

- 学分会创伤急救与多发伤学组. 创伤后并发症的定义与诊断专家共识[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(6): 481-484.
- [8] PFEIFER R, PAPE H C. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients[J]. Der Chirurg, 2016, 87(2): 165-175.
- [9] 杨玉梅, 金晓桦, 张亚丽. 血清降钙素原对严重多发伤患者发生 MODS 的预测价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(11): 914-916.
- [10] HAASPER C, KALMBACH M, DIKOS G D, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis[J]. Technol Health Care, 2010, 18(2): 89-100.
- [11] SHEPHERD J M, ROSS J, ANTON L, et al. Safety and efficacy of artesunate treatment in severely injured patients with traumatic hemorrhage. The TOP-ART randomized clinical trial[J]. Intens Care Med, 2023, 49(8): 922-933.
- [12] MEYER A, ZACK S R, NIJIM W, et al. Metabolic reprogramming by syntenin-1 directs RA FLS and endothelial cell-mediated inflammation and angiogenesis[J]. Cell Mol

Immunol, 2024, 21(1): 33-46.

- [13] 蒋萍影, 唐国英, 刘青. 血清 SDC-1、CTRP1 水平与川崎病患者儿冠状动脉病变的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(7): 38-44.
- [14] 张霞, 刘滢渝, 张希奇, 等. 妊娠期高血压患者血清 MMP-9、SDC-1 水平对子痫前期发生的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(8): 946-950.
- [15] ANDERSON A R, COOK G A. Recombinant expression, purification, and structural analysis of two ectodomains of Syndecan-1[J]. Protein Expr Purif, 2023, 201(1): 106170-106181.
- [16] WANG Y, WANG G, LIU H. Tenascin-C: a key regulator in angiogenesis during wound healing[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1689-1698.
- [17] 韩海会. 急性自发性脑出血血清 NGAL、TNC 表达及其与预后关系[J]. 辽宁医学杂志, 2022, 36(4): 35-37.
- [18] 林庆礼, 张涛, 孙振国, 等. EP4 和 TNC 与急性主动脉夹层发病以及病情严重程度关系[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(12): 833-838.

(收稿日期: 2024-01-05 修回日期: 2024-05-14)

• 短篇论著 •

血清 pNF-H、Prdx6 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性、认知障碍的关系*

姜雯静, 聂俊英[△]

内蒙古医科大学附属医院神经内科, 内蒙古呼和浩特 010010

摘要:目的 探讨血清磷酸化神经丝重链(pNF-H)、过氧化物还原蛋白 6(Prdx6)水平与腔隙性脑梗死(LS)患者脑白质变性、认知障碍的关系。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治的 98 例腔隙性脑梗死患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验检测血清 pNF-H、Prdx6 水平。根据 Fazekas 评分将 98 例腔隙性脑梗死患者分为有脑白质变性组(变性组, $n=52$)和无脑白质变性组(无变性组, $n=46$), 根据蒙特利尔认知功能评估(MoCA)评分将 98 例腔隙性脑梗死患者分为认知正常组($n=74$)和认知障碍组($n=24$), 比较不同性质 LS 患者的血清 pNF-H、Prdx6 水平。采用受试者工作特征曲线评估血清 pNF-H、Prdx6 水平对 LS 患者认知障碍的预测价值, 采用多因素 Logistic 回归分析 LS 患者认知障碍的影响因素。结果 变性组血清 pNF-H 水平高于无变性组($P<0.05$), 血清 Prdx6 水平低于无变性组($P<0.05$)。认知障碍组血清 pNF-H 水平高于认知正常组($P<0.05$), 血清 Prdx6 水平低于认知正常组($P<0.05$)。血清 pNF-H、Prdx6 及二者联合预测 LS 患者认知障碍的曲线下面积分别为 0.751、0.824、0.924。认知障碍组饮酒史比例、高血压史比例、年龄、总胆固醇、同型半胱氨酸(Hcy)水平均高于认知正常组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、Hcy、pNF-H、Prdx6 均是 LS 患者认知障碍的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 pNF-H、Prdx6 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性、认知障碍有关, 脑白质变性/认知障碍者血清 pNF-H 水平升高、Prdx6 水平降低, 二者有望作为评估腔隙性脑梗死患者认知障碍的潜在标志物。

关键词:腔隙性脑梗死; 磷酸化神经丝重链; 过氧化物还原蛋白 6; 脑白质变性; 认知障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.027

中图法分类号:R446.1; R473.32

文章编号:1673-4130(2024)17-2169-05

文献标志码:A

腔隙性脑梗死(LS)是临床上最常见的一种脑卒

中, 是由于脑部小动脉病变后闭塞, 大脑供血供氧不

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MZ08082)。

[△] 通信作者, E-mail: 13848816358@163.com。

足发生缺血性坏死,导致的一系列神经功能缺损综合征^[1]。随着人口的老齡化加剧及经济水平上升,人们饮食结构产生改变,导致脑卒中发病率逐年递增,有报道显示,我国脑卒中的防控现状依旧十分严峻,脑卒中发病率高达 246.8/10 万^[2]。该病在发病初期缺乏特异性的临床症状,患者主要表现为头晕、头痛、无力及肢体麻木,如果未能及时发现和治疗,可能会使患者神经功能缺损,出现不同程度的认知障碍,且患者脑白质的完整性也会对的认知功能造成影响^[3-4]。出现认知障碍的患者最终可出现多区域缺血灶而痴呆甚至死亡,因此搜寻具有早期预测价值的生物标志物,对认知障碍的早期预防和治疗有重要意义。磷酸化神经丝重链(pNF-H)是属于高分子量神经丝蛋白 H 的磷酸化亚型,可反映神经元的损伤程度,同时也可反映神经元再生的蛋白^[5]。有研究显示,术前 pNF-H 表达增加是老年手术患者发生术后认知功能障碍独立危险因素^[6]。过氧化物还原蛋白 6(Prdx6)是属于过氧化物酶家族中的一员,有 Prdx 双重活性和磷脂酶 A2^[7]。有研究显示,Prdx6 在肝癌组织中呈高表达,且与患者预后不良相关^[8]。目前 pNF-H、Prdx6 与 LS 患者的关系尚不清楚,基于此,本研究主要探讨血清 pNF-H、Prdx6 水平与 LS 患者脑白质变性、认知障碍的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月本院神经内科收治的 98 例腔隙性脑梗死患者作为研究对象,其中男 63 例,女 35 例;年龄 55~80 岁,平均年龄(63.45±7.82)岁;文化程度:文盲 9 例,小学 25 例,初中高中 49 例,大学及以上 15 例。纳入标准:(1)符合《中国无症状脑梗死诊治共识》^[9]中腔隙性脑梗死的诊断标准;(2)初次确诊,均在 48 h 内入院治疗;(3)年龄≥18 岁;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)合并脑瘫等神经系统疾病或血液疾病者;(2)既往有脑部外伤或手术史者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)认知异常不能配合研究者;(5)有严重肝肾功能障碍者;(6)有下肢静脉血栓者。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者及家属已知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集入选患者一般资料,包括年龄、性别、文化水平、吸烟及饮酒史、体重指数(BMI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、同型半胱氨酸(Hcy)、高血压史及糖尿病史。

1.2.2 血清 pNF-H、Prdx6 水平检测 在空腹状态下(禁食大于 8 h)采集受试者外周静脉血 3~5 mL,以 2 000 r/min 离心 10 min,留取上层清液,保存于

-80 ℃冰箱待检。检测前将 pNF-H/Prdx6 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)从 4 ℃冷藏环境中取出,在室温条件下静置 15 min 之后再使用,采用酶联免疫吸附试验检测血清 pNF-H、Prdx6 水平,检测流程参考试剂盒使用说明书。

1.2.3 脑白质变性^[10] 由 3 名神经内科医师采用 Fazekas 评分法对入选的 98 例患者进行严重程度分级,3 名医师对患者病史均不了解。分级标准:(1)脑室旁脑白质显示无病变为 0 分;侧脑室角出现戴帽或铅笔线样信号或脑室周围晕圈较薄为 1 分;病变呈光滑的晕圈为 2 分;病变为大的融合病灶,粗糙较厚且不规则为 3 分。(2)深部脑白质显示无病变为 0 分;出现斑点或小片状病灶为 1 分;有大片斑片病灶且开始融合为 2 分;病灶大片融合,累及大部分白质为 3 分。脑室旁脑白质评分与深部脑白质评分之和最终得分。以总评分 0 分为无脑白质变性,总评分>0 分为脑白质有变性将 98 例患者分为无脑白质变性组(无变性组,46 例)和脑白质变性组(变性组,52 例)。

1.2.4 认知障碍^[11] 由神经内科医师采用蒙特利尔认知功能评估表(MoCA)对 98 例患者认知情况进行评分,量表包括抽象思维、语言表达、记忆力、定向力及执行力等维度,将各个维度评分相加,即为最终得分,总分 30 分。以最终得分≥26 分为无认知障碍,最终得分<26 分为有认知障碍。将 98 例患者分为认知正常组(74 例)和认知障碍组(24 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较行 *t* 检验;计数资料以例数或百分率描述,组间比较行 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析 pNF-H 和 Prdx6 对患者认知障碍的预测效能;采用多因素 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)探讨 LS 患者认知障碍的影响因素。双侧检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有、无脑白质变性 LS 患者 pNF-H、Prdx6 比较 变性组血清 pNF-H 水平高于无变性组,血清 Prdx6 水平低于无变性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 有、无脑白质变性 LS 患者血清 pNF-H、Prdx6 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	pNF-H(ng/mL)	Prdx6(pg/mL)
变性组	52	0.52±0.09	50.17±9.59
无变性组	46	0.19±0.03	69.02±10.94
<i>t</i>		23.718	6.540
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 有、无认知障碍 LS 患者 pNF-H、Prdx6 比较 认知障碍组血清 pNF-H 水平高于认知正常组, 认知障碍组血清 Prdx6 水平低于认知正常组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 pNF-H、Prdx6 对 LS 患者认知障碍的预测价值 血清 pNF-H、Prdx6 水平预测 LS 患者认知障碍的 AUC 分别为 0.751、0.824, 二者联合预测的 AUC 为 0.924。见表 3。

表 3 血清 pNF-H、Prdx6 对 LS 患者认知障碍的预测价值					
指标	AUC	95%CI	cut-off 值	特异度(%)	灵敏度(%)
pNF-H	0.751	0.706~0.801	0.35 ng/mL	52.93	91.06
Prdx6	0.824	0.793~0.874	50.73 pg/mL	63.07	91.06
pNF-H+Prdx6	0.924	0.867~0.962	—	87.52	88.29

注:—表示此项无数据。

2.4 LS 患者认知障碍的单因素分析 认知正常组与认知障碍组性别、体重指数、吸烟史、糖尿病史、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 认知障碍组年龄、饮酒史比例、高血压史比例及 TC、Hcy 水平均高于认知正常组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 LS 患者认知障碍的单因素分析 [n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
组别	认知正常组 ($n=74$)	认知障碍组 ($n=24$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	48/26	15/9	0.044	0.834
年龄(岁)	59.42±4.27	65.62±5.04	6.580	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.01±4.03	24.28±4.12	1.543	0.126
吸烟史	16(21.67)	9(37.50)	2.404	0.121
饮酒史	13(17.57)	11(45.83)	7.830	0.005
高血压史	32(43.24)	18(75.00)	7.314	0.007
糖尿病史	21(28.38)	8(33.33)	0.214	0.644
TC(mmol/L)	4.37±0.65	4.71±0.87	2.198	0.030
TG(mmol/L)	1.46±0.52	1.53±0.48	0.692	0.491
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.16	1.07±0.12	1.745	0.084
LDL-C(mmol/L)	3.28±1.09	3.61±1.13	1.472	0.144
AST(U/L)	30.34±8.38	28.75±8.76	0.918	0.361
ALT(U/L)	28.20±6.05	26.71±5.82	1.242	0.217
Hcy(mol/L)	19.20±3.35	24.71±3.62	7.825	<0.001

2.5 LS 患者认知障碍的多因素 Logistic 回归分析 将 LS 患者有无认知障碍作为因变量(无=0、有=1), 将单因素分析差异有统计学意义的指标和 pNF-H、Prdx6 水平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、Hcy、pNF-H、Prdx6 均是 LS 患者认知障碍的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 2 有、无认知障碍 LS 患者 pNF-H、Prdx6 比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	pNF-H(ng/mL)	Prdx6(pg/mL)
认知障碍组	24	0.78±0.15	41.62±7.36
认知正常组	74	0.23±0.06	64.66±9.49
t		26.587	8.022
P		<0.001	<0.001

表 5 LS 患者认知障碍的多因素 Logistic 回归分析					
变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.726	0.190	14.600	<0.001	2.067(1.424~2.999)
Hcy	0.834	0.206	16.391	<0.001	2.303(1.538~3.448)
pNF-H	1.119	0.254	19.409	<0.001	3.062(1.861~5.037)
Prdx6	0.968	0.227	18.184	<0.001	2.663(1.687~4.108)

注:赋值:年龄<60 岁=0, ≥60 岁=1; Hcy<21.96 mol/L=0, ≥21.96 mol/L=1; pNF-H<0.35 ng/mL=0, ≥0.35 ng/mL=1; Prdx6≥50.73 pg/mL=0, <50.73 pg/mL=1。

3 讨 论

腔隙性脑梗死是大脑皮层下区域中最常见的脑卒中类型, 通常发病受高龄等因素影响, 大脑大血管的小分支动脉血管壁发生病变, 脑白质变性属小分支血管病变中的一种类型, 病变血管联系的大脑组织会缺血缺氧而坏死, 最终形成一个小空腔^[12]。LS 患者发病初期认知功能下降的临床表现较轻, 会被患者身体不适给掩盖, 后期出现不可逆的痴呆或死亡, 需要有效的生物学指标来预测 LS 患者早期发生脑白质变性 & 认知障碍发生率, 尽早对患者进行诊断和治疗^[13]。

pNF-H 是 NF-H 的一种磷酸化亚型, 属于轴突的主要结构蛋白, pNF-H 水平升高与中枢神经系统损伤之间关系密切, 且对神经元的正常形态起着重要作用^[14]。有相关研究发现, pNF-H 是脊髓性肌萎缩症婴儿疾病活动和治疗反应的一个重要标志物^[15]。本研究发现, 变性组血清 pNF-H 明显高于无变性组, 认知障碍组血清 pNF-H 高于认知正常组($P<0.05$)。这提示血清 pNF-H 水平与 LS 患者发生脑白质变性、认知障碍有密切关联。进一步分析其原因, 神经轴索的主要骨架蛋白是神经丝蛋白, 它存在于大部分成熟神经元中, 是神经元中一种重要的蛋白, 也

是轴突生长的必要因子,对维持神经元的正常形态有重要作用,神经丝蛋白由 NF-M、NF-L 和 NF-H 组成,而 NF-H 一般不表达于正常神经元中,而当神经元有损伤及再生时,NF-H 释放到脑脊液(CSF)中,随后进入血液,使其血清水平上升,表明 NF-H 水平可反映神经损伤程度及再生情况,而 pNF-H 是它的一种磷酸化亚型,参与 LS 患者的脑白质变性、认知障碍,且随着 pNF-H 表达上调,患者损伤神经因子增加,发生脑白质变性、认知障碍的可能性增加^[16-17]。

Prdx6 是一种新型的抗氧化酶,参与细胞氧化还原的过程,可调节氧化应激水平,同时也可调节炎症因子水平,Prdx6 结构独特,其通过抗氧化功能可发挥神经保护作用^[18]。有研究发现,Prdx6 在特发性免疫性血小板减少症中呈低表达,且能够有效预测特发性免疫性血小板减少症患儿是否发生预后不良^[19]。本研究结果显示,变性组血清 Prdx6 水平低于无变性组($P<0.05$),认知障碍组血清 Prdx6 低于认知正常组($P<0.05$)。提示血清 Prdx6 水平与 LS 患者发生脑白质变性、认知障碍有密切关联。进一步分析其原因,Prdx6 是存在于多种原核和真核生物细胞中的一种抗氧化蛋白,它独立于任何辅基因子,用过氧化硫醇残基可以对过氧化氢进行还原,在维持细胞正常功能及修复细胞膜氧化方面有积极作用,在 Prdx6 在细胞生长过程中有保护作用^[20],而随着血清 Prdx6 水平持续升高,脑组织中保护因子增加,可以降低 LS 患者的脑白质变性、认知障碍的发生率。本研究中,ROC 曲线结果显示,血清 pNF-H、Prdx6 联合预测 LS 患者认知障碍的 AUC 为 0.924,表明二者联合在预测 LS 患者认知障碍方面具有较高的临床价值;多因素回归分析显示,年龄、CIMT、Hcy、pNF-H、Prdx6 均是 LS 患者发生认知障碍的危险因素($P<0.05$)。因此,临床上应对 LS 患者以上指标高度重视,做到早发现、早治疗,进而减少认知障碍发生所导致更严重的不良后果。

综上所述,血清 pNF-H、Prdx6 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性、认知障碍有关,脑白质变性和认知障碍越严重血清 pNF-H 水平越高、Prdx6 水平越低,可作为评估腔隙性脑梗死患者认知障碍的潜在标志物。但本研究尚存在不足,因纳入病例来源于同一医院,后续有待进一步扩大样本量开展多中心研究,对本研究结果进行验证。

参考文献

[1] MAKSIMOVA M Y, GULEVSKAYA T S. Lacunar stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(8):13-27.
[2] LI J, WEN M, ZHANG Z, et al. The R219K polymor-

phism of the ATP binding cassette subfamily a member 1 gene and susceptibility to ischemic stroke in Chinese Population[J]. Open Med (Wars), 2020, 15(1):274-282.
[3] MARKUS H S, DE LEEUW F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1):4-14.
[4] DAS A S, REGENHARDT R W, FESKE S K, et al. Treatment approaches to lacunar stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(8):2055-2078.
[5] KARELIOGLU E, CIKRIKLAR H I, DURAK V A, et al. Serum pNF-H levels in the first six hours after experimental mild traumatic brain injury in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(19):6928-6934.
[6] ZHANG H, ZHENG J, WANG R, et al. Serum phosphorylated neurofilament heavy subunit-H, a potential predictive biomarker for postoperative cognitive dysfunction in elderly subjects undergoing hip joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2019, 34(8):1602-1605.
[7] LÓPEZ-GRUESO M J, LAGAL D J, GARCÍA-JIMÉNEZ Á F, et al. Knockout of PRDX6 induces mitochondrial dysfunction and cell cycle arrest at G₂/M in HepG2 hepatocarcinoma cells[J]. Redox Biol, 2020, 37:101737.
[8] YANG H, LI G, QIU G. Bioinformatics analysis using ATAC-seq and RNA-seq for the identification of 15 gene signatures associated with the prediction of prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 726551.
[9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国无症状脑梗死诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):692-698.
[10] ANDREASSEN S, LINDLAND E M S, SOLHEIM A M, et al. Cognitive function, fatigue and Fazekas score in patients with acute neuroborreliosis[J]. Ticks Tick Borne Dis, 2021, 12(3):101678.
[11] 张素娥, 何金花, 李娜, 等. 血清 Obestatin、nesfatin-1 水平与脑卒中合并糖尿病患者认知功能的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8):957-960.
[12] YAMADA S M, TOMITA Y, TAKAYA Y. Lacunar infarction caused by chronic subdural hematoma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2020, 60(8):397-401.
[13] GIORGIO A, DI DONATO I, DE LEUCIO A, et al. Relevance of brain lesion location for cognition in vascular mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22:101789.
[14] LI Y P, YAN Z Q, HAN L P, et al. The association between phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) and small fiber neuropathy (SFN) in patients with impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(1):71-81.
[15] DARRAS B T, CRAWFORD T O, FINKEL R S, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscu-

- lar atrophy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(5):932-944.
- [16] ZMIRA O, HALPERN A I, DRORI T. Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: markers and generators[J]. J Neuroimmunol, 2020, 344:577248.
- [17] HECKLER I, VENKATARAMAN I. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurophysiol, 2022, 127(3):737-745.
- [18] LIAO J, ZHANG Y, CHEN X, et al. The roles of peroxiredoxin 6 in brain diseases[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(9):4348-4364.
- [19] 岐锦, 王静, 姚秀坤. 特发性免疫性血小板减少症患者血清中 ITGB3 和 PRDX6 水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(24):2949-2953.
- [20] SHARAPOV M G, NOVOSELOV V I, GUDKOV S V. Radioprotective role of peroxiredoxin 6[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(1):15.
- (收稿日期:2023-12-26 修回日期:2024-05-01)
- 短篇论著 •

卵巢癌患者血清 CK18、HOXB7 水平与化疗效果及预后的关系研究

秦明丽, 詹平, 王霞

西南医科大学附属医院妇科, 四川泸州 646000

摘要:目的 探讨卵巢癌患者血清细胞角蛋白 18(CK18)、同源盒蛋白 B7(HOXB7)水平与化疗效果和预后的关系。方法 选择 2018 年 6 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日该院收治的 148 例卵巢癌化疗患者作为卵巢癌组, 招募同期在该院体检的 140 例健康女性作为对照组。根据化疗效果将卵巢癌患者分为化疗有效组(76 例)和化疗无效组(72 例), 采用酶联免疫吸附试验测定血清 CK18、HOXB7 水平; 对卵巢癌患者随访 3 年, 根据预后差异分为存活组(110 例)和死亡组(38 例)。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CK18、HOXB7 水平对预后的预测价值, 多因素 COX 回归分析影响患者死亡的因素。结果 与对照组比较, 卵巢癌组血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与化疗有效组比较, 化疗无效组血清 CK18 水平降低, HOXB7 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组年龄、国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化患者比例及 HOXB7 水平高于存活组, CK18 水平低于存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 血清 CK18、HOXB7 及二者联合预测卵巢癌患者 3 年发生死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.875、0.861、0.937; 多因素 COX 回归分析提示, CK18 水平降低是卵巢癌患者 3 年死亡的保护因素, HOXB7 水平升高是独立危险因素($P < 0.05$)。结论 卵巢癌患者血清 CK18 水平降低、HOXB7 水平升高, 二者与化疗效果及患者预后密切相关, 可能成为卵巢癌患者预后评估的分子标志物。

关键词: 卵巢癌; 细胞角蛋白 18; 同源盒 B7; 化疗效果; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.028

文章编号:1673-4130(2024)17-2173-04

中图法分类号:R446.1; R737.31

文献标志码:A

据报道, 全球每年约有 14 万名女性死于卵巢癌, 卵巢癌是目前全球妇科癌症相关死亡的第五大原因, 一旦确诊, 治疗选择往往很有限^[1-2]。目前, 卵巢癌的前期治疗很大程度上依赖无残留病变的减容手术和以铂类药物为基础的化疗, 且大多数卵巢癌患者在标准护理治疗后会复发, 且由于耐药性和癌细胞的高侵袭性, 对生存率的提高及治疗效果并不令人满意, 寻找有效的生物标记物对靶向预测卵巢癌的治疗效果和预后十分重要^[3]。细胞角蛋白(CK)属于细胞中间丝蛋白, 已发现 CK 具有 54 种基因型, 不同基因型的 CK 在人体不同类型上皮细胞中表达, 并可用于肿瘤患者的预后评估, 其中 CK18 与上皮内瘤变的发展密切相关^[4]。同源盒 B(HOXB)簇成员参与卵巢癌的发生和进展, HOXB7 是其成员之一, 通过卵巢癌相关通

路靶基因分析发现, HOXB7 在正常卵巢和卵巢癌肿瘤样本中发生改变, 被确定为卵巢癌变异的目标基因^[5]。然而, CK18、HOXB7 与卵巢癌患者化疗效果及预后的关系尚需进一步研究。本研究将通过检测血清 CK18、HOXB7 水平, 分析二者与卵巢癌患者化疗效果及预后的关系, 为卵巢癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日本院收治的 148 例卵巢癌化疗患者作为卵巢癌组, 年龄 24~75 岁, 平均(57.92±12.50)岁。纳入标准: (1)年龄≥18 岁; (2)符合卵巢癌诊断标准^[6]; (3)病历资料完善, 均为首次化疗。排除标准: (1)合并严重的心、肝、脑、肾功能障碍; (2)自身免疫性疾病; (3)精神类疾病; (4)并发其他恶性肿瘤或发生远