

• 论 著 •

血清 SLC7A11、JAK2 水平与急性非静脉曲张性上消化道出血严重程度及预后的关系*

毛晓琴¹, 郑爱华¹, 何盛琴¹, 张珊²

重庆大学附属沙坪坝医院/重庆市沙坪坝区人民医院; 1. 重症医学科; 2. 检验科, 重庆 400000

摘要:目的 探讨血清溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)、Janus 激酶 2 (JAK2) 水平与急性非静脉曲张性上消化道出血 (ANVUGIB) 严重程度及预后的关系。方法 选取 2019 年 4 月至 2023 年 4 月于该院接受治疗的 108 例 ANVUGIB 患者作为研究对象, 根据 ANVUGIB 严重程度分为重度组 (31 例)、中度组 (44 例)、轻度组 (33 例)。根据患者预后分为预后不良组 (41 例) 和预后良好组 (67 例)。另选取同期在该院进行体检的健康志愿者 50 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SLC7A11、JAK2 水平, Spearman 相关分析血清 SLC7A11、JAK2 水平与 Framingham 风险 (FRS)、格拉斯哥-布拉奇福德出血 (GBS) 评分的相关性, 多因素 Logistic 回归分析 ANVUGIB 患者预后不良的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 SLC7A11、JAK2 对 ANVUGIB 患者预后不良的预测价值。结果 3 组不同严重程度的 ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平均低于对照组, 血清 JAK2 水平均高于对照组 (均 $P < 0.05$)。随着病情严重程度增加, 血清 SLC7A11 水平逐渐降低, 血清 JAK2 水平及 FRS、GBS 评分逐渐升高 (均 $P < 0.05$)。ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平与 FRS、GBS 评分均呈负相关, 血清 JAK2 水平与 FRS、GBS 评分均呈正相关 (均 $P < 0.05$)。预后不良组出血量 > 400 mL 的患者占比、红细胞分布宽度、FRS 评分、GBS 评分、JAK2 水平均高于预后良好组, 血红蛋白、SLC7A11 水平低于预后良好组 ($P < 0.05$)。出血量 > 400 mL、JAK2 水平升高是 ANVUGIB 患者预后不良的危险因素, SLC7A11 水平升高是保护因素 (均 $P < 0.05$)。血清 SLC7A11、JAK2 联合预测 ANVUGIB 患者预后不良的曲线下面积优于各指标单独预测 ($Z_{二者联合-SLC7A11} = 3.086$ 、 $Z_{二者联合-JAK2} = 2.330$, $P = 0.020, 0.030$)。结论 ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平降低、JAK2 水平升高, 可有效评估患者病情严重程度及预后, 二者联合预测患者预后具有更高效能。

关键词: 溶质载体家族 7 成员 11; Janus 激酶 2; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.006

中图法分类号: R573.2

文章编号: 1673-4130(2024)20-2461-06

文献标志码: A

Association of serum SLC7A11 and JAK2 levels with the severity and prognosis of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding*

MAO Xiaojin¹, ZHENG Aihua¹, HE Shengqin¹, ZHANG Shan²

1. Department of Critical Care Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory, Shapingba Hospital Affiliated to Chongqing University/Shapingba District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) and Janus kinase 2 (JAK2) levels and the severity and prognosis of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB). **Methods** A total of 108 patients with ANVUGIB who were treated in the hospital from April 2019 to April 2023 were selected and divided into severe group (31 cases), moderate group (44 cases) and mild group (33 cases) according to the severity of ANVUGIB. The patients were divided into poor prognosis group (41 cases) and good prognosis group (67 cases) according to their prognosis. Another 50 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Serum SLC7A11 and JAK2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum SLC7A11 and JAK2 levels and Framingham risk score (FRS) and Glasweg-Blatchford bleeding score (GBS). Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with ANVUGIB.

* 基金项目: 重庆市科卫教联合医学科研项目 (2020FYXX224)。

作者简介: 毛晓琴, 女, 主治医师, 主要从事重症医学相关研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241017.1500.002.html> (2024-10-21)

Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum SLC7A11 and JAK2 for poor prognosis in patients with ANVUGIB. **Results** The serum SLC7A11 level was significantly lower and the serum JAK2 level was significantly higher in the three groups of ANVUGIB patients than in the control group (all $P<0.05$). As the severity of the disease increased, the serum SLC7A11 level gradually decreased, and the serum JAK2 level, FRS and GBS scores gradually increased (all $P<0.05$). In ANVUGIB patients, serum SLC7A11 level was negatively correlated with FRS and GBS scores, and serum JAK2 level was positively correlated with FRS and GBS scores (all $P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher proportion of patients with bleeding volume >400 mL, red blood cell distribution width, FRS score, GBS score, and JAK2 level, and significantly lower levels of hemoglobin and SLC7A11 ($P<0.05$). Bleeding volume >400 mL and elevated JAK2 level were risk factors for poor prognosis in ANVUGIB patients, while elevated SLC7A11 level was a protective factor (all $P<0.05$). The area under the curve of combined SLC7A11 and JAK2 in predicting poor prognosis of ANVUGIB patients was better than that of each index alone ($Z_{\text{combination-SLC7A11}}=3.086, Z_{\text{combination-JAK2}}=2.330, P=0.020, 0.030$). **Conclusion** The decrease of SLC7A11 level and increase of JAK2 level in patients with ANVUGIB can effectively evaluate the severity and prognosis of patients, and the combination of the two can predict the prognosis of patients with ANVUGIB.

Key words: solute carrier family 7 member 11; Janus kinase 2; acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; prognosis

急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)是指屈曲韧带以上消化道非静脉曲张性病变引起的出血,包括胰腺和胆道出血及胃空肠吻合术后吻合口附近疾病引起的出血,年发病率约为 1/1 000,病死率在 6%~10%^[1]。ANVUGIB 是消化系统常见的急危重症,其起病急、进展快、病情危重、病死率高^[2]。因此,ANVUGIB 的诊治仍是国内外临床研究的热点。溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)属于溶质载体第 7 家族的第 11 个成员,是胱氨酸/谷氨酸转运体的重要组成成分,具有抑制铁死亡的作用^[3]。有研究指出,铁死亡与炎症反应有关^[4],而炎症反应可加重小血管的损伤^[5]。Janus 激酶 2(JAK2)是 JAKs 家族重要成员之一,广泛存在于胞质中^[6]。JAK2 可通过与转录激活因子(STAT)家族成员组成信号通路,直接或间接参与生命活动过程,与炎症反应的发生密切相关^[7]。目前,对于 SLC7A11 和 JAK2 在 ANVUGIB 患者中的作用还未可知,因此,本研究针对血清 SLC7A11 和 JAK2 在 ANVUGIB 患者体内表达情况,探讨二者与疾病严重程度及预后的关系,为早期预测及后续治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2023 年 4 月于本院接受治疗的 108 例 ANVUGIB 患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者符合 ANVUGIB 相关诊断标准^[8];(2)出血时间为 24 h 内;(3)经内镜检查排除胃底食管静脉曲张性出血。排除标准:(1)伴有下消化道或其他部位出血;(2)全身系统性疾病引起的出血;(3)合并结缔组织疾病;(4)口服止痛药物导致的出血;(5)伴有严重肝肾功能不全;(6)凝血功能异常。根据 ANVUGIB 严重程度进行分级,轻度:失血量 $<$

500 mL,血红蛋白(Hb)正常,休克指数 <0.5 ,有轻微头晕症状;中度:失血量在 500~1 000 mL、Hb 在 70~100 g、休克指数在 0.5~1.0 且伴有尿少、口渴甚至昏厥;重度:失血量 $>1 000$ mL、Hb <70 g、休克指数 >1.0 且伴有意识障碍、四肢湿冷^[9]。将 108 例 ANVUGIB 患者分为重度组(31 例)、中度组(44 例)、轻度组(33 例)。重度组男 21 例、女 10 例,年龄 41~75 岁,平均(53.11 $\pm$ 10.37)岁;中度组男 28 例、女 16 例,年龄 38~76 岁,平均(52.69 $\pm$ 10.29)岁;轻度组男 21 例、女 12 例,年龄 35~74 岁,平均(52.64 $\pm$ 10.39)岁。另取同期在本院进行体检且一般资料与研究对象匹配的健康志愿者 50 例为对照组。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、出血部位、出血量、血常规等。分别以 Framingham 风险(FRS)评分^[10]、格拉斯哥-布拉奇福德出血(GBS)评分^[11]评估患者病情。FRS 评分项目:年龄、内镜诊断、伴发病、内镜下出血征象、休克,分值在 0~11 分,分值越高,病情越严重。GBS 评分项目:Hb、收缩压、血尿素氮与其他表现(黑便、心力衰竭、晕厥、肝脏疾病及脉搏),分值在 1~23 分,分值越高,病情越严重。

1.2.2 实验室指标检查及血清 SLC7A11、JAK2 水平检测 所有研究对象术前清晨空腹采集静脉血共 10 mL,其中 5 mL 血液置于抗凝管中,采用全自动血液分析仪(上海寰熙医疗器械有限公司,型号:迈瑞 BC-5180)测定 Hb、血小板计数、红细胞分布宽度(RDW)。另外 5 mL 血液经离心后,收集上清液即为血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 SLC7A11、JAK2 水平。严格按照人 SLC7A11、JAK2

ELISA 试剂盒(天津科维诺生物科技有限公司,货号:KWN19326、KWN14414)说明书配制一系列浓度的标准品溶液,绘制 SLC7A11、JAK2 的标准回归曲线。吸取 50 μ L 血清样品加入 96 孔板中,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,洗涤后加入 50 μ L 酶标抗体,37 $^{\circ}$ C 继续孵育 1 h,洗涤后加入 50 μ L 显色液,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min 进行显色,最后加入 50 μ L 的 2 mol/L 硫酸终止反应,用酶标仪测定其在 450 nm 处的吸光度值,计算血清 SLC7A11、JAK2 水平。

1.2.3 随访 对患者住院 21 d 内的预后情况进行随访,ANVUGIB 患者经过治疗后出现再出血、严重并发症或因出血导致的死亡被视为预后不良,无以上现象者为预后良好。根据患者预后情况分为预后不良组(41 例)和预后良好组(67 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;采用

Spearman 相关分析血清 SLC7A11、JAK2 水平与 FRS、GBS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ANVUGIB 患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SLC7A11、JAK2 对 ANVUGIB 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组血清 SLC7A11、JAK2 水平及 FRS、GBS 评分比较 3 组不同严重程度 ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平均低于对照组,血清 JAK2 水平均高于对照组(均 $P < 0.05$)。随着病情严重程度增加,血清 SLC7A11 水平逐渐降低,血清 JAK2 水平及 FRS、GBS 评分逐渐升高(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 ANVUGIB 患者血清 SLC7A11、JAK2 水平与 FRS、GBS 评分的相关性 ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平与 FRS、GBS 评分均呈负相关,血清 JAK2 水平与 FRS、GBS 评分均呈正相关(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 4 组血清 SLC7A11、JAK2 水平及 FRS、GBS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SLC7A11(ng/mL)	JAK2(pg/L)	FRS 评分(分)	GBS 评分(分)
重度组	31	114.02 $\pm$ 28.76 ^{abc}	36.23 $\pm$ 9.25 ^{abc}	11.67 $\pm$ 2.72 ^{bc}	6.72 $\pm$ 1.35 ^{bc}
中度组	44	152.34 $\pm$ 38.61 ^{ab}	25.42 $\pm$ 6.54 ^{ab}	5.34 $\pm$ 1.37 ^b	3.64 $\pm$ 0.91 ^b
轻度组	33	219.24 $\pm$ 79.65 ^a	17.22 $\pm$ 4.16 ^a	2.91 $\pm$ 0.53	1.84 $\pm$ 0.47
对照组	50	421.36 $\pm$ 105.32	8.35 $\pm$ 2.01	—	—
<i>F</i>		158.512	163.927	221.073	209.750
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$;—为此项无数据。

表 2 血清 SLC7A11、JAK2 水平与 FRS、GBS 评分的相关性

指标	FRS 评分		GBS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SLC7A11	-0.457	<0.001	-0.468	<0.001
JAK2	0.503	<0.001	0.514	<0.001

2.3 预后不良组与预后良好组临床资料比较 预后不良组性别、年龄、出血部位等资料与预后良好组比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组出血量 > 400 mL 的患者占比、RDW、FRS 评分、GBS 评分均高于预后良好组(均 $P < 0.05$),Hb 水平低于预后良好组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 预后不良组与预后良好组血清 SLC7A11、JAK2 水平比较 预后不良组血清 SLC7A11 水平低于预后良好组,血清 JAK2 水平高于预后良好组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 3 预后不良组与预后良好组临床资料比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

临床资料	预后不良组($n=41$)	预后良好组($n=67$)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男/女)	26/15	44/23	0.057	0.812
年龄(岁)	53.35 $\pm$ 10.61	52.46 $\pm$ 10.42	0.428	0.670
体重指数(kg/m ²)	24.12 $\pm$ 2.13	23.98 $\pm$ 2.01	0.343	0.732
吸烟史(有/无)	21/20	27/40	1.229	0.268
饮酒史(有/无)	30/11	41/26	1.620	0.203
出血部位			0.406	0.816
胃	12(29.27)	16(23.88)		

续表 3 预后不良组与预后良好组临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

临床资料	预后不良组($n=41$)	预后良好组($n=67$)	χ^2/t	P
食管	16(39.02)	29(43.28)		
十二指肠	13(31.71)	22(32.84)		
出血量(mL)			9.016	0.011
<250	6(14.63)	11(16.42)		
250~400	10(24.39)	34(50.75)		
>400	25(60.98)	22(32.83)		
实验室指标				
Hb(g/L)	73.29±18.35	100.32±25.64	5.886	<0.001
RDW(%)	15.71±3.24	13.08±1.57	5.658	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	208.35±52.34	221.62±55.14	1.237	0.219
FRS 评分(分)	9.47±2.72	4.57±1.43	12.257	<0.001
GBS 评分(分)	6.87±1.32	2.20±0.59	25.189	<0.001

表 4 预后不良组与预后良好组血清 SLC7A11、JAK2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SLC7A11(ng/mL)	JAK2(pg/L)
预后不良组	41	117.68±29.10	32.02±8.14
预后良好组	67	188.77±47.26	22.35±5.31
t		8.670	7.476
P		<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ANVUGIB 患者预后不良的影响因素 以 ANVUGIB 患者预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),出血量(>400 mL=1,≤400 mL=0)、Hb(实测值)、RDW(实测值)、SLC7A11(实测值)、JAK2(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,出血量>400 mL、JAK2 水平升高是影响 ANVUGIB 患者预后不良的危险因素,SLC7A11 水平升高是保护因素(均 $P<0.05$),见表 5。

2.6 血清 SLC7A11、JAK2 对 ANVUGIB 患者预后不良的预测价值 以 ANVUGIB 患者预后情况为状

态变量(预后良好=0,预后不良=1),以血清 SLC7A11、JAK2(实测值)为检验变量,通过 ROC 曲线进行分析,结果显示血清 SLC7A11、JAK2 及二者联合预测 ANVUGIB 患者预后不良的 AUC 分别为 0.861、0.810、0.937,联合预测的灵敏度为 89.80%,特异度为 86.57%,二者联合优于血清 SLC7A11、JAK2 各自单独预测($Z_{\text{二者联合-SLC7A11}}=3.086$ 、 $Z_{\text{二者联合-JAK2}}=2.330$, $P=0.020$ 、 0.030)。见表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 ANVUGIB 患者预后不良的影响因素

影响因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
出血量	0.545	0.165	10.896	0.001	1.724	1.248~2.382
Hb	-0.468	0.292	2.573	0.109	0.626	0.353~1.110
RDW	0.527	0.331	2.530	0.112	1.693	0.885~3.239
SLC7A11	-0.341	0.127	7.213	0.007	0.711	0.554~0.912
JAK2	0.439	0.168	6.825	0.009	1.551	1.116~2.156

表 6 血清 SLC7A11、JAK2 对 ANVUGIB 患者预后不良的预测价值

变量	AUC	最佳临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
SLC7A11	0.861	147.62 ng/mL	0.781~0.920	73.17	86.57	0.597
JAK2	0.810	26.34 pg/L	0.724~0.879	65.85	92.54	0.584
SLC7A11+JAK2	0.937	—	0.874~0.975	89.80	86.57	0.729

注:—为此项无数据。

3 讨 论

ANVUGIB 大部分是由消化道溃疡、病变及血管畸形等原因引起的出血,主要包括胃、食管、十二指肠^[12]。患者在短时间内出现严重失血或休克现象,严重危害患者生命安全^[13]。因此,精准地对病情进行评估,采用有效治疗方案,对控制病情进展、改善患者预后、降低病死率及并发症的发生具有重要意义。FRS 评分可用于评估 ANVUGIB 患者预后,预测再出血及死亡的风险^[14]。GBS 评分是 ANVUGIB 诊治常用的

评估工具,不需要内镜检查就能筛选出需要进一步输血、内镜下治疗的患者^[15]。与 FRS 评分相比,GBS 评分在预测患者病死率、输血率等方面更加精准。本研究发现,随着病情严重程度增加,FRS、GBS 评分呈逐渐升高趋势,说明 FRS、GBS 评分在预测 ANVUGIB 严重程度上具有重要意义。有研究指出,Hb 在评估 ANVUGIB 患者出血严重程度时具有一定价值^[9]。RDW 的变化与消化道出血有密切联系,ANVUGIB 患者 RDW 升高,预后不良患者高于预后良好患

者^[16]。本研究结果显示,预后不良组 Hb 水平低于预后良好组,RDW 高于预后良好组,这与以上报道保持一致。

铁死亡是一种新建立的细胞死亡形式,不同于传统的程序性死亡,如细胞凋亡、坏死和自噬^[17]。SLC7A11 是细胞铁死亡重要调节因子的关键组成部分,可抑制铁死亡的发生,参与血管内皮细胞再生及炎症反应^[3]。YE 等^[18]发现,在慢性肾病大鼠模型中高钙和高磷降低了血管平滑肌细胞(VSMC)中 SLC7A11 的表达和还原型谷胱甘肽的水平,SLC7A11/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 轴的抑制触发 VSMC 的铁死亡,促进血管钙化,为血管钙化提供了一种新的靶向策略。ZHAO 等^[19]研究表明,SLC7A11 通过保护视网膜色素上皮细胞免受铁死亡,在激光诱导脉络膜新生血管模型中发挥关键作用。以上均说明 SLC7A11 可能参与血管钙化及血管再生。铁死亡在炎症中发挥积极作用,不少铁死亡抑制剂可用于抗炎治疗,胃肠道黏膜损伤所导致的消化道出血与炎症因子异常高表达有关^[20-21]。因此,对于急性消化道出血患者来说,大部分都伴有不同程度的炎症反应,炎症反应可加重血管内皮损伤。窦婷等^[22]研究指出,SLC7A11 水平升高,导致 Fe^{2+} 水平降低,抑制铁死亡的发生,对放射性直肠炎起到一定治疗作用。本研究结果显示,3 组不同严重程度的 AN-VUGIB 患者血清 SLC7A11 水平均低于对照组,且随着病情严重程度增加,血清 SLC7A11 水平逐渐降低,提示血清 SLC7A11 水平可在一定程度上反映 AN-VUGIB 患者病情发展程度。结果还发现预后不良组血清 SLC7A11 水平低于预后良好组,提示血清 SLC7A11 水平与患者预后不良密切相关,在一定程度上可反映患者预后情况。猜测,SLC7A11 可能通过抑制铁死亡减弱炎症反应,对 ANVUGIB 及预后具有一定的改善作用。多因素 Logistic 回归分析显示,SLC7A11 水平升高是 ANVUGIB 患者预后的保护因素,临床上应密切关注 ANVUGIB 患者 SLC7A11 水平,血清 SLC7A11 水平降低可能提示患者病情有严重及进展的可能,也提示患者预后可能不佳,此时应及时调整治疗方案,对疾病控制及预后改善具有重要意义。

JAK2 可使下游基因信号转导及 STAT3 发生磷酸化反应,激活其转录活性,调节下游基因的表达,参与细胞凋亡及炎症反应的调控,因此 JAK2/STAT3 是调节细胞凋亡和炎症反应的重要信号通路^[23]。步楠等^[24]研究发现,抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的凋亡及炎症反应。研究表明,JAK2 的异常激活与髓系祖细胞的过度增殖、异常炎症细胞因子释放及高凝和血栓形成有关,JAK2 的突变易导致血浆凝固、血液黏稠度增加、血管内壁改变,从而引起骨髓增生性肿瘤患者血栓栓塞事件发

生率增加^[25]。DONG 等^[26]通过体内实验证实,JAK2 过表达可减轻 N6-甲基腺苷甲基转移酶缺失对氧化型低密度脂蛋白诱导的血管生成的抑制作用,抑制 JAK/STAT 途径可阻碍细胞增殖、迁移和血管生成。以上研究均说明 JAK2 与炎症反应及血管生成密切相关。本研究结果显示,3 组不同严重程度的 AN-VUGIB 患者血清 JAK2 水平均高于对照组,且随着病情严重程度增加,血清 JAK2 水平逐渐升高,提示血清 JAK2 水平可在一定程度上反映 ANVUGIB 患者病情发展程度,且预后不良组血清 JAK2 水平高于预后良好组,提示血清 JAK2 水平与患者预后有关。分析原因可能是机体发生 ANVUGIB 时,血管内壁发生变化,大量炎症因子被释放,导致 JAK2/STAT3 信号通路被激活,从而促使 JAK2 水平升高。多因素 Logistic 回归分析发现,JAK2 水平升高是 AN-VUGIB 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。临床上应密切关注 ANVUGIB 患者的 JAK2 水平,血清 JAK2 水平升高可能提示患者病情往严重程度发展,同时也预示患者预后可能不佳,此时临床医师应根据具体情况及时调整治疗方案及应对措施,改善患者预后。CHEN 等^[27]指出,激活 JAK2/STAT3 通路可抑制 SLC7A11 的表达,从而诱导铁死亡,阻断 JAK2/STAT3/SLC7A11 通路,可抑制肿瘤生长,从而减少肝癌细胞的增殖和侵袭。说明 SLC7A11 参与铁死亡过程可能是通过激活 JAK2/STAT3 通路实现的,但是关于二者参与 ANVUGIB 的互作机制还有待进一步研究。本研究将血清 SLC7A11、JAK2 进行联合预测患者预后情况,ROC 曲线分析发现血清 SLC7A11、JAK2 预测 ANVUGIB 患者预后不良的 AUC 分别为 0.861、0.810,最佳临界值为 147.62 ng/mL、26.34 pg/L,说明 SLC7A11、JAK2 对 ANVUGIB 患者预后不良均具有一定的预测价值,且二者联合预测时的效能高于单独预测。当血清 SLC7A11 水平 < 147.62 ng/mL,血清 JAK2 水平 > 26.34 pg/L 时,AN-VUGIB 患者发生预后不良的可能性较大。

综上所述,ANVUGIB 患者血清 SLC7A11 水平降低、JAK2 水平升高,可有效评估患者病情严重程度及预后,二者联合预测患者预后具有更高效能,对临床评估病情及预后具有一定的指导意义,值得推广。但本研究存在一些局限性,比如样本量较少,取样范围仅限于同一家医院,未将 SLC7A11、JAK2 与其他有效指标进行联合。后期将扩大样本量、取样范围,将 SLC7A11、JAK2 与其他有效指标进行联合预测,进一步充实该研究。

参考文献

- [1] TRIANTAFYLLOU K, GKOLFAKIS P, GRALNEK M, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding; European Society of Gastrointestinal

Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2021, 53(8):850-868.

[2] WANG Y, YE Z, GE L, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 368:l6744.

[3] 任宗涛, 马永良, 卫书飞, 等. 铁死亡相关蛋白 SLC7A11 及 GPX4 在肾细胞癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(2):323-326.

[4] SUN Y, CHEN P, ZHAI B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110108.

[5] 余颜, 龙须, 邓常清, 等. 中風 II 号方对急性脑梗死患者血管内皮损伤及炎症反应的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(6):653-657.

[6] SOPJANI M, MORINA R, UKA V, et al. JAK2-mediated intracellular signaling[J]. *Curr Mol Med*, 2021, 21(5):417-425.

[7] PERNER F, PERNER C, ERNST T, et al. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation[J]. *Cells*, 2019, 8(8):854.

[8] 《中华内科杂志》,《中华医学杂志》,《中华消化杂志》,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015 年, 南昌)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4):254-259.

[9] 温军祥, 王雪, 王敏, 等. 血清 S100 钙结合蛋白 12 与急性非静脉曲张性上消化道出血严重程度相关性[J]. *安徽医药*, 2020, 24(11):2225-2229.

[10] YANG L, SUN R, WEI N, et al. Systematic review and meta-analysis of risk scores in prediction for the clinical outcomes in patients with acute variceal bleeding[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):1806-1815.

[11] BENEDETO-STOJANOV D, BJELAKOVIĆ M, STOJANOV D, et al. Prediction of in-hospital mortality after acute upper gastrointestinal bleeding: cross-validation of several risk scoring systems[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(3):3000605221086442.

[12] GAO F, CHEN X, ZHANG J. Treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Chinese patients on antithrombotic therapy[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 3(2):9190367.

[13] ZHAO Q, CHI T. Biopsy in emergency gastroscopy does not increase the risk of rebleeding in patients with Forrest I acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding combined with suspected malignant gastric ulcer: a multicenter retrospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1):250.

[14] 奚黎婷, 朱锦舟, 虞晨燕, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测模型和新型评分系统的构建[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(11):1491-1497.

[15] 陶莉, 胡祥鹏, 宋莎莎, 等. Blatchford 和 Rockall 评分系统对急性非静脉曲张性上消化道出血预后评估的比较[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(17):2136-2139.

[16] 夏冬丽, 唐静, 杨雪澜, 等. 血清红细胞分布宽度值, 前列腺素 E2 和白细胞介素-6 水平与老年急性非静脉曲张性上消化道出血严重程度的相关性[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(5):994-998.

[17] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.

[18] YE Y, CHEN A, LI L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6):1259-1275.

[19] ZHAO X, GAO M, LIANG J, et al. SLC7A11 reduces laser-induced choroidal neovascularization by inhibiting RPE ferroptosis and VEGF production[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(4):639851.

[20] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6):e20210518.

[21] 常婷婷, 张丽. 乌司他丁对消化道出血的止血情况及血清炎症因子的影响[J]. *贵州医药*, 2023, 47(3):358-359.

[22] 窦婷, 杨静雯, 杨昊, 等. 冬虫夏草介导 SLC7A11/GPX4/ACSL4 轴抑制铁死亡抵抗放射性直肠炎研究[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9):1882-1888.

[23] ZHU H, JIAN Z, ZHONG Y, et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(3):714943.

[24] 步楠, 王烨, 王瑞, 等. 雷公藤多苷通过 JAK2/STAT3 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜细胞凋亡及炎症的实验研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(5):466-470.

[25] PERNER F, PERNER C, ERNST T, et al. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation[J]. *Cells*, 2019, 8(8):854.

[26] DONG G, YU J, SHAN G, et al. N6-methyladenosine methyltransferase METTL3 promotes angiogenesis and atherosclerosis by upregulating the JAK2/STAT3 pathway via m6A reader IGF2BP1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1):731810.

[27] CHEN L, SUN R, FANG K. Eriatin inhibits tumor growth by promoting ferroptosis and inhibiting invasion in hepatocellular carcinoma through the JAK2/STAT3/SLC7A11 pathway[J]. *Pathol Int*, 2024, 74(3):119-128.