 各组 HEC1B 细胞活性 OD 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	24 h	48 h	72 h	F 值	P 值
对照组	6	0.826 ± 0.196	0.891 ± 0.187	0.930 ± 0.161	0.416	0.688
25 mol/L 亚组	6	0.615 ± 0.098	0.544 ± 0.155	0.513 ± 0.251	0.407	0.673
50 mol/L 亚组	6	0.565 ± 0.055	0.458 ± 0.133	0.405 ± 0.226	1.388	0.287
100 mol/L 亚组	6	0.489 ± 0.184	0.335 ± 0.120	0.276 ± 0.171	2.386	0.130
F 值		5.001	12.490	9.471		
P 值		0.012	0.002	0.008		

表 2 青蒿琥酯对 HEC1B 细胞周期及凋亡率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	G0-1 期	S 期	G2-M 期	凋亡率 (%)
对照组	6	55.08 ± 5.63	18.32 ± 2.05	26.60 ± 2.77	6.65 ± 0.69
25 mol/L 亚组	6	68.89 ± 6.39 <sup>a</sup>	13.03 ± 1.69 <sup>a</sup>	18.08 ± 1.90 <sup>a</sup>	36.41 ± 3.99 <sup>a</sup>
50 mol/L 亚组	6	72.26 ± 7.03 <sup>a</sup>	12.51 ± 1.26 <sup>a</sup>	15.29 ± 1.60 <sup>a</sup>	40.26 ± 4.26 <sup>a</sup>
100 mol/L 亚组	6	76.28 ± 7.71 <sup>ab</sup>	10.36 ± 1.03 <sup>a</sup>	10.36 ± 1.15 <sup>ab</sup>	44.26 ± 5.03 <sup>ab</sup>
F 值		11.200	28.250	73.320	117.700
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 25 mol/L 亚组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

子宫内膜癌是女性生殖系统高发恶性疾病,据最新报道显示,每年有近 20 万新增患者,该病已经成为导致女性死亡率升高的第三大疾病<sup>[6]</sup>。多项研究显示,对子宫内膜癌患者进行及时治疗 5 年生存率较好,导致疾病发生、发展的原因与抑癌基因失活相关。大量研究显示,当机体细胞处于正常水平时,细胞内 PARP-1 处于未激活状态。但是当机体发生癌变时,细胞 DNA 损伤,PARP-1 被激活,加重病情<sup>[2]</sup>。本研究通过对 HEC1B 细胞进行青蒿琥酯干预,观察子宫内膜癌细胞生物活性及其 PARP-1 表达水平。

青蒿琥酯属于天然化合物,于菊科植物黄花蒿中提取,属于抗重度疟疾药物,并获临床批准用药,与其他药物相比,青蒿琥酯属于中成药,不良反应少<sup>[7-8]</sup>。近些年,青蒿琥酯逐渐用于治疗恶性肿瘤,其对多种恶性肿瘤细胞均有抑制作用,表明该药物可以作为新型抗癌药物。本研究结果表明,青蒿琥酯对 HEC1B 细胞活性具有抑制作用,随着青蒿琥酯浓度的增加 OD 值不断减少,活性降低,且青蒿琥酯能够诱导 HEC1B 细

胞凋亡,减少向外侵袭。大量文献表明,癌症细胞核酸代谢较强,需要多种物质参与代谢,例如高密度的铁蛋白等。青蒿琥酯对子宫内膜癌活性抑制作用在于能够导致癌细胞在铁离子的诱导下,发生分解,并产生大量自由基<sup>[9]</sup>。有关研究显示,青蒿琥酯能够加强子宫内膜癌细胞凋亡,机制在于对细胞膜及基因进行干预,促进子宫内膜癌细胞凋亡<sup>[8,10]</sup>。Li 等<sup>[11]</sup>研究表明,青蒿琥酯能够使子宫内膜癌细胞停滞在前期,S 期凋亡细胞显著降低,并与药物浓度成正比,与本研究结果相似。

本结果表明,青蒿琥酯能够降低 PARP-1 蛋白水平,且随着青蒿琥酯浓度的升高,PARP-1 蛋白表达水平逐渐降低。PARP-1 能够在癌细胞内释放,延长癌细胞基因修复,导致癌细胞存活时间延长<sup>[12-13]</sup>。但是当 PARP-1 失活时,无法对癌细胞基因进行修复,使癌细胞凋亡停滞,细胞活性受到抑制,启动凋亡机制<sup>[14]</sup>。姜淑娟等<sup>[15]</sup>研究发现,子宫内膜癌患者细胞 PARP-1 大量表达,病情加重。PARP-1 能够作为评判子宫内膜癌患者病情的主要指标之一,在临床上针对 PARP-1 治疗已经成为研究热点<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>研究发现,青蒿琥酯能够抑制卵巢癌细胞活性,降低 PARP-1 水平,诱发癌细胞凋亡。这与本结果相似。Moses 等<sup>[18]</sup>研究发现,青蒿琥酯能够抑制子宫内膜癌细胞繁殖,抑制血管新生,这与抑制 PARP-1 水平具有直接关联,具体作用机制还需要进一步研究。

综上所述,青蒿琥酯能够抑制 HEC1B 细胞株增殖,减少向外侵袭的能力,加快凋亡,其作用机制可能与减少细胞中 PARP-1 表达有关。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘洋、杨秀梅:提出选题及研究方向,设计实验方案并实施,论文撰写;邵迎华、韩哲:补充研究内容,辅助修改论文;孙广宇:对数据进行统计学分析,论文终审

**参考文献**

- [1] 蔡志福,邓露,王毛毛,等. 脂联素对子宫内膜癌细胞 AMPK/mTOR/S6K1 信号通路及胰岛素增敏的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(8): 554-560. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2018. 08. 008.
- [2] 贾冬丽,方丽丽,司晓辉,等. 小分子干扰 RNA 抑制黏着斑激酶基因对子宫内膜癌细胞生物学特征的影响[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 79-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2019. 01. 021.
- [3] 郭伟峰,何约明,庄锡彬,等. CXCR4 siRNA 通过抑制 STAT3 信号通路抑制肺癌细胞活力[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(7): 1264-1269. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2018. 07. 018.
- [4] 尹婷,任汝静,李晓强,等. 青蒿琥酯联合三氧化二砷对 NB4 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(11): 1049-1054. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4246. 2018. 11. 012.
- [5] 胡莲洁,姜涛,王甫珏,等. 青蒿琥酯联合硼替佐米对急性髓系

白血病细胞体外凋亡、自噬的影响及其作用机制[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 204-208. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2019. 03. 008.

- [6] Taurin S, Yang CH, Reyes M, et al. Abstract 3244: Treatment of endometrial cancer cells with a new small tyrosine kinase inhibitor targeting mutated fibroblast growth factor receptor-2[J]. Cancer Research, 2017, 77(13 Suppl): 3244. DOI: 10. 1158/1538-7445. AM2017-3244.
- [7] 王利娟,杨玉琮,苟文丽. 青蒿琥酯抑制人子宫内膜癌 HEC-1B 细胞增殖及诱导其凋亡的机制[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 9(1): 93-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8259. 2013. 01. 022.
- [8] Wang ZZ, Wang C, Wu ZY. Artesunate suppresses the growth of prostatic cancer cells through inhibiting androgen receptor[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2017, 40(4): 479-485. DOI: 10. 1248/bpb. b16-00908.
- [9] 郑军生,王明华,黄敏,等. 青蒿琥酯对人子宫内膜癌细胞 RL95-2 的生长抑制作用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 11(12): 119-121. DOI: 10. 3321/j. issn: 1673-4254. 2008. 12. 021.
- [10] 何荣荣,周怀君,胡娅莉,等. 青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞血管生成素-2 基因表达及细胞增殖的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 8(4): 25-27. DOI: CNKI: SUN: ZGSF. 0. 2010-04-012.
- [11] Li Q, Ni W, Deng ZF, et al. Targeting nasopharyngeal carcinoma by artesunate through inhibiting Akt/mTOR and inducing oxidative stress[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2017, 31(3): 301-310. DOI: 10. 1111/fcp. 12266.
- [12] 宫莹莹,赵卫东,何玉,等. 内皮抑素对子宫内膜癌 HEC1B 细胞凋亡及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20): 2043-2046. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2017. 20. 014.
- [13] 王静,陆晓媛,朱翔翥. PARP-1 基因沉默的子宫内膜癌细胞 Ishikawa 放射敏感性观察[J]. 山东医药, 2016, 5(23): 33-35. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2016. 23. 010.
- [14] 赵成志,毕芳芳,王光伟,等. 不同浓度 MPA 对 Ishikawa 细胞 PARP-1 表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(6): 1261-1264. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2014. 06. 09.
- [15] 姜淑娟,张嵩,牟晓燕,等. 曲古抑菌素 A 和紫杉醇对子宫内膜癌细胞凋亡和微管稳定性的影响[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(34): 2427-2431. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2014. 06. 09.
- [16] 宫莹莹,何玉,席玉玲. PARP-1、Caspase-3 在子宫内膜癌组织中的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(44): 98-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266x. 2017. 44. 030.
- [17] Li XG, Qian BA, Li JQ. Anticancer effect of artemisinin and its derivatives: Research progress, mechanism of action and future perspectives[J]. Chinese Science Bulletin, 2017, 62(18): 1964-1972. DOI: 10. 1360/N972017-00314.
- [18] Moses BS, Fox JM, Chen X, et al. Abstract 2023: Artemisinins enhanced the antileukemic efficacy of BCL2 inhibitors[J]. Cancer Research, 2017, 77(13): 2023. DOI: 10. 1158/1538-7445. AM2017-2023.

(收稿日期: 2020-03-21)

# 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠肠缺血再灌注肺损伤的作用及机制研究

王敏, 王俊帅, 占大钱, 郑鹏, 刘旭东, 明晓青, 周代星, 冯俊

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊内科

通信作者: 冯俊, E-mail: andyterry555@163.com

**【摘要】目的** 观察丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠肠缺血再灌注 (I/R) 肺损伤的作用及影响机制。**方法** 2019 年 1—12 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院进行实验。将 30 只健康雄性 SD 大鼠随机数字表法分为假手术 + NS 组 (Sham 组), 肠缺血再灌注 + NS 组 (I/R 组), 肠缺血再灌注 + 丹参酮 II A 磺酸钠注射液组 (Tanshinone II A 组), 每组 10 只。实验结束后处死大鼠取肺组织及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 标本, 观察大鼠肺组织病理学改变; 测定各组大鼠肺组织湿/干比 (W/D); 检测大鼠动脉血 PaO<sub>2</sub>, BALF 蛋白浓度及炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平; 检测大鼠肺组织 TLR4 及 pNF- $\kappa$ B p65 蛋白表达。**结果** 肺组织损伤评分、W/D 值比较, Sham 组 < Tanshinone II A 组 < I/R 组 ( $F/P = 178.368/0.000, 223.028/0.000$ ); 动脉血 PaO<sub>2</sub> 比较, Sham 组 > Tanshinone II A 组 > I/R 组 ( $F/P = 190.446/0.000$ ); BALF 蛋白浓度及 BALF 炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较, Sham 组 < Tanshinone II A 组 < I/R 组 ( $F/P = 450.405/0.000, 234.850/0.000, 1679.317/0.000, 543.886/0.000$ ); 肺组织 TLR4 及 pNF- $\kappa$ B p65 蛋白表达比较, Sham 组 < Tanshinone II A 组 < I/R 组 ( $F/P = 1434.247/0.000, 334.075/0.000$ )。**结论** 丹参酮 II A 磺酸钠对 I/R 所致肺损伤具有明显的保护作用, 其保护作用可能与抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 的活化进而抑制肺部炎性反应有关。

**【关键词】** 肠缺血再灌注; 肺损伤; 丹参酮 II A 磺酸钠; Toll 样受体 4; 核因子- $\kappa$ B; 大鼠

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.018

**Effect and mechanism of tanshinone II A sulfonate on rat intestinal ischemia reperfusion lung injury** Wang Min, Wang Junshuai Zhan Daqian, Zheng Peng, Liu Xuedong, Ming Xiaoqing, Zhou Daixing, Feng Jun. Department of Emergency, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430030, China  
Corresponding author: Feng Jun, E-mail: andyterry555@163.com

**【Abstract】Objective** To observe the effect and mechanism of Tanshinone II A sodium sulfonate (Tanshinone II A) on intestinal ischemia-reperfusion (I/R) lung injury in rats. **Methods** The experiment was conducted in Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January to December 2019. Randomly divide 30 healthy male SD rats into sham operation + NS group (Sham group), intestinal ischemia reperfusion + NS group (I/R group), intestinal ischemia reperfusion + Tanshinone II A sodium sulfonate group In the injection group (Tanshinone II A group), 10 rats in each group. At the end of the experiment, the rats were sacrificed to take lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) specimens to observe the pathological changes of the rat lung tissue; determine the wet/dry ratio (W/D) of the lung tissue of each group; examine the rat artery Blood PaO<sub>2</sub>, BALF protein concentration, BALF inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  levels; detect the expression of TLR4 and pNF- $\kappa$ B p65 protein in rat lung tissue. **Results** Comparison of lung tissue injury score and W/D value, Sham group < Tanshinone II A group < I/R group ( $F/P = 178.368/0.000, 223.028/0.000$ ); arterial blood PaO<sub>2</sub> comparison, Sham group > Tanshinone II A group > I/R group ( $F/P = 190.446/0.000$ ); BALF protein concentration, BALF inflammatory cytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  level comparison, Sham group < Tanshinone II A group < I/R group ( $F/P = 450.405/0.000, 234.850/0.000, 1679.317/0.000, 543.886/0.000$ ); lung tissue TLR4 and pNF- $\kappa$ B p65 protein expression comparison, Sham group < Tanshinone II A group < I/R group ( $F/P = 1434.247/0.000, 334.075/0.000$ ). **Conclusion** Sodium tanshinone II A sulfonate has obvious protective effect on lung injury caused by I/R, and its protective effect may be related to inhibiting the activation of TLR4/NF- $\kappa$ B and then inhibiting pulmonary inflammation.

**【Key words】** Intestinal ischemia/reperfusion; Lung injury; Tanshinone II A; Toll-like receptor 4; Nuclear factor  $\kappa$ B; Rats

肠缺血再灌注 (intestinal ischemia/reperfusion, II/R) 常见于肠道手术、严重失血性休克、严重多发伤等危重患者。II/R 破坏肠黏膜屏障, 导致肠内细菌及内毒素等有害物质迅速移位, 介导多种炎性细胞因子及炎性介质的释放, 诱导全身炎症反应综合征 (SIRS) 进而导致机体器官功能障碍<sup>[1]</sup>。其中, 急性肺损伤 (ALI) 是常见的 II/R 所致的靶器官损伤<sup>[2]</sup>。目前临床上对 II/R 所致急性肺损伤的治疗手段有限, 因此, 研究有效的药物对该病的治疗极为重要。丹参酮 II A 作为传统中药丹参酮的主要成分, 其药理功效多样, 具有抗炎、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗心肌肥厚、改善脏器纤维化等作用<sup>[3-4]</sup>。研究表明, 丹参酮 II A 在多种肺损伤模型中如脓毒症肺损伤、重症胰腺炎肺损伤、爆震伤肺损伤中均有明确的肺保护作用<sup>[5-7]</sup>。但丹参酮 II A 在 II/R 所致肺损伤中的作用目前尚无报道。因此, 本研究从 II/R 所致急性肺损伤着手, 观察丹参酮 II A 磺酸钠对 II/R 所致急性肺损伤的疗效, 并研究其作用机制, 以期为临床治疗 II/R 所致急性肺损伤提供一种新的备选药物, 报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物: 30 只 SD 雄性大鼠, 体质量 180~220 g, 由湖北省实验动物研究中心提供, 饲养于华中科技大学同济医学院实验动物中心, 饲养温度 22℃、湿度 55%, 各组大鼠术前禁食不禁水。本次动物实验符合动物伦理委员会的要求。(2) 药品与试剂: 丹参酮 II A 磺酸钠注射液 (上海第一生化药业有限公司); 大鼠 IL-6、TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒 (武汉博士德有限公司), 大鼠 IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒 (武汉艾美捷科技有限公司); NF- $\kappa$ B p65 及磷酸化 NF- $\kappa$ B p65 (pSer536) 抗体 (Abcam 公司, USA), GAPDH、TLR4 抗体 (Cell Signaling Technology, USA); 细胞总蛋白提取试剂盒 (武汉艾美捷科技有限公司); BCA 蛋白定量试剂盒 (碧云天公司)。(3) 仪器设备: 动物血气分析仪 (Premier3000 型, 美国 GEM 公司生产); 显微镜 (Olympus IX71 型, 日本 OLYMPUS 生产); 电泳仪 (EPS-300 型, 上海天能科技有限公司生产); 离心机 (Avanti J-15R 型, 美国贝克曼库尔特公司生产)。

1.2 实验方法 实验于 2019 年 1—12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院进行。(1) 模型制备: 30 只健康雄性 SD 大鼠随机分为假手术 + NS 组 (Sham 组), 肠缺血再灌注 + NS 组 (II/R 组), 肠缺血再灌注 + 丹参酮 II A 磺酸钠注射液组 (Tanshinone II A 组), 每组 10 只。大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛 (3.5 ml/kg) 麻醉后固定, Sham 组大鼠仅打开腹腔, 不

行肠缺血再灌注手术处理, 另外 2 组打开腹腔并钝性分离肠系膜上动脉, 通过手术夹闭 SD 大鼠肠系膜上动脉 90 min, 再予以灌注 6 h 的方法构建大鼠肠缺血再灌注肺损伤模型。Tanshinone II A 组大鼠在手术前 2 h 通过尾静脉注射丹参酮 II A 磺酸钠注射液 (20 mg/kg), II/R 组大鼠及 Sham 组大鼠分别于手术前 2 h 通过尾静脉注射等量的生理盐水。(2) 标本收集与保存: 实验结束后处死大鼠, 充分暴露气管和肺组织, 用 16G 静脉留置针进行气管插管, 结扎右侧主支气管, 用 1.0 ml PBS 行单侧肺泡灌洗 1 min, 抽取灌洗液 0.7~0.8 ml, 反复 3 次, 收集肺泡灌洗液以 3 000  $\times$  g 离心 15 min, 回收上清于 -80℃ 冰箱保存。取右肺上叶, 经 4% 多聚甲醛充分固定后用于制作病理切片。取右肺中叶用于湿/干 (W/D) 比值检测, 取右肺下叶立刻放入液氮罐冷冻后 -80℃ 冰箱保存进行 Western-blot 检测。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 肺组织病理改变的评定: 取大鼠右肺上叶肺组织, 经 4% 多聚甲醛固定 24 h 后常规石蜡包埋、脱蜡后行 HE 染色, 染色后的切片经脱水、透明、封片后采用显微镜进行拍照, 通过对图片进行评分观察其病理状态的变化。参照孟志鹏等<sup>[8]</sup>使用的方法从中性粒细胞浸润、肺泡间隔增宽、肺泡腔内出血及渗出四个方面进行大鼠肺组织急性肺损伤评分。

1.3.2 肺动脉氧分压 (PaO<sub>2</sub>) 的测定及肺组织 W/D 比值测定: 实验结束后取血, 各组大鼠左心室取血 1 ml, 全自动血气分析仪测定各组大鼠 PaO<sub>2</sub>; 取大鼠右肺中叶, 吸水纸充分擦吸完表面水分后称其湿重, 之后置于 60℃ 恒温烤箱中连续烘烤 24 h 后再称干重, 计算 W/D 比值。

1.3.3 肺泡灌洗液 (BALF) 蛋白、炎性细胞因子检测: 将存于 -80℃ 冰箱中的肺泡灌洗液室温解冻后, 按照 BCA 试剂盒的操作步骤检测 BALF 蛋白浓度, 依据检测说明书按步骤采用 ELISA 法检测 BALF 中 IL-6、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的浓度。

1.3.4 肺组织 TLR4、pNF- $\kappa$ B p65 蛋白表达的测定: 将存于 -80℃ 冰箱中的肺组织取出解冻, 充分研磨制成匀浆后冰上裂解 30 min, 之后离心 15 min 获取上清液, BCA 法测定蛋白浓度。制作 10% 凝胶后, 蛋白上样每孔 30  $\mu$ g, 电泳后转膜至 PVDF 膜上, 用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入 TLR4 一抗 (1:1 000 稀释)、GAPDH 一抗 (1:1 000 稀释)、NF- $\kappa$ B p65 和磷酸化 NF- $\kappa$ B p65 (pSer536) 一抗 (1:1 000 稀释), 4℃ 孵育过夜, 用 TBST 洗涤 3 次, 10 min/次, 加入羊抗兔二抗 (稀释度 1:2 000), 室温孵育 1 h, ECL 显影液显色后曝光

成像,采用 Image-pro Plus 5.1 图像分析软件测定光密度值,以磷酸化 NF-κB p65 (pSer536) 与 NF-κB p65 的比值反映 NF-κB p65 磷酸化水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠肺组织病理学变化 成功构建大鼠肠缺血再灌注肺损伤模型,HE 染色示:Sham 组大鼠肺泡结构完整,无明显病理改变;II/R 组大鼠肺组织结构破坏严重,肺间质水肿、肺泡壁增厚明显,较多炎性细胞浸润;Tanshinone II A 组大鼠肺泡增厚及间质水肿程度明显减轻,仅有少量炎性细胞浸润,见图 1。

2.2 各组大鼠急性肺损伤评分、PaO<sub>2</sub> 比较 各组大鼠急性肺损伤评分:与 Sham 组比较,II/R 组大鼠急性肺损伤评分明显升高;与 II/R 组比较,Tanshinone II A 组大鼠急性肺损伤评分明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ )。各组大鼠 PaO<sub>2</sub> 比较:与 Sham 组比较,II/R 组大鼠 PaO<sub>2</sub> 明显减低;与 II/R 组比较,Tanshinone II A 组大鼠 PaO<sub>2</sub> 明显升高 ( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠急性肺损伤评分、PaO<sub>2</sub> 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	肺损伤评分(分)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)
Sham 组	10	0.8 ± 0.63	95.90 ± 3.178
II/R 组	10	7.5 ± 1.08 <sup>a</sup>	50.90 ± 5.507 <sup>a</sup>
Tanshinone II A 组	10	5.7 ± 0.67 <sup>b</sup>	73.00 ± 6.272 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		178.368	190.446
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:与 Sham 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 II/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.3 各组大鼠肺组织 W/D、BALF 蛋白浓度比较 与

Sham 组比较,II/R 组肺组织 W/D、BALF 蛋白浓度明显升高;与 II/R 组比较,Tanshinone II A 组肺组织 W/D、BALF 蛋白浓度明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 2。

表 2 各组大鼠肺组织 W/D、BALF 蛋白浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	肺组织 W/D	BALF 蛋白浓度 (mg/ml)
Sham 组	10	4.319 ± 0.081	0.261 ± 0.030
II/R 组	10	6.524 ± 0.280 <sup>a</sup>	0.737 ± 0.035 <sup>a</sup>
Tanshinone II A 组	10	5.343 ± 0.211 <sup>b</sup>	0.423 ± 0.042 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		223.028	450.405
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:与 Sham 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 II/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.4 各组大鼠 BALF 中炎性细胞因子的变化比较 与 Sham 组比较,II/R 组大鼠 BALF 中炎性细胞因子 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平明显升高;与 II/R 组比较,Tanshinone II A 组上述指标均明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 3。

表 3 各组大鼠 BALF 炎性细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	<i>n</i>	IL-1β	IL-6	TNF-α
Sham 组	10	18.220 ± 1.317	60.110 ± 3.822	18.022 ± 1.423
II/R 组	10	44.438 ± 3.690 <sup>a</sup>	704.050 ± 39.289 <sup>a</sup>	69.192 ± 5.043 <sup>a</sup>
Tanshinone II A 组	10	25.747 ± 2.815 <sup>b</sup>	253.740 ± 19.793 <sup>b</sup>	31.551 ± 3.365 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		234.850	1 679.317	543.886
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与 Sham 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 II/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.5 各组大鼠肺组织 TLR4、pNF-κB p65 蛋白的表达比较 与 Sham 组比较,II/R 组肺组织 TLR4、pNF-κB p65 蛋白的表达水平明显升高;与 II/R 组比较,Tanshinone II A 组肺组织 TLR4、pNF-κB p65 蛋白的表达水平明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 4。

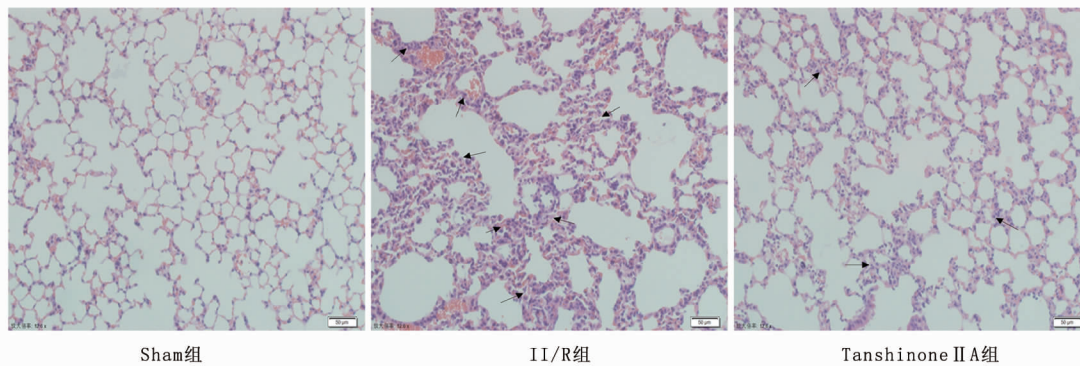


图 1 各组大鼠肺组织病理变化比较(HE 染色, ×200)

表 4 各组大鼠肺组织 TLR4、  
pNF- $\kappa$ B p65 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TLR4/GAPDH	pNF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65
Sham 组	10	0.141 $\pm$ 0.008	0.136 $\pm$ 0.016
IL/R 组	10	0.579 $\pm$ 0.025 <sup>a</sup>	0.582 $\pm$ 0.061 <sup>a</sup>
Tanshinone II A 组	10	0.395 $\pm$ 0.018 <sup>b</sup>	0.263 $\pm$ 0.271 <sup>b</sup>
F 值		1 434.247	334.075
P 值		0.000	0.000

注:与 Sham 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 IL/R 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

肠缺血再灌注可引起肠道局部的一系列病理生理改变,如氧自由基的产生、细胞膜脂质过氧化、细胞内钙超载、炎性细胞聚集、内皮细胞肿胀、凋亡及坏死等,导致肠黏膜屏障破坏及肠道内毒素和细菌等有害物质进入体循环,进而激活单核/巨噬细胞系统,介导炎性介质及细胞因子的大量释放,从而诱导全身炎症反应综合征,导致多器官功能损伤<sup>[9-10]</sup>。其中,急性肺损伤是常见的 IL/R 所致的靶器官损伤,其发病率高、病死率高<sup>[11]</sup>。

丹参酮 II A 是传统中药丹参主要成分,丹参酮 II A 磺酸钠是丹参酮 II A 的水溶性衍生物,其功效多样<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,丹参酮 II A 磺酸钠处理后 IL/R 大鼠肺组织急性肺损伤评分降低、动脉血 PaO<sub>2</sub> 水平增加,提示丹参酮 II A 磺酸钠对 IL/R 大鼠急性肺损伤具有明显保护作用。多项研究表明,急性肺损伤时,肺血管内皮屏障破坏,肺血管通透性增加,肺泡内蛋白浓度升高,炎性介质及炎性细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  大量释放<sup>[13-16]</sup>。本研究结果表明,丹参酮 II A 磺酸钠处理后 IL/R 大鼠 W/D 比值降低、肺泡灌洗液中的蛋白浓度降低,提示丹参酮 II A 磺酸钠能够显著降低 IL/R 大鼠肺血管通透性。此外,本研究结果表明,丹参酮 II A 磺酸钠处理后 IL/R 大鼠肺泡灌洗液中炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的表达水平显著降低。上述结果表明,丹参酮 II A 磺酸钠可通过减轻 IL/R 大鼠肺血管通透性、减轻炎性细胞因子的表达进而发挥抗炎作用,对 IL/R 所致肺损伤起到保护作用。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)属于模式识别受体,TLR4 是其中重要的一员,多项研究表明,在包括肠缺血再灌注肺损伤在内的各种肺损伤模型中,TLR4 发挥着重要的作用。TLR4 能识别细菌来源的 LPS 及透明质酸、热休克蛋白、硫酸乙酰肝素等内源性配体,进而激活下游的信号通路,发挥抗炎性反应、抗氧化作用<sup>[17-19]</sup>。其中 NF- $\kappa$ B 是其下游最重要的信号通路之一,在炎症反应中起到关键作用。NF- $\kappa$ B 由多

肽链 p65 和 p50 蛋白亚基构成,生理静息状态下,NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基与 I $\kappa$ B 蛋白结合,使 NF- $\kappa$ B 位于细胞质中。当细胞受到各种内、外界因素刺激时,I $\kappa$ B 磷酸化后被降解,NF- $\kappa$ B p65 亚基磷酸化后得以激活并进入细胞核,介导多种炎性细胞因子基因的转录调控,进而激活并放大炎症反应<sup>[20-24]</sup>。多项研究表明,TLR4/NF- $\kappa$ B 的活化在多种肺损伤的动物模型中发挥明显作用<sup>[25-29]</sup>。本研究结果表明,经丹参酮 II A 磺酸钠处理后,IL/R 组大鼠肺组织 TLR4、pNF- $\kappa$ B p65 表达明显降低,提示丹参酮 II A 磺酸钠能够抑制 IL/R 大鼠肺组织 TLR4/NF- $\kappa$ B 的活化。丹参酮 II A 磺酸钠对 IL/R 所致肺损伤的保护作用可能与其抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 的活化、减轻肺部炎症反应有关。

综上所述,丹参酮 II A 磺酸钠对 IL/R 所致肺损伤具有明显的保护作用,其保护作用可能与抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 的活化进而抑制肺部炎症反应有关,丹参酮 II A 磺酸钠是潜在的治疗 IL/R 所致肺损伤的候选药物。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王敏:设计研究方案,实施研究过程及论文撰写;王俊帅、占大钱:提出研究思路,分析实验数据;郑鹏、刘旭东、明晓青:实施研究过程,资料收集整理;周代星、冯俊:实验指导,论文修改及论文审核

**参考文献**

- [1] Nadatani Y, Watanabe T, Shimada S, et al. Microbiome and intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 63 (1): 26-32. DOI: 10.3164/jcfn.17-137.
- [2] Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. JCI Insight, 2019, 4(2): e124061. DOI: 10.1172/jci.insight.124061.
- [3] 段媛媛,郭振丰,李雪莲.丹参酮 II A 治疗心血管疾病研究机制新进展[J].中国临床药理学杂志,2016,32(19):1817-1820. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.19.024.
- [4] Zhou ZY, Zhao WR, Zhang J, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate: A review of pharmacological activity and pharmacokinetics[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109362. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109362.
- [5] 杨桥,佟昌慈,丛培芳,等.丹参酮 II A 对肺爆震伤小鼠保护作用及其机制研究[J].临床军医杂志,2020,48(3):241-245. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.03.01.
- [6] 刘涛,刘伟欣,贺明,等.丹参酮 II A 磺酸钠通过调控高迁移率组蛋白 1 减轻内毒素导致的大鼠急性肺损伤[J].实用医学杂志,2020,36(2):164-169. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.02.007.
- [7] 吴燕丽,龚静,刘芳.丹参酮 II A 对重症胰腺炎肺损伤大鼠的保护作用研究[J].中国中医急症,2016,25(10):1870-1873. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.10.011.



- [8] 孟志鹏,胡四平,童飞,等.右美托咪啶对内毒素致大鼠急性肺损伤的保护作用[J].中华创伤杂志,2017,33(6):560-564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2017.06.017.
- [9] Kannan L, Kis-Toth K, Yoshiya K, et al. R-spondin3 prevents mesenteric ischemia/reperfusion-induced tissue damage by tightening endothelium and preventing vascular leakage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 ( 35 ): 14348-14353. DOI: 10.1073/pnas.1309393110.
- [10] Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia[J]. N Engl J Med, 2016,374(10):959-968. DOI: 10.1056/NEJMr1503884.
- [11] Ito H, Kimura H, Karasawa T, et al. NLRP3 inflammasome activation in lung vascular endothelial cells contributes to intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [ J ]. J Immunol, 2020, 205(5):1393-1405. DOI: 10.4049/jimmunol.2000217.
- [12] 闫俊,冯娟,杨雪,等.丹参酮ⅡA的药理作用及疾病治疗的最新进展[J].实用药物与临床,2015,18(8):972-977. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.201508027.
- [13] Mu ST, Liu YN, Jiang J, et al. Unfractionated heparin ameliorates pulmonary microvascular endothelial barrier dysfunction via microtubule stabilization in acute lung injury [ J ]. Respir Res, 2018, 19 ( 1 ): 220. DOI: 10.1186/s12931-018-0925-6.
- [14] Lu Q, Mundy M, Chambers E, et al. Alda-1 protects against acrolein-induced acute lung injury and endothelial barrier dysfunction [ J ]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 57 ( 6 ): 662-673. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0342OC.
- [15] Slavin SA, Leonard A, Grose V, et al. Autophagy inhibitor 3-methyladenine protects against endothelial cell barrier dysfunction in acute lung injury [ J ]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314 ( 3 ): L388-L396. DOI: 10.1152/ajplung.00555.2016.
- [16] 向都.热休克蛋白保护缺血再灌注损伤的研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(4):428-432. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.025.
- [17] 曹亮,刘建华,冯平,等.黄芪多糖通过TLR4/NF-κB通路抑制COPD大鼠炎症反应诱导的平均血小板体积降低[J].疑难病杂志,2020,19(7):723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.07.018.
- [18] Yang ZW, Deng YX, Su DS, et al. TLR4 as receptor for HMGB1-mediated acute lung injury after liver ischemia/reperfusion injury [ J ]. Lab Invest, 2013, 93 ( 7 ): 792-800. DOI: 10.1038/labinvest.2013.66.
- [19] Zhu QK, He GZ, Wang J, et al. Down-regulation of Toll-like receptor 4 alleviates intestinal ischemia reperfusion injury and acute lung injury in mice [ J ]. Oncotarget, 2017, 8 ( 8 ): 13678-13689. DOI: 10.18632/oncotarget.14624.
- [20] Liu JP, Chen TF, Lei PR, et al. Exosomes released by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion via the TLR4/NF-κB pathway [ J ]. Int J Med Sci, 2019, 16 ( 9 ): 1238-1244. DOI: 10.7150/ijms.35369.
- [21] Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-κB signalling: implications for inflammatory diseases [ J ]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 ( 11 ): 778-788. DOI: 10.1038/nri2655.
- [22] 卢根林,吾爱兵,王宏宾.硫化氢对肠缺血/再灌注肺损伤大鼠核转录因子-κB及下游基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.011.
- [23] 夏海发,杨依依,崔木楠,等.外源性保护素DX对脓毒症小鼠急性肺损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2016,36(6):751-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.06.027.
- [24] 曹亮,刘建华,冯平,等.黄芪多糖通过TLR4/NF-κB通路抑制COPD大鼠炎症反应诱导的平均血小板体积降低[J].疑难病杂志,2020,19(7):723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.07.018.
- [25] 储磊,朱奋勇,周文俊,等.黄芩素通过抑制核转录因子-κB活性减轻小鼠肠缺血/再灌注致急性肺损伤[J].中华危重病急救医学,2017,29(3):228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.007.
- [26] Meng L, Li LY, Lu S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF-κB and PI3K/Akt/mTOR pathways [ J ]. Mol Immunol, 2018, 94: 7-17. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.12.008.
- [27] Chen HL, Sun XT, Yang XM, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury (VILI) by inhibiting Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)-κB signaling pathway [ J ]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18 ( 2 ): 162-169. DOI: 10.17305/bjblms.2018.2400.
- [28] 王娜,刘春丽,邓爱平,等.颅脑损伤患者高凝血状态与炎症因子水平和NF-κB活性关系分析[J].疑难病杂志,2018,17(10):1117-1121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.10.009.
- [29] Zhang RH, Ai X, Duan YJ, et al. Kaempferol ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury by inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF-κB and MAPK signaling pathways [ J ]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 660-672. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.081.

(收稿日期:2020-07-07)

作者·编者·读者

## 欢迎关注《疑难病杂志》微信公众平台

本刊已开通微信公众平台并取得认证,借助该平台可以即时查询本刊简介、阅读稿约、浏览杂志全文或摘要,学习论文写作知识和技巧,并可在微社区进行互动交流。为加强作者、读者和编者之间的联系提供了更为方便快捷的手段,欢迎大家予以关注!关注方法:扫描中文目次首页的二维码,或直接搜索公众号“疑难病杂志”。

## 灰区淋巴瘤 1 例并文献复习

刘娟

作者单位: 629000 四川省遂宁市中心医院血液科

【关键词】 灰区淋巴瘤; 诊断; 治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.019

患者,女,61岁,因“发现左侧腋窝包块2月余”入院。入院前2月余,患者发现左侧腋窝包块,按压疼痛,无红肿,有盗汗、消瘦,无发热,后包块逐渐增大,于当地医院行左侧腋窝包块切除,淋巴结活检:考虑恶性淋巴瘤(图1)。免疫组化染色:CD30(+)、CD15(+)、LCA(±)、EBV(+)、CD20(+)、PAX-5(+)、TdT(-)、ALK(-)、CK(±)、GrB(-)、S-100(-)、CD3(-)、Ki-67(约80%+)。EBV原位杂交:EBER(-)。结合HE及免疫组化结果诊断为灰区淋巴瘤。为进一步诊治来我院。既往无特殊疾病史及肿瘤家族史。入院时查体:左侧腋窝见一长约5cm手术瘢痕,愈合良好,可触及约10cm×9cm肿大淋巴结;左侧颈部可触及多个肿大淋巴结,最大约2cm×2cm,质中,界清,活动可,有压痛,余浅表淋巴结未及。胸部CT:(1)左腋窝多发软组织密度结节、团块影,考虑肿大淋巴结;(2)右肺下叶磨玻璃密度结节,左肺少许斑片状影。浅表淋巴结及腹腔彩超:双侧腋窝(右侧1.5cm×0.7cm,左侧12.8cm×1.2cm)、腹股沟(最大2.6cm×0.7cm)及左侧颈部实性结节(最大1.7cm×1.2cm)脾内低回声结节。骨髓涂片:增生性骨髓象,幼稚淋巴淋巴细胞0.5%。骨髓流式细胞学:未见异常。2016-03-23开始给予第1疗程DA-EPOCH方案化疗[依托泊苷(VP16)60mg,长春新碱(VCR)0.4mg,吡柔比星(THP)16mg,上述三药混合持续静滴d1~d4,环磷酰胺(CTX)0.8g,d5,地塞米松(DEX)10mg,d1~d5]。此后按体表面积行DA-EPOCH方案化疗7个疗程,共8个疗程。化疗结束后门诊随访,至今完全缓解。

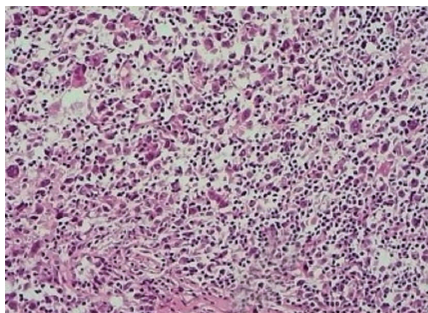


图1 淋巴结活组织检查病理表现(HE染色,×100)

讨论 灰区淋巴瘤是一类发病率较低的淋巴瘤,是2008

年世界卫生组织(WHO)在造血与淋巴组织肿瘤分类中新增列的一类B细胞淋巴瘤。2020年NCCN指南定义灰区淋巴瘤为介于弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤(CHL)之间不能分类的B细胞淋巴瘤。其形态学表现:通常比原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBL)细胞更大及更具多形性,有时类似腔隙或霍奇金样细胞,不伴中性粒细胞浸润性,常伴坏死。其免疫表型为CHL和PMBL之间的过渡特征,CD30、CD15、CD20、CD79 $\alpha$ 常呈阳性,EBV(-),转录因子PAX5、OCT2、BOB.1常呈阳性,Bcl-6不同程度表达,CD10、ALK为阴性,若形态上与PMBL相近,缺乏CD20、CD15(+)则提示灰区淋巴瘤,若形态上与CHL相近,CD20或其他B细胞标记物强阳性以及缺乏CD15,亦提示灰区淋巴瘤。迄今为止,灰区淋巴瘤尚无标准有效的治疗方案,预后差。目前多采用侵袭性淋巴瘤治疗方案,但总体化疗缓解率较低。有报道应用CHOP、DICE方案治疗2例灰区淋巴瘤患者,最终因疾病进展死亡<sup>[1]</sup>。王磊等<sup>[2]</sup>报道16例灰区淋巴瘤患者,仅4例经治疗后获得完全缓解。目前DA-EPOCH方案对于高级别淋巴瘤患者治疗效果较好。此例灰区淋巴瘤患者经DA-EPOCH方案化疗4疗程后评估为部分缓解,8疗程结束后评估为完全缓解,随访至今存活。Evens等<sup>[3]</sup>报道,CHOP或DA-EPOCH方案联合或不联合美罗华(R)治疗灰区淋巴瘤较ABVD方案具有更好的预后。Pilichowska等<sup>[4]</sup>推荐将R $\pm$ CHOP或R $\pm$ DA-EPOCH方案列为灰区淋巴瘤的一线治疗方案。目前灰区淋巴瘤的治疗方式仍以联合化疗、放疗及骨髓移植为主。但对灰区淋巴瘤患者可尝试新的治疗方案,如靶向药物。Tanaka等<sup>[5]</sup>报道,PD-L1在灰区淋巴瘤的表达与霍奇金淋巴瘤具有相似性,而检查点抑制剂治疗霍奇金淋巴瘤具有较好的效果,因此,可尝试使用检查点抑制剂来治疗灰区淋巴瘤。此外,还可以尝试使用CD79a抑制剂、新一代的CD20抑制剂或是用于治疗其他类型B细胞淋巴瘤的相关新药,以便寻找到更多治疗灰区淋巴瘤有效的治疗方案。

## 参考文献

- [1] 苏航,达永,肖秀彬,等.灰区淋巴瘤的病理认识与临床治疗观察[J].中国医刊,2012,47(5):62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2012.05.022.
- [2] 王磊,王维格,李晓秋,等.具有弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤中间特点的灰区淋巴瘤临床病理特征[J].中华病理

学杂志, 2014, 43 (5): 307-312. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2014. 04. 019.

- [3] Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (9): 778-783. DOI:10. 1002/ajh. 24082.
- [4] Pilichowska M, Kritharis A, Evens AM, et al. Gray zone lymphoma:

Current diagnosis and treatment options [J]. Hematol Oncol Clin N Am, 2016, 30 (6): 1251-1260. DOI:10. 1016. /j. hoc. 2016. 07. 006.

- [5] Tanaka Y, Maeshima AM, Nomoto J, et al. Expression pattern of PD-L1 and PD-L2 in classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and gray zone lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2018, 100 (5): 511-517. DOI:10. 1111/ejh. 13033.

(收稿日期: 2020-03-05)

罕见病例

乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤 1 例并文献复习

张玮, 杨春旭, 龚奕, 瞿鑫兰, 方远, 谢丛华

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81773236, 81972852, 81601281)

作者单位: 430071 武汉大学中南医院肿瘤放疗科(张玮、杨春旭、谢丛华), 生物样本库(龚奕), 妇产科(瞿鑫兰), 甲乳外科(方远)

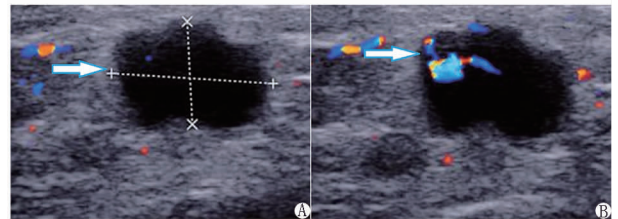
通信作者: 谢丛华, E-mail: chxie\_65@whu.edu.cn

【关键词】 放疗相关平滑肌肉瘤; 乳腺癌; 诊断; 治疗

【DOI】 10. 3969 / j. issn. 1671-6450. 2020. 11. 020

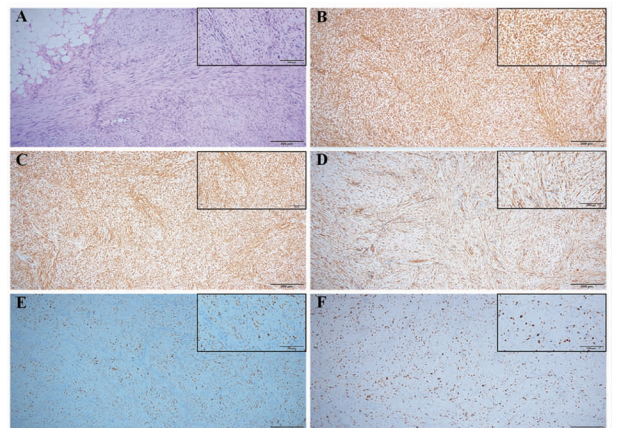
患者, 女, 50 岁, 因“发现右乳肿块 3 d”于 2019 年 7 月 21 日入院, 患者 3 d 前触及右乳肿物, 无疼痛。乳腺彩色超声(图 1)提示: 右乳 6 点方向实质性肿块, 大小约 1.0 cm × 0.7 cm, 形态不规则, 周边可及明显血流信号, 可测及动脉频谱(BI-RADS 5 类)。患者既往于 2014 年行右乳癌保乳根治术及腋窝淋巴结清扫术(肿瘤约位于 11 点方向), 术后病理:(右侧)乳腺浸润性导管癌, 病理分期为 pT1N0M0。患者术后行 FEC-T 方案化疗 6 周期(氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺化疗 3 周期, 序贯多西他赛化疗 3 周期)。化疗结束后行右乳放疗 50 Gy, 续行瘤床加量 10 Gy。患者术后行曲妥珠单抗(赫赛汀)靶向治疗维持 1 年, 服用他莫昔芬内分泌治疗 2 年余, 后因行卵巢切除术, 改服来曲唑内分泌治疗至今。入院后患者乳腺钼靶 X 线提示未见肿块, 肿瘤标志物未见异常。为明确肿块性质, 患者于 7 月 23 日接受右乳肿块切除术, 术后病理示(图 2A): 梭形细胞恶性肿瘤, 核分裂相易见, 免疫表型支持平滑肌肉瘤(中分化, 肿瘤直径 1.0 cm)。免疫组化(图 2B~F): SMA(+), Calsdesmon(+), Desmin(灶+), CK(-), CK19(-), GATA-3(-), ER(-), CD34(-), S-100(-), P63(-), β-catenin(浆+), CAM5.2(-), Ki-67(Li 约 30%)。诊断为乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤。于 8 月 2 日行右乳单纯切除术, 术后病理提示 R0 切除。患者术后继续口服来曲唑内分泌治疗, 随访至今 1 年余, 无肿瘤复发及远处转移。

讨论 放疗是治疗恶性肿瘤的常用方式之一, 目前大约有 50% 的恶性肿瘤患者会接受放疗。虽然放疗可以提高患者的总生存期, 但也存在因为电离辐射导致二次肿瘤的可能性。放疗相关肉瘤约占放疗后恶性肿瘤的 1%, 而平滑肌肉瘤仅占放疗相关肉瘤的 8%<sup>[1]</sup>。平滑肌肉瘤常见发生部位包括子宫、



注: A. 乳腺彩色超声提示右乳低回声结节, 边界毛糙, 形态欠规则; B. 周边及内可见明显血流信号, 可测及动脉频谱

图 1 患者乳腺彩色超声影像表现



注: A. 病理呈典型梭形细胞, 胞浆红染, 核大深染, 并可见巨型及异形核, 核分裂相易见(HE 染色); B. 免疫组化 SMA(+); C. Calsdesmon(+); D. β-catenin(浆+); E. Desmin(灶+); F. Ki-67(Li 约 30%); 右上角方框示 ×200 倍图像

图 2 患者术后病理及免疫组化结果(×100)

血管壁和泌尿系统脏器。乳房内仅血管和乳头乳晕周围存在少量平滑肌,故乳腺平滑肌肉瘤十分罕见。乳腺放疗相关肉瘤的中位放疗剂量是全乳房 54 Gy,续行瘤床加量 16 Gy<sup>[2]</sup>。

从接受放射治疗至发生放疗相关肉瘤的潜伏期长达 3 ~ 20.3 年<sup>[3]</sup>,因此放疗相关肉瘤易被误诊或漏诊。目前放疗相关肉瘤的主要诊断标准是由 Cahan 等<sup>[4]</sup>提出,包括:(1)病理诊断为肉瘤;(2)新发肿瘤邻近或者位于之前放疗靶区内;(3)开始放疗后至新发肉瘤间隔一段时间;(4)新发肉瘤病理类型不同于原发肿瘤。平滑肌肉瘤的病理特征是典型梭形细胞,胞体大,胞浆红染,核两端钝圆,核大深染,并可见巨型及异形核,核分裂相易见<sup>[5-6]</sup>。平滑肌肉瘤以平滑肌细胞分化为特征,免疫组化肌源性标志物 SMA(+)、Desmin(+),间叶组织标志物波形蛋白 Vimentin(+),上皮源性标志物 EMA(-)、CK(-),神经源性标志物 S-100(-)<sup>[7-8]</sup>。在本病例中,除了典型的细胞形态外,免疫组化肌源性标志物阳性支持肿瘤起源于平滑肌。患者新发肿瘤位于 5 年前放疗靶区内,且新发肿瘤病理类型为平滑肌肉瘤,与 5 年前患者乳腺浸润性导管癌病理类型不同,排除原发肿瘤复发或转移可能。综上,本例患者被诊断为放疗相关平滑肌肉瘤。

患者在确诊为放疗相关肉瘤后,需及时选择合适的治疗方法,当前根治性手术是主要的治疗方式,包括广泛的局部切除、切缘 3 ~ 5 cm 和切除皮下组织及筋膜。Thijssens 等<sup>[9]</sup>发现 R0(切缘阴性)切除患者的生存期明显长于 R1(镜下切缘阳性)切除、R2(切缘肉眼阳性)切除和非手术患者( $P < 0.05$ )。放疗相关肉瘤的主要复发模式是局部复发,因此 Li 等<sup>[10]</sup>建议尽可能地切除放疗靶区组织来减少局部复发率。实际上,术中淋巴结清扫不是必须的,因为既往文献未曾报道过放疗相关肉瘤淋巴结转移先例<sup>[11]</sup>。血行转移是平滑肌肉瘤的主要转移方式。对于乳腺平滑肌肉瘤,一般采用单纯切除术或改良根治术。由于放疗及化疗对治疗放疗相关肉瘤缺乏足够的证据,故本例患者右乳单纯切除术后(R0 切除)未行辅助放疗或化疗。

影响放疗相关肉瘤预后的 3 个主要因素是肿瘤分级、浸润深度和切缘性质<sup>[12]</sup>。既往回顾性研究发现,放疗相关肉瘤的预后较差,5 年生存率 14% ~ 30%<sup>[13]</sup>。Mito 等<sup>[1]</sup>最新回顾性研究发现,放疗相关肉瘤确诊后 3 年生存率为 74%,5 年生存率为 68%,生存率高于历史文献报道。

乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤十分罕见,治疗及诊断方法还未形成统一指南,手术仍是放疗相关平滑肌肉瘤的主要治疗方法。随着大量乳腺癌患者术后接受放疗作为辅助治疗方案,临床医生应该提高对放疗相关肉瘤的认识,从而降低漏诊及误诊率,提高患者生存期。

#### 参考文献

- [1] Mito JK, Mitra D, Barysaukas CM, et al. A comparison of outcomes and prognostic features for radiation-associated angiosarcoma of the

breast and other radiation-associated sarcomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(2):425-435. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.082.

- [2] Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, et al. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review [J]. *Cancer*, 2005, 104(4):856-863. DOI:10.1002/cncr.21223.
- [3] Olcina M, Merck B, Giménez-Climent MJ, et al. Radiation-induced leiomyosarcoma after breast cancer treatment and TRAM flap reconstruction [J]. *Sarcoma*, 2008, 2008:456950. DOI: 10.1155/2008/456950.
- [4] Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948 [J]. *Cancer*, 1998, 82(1):8-34. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co;2-w.
- [5] 王维民, 闫辉, 徐玉秀. 放疗相关的平滑肌肉瘤(附 1 例报告) [J]. *中国实用外科杂志*, 1998, 18(5):3-5.
- [6] Rane SU, Batra C, Saikia UN. Primary leiomyosarcoma of breast in an adolescent girl: a case report and review of the literature [J]. *Case Rep Pathol*, 2012, 2012:491984. DOI: 10.1155/2012/491984.
- [7] Sandhya B, Babu V, Parthasarathy G, et al. Primary leiomyosarcoma of the breast: A case report and review of literature [J]. *Indian J Surg*, 2010, 72 (Suppl 1):286-288. DOI: 10.1007/s12262-010-0092-6.
- [8] Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(2):1231-1237. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)02799-7.
- [9] Thijssens KM, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon [J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(3):237-245. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.041.
- [10] Li GZ, Fairweather M, Wang J, et al. Cutaneous radiation-associated breast angiosarcoma: radicality of surgery impacts survival [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (4):814-820. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001753.
- [11] Fujita N, Kimura R, Yamamura J, et al. Leiomyosarcoma of the breast: a case report and review of the literature about therapeutic management [J]. *Breast*, 2011, 20(5):389-393. DOI: 10.1016/j.breast.2011.03.001.
- [12] Mito JK, Mitra D, Doyle LA. Radiation-associated sarcomas: an update on clinical, histologic, and molecular features [J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(1):139-148. DOI: 10.1016/j.path.2018.10.010.
- [13] Wiklund TA, Blomqvist CP, Rätty J, et al. Postirradiation sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material [J]. *Cancer*, 1991, 68(3):524-531. DOI: 10.1002/1097-0142(19910801)68:3<524::aid-cnrc2820680313>3.0.co;2-e.

(收稿日期:2020-07-31)

# 乳腺曼氏裂头蚴病 1 例

李志勇, 何真, 彭星琦

作者单位: 333000 江西省景德镇市第二人民医院超声科

通信作者: 李志勇, E-mail: 448132882@qq.com

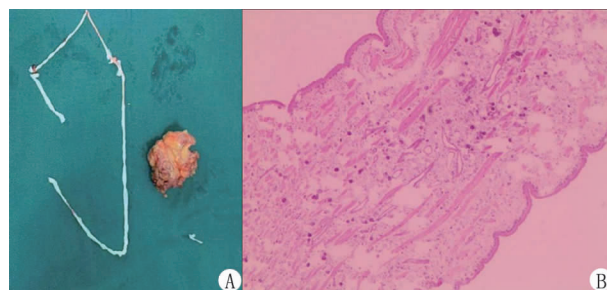
【关键词】 曼氏裂头蚴病; 乳腺; 超声

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.021

患者, 女, 42 岁, 主因发现左乳肿物 4 年, 明显增大伴肿痛瘙痒 1 周入院。患者自诉 4 年前无意中发左乳肿块, 质韧, 偶有胀痛不适, 无溢液等不适, 未曾治疗, 近 1 周明显增大, 伴肿痛瘙痒不适, 为进一步诊治收入院。既往无其他病史, 无疫区接触史, 患者喜食烧烤, 曾有食用青蛙史。入院查体: 左乳约 1 点钟方向触及大小约 3 cm × 2 cm × 1 cm 肿物, 活动可, 质硬, 边界清, 无发红、破溃及橘皮样改变, 乳头无溢液、回缩及凹陷。实验室检查无异常。乳腺超声检查: 左乳约 1 点钟方向脂肪层局部回声杂乱, 边界不清, 范围约 3.49 cm × 1.19 cm, 内可见高回声区, 并见数个低回声区, 其中较大者约 1.48 cm × 0.77 cm, 呈椭圆形, 周边见高回声环, 内部见线状高回声 (图 1A、B)。CDFI: 杂乱回声区血流信号较丰富, 提示脂膜炎 (图 1C)。患者在局麻下行左乳肿物切除术, 术中见左乳肿物位于脂肪层内, 形态不规则, 肿物破裂后见液体及白色条带样寄生虫溢出, 术后病理诊断为乳腺曼氏裂头蚴, 伴炎性反应 (图 2)。术后予吡喹酮驱虫治疗, 经电话随访, 患者切口愈合良好, 未再次发现类似肿物及感染灶。

**讨论** 曼氏裂头蚴病是由曼氏迭宫绦虫幼虫 (裂头蚴) 寄生于人体组织器官引起的寄生虫病, 多见于东南沿海地区, 感染途径主要是敷贴或食用生或未煮熟青蛙、蛇等两栖动物和爬行动物, 以及饮用未经处理的水。

曼氏裂头蚴病临床症状因其移行和寄生部位不同而异, 常见部位为眼睛、皮下、口腔颌面部、脑部及内脏, 可形成嗜酸性肉芽肿囊包, 甚至形成脓肿。文献报道皮下裂头蚴病约占 35.53%, 表现为游走性皮下肿物, 常累及躯干表浅部分, 如颈



注: A. 虫体; B. 虫体内部可见少量平滑肌及石灰小体 (HE 染色 × 200)

图 2 曼氏裂头蚴虫体及内部结构

部、胸腹壁及四肢皮下, 其中乳腺裂头蚴病仅见零星病例报道, 较为罕见<sup>[1-2]</sup>。

本例中, 曼氏裂头蚴寄生在乳腺脂肪层内, 引起炎性反应, 故而有脂膜炎的超声表现。柳忠锋等<sup>[3]</sup>报道, 虫体呈迂曲管条状低回声, 形态各异, 其内点状高回声与虫体内石灰小体有关, 本例亦有类似表现。本例中虫体超声表现为椭圆形、条状低回声, 其形态与术后病理大体所见相符。本病术前诊断困难, 超声检查不易与脂膜炎相鉴别, 确诊有赖于术后病理, 主要鉴别点为肿物具有游走性, 超声实时观察到虫体运动应考虑寄生虫病。本病的治疗主要是手术切除, 术中应完整切除虫体及整个嗜酸性肉芽肿, 防止因虫体残留而继续生长, 术后给予吡喹酮治疗。本病重在预防, 主要措施在于加强健康教育, 提高对该病感染途径和危害性的认识, 不捕杀青蛙, 不食生的或未煮熟



注: A. 病灶回声杂乱, 边界不清; B. 内部低回声区, 周边见高回声环 (箭头示), 内部见线状高回声; C. CDFI 示病灶内血流

图 1 患者乳腺超声表现

# 1 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞不同死亡方式的研究进展

张晓宇综述 冷锦红审校

基金项目: 辽宁省自然科学基金计划重点项目(20180530030); 辽宁“百千万人才工程”培养经费资助项目(辽人社[2018]47号); 沈阳市科技计划项目(18-013-0-09)

作者单位: 110032 沈阳, 辽宁中医药大学研究生学院(张晓宇); 辽宁中医药大学附属医院内分泌科(冷锦红)

通信作者: 冷锦红, E-mail: 1577292550@qq.com

**【摘要】** 1 型糖尿病(T1DM)是一种胰岛  $\beta$  细胞被破坏,导致胰岛素分泌绝对不足的自身免疫性疾病,占糖尿病的 10%~15%,其中青少年发病较多,且呈逐年上升趋势。对于 T1DM 的治疗多以终生外源性胰岛素补充为主,严重影响生活质量,同时很容易发生多种并发症。在 T1DM 的发病过程中,胰岛  $\beta$  细胞发生损伤与死亡,胰岛  $\beta$  细胞的死亡方式主要有细胞凋亡、细胞焦亡、自噬和坏死等 4 种。文章就胰岛  $\beta$  细胞的不同死亡方式进行综述,以期对 T1DM 的治疗和预后提供新的思路。

**【关键词】** 1 型糖尿病;细胞凋亡;细胞焦亡;自噬;坏死性细胞死亡

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.022

**Research progress of different cell death modes of pancreatic islet  $\beta$  cells in type 1 diabetes** Zhang Xiaoyu\*, Leng Jinhong. \* Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Province, Shenyang 110032, China

Corresponding author: Leng Jinhong, E-mail: 1577292550@qq.com

Funding program: Key Projects of Natural Science Foundation of Liaoning Province (20180530030); Training Fund Support Project of "Baiqianwan Talents Project" in Liaoning Province ([2018] No. 47); Shenyang Science and Technology Plan Project (18-013-0-09)

**【Abstract】** Type 1 diabetes (T1DM) is an autoimmune disease in which pancreatic  $\beta$ -cells are destroyed, resulting in absolute insufficient insulin secretion. It accounts for 10% to 15% of diabetes. Among them, adolescents have more incidences and are increasing year by year. The treatment of T1DM is mostly based on life-long exogenous insulin supplementation, which seriously affects the quality of life, and it is prone to multiple complications. In the pathogenesis of T1DM, pancreatic  $\beta$ -cells are damaged and die. The main death modes of pancreatic  $\beta$ -cells are apoptosis, pyrolysis, autophagy and necrotic cell death. This article reviews the different death modes of pancreatic  $\beta$ -cells in order to provide new ideas for the treatment and prognosis of T1DM.

**【Key words】** Type 1 diabetes mellitus; Apoptosis; Pyroptosis; Autophagy; Necrotic cell death

近年来全球范围内糖尿病的患病率在逐年上升,最新流行病学调查显示,预计到 2040 年全球糖尿病患者总人数将达到 6.42 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病分型中以 1 型和 2 型两种较为常见,其中 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)占糖尿病总数的 10%~15%<sup>[2]</sup>,它是一种在 T 淋巴细胞介导下,出现胰岛  $\beta$  细胞损伤、胰岛功能受损,导致胰岛素分泌绝对不足的自身免疫性疾病。在 T1DM 发病机制中,有遗传、饮食、环境等多种因素参与,但最终结局都与部分胰岛  $\beta$  细胞的损伤或死亡这一基本机制相关<sup>[3]</sup>。

T1DM 目前尚无确切有效的治疗手段,临床上大多以持续胰岛素外源性补充作为终生治疗手段,保护

胰岛  $\beta$  细胞免受各种形式介导下的细胞死亡为治疗 T1DM 提供了新的思路<sup>[3]</sup>。已发现多种细胞死亡方式与 T1DM 的发病机制相关,如细胞凋亡、细胞焦亡、自噬、坏死、PARP-1 依赖性细胞死亡等,现就当前 1 型糖尿病发病机制中胰岛  $\beta$  细胞不同细胞死亡方式的研究进展进行综述。

## 1 细胞凋亡与 T1DM

1972 年, Kerr 等<sup>[4]</sup>首次对细胞凋亡(apoptosis)这一不同于细胞坏死的细胞程序性死亡方式进行了详细描述,它是一种为了维持自身内环境稳态,在基因的调控下发生的主动、有序的细胞死亡方式,特征是在凋亡过程中有凋亡小体的形成。

在 T1DM 中胰岛  $\beta$  细胞的凋亡研究较为透彻,主要分为内源性和外源性 2 种形式。内源性凋亡,即通过线粒体途径的细胞凋亡,是在多种微环境干扰下,如线粒体 DNA(mtDNA)损伤、氧化应激、生长因子缺失、内质网(ER)应激、缺氧等多种条件下,激活 Bcl-2 家族蛋白进而发生的一种凋亡途径。外源性细胞凋亡则主要通过激活肿瘤坏死因子超家族的细胞因子介导。

自杀相关因子(factor associated suicide, Fas)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )同为 T1DM 中胰岛  $\beta$  细胞外源性凋亡的重要因子<sup>[5]</sup>。TNF- $\alpha$  与细胞膜上的 TNF 受体结合,激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族;Fas 同属于肿瘤坏死因子超家族,它是一种 II 型跨膜蛋白,与 Fas-L 结合启动凋亡信号,通过 Fas 蛋白传递到与细胞死亡相关的适应性蛋白。二者均能激活 Caspase-8,引起下游 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 激活<sup>[6]</sup>,使得胰岛  $\beta$  细胞凋亡。在免疫应答过程中,胰岛自身抗原可以刺激淋巴细胞产生 TNF- $\alpha$ ,形成恶性循环,TNF- $\alpha$  在胰岛  $\beta$  细胞坏死的过程也发挥着重要的作用,其与 T1DM 关系密不可分<sup>[7]</sup>。

De Franco 等<sup>[8]</sup>研究发现,Fas 死亡受体通过涉及 Caspase-8 和 Caspase-9 的外在和内在途径触发胰岛  $\beta$  细胞凋亡。部分 T1DM 患者中存在 Fas 功能的遗传缺陷现象,对 Fas 耐药患者和 Fas 敏感患者进行对照分析表明,Fas 耐药患者病年龄低于 Fas 敏感患者。进一步说明 Fas 功能缺陷与 T1DM 的外在和内在途径关系紧密,且关系到发病年龄与合并症的产生。Malik 等<sup>[9]</sup>在探讨 T1DM、氧化应激与胃肠蠕动、肠道菌群间关系时,将 T1DM 患者与正常患者进行对照研究,发现 T1DM 组血浆中 TNF- $\alpha$  显著升高,侧面印证了 TNF- $\alpha$  在 T1DM 胰岛  $\beta$  细胞凋亡过程中的核心位置。

促炎性细胞因子白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )是诱导胰岛  $\beta$  细胞内源性凋亡与外源性凋亡的核心因子,IL-1 $\beta$  与低亲和力的 I 型 IL-1 受体(IL-1 type I receptors, IL-1RT1)结合,激活 MAPK 信号通路中 Ras-依赖性的 Erk,导致核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)转位到细胞核中,激活胰岛  $\beta$  细胞中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)基因转录,生成的 NO 则是诱导胰岛  $\beta$  细胞内源性凋亡的关键物质。NO 与 ROS 结合,诱导线粒体膜释放细胞色素 C,激活 Caspase-8 以诱导胰岛  $\beta$  细胞外源性凋亡<sup>[10]</sup>。Taghian 等<sup>[11]</sup>认为 NF- $\kappa$ B 是通过暴露于 IL-1 $\beta$  或 IL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ ,诱导胰岛  $\beta$  细胞被破坏的关键效应物,所以通过荧光 NIR-ODND 技术使 NF- $\kappa$ B 水平可视化,以此来反映胰岛  $\beta$  细胞水平。

## 2 细胞焦亡与 T1DM

2000 年,Brennan 等<sup>[12]</sup>首次发现在 Caspase-1 介导下,存在着一种与细胞凋亡并不相同的细胞死亡方式,将其与细胞凋亡进行了区分并命名为细胞焦亡(pyroptosis)。细胞焦亡是一种细胞在真菌、细菌、感染等条件下,出现细胞膜穿孔、细胞内容物释放,细胞的完整性被破坏的一种细胞程序性死亡方式。公认的经典细胞焦亡途径有 2 种<sup>[13-14]</sup>,第一种是在 Caspase-1 介导下,以 NLRP3 炎性通路为主要信号通路的经典细胞焦亡途径;第二种则是在 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 介导下的细胞焦亡途径。这二者都需要炎性小体复合物首先感知病原信号,激活启动炎性反应得以进行。

T1DM 发生过程中,细胞焦亡主要依赖于病原信号催动激活 NLRP3,形成炎性小体,活化 Caspase-1 形成促炎性因子,IL-18 和 IL-1 $\beta$  在细胞焦亡的过程中起着关键性作用<sup>[15]</sup>,它们被激活后启动炎性反应,可以诱使更多的胰岛  $\beta$  细胞发生损伤。

普遍认为 IL-1 $\beta$  可能是 T1DM 早期发展的生物标志物<sup>[16]</sup>。同时有证据显示<sup>[17]</sup>,T1DM 患者单核细胞中 Toll 样受体(TLR)和 IL-1 $\beta$  均被上调,使其处于一种促炎性反应状态,在此状态下 NLRP3 小体更易被激活,可能会使胰岛  $\beta$  细胞发生细胞焦亡现象,具体过程还有待探索。Carlos 等<sup>[18]</sup>报道在应用 STZ 诱导 T1DM 过程中,mDNA 介导 NLRP3 激活,触发 Caspase-1 依赖性 IL-1 $\beta$  产生,并促成了病原性细胞应答。Gao 等<sup>[19]</sup>报道人参皂苷 Rg1 通过降低 STZ 诱导的 T1DM 小鼠血液中的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平,进而降低 ALT 和 AST 表达,削弱 STZ 诱导的 T1DM 小鼠肝脏、胰腺中 NLRP3,起到促进胰岛素分泌降低血糖的作用,侧面印证了 NLRP3、细胞焦亡与 T1DM 间的关系。

## 3 自噬与 T1DM

自噬(autophagy)是一种通过溶酶体途径降解细胞内受损的胞质、细胞器和蛋白质聚集体和入侵的病原体,对营养物质进行回收再循环的自体吞噬性细胞死亡方式<sup>[20]</sup>。

不同于其他细胞死亡方式,自噬对于胰岛  $\beta$  细胞的作用利大于弊,适度的自噬对维持胰岛  $\beta$  细胞的数量、正常形态结构及正常功能具有很大的作用<sup>[21]</sup>。自噬可以延迟胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,同时可通过适应性地减轻内质网应激,进一步保护胰岛  $\beta$  细胞,提升胰岛  $\beta$  细胞的存活率<sup>[22]</sup>。但过度的自噬会导致胰岛  $\beta$  细胞受损,甚至发生自噬依赖性细胞死亡。

自噬在 T1DM 发病过程中对胰岛  $\beta$  细胞的作用,

主要体现在诱导细胞产生抗氧化反应,减轻内质网应激,防止胰岛  $\beta$  细胞凋亡,这是较为常见的对于胰岛  $\beta$  细胞的保护作用。Wang 等<sup>[23]</sup>发现维生素 D 可以诱导自噬,在 STZ 诱导形成的 T1DM 小鼠,经维生素 D 的干预后自噬相关蛋白和 Bcl-2 蛋白均呈上升趋势,印证了维生素 D 可以通过诱导自噬来抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,减少 T1DM 的发生率。有研究表明<sup>[24]</sup>,在 T1DM 发生过程中,细胞因子激活 AMPK-ULK-1 途径,同时可以抑制 mTORC1,并通过内质网应激依赖性方式刺激自噬活性。同时 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 IFN- $\gamma$  等促炎性细胞因子会损害溶酶体功能,从根本上阻断了自噬的发生,所以在 T1DM 过程中会加剧胰岛  $\beta$  细胞凋亡。

在补体 C3 与自噬蛋白 ATG16L1 相互作用下,可以刺激自噬进一步防止胰岛  $\beta$  细胞死亡。同时在一些细胞因子的刺激下,可以降低溶酶体的活性,阻止自噬过程,也会导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡的发生<sup>[25]</sup>。

#### 4 坏死性细胞死亡与 T1DM

2003 年 Chan 等<sup>[26]</sup>提出了程序性细胞坏死这一概念,不同于细胞凋亡和不受信号调节的细胞坏死,从形态学来看,程序性细胞坏死常常伴有细胞变圆、细胞质肿胀、线粒体通透性改变、溶酶体膜破裂泄漏进而导致细胞裂解坏死。程序性细胞坏死还可根据其途径不同,细分为坏死性凋亡、铁死亡、线粒体通透性转换驱动的坏死[mitochondrial permeability transition (MPT)-driven necrosis]、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly-ADP ribose polymerase-1, PARP-1) 依赖性细胞死亡 (parthanatos) 等。

在 T1DM 发病机制中,有相关报道表明,MPT 驱动的坏死和 PARP-1 依赖性细胞死亡与胰岛  $\beta$  细胞死亡有密切关系<sup>[27]</sup>。T1DM 过程中,MPT 驱动的坏死往往是由于严重氧化应激、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  含量超载、活性氧 (ROS) 等因素诱导,通过蛋白质损伤、脂质过氧化等过程,使线粒体损伤,这些因素导致细胞膜完整性与离子平衡丧失,线粒体通透性转换孔开放,使线粒体内膜通透性增加,出现线粒体肿胀、破裂,减少 ATP 的产生,进一步引起胰岛  $\beta$  细胞坏死的发生<sup>[28]</sup>。Miki 等<sup>[29]</sup>通过对 T1DM 患者供体的研究发现,将其分离出的胰岛移植到 STZ 诱导的 T1DM 裸鼠体内,胰岛  $\beta$  细胞中过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达远低于胰岛  $\alpha$  细胞。提示胰岛  $\beta$  细胞的抗氧化应激能力较差,易于发生凋亡、坏死的情况。

PARP-1 依赖性的细胞死亡,是在 DNA 损伤反应机制中特定成分 PARP-1 的超活化驱动下发生的。PARP-1 依赖性的细胞死亡也是对氧化应激、缺氧、炎

性反应或低血糖的一种提示。近年来发现,在 T1DM 发生过程中,PARP-1 依赖性的细胞死亡亦有一定作用。但具体机制尚不明确,有待更多的研究发掘。

#### 5 小结

综上所述,1 型糖尿病是一个机制复杂的自身免疫性疾病,其发病机制至今尚未彻底阐明,但在 1 型糖尿病发生和发展过程中,胰岛  $\beta$  细胞的死亡都占据着至关重要的地位。胰岛  $\beta$  细胞的死亡方式包括细胞凋亡、焦亡、自噬、坏死性细胞死亡等<sup>[30-32]</sup>。未来进一步研究 T1DM 中胰岛  $\beta$  细胞的不同死亡方式,明确其详细机制,可能成为 T1DM 的全新治疗靶点,为 T1DM 治疗提供新的研究思路。

#### 参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2017,128(3):40-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [2] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017[J]. *J Diabetes*,2017,9(4):320-324. DOI:10.1111/1753-0407.12524.
- [3] Rojas J, Bermudez V, Palmar J, et al. Pancreatic beta cell death: Novel potential mechanisms in diabetes therapy[J]. *J Diabetes Res*, 2018,2018:9601801. DOI:10.1155/2018/9601801.
- [4] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*,1972,26(4):239-257. DOI:10.1038/bjc.1972.33.
- [5] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*,2007,35(4):495-516. DOI:10.1080/01926230701320337.
- [6] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2011,30(1):87. DOI:10.1186/1756-9966-30-87.
- [7] Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52(2):156-165. DOI: 10.1590/s0004-27302008000200003.
- [8] De Franco S, Chiochetti A, Ferretti M, et al. Defective function of the Fas apoptotic pathway in type 1 diabetes mellitus correlates with age at onset[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*,2007,20(3):567-576. DOI:10.1177/039463200702000314.
- [9] Malik A, Morya RK, Balaadada SK, et al. Type 1 diabetes mellitus: Complex interplay of oxidative stress, cytokines, gastrointestinal motility and small intestinal bacterial overgrowth[J]. *European Journal of Clinical Investigation*,2018,48(11):e13021. DOI: 10.1111/eci.13021.
- [10] Heimberg H, Heremans Y, Jobin C, et al. Inhibition of cytokine-induced NF-kappaB activation by adenovirus-mediated expression of a NF-kappaB super-repressor prevents beta-cell apoptosis[J]. *Diabetes*,2001,50(10):2219-2224. DOI:10.2337/diabetes.50.10.2219.
- [11] Taghian T, Metelev VG, Zhang S, et al. Imaging NF- $\kappa$ B activity in a



- murine model of early stage diabetes [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (1): 1198-1210. DOI:10.1096/fj.201801147R.
- [12] Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38 (1): 31-40. DOI:10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x.
- [13] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7 (2): 99-109. DOI:10.1038/nrmicro2070.
- [14] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42 (4): 245-254. DOI:10.1016/j.tibs.2016.10.004.
- [15] Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (7): 4432-4439. DOI:10.4049/jimmunol.0900576.
- [16] Ding S, Xu S, Ma Y, et al. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (12): 850. DOI:10.3390/biom9120850.
- [17] Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (2): 578-583. DOI:10.1210/jc.2007-2185.
- [18] Carlos D, Costa FR, Pereira CA, et al. Mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome and predisposes to type 1 diabetes in murine model [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 164. DOI:10.3389/fimmu.2017.00164.
- [19] Gao Y, Li J, Chu S, et al. Ginsenoside Rg1 protects mice against streptozotocin-induced type 1 diabetes by modulating the NLRP3 and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 866: 172801. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172801.
- [20] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. *EMBO J*, 2017, 36 (13): 1811-1836. DOI:10.15252/embj.201796697.
- [21] Sheng Q, Xiao X, Prasad K, et al. Autophagy protects pancreatic beta cell mass and function in the setting of a high-fat and high-glucose diet [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 16348. DOI:10.1038/s41598-017-16485-0.
- [22] Hayes HL, Peterson BS, Haldeman JM, et al. Delayed apoptosis al-
- lows islet  $\beta$ -cells to implement an autophagic mechanism to promote cell survival [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0172567. DOI:10.1371/journal.pone.0172567.
- [23] Wang Y, He D, Ni C, et al. Vitamin D induces autophagy of pancreatic  $\beta$ -cells and enhances insulin secretion [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (3): 2644-2650. DOI:10.3892/mmr.2016.5531.
- [24] Lambelet M, Terra LF, Fukaya M, et al. Dysfunctional autophagy following exposure to pro-inflammatory cytokines contributes to pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (2): 96. DOI:10.1038/s41419-017-0121-5.
- [25] Marasco MR, Linnemann AK.  $\beta$ -Cell autophagy in diabetes pathogenesis [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (5): 2127-2141. DOI:10.1210/en.2017-03273.
- [26] Chan FK, Shisler J, Bixby JG, et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (51): 51613-51621. DOI:10.1074/jbc.M305633200.
- [27] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (2): 135-147. DOI:10.1038/nrm3737.
- [28] Izzo V, Bravo-San Pedro JM, Sica V, et al. Mitochondrial permeability transition: New findings and persisting uncertainties [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26 (9): 655-667. DOI:10.1016/j.tcb.2016.04.006.
- [29] Miki A, Ricordi C, Sakuma Y, et al. Divergent antioxidant capacity of human islet cell subsets: A potential cause of beta-cell vulnerability in diabetes and islet transplantation [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5): e0196570. DOI:10.1371/journal.pone.0196570.
- [30] 黄茂凌. 细胞焦亡发生机制及其与相关疾病的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (7): 744-747. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.07.025.
- [31] 付海超. 自噬对胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响及其机制研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19 (6): 632-634, 639. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.06.024.
- [32] 彭霞, 方聪聪, 徐宇明. 铁死亡与自噬在疾病中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (12): 1284-1287, 1292. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.023.

(收稿日期:2020-05-12)

(上接 1169 页)

的肉类,不用蛙肉外贴伤口,不饮生水。本地区既往无该病报道,故而术前未进行详细的流行病学调查,术后追问病史,患者喜食烧烤,曾有进食青蛙史,可能系此感染。

乳腺裂头蚴病发病率低,但是随着人们饮食习惯的改变,喜食野味已成为很多人爱好,因此仍有散发。遇到不典型肿物时,应结合临床特点及超声表现综合考虑,详细的流行病学调查有助于诊断。

#### 参考文献

- [1] 蔺西萌,王中全. 我国曼氏裂头蚴病临床特征概述 [J]. *中国病原*

生物学杂志, 2011, 6 (6): 467-468. DOI:10.13350/j. cjb. 2011. 06. 022.

- [2] 田景琦,孙立波,张德恒,等. 乳腺曼氏裂头蚴病治疗体会 [J]. *实用医学杂志*, 2009, 25 (10): 1720. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2009.10.088.
- [3] 柳忠锋,于丽丽,孙蕾,等. 多发皮下曼氏裂头蚴病超声表现 1 例 [J]. *中国超声影像学杂志*, 2011, 20 (4): 310. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.04.012.

(收稿日期:2020-04-26)

# 细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究进展

李浙萌综述 聂英坤审校

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(D200975)

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科

通信作者: 聂英坤, E-mail: nyk66@126.com

**【摘要】** 系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,发病机制不明,主要与 T、B 细胞异常活跃,致病性自身抗体及免疫复合物异常沉积在组织和器官有关。细胞因子水平变化是系统性红斑狼疮发病的因素之一,并与疾病活动程度相关。近年来以多种细胞因子为靶点对系统性红斑狼疮进行治疗的方法逐步取得进展,细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究价值越来越受到人们关注。文章就细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究进展作一综述。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;细胞因子;发病机制

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.023

**Research progress of cytokines in systemic lupus erythematosus** Li Ximeng, Nie Yingkun. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Department of Rheumatology, Heilongjiang Province, Harbin 150000, China

Corresponding author: Nie Yingkun, E-mail: nyk66@126.com

Funding program: Natrual Science Fundation of Heilongjiang Province(D200975)

**【Abstract】** Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with an unknown pathogenesis, mainly related to abnormally active T and B cells, and abnormal deposition of pathogenic autoantibodies and immune complexes in tissues and organs. Changes in cytokine levels are one of the factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and are related to the degree of disease activity. In recent years, the treatment of systemic lupus erythematosus with multiple cytokines as targets has gradually made progress, and the research value of cytokines in systemic lupus erythematosus has attracted more and more attention. This article reviews the research progress of cytokines in systemic lupus erythematosus.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Cytokines; Pathogenesis

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以自身抗体异常产生、补体激活和免疫复合物沉积为特征,导致多组织器官损伤的慢性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。发病机制不明,主要与遗传、感染及激素水平等多因素相关。细胞因子在自身免疫反应中具有重要作用,可由 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞等分泌产生,通过调节固有免疫和适应性免疫诱导局部炎症反应及全身急性期炎症反应<sup>[2]</sup>。近年来,以多种细胞因子为靶点对系统性红斑狼疮进行治疗的方法逐步取得进展,细胞因子在系统性红斑狼疮发病机制及临床中的研究仍是当前热点,因此本文对 Th1、Th2、Th17 等多种细胞因子在 SLE 中的发病机制及临床相关研究进行综述,以期临床医务工作者对细胞因子在 SLE 中的深入研究提供思路。

## 1 Th1 细胞因子与 SLE

1.1 干扰素 通过 Toll 样受体(Toll-like receptors,

TLR)信号转导产生干扰素- $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )是 SLE 的主要发病机制之一。Kennedy 等<sup>[3]</sup>研究表明,IFN- $\alpha$  在 SLE 患者有所升高,与 SLE 的疾病活动度、皮肤炎症反应及组织损伤有一定相关性。在与 SLE 活动度评估的相关研究中,Abdel Galil 等<sup>[4]</sup>通过分析观察 123 例 SLE 患者得出 IFN- $\alpha$  水平与 SLE 疾病活动评分呈显著正相关。但另有学者通过研究认为患者血清中 IFN- $\alpha$  与 SLE 活动性无明显关联,因此关于 IFN- $\alpha$  在 SLE 活动性中的作用需要进一步深入研究<sup>[5]</sup>。遗传学研究显示<sup>[6]</sup>,IFN- $\alpha$  激酶级联信号基因和 IFN 调节基因在 SLE 中具有多样性,IFN 信号、IRGs 编码的信使 RNA 转录在 SLE 患者中显著上调,因此在 IFN 失调及 IFN 信号表达增高的患者当中,阻断 IFN- $\alpha$  途径是一种免疫抑制方法,已有研究使用完全人源化的 IFN 单克隆抗体对 SLE 患者进行治疗,该药物是一种治疗 SLE 的新选择,但该项临床试验仍在研

究过程中,相关疗效及不良反应有待进一步考证。

IFN- $\gamma$  是 II 型 IFN,在自身免疫性疾病中的发病机制尚不明确,但在适应性免疫中具有一定作用。Baudino 等<sup>[7]</sup>学者研究表明,IFN- $\gamma$  可促进小鼠 B 细胞分泌致病性抗体,IgG-Fc 受体和补体途径激活可能是导致重症自身免疫性疾病的原因之一。Torell 等<sup>[8]</sup>研究发现 IFN- $\gamma$  在 SLE 患者中高于健康人。另有研究发现,与健康对照组相比,未治疗的 SLE 患者 IFN- $\gamma$  甲状腺素基因显著升高<sup>[9]</sup>。以上研究提示 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  在 SLE 的发病机制中均具有一定作用,但 IFN- $\alpha$  途径在 SLE 发病机制中的研究已比较成熟,IFN- $\gamma$  在 SLE 中如何促进疾病进展是进一步研究的关注点。

1.2 白介素-2 白介素-2(interleukin-2, IL-2)是 SLE 发病相关的细胞因子之一,可参与 T 细胞活化。Comte 等<sup>[10]</sup>认为 SLE 患者中 IL-2 的异常产生与 IL-2 信号缺失有关,通过减少 JAK-3 磷酸化,可导致 IL-2 信号通路下游转录因子 STAT-5 磷酸化降低。针对 IL-2 在 SLE 中缺失所产生的影响,He 等<sup>[11]</sup>研究发现,低剂量 IL-2 治疗 SLE 患者时可促进调节性 T 细胞产生并抑制辅助性 T 细胞和滤泡辅助性 T 细胞的产生及分化,因此这种免疫再平衡可能与诱导 SLE 患者病情缓解相关。最近一项随机双盲临床试验对活动期 SLE 患者进行重组 IL-2 治疗,采用每隔 1 天皮下注射 100 万 IU 的重组 IL-2 和安慰剂进行临床观察,持续治疗 2 周后再停用 2 周为 1 个治疗周期,跟踪随访 12 周后低剂量 IL-2 治疗 SLE 的有效率为 55.17%,安慰剂为 30%,24 周后 IL-2 治疗有效率为 65.52%,安慰剂组为 36.67%,此外在 12 周时狼疮性肾炎(LN)的治疗完全缓解率为 53.85%,安慰剂为 16.67%<sup>[12]</sup>。以上研究表明低剂量 IL-2 是一种耐受性及安全性较好的治疗 SLE 的有效方法。但是,尽管 IL-2 在 SLE 中的治疗已取得一定疗效,仍需多临床中心进一步研究以提供更强有力的治疗依据,从而为患者造福。

1.3 肿瘤坏死因子- $\alpha$  肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是巨噬细胞分泌的小分子蛋白。在 SLE 患者中,机体异常免疫复合物可刺激巨噬细胞表达分泌 TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$  进一步致 T 细胞反应性降低并促进抗凋亡分子表达,从而促进炎性反应,并使新的致病性自身抗体产生<sup>[13]</sup>,导致机体组织进一步损伤。在临床相关试验中 Ma 等<sup>[14]</sup>报道了 SLE 患者血浆中 TNF- $\alpha$  显著高于对照组,这说明 TNF- $\alpha$  在 SLE 发病机制中具有一定作用,但目前关于 TNF- $\alpha$  如何促进 SLE 病情进展尚缺乏相关研究。另有学者认为 TNF- $\alpha$  与遗传易感性相关<sup>[15]</sup>,TNF-376G/A、tf-1031T/C 基因多

态性与 SLE、LN 易感性具有相关性,TNF 308G/A 的基因多态性与 SLE、LN 无显著相关,但目前关于 TNF- $\alpha$  基因在 SLE 中的研究数据样本量较少,研究结果也不一致,因此 Chen 等<sup>[16]</sup>通过荟萃分析了 TNF- $\alpha$  基因启动子与 SLE 的相关性,结果显示-238G/a 和-308G/a 启动子的多态性和 SLE 易感性具有相关性,但-238 和-308 位点的 TNF- $\alpha$  变异如何促进 SLE 进展尚不明确。

## 2 Th2 细胞因子与 SLE

2.1 白介素-4 白介素-4(IL-4)是由 Th2 细胞、嗜碱性细胞、自然杀伤细胞和肥大细胞产生的一种多效性细胞因子。Deocharan 等<sup>[17]</sup>在小鼠模型研究中发现,IL-4 可从细胞凋亡中逃逸,并促进 B 细胞凋亡。因此 IL-4 在 SLE 中不仅对 Th2 的进一步分化有调节作用,对 B 细胞具有一定抑制作用。研究显示<sup>[18]</sup>,血清 IL-4 在 SLE 患者中低于健康对照组,因此 IL-4 在 SLE 患者中的水平降低可进一步提示 IL-4 在 B 细胞分泌相关抗体中可能具有抑制作用。另有遗传学相关研究显示,IL-4 基因与 SLE 易感性有关<sup>[19]</sup>,但目前关于 IL-4 在 SLE 中的相关研究较少,其在 SLE 中的具体作用机制有待进一步深入探讨。

2.2 白介素-5 白介素-5(IL-5)由抗原活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞、肥大细胞产生。Wen 等<sup>[20]</sup>认为 IL-5 在小鼠模型中的高表达可能直接或间接促进自身抗原激活 B 细胞增殖和分化,这可能是 IL-5 在 SLE 中的致病原因之一。临床研究显示,SLE 患者血清中 IL-5 水平显著高于健康对照组<sup>[21]</sup>,这说明 IL-5 在 SLE 的发病机制中可能具有一定作用。然而,其他研究显示 SLE 患者和对照组之间的血清 IL-5 水平无显著差异<sup>[22]</sup>。因此关于 IL-5 在 SLE 发生发展的调节作用,需要大样本数据进一步分析。

2.3 白介素-6 白介素-6(IL-6)是由活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的细胞因子。Paradowska-Gorycka 等<sup>[23]</sup>认为 IL-6 的基因多样性与 SLE 易感性相关,IL-6 在 SLE 中具有潜在作用。另有研究显示<sup>[24]</sup>,SLE 患者血清 IL-6 水平高于对照组,并与 SLE 疾病活动性相关。托珠单抗是针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体,在一项关于托珠单抗治疗 SLE 的 I 期临床试验结果显示,托珠单抗可缓解 SLE 患者的临床症状并降低抗 dsDNA 抗体滴度<sup>[25]</sup>,这为 SLE 治疗提供了进一步思路,但托珠单抗在治疗 SLE 过程中导致的中性粒细胞数下降及其他不良反应尚需进一步临床观察。

2.4 白介素-10 白介素-10(IL-10)是一种由单核细胞、B 细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生的细胞因子。Ouyang 等<sup>[26]</sup>学者研究发现 IL-10 具有促进 B 细胞分

化、增殖、抗体产生的能力,可能在 SLE 患者抗 dsDNA 滴度的升高有一定意义。此外,Heinemann 等<sup>[27]</sup>认为 IL-10 可能是平衡 B 细胞功能和 B 细胞调节的重要因素,IL-10 分泌减少可导致 B 细胞活性升高和狼疮肾炎的发生。相关临床研究显示,IL-10 与 SLE 疾病活动性相关,活动期 SLE 患者 IL-10 水平高于非活动期 SLE 患者<sup>[28]</sup>。因此 IL-10 同样是一种评估 SLE 活动性的潜在指标。

**2.5 白介素-13** 白介素-13 (IL-13)可诱导 IgE、IL-6 和表面抗原的产生<sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[30]</sup>研究发现,SLE 患者血清中 IL-13 较健康对照组显著升高,活动性 SLE 患者血清 IL-13 水平高于非活动性 SLE 患者,并与 SLEDAI 评分、红细胞沉降率呈正相关,以上提示 IL-13 在 SLE 发病机制中具有一定作用。此外 Brugos 等<sup>[31]</sup>研究表明,患有 LN 的 SLE 患者血清中 IL-13 水平显著高于无 LN 的患者和健康人,进一步表明 IL-13 在 SLE 疾病发生发展过程中具有潜在作用,血清 IL-13 在 LN 中的显著升高为 LN 的进一步研究及诊治提供了一定思路。

### 3. Th17 细胞因子与 SLE

**3.1 白介素-17** 白介素-17 (IL-17)由 Th17 细胞分泌产生。研究显示,血清 IL-17 在 SLE 患者中显著高于对照组,并与疾病活动度相关,是一种可用于评估 SLE 活动度的标志物<sup>[32]</sup>,另有研究显示,血清 IL-17 在中枢神经系统受累的患者中显著升高<sup>[33]</sup>,以上结果均提示 IL-17 在 SLE 的发病机制中具有一定作用。Li 等<sup>[34]</sup>通过小鼠模型研究发现,IL-17 的缺失可抑制 B 细胞在生发中心的分化,这种缺失可改善 SLE 的症状,因此以 IL-17 为治疗靶点,可能是 SLE 新的治疗方法。

**3.2 白介素-23** 白介素-23 (IL-23)同样由 Th17 细胞分泌,是参与 SLE 发病的细胞因子之一。血清 IL-23 水平与 TNF- $\alpha$  表达水平显著相关,通过诱导下游 Th1 趋化因子 (CXCL10) 和 IL-17 激活致病性 Th1 和 Th17 细胞<sup>[35]</sup>。另有研究显示,IL-23 在 SLE 患者中显著高于对照组,并与疾病活动度相关<sup>[36-38]</sup>,因此以 IL-23 为靶点对 SLE 进行治疗可具有一定作用,目前临床上有关于 IL-23 抑制剂在 SLE 治疗中的研究,但该靶点药物尚在临床试验中,相关不良反应及临床价值尚需进一步评估<sup>[39-40]</sup>。

### 4 其他细胞因子与 SLE

**4.1 白介素-22** 白介素-22 (IL-22)是 IL-10 家族细胞因子成员,主要由辅助性 T 细胞分泌产生。研究显示<sup>[41-42]</sup>,IL-22 不仅在狼疮小鼠模型的血清和肾脏中显著升高,在 LN 患者血清和肾脏中的水平也显著高

于健康人,因此 IL-22 在 LN 的发病机制中具有一定作用;此外,在使用抗 IL-22 单克隆抗体治疗 LN 小鼠 12 周后,尿蛋白可见明显减少,血清肌酐和尿素氮水平也显著降低。以上研究结果提示,IL-22 作为一种致病性细胞因子可能是治疗狼疮性肾炎的潜在靶点,因此,关于 IL-22 在 LN 发病机制中的具体作用是今后的研究重点。

**4.2 白介素-39** 白介素-39 (IL-39)是由 p19 和 Ebi3 组成的具有生物活性的异二聚体,是 IL-12 家族的新成员。研究显示<sup>[43-44]</sup>,IL-39 可由活化的 B 细胞分泌,通过 STAT1/STAT3 途径介导 SLE 的炎症反应,将 IL-39 缺失活化的 B 细胞转移到狼疮小鼠模型体内,可使致病性 B 细胞和蛋白尿减少并改善 SLE 所致的脾大。另有研究显示<sup>[45-46]</sup>,IL-39 在狼疮小鼠模型中可诱导中性粒细胞分泌 B 细胞激活因子 BAFF,从而对 IL-39 的表达产生正反馈,以上研究表明,IL-39 在 SLE 发病机制中具有一定作用,可能是 SLE 的潜在治疗靶点。然而 IL-39 在人体内是否存在尚有争议,Bridgewood 等<sup>[47]</sup>研究认为,IL-39 在人体内不能被检测或表达,在使用 IL-39 嵌合蛋白刺激健康人白细胞 48 h 后,未能看到 IL-6、IL-8、TNF 等炎症因子的分泌表达和促进作用,也不能使 STAT3 磷酸化。因此关于 IL-39 在 SLE 发病机制中的相关研究仍需深入研究。

**4.3 巨噬细胞移动抑制因子** 巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种内分泌免疫物质。MIF 的表达可促进 NLRP3 炎性小体激活,IL-1 $\beta$  分泌增加可对 SLE 患者的肾脏造成损伤<sup>[48]</sup>。相关研究显示<sup>[49]</sup>,MIF 在 SLE 患者中高表达,并与 24 小时尿蛋白、血清肌酐呈正相关,与补体 C3 呈负相关,以上提示 MIF 在 LN 中具有潜在作用,以此为治疗靶点可能是 LN 的治疗方法之一。全人源抗 MIF 单克隆抗体是一个最初用于治疗 LN,并在临床试验中取得一定进展的药物,但最终因为纳入患者较少而被终止<sup>[50]</sup>。

### 5 小结

SLE 是多系统损害的自身免疫性疾病,相关发病机制的研究是当前热点。研究显示多种细胞因子在 SLE 发病机制中具有重要作用,大部分细胞因子在活动性狼疮患者中显著升高,其中 IL-2 及 IL-4 在 SLE 中呈下降趋势,针对 IL-2 为靶点治疗 SLE 已取得一定进展,完全人源化 IFN 单克隆抗体及 IL-23 抑制剂治疗 SLE 尚在临床研究中。由于 SLE 发病机制复杂,针对多种细胞因子在 SLE 发病机制中的进一步研究,可对今后 SLE 治疗靶点提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] Qi S, Chen Q, Xu D, et al. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Lupus*,2018,27(10):1582-1590. DOI:10.1177/0961203318773643.
- [2] Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: Names and numbers you should care about[J]. *CJASN*,2015,10(12):2243-2254. DOI:10.2215/CJN.07590714.
- [3] Kennedy WP, Maciucia R, Wolslegel K, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE[J]. *Lupus Sci Med*,2015,2(1):e000080. DOI:10.1136/lupus-2014-000080.
- [4] Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Maksoud RS, et al. Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*,2018,27(2):199-209. DOI:10.1177/0961203317716321.
- [5] Petri M, Fu W, Ranger A, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Med Genomics*,2019,12(1):4. DOI:10.1186/s12920-018-0468-1.
- [6] Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an antiinterferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebocontrolled study[J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(11):1909-1916. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208562.
- [7] Baudino L, Azeredo da Silveira S, Nakata M, et al. Molecular and cellular basis for pathogenicity of autoantibodies: lessons from murine monoclonal autoantibodies[J]. *Springer Seminars in Immunopathology*,2006,28(2):175-184. DOI:10.1007/s00281-006-0037-0.
- [8] Torell F, Eketjäll S, Idborg H, et al. Cytokine profiles in autoantibody defined subgroups of systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Proteome Research*,2019,18(3):1208-1217. DOI:10.1021/acs.jproteome.8b00811.
- [9] Dufour A, Bellac CL, Eckhard U, et al. C-terminal truncation of IFN- $\gamma$  inhibits proinflammatory macrophage responses and is deficient in autoimmune disease[J]. *Nature Communications*,2018,9(1):2416-2433. DOI:10.1038/s41467-018-04717-4.
- [10] Comte D, Karampetsou MP, Kis-Toth K, et al. Brief report: CD4 T cells from patients with systemic lupus erythematosus respond poorly to exogenous interleukin-2[J]. *Arthritis Rheumatol*,2017,69(4):808-813. DOI:10.1002/art.40014.
- [11] He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4<sup>(+)</sup> T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*,2016,22(9):991-993. DOI:10.1038/nm.4148.
- [12] He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(1):141-149. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215396.
- [13] Postal M, Appenzeller S. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-a) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Cytokine*,2011,56(3):537-543. DOI:10.1016/j.cyto.2011.08.026.
- [14] Ma CY, Jiao YL, Zhang J, et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN-alpha and TNF-alpha in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology International*,2012,32(2):395-402. DOI:10.1007/s00296-010-1636-6.
- [15] Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Mendoza-Rincón JF, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus susceptibility or lupus nephritis in Mexican patients[J]. *Immunologic Research*,2018,66(3):348-354. DOI:10.1007/s12026-018-8993-8.
- [16] Chen L, Huang ZC, Liao Y, et al. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*,2019,52(3):e7927. DOI:10.1590/1414-431X20187927.
- [17] Deocharan B, Marambio P, Edelman M, et al. Differential effects of interleukin-4 in peptide induced autoimmunity[J]. *Clin Immunol*,2003,108(2):80-88. DOI:10.1016/s1521-6616(03)00096-2.
- [18] Oon S, Monaghan K, Ng M, et al. A potential association between IL-3 and type I and III interferons in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Transl Immunology*,2019,8(12):e01097. DOI:10.1002/cti2.1097.
- [19] Mohammadoo-Khorasani M, Salimi S, Tabatabai E, et al. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) & IL-4 gene polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) & their association with susceptibility to SLE[J]. *Indian J Med Res*,2016,143(5):591-596. DOI:10.4103/0971-5916.187107.
- [20] Wen XS, Zhang DQ, Kikuchi Y, et al. Transgene-mediated hyperexpression of IL-5 inhibits autoimmune disease but increases the risk of B cell chronic lymphocytic leukemia in a model of murine lupus[J]. *European Journal of Immunology*,2004,34(10):2740-2749. DOI:10.1002/eji.200425267.
- [21] Zhu HL, Mi WT, Luo H, et al. Whole-genome transcription and DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells identified aberrant gene regulation pathways in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Research & Therapy*,2016,18(1):1-17. DOI:10.1186/s13075-016-1050-x.
- [22] Timóteo RP, Micheli DC, Teodoro RB, et al. Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment[J]. *Rev Bras Reumatol*,2016,56(6):497-503. DOI:10.1016/j.rbre.2016.02.009.
- [23] Paradowska-Gorycka A, Roszak M, Stypinska B, et al. IL-6 and TGF- $\beta$  gene polymorphisms, their serum levels, as well as HLA profile, in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2019,37(6):963-975.
- [24] Tang YM, Tao H, Gong YJ, et al. Changes of serum IL-6, IL-17, and complements in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*,2019,39(7):410-415. DOI:10.1089/jir.2018.0169.
- [25] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escala-

- tion study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(2):542-552. DOI: 10.1002/art.27221.
- [26] Ouyang W, Rutz S, Crellin Natasha K, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29(1):71-109. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
- [27] Heinemann K, Wilde B, Hoerning A, et al. Decreased IL-10(+) regulatory B cells (Bregs) in lupus nephritis patients[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(4):312-316. DOI: 10.3109/03009742.2015.1126346.
- [28] Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):34604-34613. DOI: 10.1038/srep34604.
- [29] May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease[J]. *Cytokine*, 2015, 75(1):89-116. DOI:10.1016/j.cyt.2015.05.018.
- [30] Wang R, Lu YL, Huang T, et al. Association of interleukin 13 gene polymorphisms and plasma IL 13 level with risk of systemic lupus erythematosus[J]. *Cytokine*, 2018, 104:92-97. DOI:10.1016/j.cyt.2017.09.034.
- [31] Brugos B, Vincze Z, Sipka S, et al. Serum and urinary cytokine levels of SLE patients[J]. *Pharmazie*, 2012, 67:411-413.
- [32] Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients; Correlation with disease activity[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2):146-153. DOI:10.1016/j.cyt.2014.12.027.
- [33] Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Morand, Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res*, 2013, 15(4):1-9. DOI: 10.1186/ar4277.
- [34] Li Y, Wang R, Liu S, et al. Interleukin-25 is upregulated in patients with systemic lupus erythematosus and ameliorates murine lupus by inhibiting inflammatory cytokine production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74:105680. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105680.
- [35] Fischer K, Przepiera-Be Rdzak H, Sawicki M, et al. Serum interleukin-23 in Polish patients with systemic lupus erythematosus; association with lupus nephritis, obesity, and peripheral vascular disease[J]. *Mediat Inflamm*, 2017, 2017:1-9. DOI: 10.1155/2017/9401432.
- [36] Shahin D, El-Farahaty R, Houssen M, et al. Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naïve systemic lupus 12 F. M. YUSOFF ET AL. erythematosus patients; relation to disease activity, IL-23 and IL-17[J]. *Lupus*, 2017, 26(9):917-926. DOI: 10.1177/0961203316682095.
- [37] 龙洁, 周璐, 魏萌. 血清肿瘤标记物检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(4):381-384. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.013.
- [38] 平利峰, 王晓磊, 孙凤艳, 等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(3):289-292. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.03.017.
- [39] van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study[J]. *The Lancet*, 2018, 392(10155):1330-1339. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6.
- [40] 李敏, 郭毅飞, 龚丽, 等. 系统性红斑狼疮患者氧化低密度脂蛋白水平与颈动脉硬化化关系分析[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(11):1256-1260. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.017.
- [41] Yang X, Weng Q, Hu L, et al. Increased interleukin-22 levels in lupus nephritis and its associated with disease severity: A study in both patients and lupus-like mice model[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3):400-407.
- [42] 伍伟, 何东初. 系统性红斑狼疮患者血清血小板反应蛋白 1 水平与病情严重程度的关系[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(2):93-96.
- [43] Wang X, Wei Y, Xiao H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6):1343-1350. DOI:10.1002/eji.201546095.
- [44] 王亚军, 赖建铭, 侯冬青, 等. 肺功能检测在儿童系统性红斑狼疮和幼年型皮肌炎所致肺损伤中的应用研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(7):995-998.
- [45] Wang X, Liu X, Zhang Y, et al. Interleukin (IL)-39 IL-23p19/Epstein-Barr virus-induced 3 (Ebi3) induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(2):144-156. DOI:10.1111/cei.12840.
- [46] 邹光美, 黄朝任, 陈武, 吴等. SLE 患者 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞与 25-羟维生素 D 水平的相关性及危险因素研究[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(1):134-138.
- [47] Bridgewood C, Alase A, Watad A, et al. The IL-23p19/EBI3 heterodimeric cytokine termed IL-39 remains a theoretical cytokine in man[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(6):423-426. DOI: 10.1007/s00011-019-01235-x.
- [48] Shin MS, Kang Y, Wahl ER, et al. Macrophage migration inhibitory factor regulates U1 small nuclear RNP immune complex-mediated activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1):109-120. DOI:10.1002/art.40672.
- [49] Tu Y, Guo R, Li J, et al. MiRNA regulation of MIF in SLE and attenuation of murine lupus nephritis with miR-654[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2229. DOI:10.3389/fimmu.2019.02229.
- [50] Bilsborrow JB, Doherty E, Tilstam PV, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(9):733-744. DOI: 10.1080/14728222.2019.1656718.

(收稿日期:2020-05-12)

# 良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的相关影响因素及治疗研究进展

王欣综述 吕建萌,杨谦审校

作者单位: 710000 西安医学院(王欣);陕西省人民医院神经内二科(吕建萌、杨谦)

通信作者: 杨谦, E-mail: 381288392@qq.com

**【摘要】** 良性阵发性位置性眩晕(BPPV)为目前最为常见的周围性疾病,占前庭性眩晕患者的20%~30%,男女比例为1:1.5~1:2.0,随年龄增长呈逐渐上升的趋势。发病时患者出现短暂的眩晕及特征性眼球震颤,可伴或不伴不同程度自主神经症状(恶心、呕吐)。手法复位为循证医学一级推荐治疗策略。但经治疗后65%~75%患者在48~72 h后出现不稳感、头晕不适,但无明显眼震的残余头晕,严重影响患者身体健康及生活质量,因此,文章就残余症状的发病机制、影响因素及诊疗进展作一综述。

**【关键词】** 良性阵发性位置性眩晕;残余头晕;影响因素;治疗;预后

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.024

**Related influencing factors and treatment research progress of residual symptoms after reduction in benign paroxysmal positional vertigo** Wang Xin\*, Lu Jianmeng, Yang Qian. \*Xi'an Medical College, Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Yang Qian, E-mail: 381288392@qq.com

**【Abstract】** Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is currently the most common peripheral disease, accounting for 20% to 30% of patients with vestibular vertigo, and the ratio of male to female is 1:1.5 to 1:2.0, showing a gradual increase with age. At the time of the onset, the patient developed transient dizziness and characteristic nystagmus, which may or may not be accompanied by different degrees of autonomic symptoms (nausea, vomiting). Manual reduction is the first-level recommended treatment strategy of evidence-based medicine. However, 65% to 75% of patients experience instability, dizziness and discomfort after 48~72 hours after treatment, but residual dizziness without obvious nystagmus, which seriously affects the patient's health and quality of life. Therefore, the article discusses the onset of residual symptoms. The mechanism, influencing factors and progress of diagnosis and treatment are reviewed.

**【Key words】** Benign paroxysmal positional vertigo; Residual dizziness; Influence factors; Treatment; Prognosis

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)是由椭圆囊上脱落的耳石引起,其黏附于半规管的壶腹嵴上或移行进入半规管,因嵴帽相对于内淋巴液密度发生改变,使得对重力更加敏感;或者因耳石颗粒受重力作用相对半规管管壁发生位移,引起内淋巴流动,导致壶腹嵴嵴帽偏移,刺激毛细胞产生生物电活动和动作电位,并沿前庭神经传入的信号发生改变,从而产生相应症状<sup>[1-2]</sup>。目前推荐治疗方法为耳石复位治疗,该方法是基于耳石理论,可立即缓解位置性眩晕及眼球震颤<sup>[3]</sup>。经手法治疗的BP-PV患者在眩晕和眼震消失后可能会长期存在残余症状(residual dizziness, RD),表现为持续的、非特异性头晕、不稳感或其他平衡障碍等症状,但不伴有眼球震颤

及眩晕<sup>[4]</sup>。本文对BPPV复位后残余症状的相关影响因素及治疗进展进行综述。

## 1 RD发病机制

耳石器感受包括重力作用在内的线性加速度,每侧耳石器由椭圆囊及球囊构成,椭圆囊可感受水平面的直线变速运动,球囊感受矢状面的直线变速运动。两者均含有非常密集的基质,即耳石复合体,为位置感受器,复合体的主要特征是低钙的有机核心及以无机物为主富含钙离子的外围带,可通过严格的内淋巴液钙离子浓度控制其形成<sup>[5]</sup>。耳石器官作为内耳中感知空间定位及平衡的重要器官,在BPPV复位后残余头晕的发生机制中都有至关重要的意义。根据文献报道,发病机制可能解释为:(1)由于不完全复位而留下

的耳石碎片,可导致轻微的眩晕,但不足以引起眼震<sup>[6]</sup>; (2) 将经过手法复位后的患者进行前庭诱发肌源性电位(VEMP)检查,结果发现 RD 组 oVEMP 异常率明显高于无 RD 组,而 cVEMP 的异常率无明显差别;提示 RD 的发生与椭圆囊功能障碍有关<sup>[7]</sup>; (3) 复位之后前庭功能无法恢复到新的功能状态,且由于不完全的中枢代偿,耳石碎片在半规管中持续存在,可改变受累迷路信号的输出并诱导新的中枢适应再平衡前庭核活动,以减少外周的不对称,这种新的平衡稳定在半规管自由耳石产生的扰乱中,但在复位之后适应了新平衡的大脑无法快速调整<sup>[8]</sup>; (4) 由于 2 个椭圆囊上耳石重量分布不平衡使感觉空间方位的耳石器官上生物电信号发生改变<sup>[9]</sup>; (5) 残余症状的发生可能与耳蜗神经元变性有关,使得神经信号的传导能力减退,不足以引起眼震,但可以产生一些主观头晕等状况<sup>[10]</sup>。

## 2 RD 发生的相关影响因素

**2.1 年龄** 老年人群普遍存在 BPPV 复发的高风险<sup>[11]</sup>,随年龄增长,微循环发生障碍使前庭器官功能退化(包括前庭神经元、支持细胞、椭圆囊毛细胞发生蜕变或细胞间突触连接退化),导致内耳产生与吸收耳石的动态平衡被打破,延长了中枢系统适应的时间<sup>[12]</sup>。随着年龄增长,通常有视觉和本体感觉的减退,同时也有前庭整体的损害,老年人平衡能力降低, RD 的发生增加<sup>[13]</sup>。

**2.2 基础疾病** 内耳半规管及耳石器均有相应血管提供其生长、发育所必需的营养,供应内耳的内听动脉来自小脑前下动脉,偶尔来自基底动脉。高血压病可导致内听动脉及其分支发生动脉硬化、狭窄及痉挛,从而导致内耳微循环缺血;糖尿病可能通过全身性代谢及感染等原因损害内耳神经、血管,使内耳供血不足;同时这些变化使患者内耳损伤的恢复能力减退,进一步加重内耳损伤,造成耳石脱落<sup>[14-15]</sup>。内耳循环障碍或内耳供血不足是导致耳石碎片脱落或再吸收时间延迟的 2 个因素,伴有高血压及糖尿病慢性基础疾病将影响耳石的吸收与重塑,使其发生率增高。

**2.3 BPPV 持续时间及类型** 残余症状的产生与复位前眩晕持续时间有明显的关系,机制为复位后中枢前庭无法完全代偿。眩晕症状持续时间越长,使得中枢前庭恢复的时间越长,残余头晕将持续时间越长<sup>[16]</sup>。因此,早期发现 BPPV 及时复位对于减少 RD 的发生有着至关重要的作用。有研究发现,管结石症的患者出现残余症状可能性明显高于嵴帽结石患者。将有残余症状患者的发病类型与血清维生素 D 水平

的相关性进行研究发<sup>[17]</sup>,嵴顶结石型有残余症状的 BPPV 患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 的浓度高于管结石型者。造成管结石患者发生残余症状可能性较高的原因为血清 25(OH)D<sub>3</sub> 的水平较低。

**2.4 手法复位次数** 手法复位通过转动头部使脱落耳石在重力作用下沿特定方向回到椭圆囊内。许多研究发现<sup>[6,18]</sup>,复位次数可能为残余症状发生的相关危险因素。复位次数增多也是对耳石器的损伤,从而造成患者于多次复位后产生残余头晕症状。

**2.5 血清维生素 D 水平** 耳石复合体的形成是前庭器官钙代谢的调节及内淋巴液中低浓度钙共同作用,而维生素 D 相关的上皮钙通道参与前庭器官钙的代谢。正常血清维生素 D 水平是耳石正常发育所必需的,可通过维生素 D 受体调节内耳上皮细胞 Ca<sup>2+</sup> 结合蛋白的表达<sup>[19]</sup>。维生素 D 缺乏患者前庭诱发肌源性电位发生异常,提示维生素 D 缺乏可导致耳石功能障碍<sup>[20]</sup>。维生素 D 在 BPPV 预后中至关重要,且为 BPPV 的独立危险因素,作为耳石形成的关键物质,在其发病的过程中起着至关重要的作用。

**2.6 焦虑状态** BPPV 患者由于长期的发作性位置性眩晕,使其生活质量受到影响及跌倒发生增加,造成一定的精神心理障碍,如焦虑、抑郁情绪可以短期加重 BPPV 患者复位后的不稳感。有研究通过比较复位前后及健康对照组的眩晕障碍量表(DHI)得分,结果提示,经手法复位后 DHI 得分得到明显改善,复位后患者仍有残余头晕。同时记录了各组 DHI 子项得分情况,结果发现,复位前后得分降低最明显的为躯体及功能项目的分数,而情绪得分无明显改善<sup>[21]</sup>。手法复位无法缓解患者所有症状,尤其情绪症状改善不明显。残余头晕与焦虑情绪有明显的相关性,高度焦虑患者即使在急性眩晕解决后,没有耳石及前庭功能障碍的情况下,也会出现持久和严重头晕<sup>[22]</sup>。

**2.7 其他** 有研究报道复发与残余症状有一定关系<sup>[23]</sup>,存在残余症状后半规管 BPPV 患者有较高复发率,二者可能相互影响。复位成功后再次出现以往类似症状定义为复发。对于复发的原因,目前解释可能为耳石正常的生理循环被打破,导致耳石脱落后过多或吸收不良,因此通过一次手法复位可能不会使所有的耳石一次性完全回到椭圆囊中。复发增加复位的次数,进一步加重耳石功能的损害,从而使残余症状发生的可能性增加。

有研究发现<sup>[24]</sup>,RD 发生体位性低血压的可能性较高,且 RD 患者在 Valsalva 动作和直立倾斜试验中,收缩压下降的幅度更大。耳石结构在前庭交感反射



(vestibular sympathetic reflex, VSR) 的发生中起主要作用, RD 患者耳石功能障碍会影响到维持血压所需的正常心血管反射, 提示 RD 可能与交感神经功能障碍有关。

### 3 RD 的治疗

3.1 倍他司汀 Guneri 等<sup>[25]</sup>将 BPPV 患者手法复位后给予倍他司汀, 比单独手法复位或联合安慰剂改善症状效果更为显著。倍他司汀为组胺类药物。组胺 H1 受体激动剂可有效扩张椎—基底动脉系统及迷路、前庭微血管, 改善循环, 增加大脑、内耳及前庭迷路血流量, 并且可增加毛细血管通透性, 促进内淋巴液吸收, 减轻内淋巴压力<sup>[26]</sup>。组胺也在外周前庭系统中起重要作用, 可调节感觉编码, 增加半规管传入神经元活动并且调节前庭周围细胞  $Ca^{2+}$  浓度, 减轻前庭器官不对称性, 从而减轻症状。研究表明, 倍他司汀可有效缩短 BPPV 手法复位成功患者残余头晕的持续时间, 并及时减轻患者残余头晕的严重程度。

3.2 前庭康复训练 本体感觉、视觉及前庭三项系统维持机体平衡, 前庭是维持机体与周围环境平衡的重要器官<sup>[27]</sup>。康复训练可针对平衡系统强大可塑性及代偿性, 患者进行反复的头、颈及躯体平衡训练来提高机体平衡系统适应性及可塑性, 补偿受损的前庭功能, 使两侧前庭达到新的平衡状态, 从而缓解患者的不稳感及漂浮感, 达到治疗效果。其训练内容包括: 眼平视训练, 脊髓前庭反射的静态、动态姿势稳定性练习及前庭习服练习, 最常用的方法为 cawthorne-cooksey 前庭康复训练, 对于周围性前庭功能紊乱获益明显<sup>[28]</sup>。据文献报道, 各种类型前庭康复练习可减轻复位后患者残余头晕症状并且明显缩短症状持续时间, 不同类型前庭训练方法在缓解残余头晕症状疗效不同, 孙利兵等<sup>[29]</sup>比较家庭自主康复训练系列与 Brandt-Daroff 习服法疗效观察发现, 家庭自主康复训练远期疗效较 Brandt-Daroff 习服法好。可能原因为前者训练项目较多, 需要训练时间较长, 加速了前庭代偿。前庭康复训练较药物等治疗经济、简便、有效, 同时可减少药物应用产生的不良反应。

3.3 抗焦虑药物 前庭功能障碍可引起精神障碍, 焦虑或抑郁障碍也可能是前庭症状的主要原因。这将形成恶性循环, 可能会加剧精神疾病和前庭疾病<sup>[22]</sup>。由于 BPPV 患者经体位改变后出现严重剧烈眩晕并且容易复发, 复位后患者残余头晕而担心再次复发及发现跌倒而减少活动, 严重影响患者的日常生活并产生严重心理障碍。应用抗焦虑药物对残余症状疗效观察的研究结果显示, 其可缩短良性阵发性位置性眩晕患者

耳石复位成功后残余头晕的持续时间, 并能减轻残余头晕程度<sup>[30]</sup>, 焦虑药的使用改善了患者的情绪, 使患者更快的恢复到日常舒适的状态。

3.4 补充维生素 D BPPV 发生的可能原因为钙代谢紊乱造成耳石重塑失败发生脱落。手法复位使脱落耳石重新回归至椭圆囊内, 但仍有部分耳石碎片残留于半规管内, 低水平的维生素 D 浓度使得内淋巴液中  $Ca^{2+}$  浓度发生异常, 该过程是通过维生素 D 受体影响钙转运蛋白在内耳上皮的表达, 从而影响残余耳石碎片的溶解和吸收<sup>[31]</sup>, 激发壶腹毛细胞兴奋但不足以引起眼震, 伴有轻微眩晕。Maslovara 等<sup>[32]</sup>通过研究发现, 管结石类型患者维生素 D 水平低于嵴帽结石类型的, 且二者发生残余症状的可能性也不相同。由此推断维生素 D 水平可能与残余症状的发生相关, 因此给予维生素 D 可将内淋巴液钙水平恢复使耳石结构得到重塑, 从而减轻碎片耳石对内淋巴液的刺激而产生的眩晕。但目前对于维生素 D 水平与残余症状的相关性及补充后对于残余症状改善情况的相关研究甚少, 仍需要进行系统研究探索其疗效, 而不作为常规治疗用药。

3.5 补充多酚类化合物 有报道 RD 患者一般症状持续时间为 6~20 d, 但也有些患者恢复较晚, 在 1~2 个月后仍有症状<sup>[33]</sup>。Casani 等<sup>[34]</sup>进行随访, 60 d 发现, 对照组与试验组的症状均有明显改变, 可能为大多数患者自然痊愈, 但试验组 40 岁以上患者应用该药比对照组症状缓解更明显, 由于更快的恢复从而降低跌倒风险, 该药安全性较高且不良反应较少, 药物总体效益值得肯定。该药主要成分包括胞磷胆碱、维生素 B<sub>6</sub>、ViNitrox、生姜、蜂蜜成分, 这些成分为结果提供一定的支持。

3.6 中医治疗 眩晕在中医辨证学上解释为体内气机不畅, 水液凝聚成痰, 于体内循行受阻, 郁积成为有形之邪, 随气机运行至清窍, 发为眩晕。该病主要责任于脾、肝、肾三脏, 其病理改变有虚、实两方面。虚者为髓海不足, 或气血亏虚、肾精不足, 或肝肾阴虚、脑窍失养; 实者为肝风、火热、痰浊、瘀血扰乱清窍, 清气失和致眩晕<sup>[35]</sup>。茯苓可以健脾利水, 白术健脾以燥湿化痰, 党参益气健脾, 枳实、橘皮、生姜行气推除痰邪, 温胃止吐, 泽泻渗湿化有形之痰邪, 红景天联合党参共奏益气之功效, 有助于气机推动痰邪排除。于白莉认为 RD 患者的焦虑抑郁致使肝气抑郁, 气机失调, 进而肝气上逆, 上扰巅顶, 头目不利, 则进一步加重眩晕, 形成恶性循环<sup>[36]</sup>。中医总的治则为补虚泻实, 调整阴阳。虚者应滋补肝肾, 补气养血, 填精生髓; 实者应平肝息

风,清热泻火,化痰化瘀。可根据 RD 患者不同证型、不同体质对原方灵活化裁,实现 RD 治疗的个性化,使用更具有针对性中药治疗。

### 4 小 结

良性阵发性位置性眩晕患者经复位后约 1/2 患者存在一定程度的不稳感及漂浮感,增加患者跌倒发生风险,该病好发于老年患者,可增加骨折发生风险。随着科学技术的进步,越来越多的前庭功能检测工具应用到临床上,为进一步研究该病发生机制提供了一定基础。目前尚未有特效药物治疗残余症状,前庭康复训练作为辅助治疗能明显改善患者症状,但是对患者依从性有较强要求,需进一步完善。

### 参考文献

[1] 金昕,孔维佳,冷杨名,等. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(3):173-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.03.003.

[2] 时美娟,孟晴,吕哲,等. 良性阵发性位置性眩晕发病率及发病机制新进展[J]. 中华耳科学杂志,2016,14(4):521-525. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2016.04.018.

[3] Mandalà M, Salemi L, Nuti D. Benign positional paroxysmal vertigo treatment: a practical update [J]. *Current Treatment Options in Neurology*, 2019, 21(12):66. DOI:10.1007/s11940-019-0606-x.

[4] Seo T, Shiraiishi K, Kobayashi T, et al. Residual dizziness after successful treatment of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo originates from persistent utricular dysfunction[J]. *Acta Oto-laryngologica*, 2017, 137(11):1149-1152. DOI:10.1080/00016489.2017.1347824.

[5] Rhim GI. Serum vitamin D and long-term outcomes of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 2019, 12(3):273-278. DOI:10.21053/ceo.2018.00381.

[6] Dispenza F, Mazzucco W, Mazzola S, et al. Observational study on risk factors determining residual dizziness after successful benign paroxysmal positional vertigo treatment: the role of subclinical BPPV[J]. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2019, 39(5):347-352. DOI:10.14639/0392-100X-2247.

[7] Tian YS, Zhang Y, Ma R, et al. Features of vestibular evoked myogenic potential in patients with residual dizziness after canalith repositioning procedures for benign paroxysmal positional vertigo. [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, 2018, 32(11):845-849. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.011.

[8] Faralli M, Lapenna R, Giommetti G, et al. Residual dizziness after the first BPPV episode: role of otolithic function and of a delayed diagnosis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(10):3157-3165. DOI:10.1007/s00405-016-3947-z.

[9] Giommetti G, Lapenna R, Panichi R, et al. Residual dizziness after successful repositioning maneuver for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo: a review[J]. *Audiology Research*, 2017, 7(1):178. DOI:10.4081/audiore.2017.178.

[10] Hornibrook J. Benign paroxysmal positional vertigo without nystagmus. [J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2012, 146(6):1041. DOI:10.1177/0194599812445005.

[11] Stefano AD, Dispenza F, Suarez H, et al. A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2014, 41(1):31-36. DOI:10.1016/j.anl.2013.07.007.

[12] Micarelli A, Viziano A, Alessandrini M. A comprehensive insight into the rehabilitative treatment of persistent benign paroxysmal positional Vertigo[J]. *Journal of International Advanced Otolaryngology*, 2017, 13(1):147-148. DOI:10.5152/iao.2017.3564.

[13] Martellucci S, Pagliuca G, De Vincentiis M, et al. Features of residual dizziness after canalith repositioning procedures for benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2016, 154(4):693-701. DOI:10.1177/0194599815627624.

[14] 刘韵,王伟,龚树生. 310 例良性阵发性位置性眩晕患者发病相关因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(9):748-750. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.09.020.

[15] 王建忠. 老年患者良性阵发性位置性眩晕与脑血管病的关系[J]. 辽宁医学杂志, 2019, 33(1):58-61. DOI:CNKI:SUN:LNXY.0.2019-01-020.

[16] 刘晓薇,孙敬武,张波. 良性阵发性位置性眩晕成功复位后残余头晕的危险因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2018,26(2):148-151. DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2018.02.008.

[17] 张姝,徐凌,高伟,等. 良性阵发性位置性眩晕手法复位后残余症状的相关因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2019,27(4):364-369. DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2019.04.005.

[18] Vaduva C, Estéban-Sánchez J, Sanz-Fernández R, et al. Prevalence and management of post-BPPV residual symptoms[J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2018, 275(6):1429-1437. DOI:10.1007/s00405-108-4980-x.

[19] Han K, Yun YM, Moon SG, et al. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in subtypes of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo[J]. *American Journal of Otolaryngology*, 2019, 41(1):102313. DOI:10.1016/j.amjoto.2019.102313.

[20] Sanyelbhaa H, Sanyelbhaa A. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency[J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014, 272(11):3233-3239. DOI:10.1007/s00405-014-3395-6.

[21] 贾永林,付志新,张保华. 良性阵发性位置性眩晕手法复位后残余症状分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(6):17-20. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2017.06.006.

[22] Wei W, Sayyid ZN, Xiulan M, et al. Presence of anxiety and depression symptoms affects the first time treatment efficacy and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9:178. DOI:10.3389/fneur.2018.00178.

[23] Ding L, Lin T, Zhou XC, et al. Analysis of related factors of recurrence in horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo: a pilot study[J]. *Acta Oto-laryngologica*, 2020, 140(1):8-13. DOI:10.1080/00016489.2019.1685129.

# 低氧诱导因子在肾脏病中的作用研究进展

白瑞, 赵云飞综述 张蕾审校

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院肾内科(白瑞、张蕾); 新疆医科大学生理教研室(赵云飞)

通信作者: 张蕾, E-mail: 18999858631@163.com

**【摘要】** 低氧诱导因子(HIF)是机体适应低氧反应的关键转录激活因子。HIF可在肾脏多种细胞中表达,参与肾脏病的发展。现对HIF在部分原发性、继发性和其他肾脏病及其合并症中的表达、作用及治疗进展进行综述,以期临床提供参考。

**【关键词】** 低氧诱导因子; 缺氧; 肾脏病; 进展

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.025

**Research progress on the role of hypoxia inducible factor in kidney disease** Bai Rui\*, Zhao Yunfei, Zhang Lei. \* The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Zhang Lei, E-mail: 18999858631@163.com

**【Abstract】** Hypoxia inducible factor (HIF) is a key transcriptional activator for the body to adapt to hypoxia. HIF can be expressed in a variety of kidney cells and participates in the development of kidney disease. The expression, role and treatment progress of HIF in some primary, secondary, and other kidney diseases and their comorbidities are reviewed in order to provide clinical reference.

**【Key words】** Hypoxia inducible factor; Hypoxic; Kidney disease; Progress

当前慢性肾脏病患者数量正在不断增长。据统计,中国的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率约为10.8%,并逐年增加,已造成巨大的社会和经济负担<sup>[1-2]</sup>。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是异二聚体转录因子,是细胞适应缺氧、维持氧稳态的主要因素。研究表明,目前已知的HIF-1靶基因超过100种,其编码产物在促进血管再生、调节铁代谢、促进促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)合成、刺激骨髓造血、调节脂质、能量代谢和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、诱导骨形成、炎症反应、肿瘤生长、浸润与转移等方面都起着重要作用。HIF在不同类型肾脏病中的作用机制不尽相同,以致对肾脏病发生发展的影响有所差别。本文就HIF在肾脏病中的基因表达调节,与疾病的发生发展关系及治疗进展做一总结,以期对肾脏病的机制研究及干预治疗提供新思路。

## 1 HIF 概述

HIF是一种能对低氧环境做出反应并调控特定基因转录的蛋白质复合物。2019年诺贝尔生理学或医学奖获得者之一的Semenza及其团队发现了HIF,并证实其结构及cDNA序列。HIF以异源二聚体和异源

四聚体的形式存在,但主要形式是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基组成的异源二聚体。其中, $\alpha$ 亚基是对氧浓度变化敏感的活性功能性亚基; $\beta$ 亚基对氧浓度变化不敏感,仅在细胞内稳定表达于组成结构。HIF- $\alpha$ 包括3种亚型,分别是HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ ,三者有着极为相似的化学结构,均可与 $\beta$ 亚基组合诱导不同靶基因转录,但发挥的生物学功能不尽相同。HIF-1 $\alpha$ 几乎在所有细胞中表达,在肾脏中主要表达于肾小管细胞,参与糖酵解和调节细胞凋亡,在调节造血干细胞的细胞周期中起关键作用<sup>[3-6]</sup>。HIF-2 $\alpha$ 表达局限于特定细胞,包括肾管周成纤维细胞、内皮细胞、脑、肺和神经嵴细胞<sup>[4,7-8]</sup>,是低氧应答反应的主要介导者,负责调控肾脏EPO的合成和铁代谢为主,还可调节肿瘤生长、细胞周期等。尤其在缺氧环境中,HIF-2 $\alpha$ 可促进EPO基因转录,增加红细胞生成,改善血液的携氧能力。相比之下,HIF-3 $\alpha$ 则较少报道,可能是由于其复杂的表达模式。已知HIF-3 $\alpha$ 缺乏氧依赖性降解和反式激活结构域,可抑制HIF转录反应和HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 的活性,参与包括低氧应激、组织和器官的分化和发育、糖代谢的过程等多种生理功能。Cockman等<sup>[9]</sup>研究显示,HIF- $\alpha$ 蛋白会在目标脯氨酰残基的N端侧形成一

个  $\alpha$  螺旋,可能有助于提高 HIF- $\alpha$  对调控下游靶基因的选择性。

HIF-1 $\alpha$  随细胞内氧浓度的变化而变化。正常氧条件下,HIF-1 $\alpha$  的半衰期极短,表达后随即被降解,这使其表达与降解处于动态平衡。缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$  降解途径受到抑制,表达增加,启动相关靶基因转录,介导多种细胞的突发低氧适应性反应。严重缺氧条件下,HIF 抑制因子(FIH)抑制 HIF- $\alpha$  的天冬酰胺基羟甲基化,增加 FIH 敏感的 HIF 目标基因的转录。

## 2 HIF 在原发性肾脏疾病中的作用

2.1 肾小球肾炎(glomerulonephritis, GN) 在我国,GN 是导致 CKD 的第一大病因,也是导致终末期肾病(ESRD)的重要原因<sup>[10]</sup>。在急性肾小球肾炎—抗 GBM 型中,敲除 VHL 基因后肾脏细胞局部 HIF-1 $\alpha$  稳定表达,可延缓肾小球疾病进展,减轻肾损害<sup>[11]</sup>。

IgA 肾病(IgAN)在原发性肾小球疾病中的患病人数最多,尚无合适且成功的治疗方法。IgAN 患者肾微血管内皮细胞的损伤和凋亡及管周毛细血管(PTC)的缺失会引起肾脏缺血缺氧、基质细胞活化和纤维化细胞因子分泌,从而导致纤维化相关基因的上调和 ECM 的累积。在所有影响 IgAN 预后的危险因素中,肾间质纤维化是独立因素之一。PTC 为肾小管间质主要的血液供应源,PTC 病变的一个主要特征是毛细血管内皮细胞数量减少。因此,修复或再生内皮细胞和减少微血管缺失将是治疗 IgAN 富有前景的方法。Guo 等<sup>[12]</sup>将体外培养的大鼠骨髓单核细胞(BM-MNCs),诱导进入内皮祖细胞(EPC)中,再将重新组合后的 BM-EPCs 移植于大鼠肾脏中。结果显示,HIF-1 $\alpha$  在 IgAN 大鼠的肾脏组织中表达增加,而在 EPCs 大鼠的肾脏组织中表达减少,这表明 EPCs 移植可以改善肾小管间质的低氧状态,该结果与 EPC 大鼠中 PTC 密度增加的结果一致。该研究表明 BM-EPCs 移植显著降低了肾小球中 ECM 和 IgA 的沉积及炎症因子的表达,增加了 PTC 密度,改善缺血性肾组织的缺氧情况,可能为治疗 IgAN 患者提供了一种切实有效的方法,但具体治疗方案仍待进一步研究。

局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)是肾病综合征的常见病理类型。据报道,FSGS 约占成人肾病综合征的 41%,占儿童肾病综合征的 21%<sup>[13]</sup>。近期越来越多的研究已证实,过度强烈的炎症反应和氧化应激使 HIF-1 $\alpha$  过表达或长时间激活,可促进 FSGS 的发展、肾脏纤维化,最终导致 ESRD。而一些药物可通过抑制 HIF-1 $\alpha$  表达,改善 FSGS。Liu 等<sup>[14]</sup>研究发现,在 FSGS 小鼠模型中,红景天苷(SAL,对羟基苯基- $\beta$ -D-葡萄糖

苷)主要通过磷脂酰肌醇 3-激酶/p 蛋白激酶 B(PI3K/Akt)途径抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达,从而抑制肾病综合征标志物( $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和纤维连接蛋白)的表达,改善蛋白尿和肾功能。另外,Epigallocatechin-3-gallate(EGCG)是一种生物活性成分,占绿茶中儿茶素总量的 50% 以上,具有抗氧化和抗凋亡作用。基于此,该团队研究发现,EGCG 可通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /ANGPTL4(血管生成素样 4)途径,抑制氧化应激反应和凋亡,对阿霉素诱导的 FSGS 肾脏起保护作用<sup>[15]</sup>。目前临床中尚无治疗 FSGS 的有效药物,上述研究可能为治疗 FSGS 提供希望。

2.2 多囊肾病(polycystic kidney disease, PKD) PKD 在临床中较常见的类型为常染色体显性遗传型(ADPKD),常于青中年期发病,可导致 ESRD。有实验在 ADPKD 的囊肿内皮细胞中发现了 HIF,这可能是扩张性囊肿压缩肾脏组织引起缺血缺氧所致。囊肿上皮细胞表达 HIF-1 $\alpha$ ,囊肿内皮的基质细胞表达 HIF-2 $\alpha$ <sup>[5]</sup>。小鼠肾小管中 HIF-1 $\alpha$  和编码多囊蛋白-1(PKD-1)共同缺失会抑制 PKD-1 相关囊肿的进展,而使用脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)治疗会加重囊肿进展<sup>[16]</sup>。因此,HIF-1 $\alpha$  的激活可能会加速囊肿的发展,可能与囊肿的类型不同有关。Kocyigit 等<sup>[17]</sup>研究发现,炎症反应和缺氧均是 ADPKD 患者高血压的相关因素,年龄增加、低 eGFR、HIF-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  基因表达与 ADPKD 患者发生高血压独立相关。这提示 HIF 对 PKD 的发生发展起着重要作用,其具体机制仍需进一步研究。

## 3 HIF 在继发性肾脏疾病中的作用

3.1 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 在我国,随着糖尿病患病人数的不断攀升,DN 已成为导致 CKD 的第二大原因。DN 作为糖尿病的严重并发症之一,极易导致 ESRD。越来越多的证据表明,足细胞损伤是蛋白尿性肾脏疾病的关键决定因素,与 DN 的进展有关<sup>[18]</sup>。缺氧与足细胞损伤密不可分,是 DN 发生进行性肾损伤的关键原因。HIF-1 $\alpha$  表达增加可减轻糖尿病引起的肾脏结构和功能的改变,从而改善肾缺氧和蛋白尿,保护肾功能。肾纤维化是 DN 的最终病理阶段。肾间质中的成纤维细胞逐渐转化为肌成纤维细胞,产生过量的胶原纤维,胶原纤维沉积会中断实质细胞之间的相互作用,最终使肾功能丧失。HIF-1 $\alpha$  和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)在肾脏纤维化中起关键作用。HIF-1 $\alpha$  可介导 TGF- $\beta$ 1 诱导的信号传导途径,增加胶原转录,减轻肾脏纤维化。有研究发现,糖尿病动物模型的肾脏组织中糖酵解和三羧酸循环的代谢产物累积,氨基酸减少,HIF 稳定剂 Enarodustat(JTZ-951)

可以减轻这些代谢障碍。此外, JTZ-951 可增加糖尿病动物肾脏组织中谷胱甘肽与谷胱甘肽二硫化物的比例, 缓解氧化应激, 从而对 DN 早期阶段肾脏能量代谢产生积极影响<sup>[19]</sup>。另一项研究显示, 在 2 型糖尿病小鼠模型中, 使用 JTZ-951 后可减轻体重, 降低总胆固醇、高密度脂蛋白水平, 减少脂肪组织; 降低血糖水平, 改善胰岛素敏感性; 并且有减少巨噬细胞浸润的趋势; 还表现出蛋白尿减少和肾小球上皮、内皮细胞损伤减轻<sup>[20]</sup>。这些结果表明, JTZ-951 除了具有调节代谢异常的潜力外, 还具有潜在的肾脏保护作用, 目前该药正在进行 3 期临床试验, 为 DN 的治疗及改善预后提供了希望。

**3.2 梗阻性肾病** Kalucka 等<sup>[21]</sup>在结扎单侧输尿管导致肾脏纤维化的小鼠模型中, 将肾小球内皮细胞中的 HIF-1 特异性敲除后发现, 不会引起肾脏功能改变, 而在体外实验中特异性敲除 HIF-1 能增加因缺氧而引起的细胞死亡, 说明 HIF-1 在梗阻性肾病体内内外发挥的作用有所差别。EPO 转录基因是 HIF 的靶基因, HIF-PHI 可以诱导 EPO 的产生。有实验证实, 在单侧输尿管梗阻小鼠模型中, EPO 转录基因会强烈诱导具有 EPO 产生能力的肾脏细胞, 这些细胞占肾内肌纤维母细胞样群的绝大部分。尽管 EPO mRNA 只在未处理的梗阻肾中低水平表达, 但在这群细胞中 EPO mRNA 被强烈诱导, 并且其数目超过对侧肾脏<sup>[22]</sup>, 这说明肾脏肌纤维母细胞样群增多的患者可能对 HIF-PHI 的反应较好。

**3.3 狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)** LN 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 较常见且严重的并发症, 50% 以上的 SLE 患者在临床上有肾脏受累的证据<sup>[23]</sup>。目前导致 LN 的机制尚不完全清楚。HIF-1 $\alpha$  在 LN 患者和小鼠中高表达, 可诱导系膜细胞 (MCs) 增殖。随着 MCs 数量增加, 肾脏中的氧气消耗量增加, 打破氧供需平衡, 使 HIF-1 $\alpha$  表达增加, 导致更多的 MCs 增殖和恶性循环, 从而加速肾间质纤维化和组织破坏。HIF-1 $\alpha$  也可能通过调控细胞周期蛋白参与 LN 细胞的增殖, 影响免疫调节。过表达的 HIF-1 $\alpha$  可加速 B 淋巴细胞发育、T 淋巴细胞分化和先天免疫反应, 持续的炎性反应和免疫反应导致病变内局部组织缺氧, 加速 LN 的恶化。有学者在 LN 小鼠的肾脏中发现, 低氧环境使浸润性 T 细胞的活性升高, 导致肾组织损伤, 抑制 HIF-1 $\alpha$  后, 小鼠的 T 细胞浸润和肾损伤减轻<sup>[24]</sup>。此外, HIF-1 $\alpha$  依赖的糖酵解途径有助于 Th17 细胞的分化。上述研究表明, HIF-1 $\alpha$  可能是导致 LN 进展的关键因素。因此, HIF-1 $\alpha$  可能成为治疗

LN 患者的潜在和有价值的靶目标。

#### 4 HIF 在急性肾损伤中的作用

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 以炎性反应和细胞死亡为特点使肾功能快速丧失, 表现为 GFR 和尿量的急剧下降, 最终导致 ESRD。Basile 等<sup>[25]</sup>提出, 缺氧是 AKI 的起始因素, 甚至可能是其发展为 CKD 的驱动力。在缺血性和非缺血性 AKI 时, 往往会引起肾脏缺氧进而激活 HIF-1。在 AKI 中, HIF 诱导肾保护作用的分子机制是复杂的, 涉及多个过程和因素, 包括肾血管生成、抗炎和血管舒缩反应等, 还可能对其他器官产生远期影响。然而, 日本的一项研究显示, 缺氧条件下 HIF-1 诱导的葡萄糖摄取和糖酵解增加使糖原合成增加, 可以预测糖原储存量和细胞存活率之间的直接相关性, 即 AKI 的临床结果, 这可能是 AKI 中起关键作用的机制<sup>[26]</sup>。既往研究已经观察到, HIF 在 AKI 向 CKD 转化过程中发挥适应缺氧环境的重要作用。据报道, 在动物模型肾切除术后 5~9 周进行钴治疗可以保留毛细血管网, 降低残余肾脏的肾小球和肾小管通透性。HIF-1 和 HIF-2 在肾小管上皮细胞中的表达可以促进内皮细胞的增殖和迁移。有研究进一步阐明了钴的应用不仅增加了 HIF 相关基因 (如 EPO、VEGF、GLUT-1 和 HO-1) 的上调, 而且还减轻了肾炎模型中肾小管间质损伤。综上所述, HIF 活化通过血管生成和可能的抗纤维化和抗凋亡机制减轻了 AKI 向 CKD 转化过程中的肾脏损伤<sup>[27]</sup>。AKI 对慢性心力衰竭 (CHF) 患者的短期和远期预后均产生不利影响。一项研究纳入了 84 例 CHF 急性失代偿期合并 AKI 的患者, 随访 12 个月, 观察到死亡组患者的 HIF-1 高于存活组, 研究发现 HIF-1 水平与 CHF 患者的预测之间存在关联, 这表明 HIF-1 可能是 CHF 急性失代偿期患者 AKI 的生物学标志物<sup>[28]</sup>。

#### 5 HIF 在 CKD 合并症中的作用

肾性贫血会增加肾脏病患者的心脑事件发生率和死亡风险, 并可能增加透析患者血管通路形成血栓的机会, 是 ESRD 常见的并发症。有报道显示, eGFR < 60 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup> 时, 21.5% 的患者存在不同程度的贫血。而随着病情进展至维持性血液透析 (MHD) 阶段, 肾性贫血的患病率更高。据统计, 我国进入 MHD 的 CKD 患者贫血的发生率为 61.2%<sup>[29]</sup>, 对我国的肾脏健康事业造成巨大威胁。既往认为, EPO 生成不足是导致肾性贫血的主要原因。后来研究发现, 导致肾性贫血的原因有很多, 血清铁调素增加就是其中之一。低氧条件下, HIF-2 $\alpha$  可促进红细胞生成, 增加铁的利用率, 并且可增加对红系细胞中血红蛋白

合成的铁需求,下调铁调素的表达,有利于铁吸收和动员铁储存,以充分代偿缺氧,改善贫血。另外,在 CKD 患者中肾小球滤过能力丧失导致尿毒症毒素积累。尿毒症毒素与炎性产物结合,能够诱导红细胞膜的功能改变并将其破坏,且可通过减少红细胞的寿命干扰红细胞生成,加重贫血,可能还会抑制骨髓中红系祖细胞的增殖<sup>[30]</sup>。目前临床试验证实,HIF-PHI 罗沙司他(FG-4592),对透析与非透析肾性贫血患者均能够有效升高血红蛋白(Hb)水平,降低铁调素水平,且不需要静脉补铁、不受患者体内炎症反应状态影响,到目前为止未发现心血管事件风险升高的证据<sup>[31]</sup>。肾性贫血也是一种慢性炎症反应性贫血,已有临床试验表明,罗沙司他的促红细胞生成似乎与炎症反应无关,这说明罗沙司他可能是治疗因高炎症反应状态而对重组人促红细胞生成素反应低的肾性贫血患者的合适临床策略之一<sup>[32]</sup>。在一项荟萃分析中显示,与对照组相比,罗沙司他可有效提高 Hb、血清转铁蛋白、肠道铁的吸收,并降低铁调素<sup>[33]</sup>。2018 年末罗沙司他在中国获得批准上市,目前已取得较好的临床治疗效果。虽然 HIF-PHI 对于治疗肾性贫血疗效较好,但其安全性仍需进一步评估,长期的安全隐患涉及理论上的致癌风险及某些心血管疾病的风险,例如易患肺动脉高压和栓塞性疾病,血管生成的增加可能促进糖尿病性视网膜病变进展、代谢改变及对 CKD 和囊肿进展有着潜在的负面影响等<sup>[34]</sup>。

肌肉的损伤和身体机能的下降会导致 CKD 发病率和病死率增加,目前尚无有效的治疗方法。许多研究证据表明,在 CKD 大鼠模型的肌肉中会发生受损的血管新生。因此,血管新生治疗被认为是限制 CKD 相关肌病的潜在有效策略。HIF-PHI 可稳定 HIF 并增强急性缺血期间的肌肉血管生成,但在 CKD 大鼠模型中几乎没有相关证据支持。Qian 等<sup>[35]</sup>评估了一种新型口服活性 HIF-PHI(即 MK-8617),是否能够改善 CKD 相关肌病,结果表明,HIF-PHI 为改善 CKD 相关性肌病提供了一种潜在的治疗策略。

## 6 HIF 在肾透明细胞癌(clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC)中的作用

肾癌占全身所有恶性肿瘤的 2%~3%,是世界上普遍存在的癌症之一<sup>[36]</sup>。肾细胞癌(RCC)是最常见的类型(85%),而透明细胞亚型肿瘤占 RCC 的大部分<sup>[37]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达可促进血管形成,而 HIF-1 $\alpha$ 参与了 RCC 的血管形成和发展,因此 HIF-1 $\alpha$ 与 VEGF 的关系十分密切。曾有研究发现,HIF-1 $\alpha$ 可

促进 VEGF 表达,促进血管生成,改善肾脏血流动力学,减轻肾脏缺氧。研究表明,大多数 ccRCC 是由体细胞 VHL 失活和 HIF(尤其是 HIF-2 $\alpha$ )失控引发的<sup>[38]</sup>。近期的一项研究显示,HIF-2 $\alpha$ 表达是 RCC 患者整体存活率的唯一独立预测因子<sup>[39]</sup>。因此,增加 HIF-2 $\alpha$ 表达可能对改善 RCC 的预后积极作用。抗 VEGF 和哺乳动物靶向药物-雷帕霉素、VEGFR-1、2 和 3 的选择性酪氨酸激酶抑制剂(TKI)——替沃扎尼(tivozanib)等,使 RCC 患者的生存率有所提高<sup>[40]</sup>。Nicholson 等<sup>[41]</sup>研究发现,在人和果蝇、不同人的 ccRCC 细胞系之间,细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6(CDK4/6)的活性降低和 VHL 失活后具有联合致死性。尽管 HIF-2 $\alpha$ 转录诱导了 CDK4/6 伴侣细胞周期蛋白 D1,但 HIF-2 $\alpha$ 转录并不需要增加 CDK4/6。因此,在依赖 HIF-2 $\alpha$ 的 VHL ccRCC 细胞中,CDK4/6 抑制的抗增殖作用与 HIF-2 $\alpha$ 的抑制有协同作用,而在不依赖 HIF-2 $\alpha$ 的细胞中其与 HIF-2 $\alpha$ 的抑制没有拮抗作用。这些发现将支持 CDK4/6 抑制剂单独或与 HIF-2 $\alpha$ 抑制剂联用作为 ccRCC 的新型治疗方法。目前,HIF-2 $\alpha$ 抑制剂对治疗 ccRCC 显示出一定的效果,但仅在某些患者中有效,还需进一步研究。

## 7 HIF 在移植肾脏中的作用

在肾移植手术过程中,供肾很有可能会发生缺血/再灌注(I/R)损伤。HIF-1 $\alpha$ 作为对低氧反应至关重要的转录激活因子,在 I/R 损伤期间可被迅速激活,通过多种途径介导供肾适应缺氧环境,可预防或减少供肾 I/R 损伤,并且参与损伤修复,进而提高肾移植的疗效<sup>[42]</sup>。在实验性肾移植模型中,一项研究观察到 HIF-PHI 对同种异体移植物的短期功能和长期功能均有影响。此外,在移植后不久发生的急性排斥反应中观察到人移植肾的肾小管细胞中 HIF 具有稳定性。因此,除了在器官保存中发挥作用外,HIF 的激活可能会影响同种异体肾移植的免疫反应。然而,这些结果都需要在进一步的研究中得到证实<sup>[5]</sup>。

## 8 展望

细胞感知和对氧水平反应机制的阐明为医学开辟了新的领域。HIF 在低氧适应性反应中的作用,为了解肾脏病理状况和治疗肾脏疾病提供了许多机遇和挑战。随着对疾病的病理生理学及其与缺氧信号的关系了解加深,将能够对特定疾病进行干预。然而,HIF 在多种细胞、多系统均发挥作用,除肾脏外,HIF 在其他系统中(如心、肺、肝等)与各个疾病的关联及 HIF 在人体内的一系列动态演变仍需进一步探索。近年来已较多的文献提出 HIF 参与了肿瘤的发生发展,HIF

及其下游靶目标正成为治疗各种器官损伤的新选择。

参考文献

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818):815-822. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

[2] 胡琳弘, 杨亦彬. 低氧反应在慢性肾脏病进展中的作用[J]. *医学综述*, 2016, 22 (14): 2705-2708. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.14.001.

[3] Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: A potential new treatment for anemia in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69 (6): 815-826. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.011.

[4] Locatelli F, Fishbane S, Block GA, et al. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45 (3): 187-199. DOI:10.1159/000455166.

[5] Schodel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (10): 641-659. DOI: 10.1038/s41581-019-0182-z.

[6] Wu Y, Jiang Z, You Q, et al. Application of in-vitro screening methods on hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25 (15): 3891-3899. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.05.026.

[7] Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 92 (2): 306-312. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.035.

[8] 腾菲, 李雪梅. 低氧诱导因子与肾性贫血[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33 (1): 63-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.01.013.

[9] Cockman ME, Lippl K, Tian YM, et al. Lack of activity of recombinant HIF prolyl hydroxylases (PHDs) on reported non-HIF substrates[J]. *Elife*, 2019, 8: e46490. DOI: 10.7554/eLife.46490.

[10] Liu YC, Chun J. Prospects for precision medicine in glomerulonephritis treatment [J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2018, 5: 2054358117753617. DOI:10.1177/2054358117753617.

[11] Theilig F, Enke AK, Scolari B, et al. Tubular deficiency of von Hippel Lindau attenuates renal disease progression in anti-GBM glomerulonephritis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179 (5): 2177-2188. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.012.

[12] Guo W, Feng JM, Yao L, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells in treating rats with IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 110. DOI: 10.1186/1471-2369-15-110.

[13] Sprangers B, Meijres B, Appel G. FSGS: diagnosis and diagnostic work-up[J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 4632768. DOI: 10.1155/2016/4632768.

[14] Liu GY, He LY. Salidroside attenuates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis by inhibiting the hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  expression through phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase b pathway [J]. *Nephron*, 2019, 142 (3): 243-252. DOI: 10.1159/000497821.

[15] Liu GY, He LY. Epigallocatechin-3-gallate attenuates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis via suppression of oxidant stress and apoptosis by targeting hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ /angiopoietin-like 4 pathway [J]. *Pharmacology*, 2019, 103 (5-6): 303-314. DOI: 10.1159/000496799.

[16] Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1 $\alpha$  promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (5): 887-899. DOI: 10.1016/j.kint.2018.06.008.

[17] Kocyigit I, Taheri S, Eroglu E, et al. Systemic succinate, hypoxia-inducible factor 1 alpha, and IL-1 $\beta$  gene expression in autosomal dominant polycystic kidney disease with and without hypertension [J]. *Cardiorenal Med*, 2019, 9 (6): 370-381. DOI:10.1159/000500478.

[18] Lin JS, Susztak K. Podocytes: the weakest link in diabetic kidney disease [J]. *Current Diabetes Reports*, 2016, 16 (5): 45. DOI: 10.1007/s11892-016-0735-5.

[19] Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, et al. The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (5): 934-950. DOI: 10.1016/j.kint.2019.12.007.

[20] Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al. Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (3): 560-577. DOI: 10.1681/ASN.2019060582.

[21] Kalucka J, Schley G, Georgescu A, et al. Kidney injury is independent of endothelial HIF-1 $\alpha$  [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (8): 891-904. DOI:10.1007/s00109-015-1264-4.

[22] Souma T, Nezu M, Nakano D, et al. Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling [J]. *Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (2): 428-438. DOI: 10.1681/ASN.2014121184.

[23] 王海燕, 赵明辉, 张宏, 等. 肾脏病临床概览 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 258.

[24] Chen PM, Wilson PC, Shyer JA, et al. Kidney tissue hypoxia dictates T cell-mediated injury in murine lupus nephritis [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12 (538): eaay1620. DOI:10.1126/scitranslmed.aay1620.

[25] Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, et al. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (3): 687-697. DOI: 10.1681/ASN.2015030309.

[26] Haase VH. Got glycogen an energy resource in HIF-mediated prevention of ischemic kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (4): 645-647. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.036.

[27] Ogbadu J, Singh G, Aggarwal D. Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: potential mechanisms and future perspectives [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172711. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172711.

[28] Efremova EV, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure [J]. *Kardiologiya*, 2019, 59 (2S): 25-30. DOI: 10.18087/cardio.2533.

[29] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34

- (11);860-866. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.11.012.
- [30] Chen N, Qian J, Chen J, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (8): 1373-1386. DOI: 10.1093/ndt/gfx011.
- [31] Adams DF, Watlins MS, Durette L, et al. Carcinogenicity assessment of daprodustat (GSK1278863), a hypoxia-inducible factor (HIF)-prolyl hydroxylase inhibitor [J]. *Toxicologic Pathology*, 2020, 48(2): 362-378. DOI: 10.1177/0192623319880445.
- [32] Li ZL, Tu Y, Liu BC. Treatment of renal anemia with roxadustat: advantages and achievement [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(2): 65-73. DOI: 10.1159/000504850.
- [33] Liu J, Zhang A, Hayden JC, et al. Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104747. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104747.
- [34] Alice SS, Sandra R. Heparin in chronic kidney disease anemia [J]. *Vitamins and Hormones*, 2019, 110:243-264. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.012.
- [35] Qian FY, Li ZL, Guo YD, et al. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor ameliorates myopathy in a mouse model of chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(5): 1265-1273. DOI: 10.1152/ajprenal.00260.2019.
- [36] Li P, Znaor A, Holcatova I, et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1134-1141. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001.
- [37] Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK, et al. Renal cell carcinoma: links and risks [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9: 45-52. DOI: 10.2147/IJNRD.S75916.
- [38] Kaelin WG Jr. The VHL tumor suppressor gene: insights into oxygen sensing and cancer [J]. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2017, 128: 298-307.
- [39] Gkagkalidis K, Kampantais S, Dimitriadis G, et al. Expression of HIF-2 $\alpha$  in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts overall survival [J]. *Med Mol Morphol*, 2020. DOI: 10.1007/s00795-020-00249-3.
- [40] Yalcin S, Lacin S. Impact of tivozanib on patient outcomes in treatment of advanced renal cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7779-7785. DOI: 10.2147/CMAR.S206105.
- [41] Nicholson HE, Tariq Z, Housden BE, et al. HIF-independent synthetic lethality between CDK4/6 inhibition and VHL loss across species [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(601): eaay0482. DOI: 10.1126/scisignal.aay0482.
- [42] 韩渊明, 郭霜, 李选鹏, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  在肾移植供肾缺血/再灌注损伤中的作用 [J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46(9): 634-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.09.015.

(收稿日期: 2020-05-11)

(上接 1182 页)

- [24] Kim HA, Lee H. Autonomic dysfunction as a possible cause of residual dizziness after successful treatment in benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(3): 608-614. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.008.
- [25] Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 2012, 146(1): 104-108. DOI: 10.1177/0194599811419093.
- [26] Wan TJ, Yu YC, Zhao XG, et al. Efficacy of betahistine plus cognitive behavioral therapy on residual dizziness after successful canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2018, 14: 2965-2971. DOI: 10.2147/NDT.S182809.
- [27] Aleksander F, Natalia K, Marlina K, et al. Dizziness and balance disorders in the elderly [J]. *Journal of Education, Health and Sport*, 2019, 9(7): 281-293. DOI: 10.5281/zenodo.3337382.
- [28] Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: An evidence-based clinical practice guideline: From The American Physical Therapy Association Neurology Section [J]. *Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT*, 2016, 40(2): 124-155. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000120.
- [29] 孙利兵, 郑智英, 王斌全, 等. 前庭康复训练对良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的疗效分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(12): 897-900, 905. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.12.001
- [30] 李楠, 王晓玲. 前庭康复训练联合抗焦虑治疗对良性阵发性位置性眩晕患者残余症状疗效的分析 [J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(3): 245-247. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2020.03.008.
- [31] Walther LE, Blödw A, Buder J, et al. Principles of calcite dissolution in human and artificial otoconia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102516. DOI: 10.1371/journal.pone.0102516.
- [32] Maslovara S, Butkovic Soldo S, Sestak A, et al. 25(OH) D<sub>3</sub> levels, incidence and recurrence of different clinical forms of BPPV [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 84(4): 453-459. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.05.007.
- [33] Kim HA, Lee H. Autonomic dysfunction as a possible cause of residual dizziness after successful treatment in benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(3): 608-614. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.008.
- [34] Casani AP, Navari E, Albera R, et al. Approach to residual dizziness after successfully treated benign paroxysmal positional vertigo: effect of a polyphenol compound supplementation [J]. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2019, 11: 117-125. DOI: 10.2147/CPAA.S210763.
- [35] 宋媛媛, 尹硕森, 虞鹤鸣. 运用“医门八法”辨治眩晕思路 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(10): 1128-1131. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.10.004.
- [36] 刘洋, 李昕蓉, 牟月, 等. 于白莉教授逍遥散加减治疗良性阵发性位置性眩晕手法复位后残余头晕 [J]. *中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学*, 2018, 33(4): 340-344. DOI: 10.19617/j.issn1001-1307.2018.04.340.

(收稿日期: 2020-05-29)