

pathogenesis of myositis; a retrospective study[J]. Immunol Med, 2024, 47(1): 37-44.

(4): 520-522.

[17] 朴雪梅, 薛鸾, 吴香香, 等. 原发性干燥综合征患者血清 YKL-40 检测及其意义[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30

(收稿日期: 2024-09-25 修回日期: 2024-12-25)

• 短篇论著 •

血清 CXCL10、MMP-9 水平对重症肺炎患儿并发心力衰竭的临床诊断价值

李青华¹, 桂明珠², 尚云非³, 刘英丽^{1△}

1 上海交通大学医学院附属第九人民医院儿科, 上海 201900; 2 上海市宝山区罗店医院儿科, 上海 201908; 3. 上海市宝山区罗店医院神经内科, 上海 201908

摘要:目的 探讨血清 CXCL10、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对重症肺炎患儿合并心力衰竭的临床诊断价值。方法 选取上海交通大学医学院附属第九人民医院 2022 年 12 月至 2023 年 12 月收治的 95 例重症肺炎合并心力衰竭患儿作为研究组, 根据心功能分级分为 I~II 级 44 例、III~IV 级 51 例; 另外选取同期 95 例重症肺炎未合并心力衰竭患儿作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CXCL10、MMP-9 水平; 采用 Pearson 相关性分析血清 CXCL10、MMP-9 与心功能指标的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析重症肺炎合并心力衰竭的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL10、MMP-9 对重症肺炎合并心力衰竭的诊断价值。结果 研究组血清 CXCL10、MMP-9 水平显著高于对照组($P < 0.05$); 与心功能分级 I~II 级组比较, 心功能分级 III~IV 级组血清 CXCL10、MMP-9 水平显著升高($P < 0.05$); 研究组 LVEDD、IVSTD、LVPWT 显著高于对照组($P < 0.05$), LVEF 显著低于对照组($P < 0.05$); 根据 Pearson 相关性分析得知, 血清 CXCL10、MMP-9 与 LVEDD、IVSTD、LVPWT 呈正相关($P < 0.05$), 与 LVEF 呈负相关($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析得知, CXCL10、MMP-9、LVEDD、IVSTD、LVPWT 为影响重症肺炎合并心力衰竭的危险因素($P < 0.05$), LVEF 为影响重症肺炎合并心力衰竭的保护因素($P < 0.05$); 根据 ROC 曲线得知, 血清 CXCL10 诊断重症肺炎合并心力衰竭的曲线下面积(AUC)为 0.800, 血清 MMP-9 诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.820, 二者联合诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.869, 二者联合优于各自单独诊断($Z_{\text{联合 vs, CXCL10}} = 2.583, Z_{\text{联合 vs, MMP-9}} = 2.616, P < 0.05$)。结论 重症肺炎合并心力衰竭患儿血清 CXCL10、MMP-9 水平显著升高, 均是重症肺炎合并心力衰竭发生的影响因素, 二者联合对于重症肺炎合并心力衰竭具有较高的诊断价值。

关键词:重症肺炎; 心力衰竭; CXCL10; 基质金属蛋白酶-9; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.024

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2025)09-1144-05

文献标志码:A

重症肺炎是儿科常见的呼吸系统疾病之一, 其临床症状多样, 病情进展迅速, 严重时可导致心力衰竭等并发症, 对儿童的健康和生命安全构成重大威胁^[1]。心力衰竭是重症肺炎中较为严重的并发症, 及时准确的诊断对于制定治疗方案和改善预后具有重要意义^[2-3]。然而, 目前对于重症肺炎合并心力衰竭的早期诊断仍面临挑战。血清生物标志物的检测为临床诊断提供了新的思路。CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10) 作为 CXC 趋化因子亚家族的一员, 它在多种生物学过程中扮演着关键角色, 包括肿瘤的发展和转移、炎症反应、新血管的生成, 以及免疫细胞的迁移等^[4]。据研究, CXCL10 在肺炎支原体引起的肺炎炎症区域的表达水平有所升高, 其与白细胞表面的 CX-

CR3 受体相结合, 有助于促进炎症区域白细胞的集中和激活, 因此, CXCL10 也被视为肺炎支原体肺炎早期诊断的潜在血清学标志物^[5]。基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 是含锌的金属蛋白酶家族中的一员, 它具有降解细胞外基质蛋白的能力, 从而对呼吸系统的结构造成破坏, 在炎症反应导致的呼吸系统结构变化过程中, MMP-9 起着至关重要的作用^[6]。但关于血清中 CXCL10、MMP-9 水平诊断重症肺炎患儿并发心力衰竭方面的研究仍然较为罕见。因此, 本研究的目标是探索重症肺炎并发心力衰竭患儿血清中 CXCL10、MMP-9 的水平, 并评估其作为诊断标志物的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取上海交通大学医学院附属第九

人民医院(下称本院)2022 年 12 月至 2023 年 12 月收治的 95 例重症肺炎合并心力衰竭患儿作为研究组,其中男 49 例、女 46 例,年龄 2~7 岁,平均(5.14±1.28)岁,根据美国纽约心脏协会心功能分级标准^[7]将研究组患儿分为Ⅰ~Ⅱ级 44 例、Ⅲ~Ⅳ级 51 例。另选取 95 例重症肺炎未合并心力衰竭患儿作为对照组,其中男 44 例、女 51 例,3~8 岁,平均(5.66±1.32)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合重症肺炎^[8]以及心力衰竭^[9]的诊断标准;(2)患儿均为首次接受治疗;(3)临床资料完整;(4)患儿监护人知情并同意。排除标准:(1)其他脏器功能衰竭;(2)恶性肿瘤;(3)长期服用免疫、抗病毒药物;(4)先天性心脏病;(5)其他感染性疾病;(6)患有精神疾病不能配合。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CXCL10、MMP-9 水平的检测 采集患儿住院当日静脉血 5 mL,将血液样本放置于 4℃条件下,使用离心机以 3 000 r/min 进行离心操作,持续时间为 15 min,分离出血清之后转移到-80℃冷冻环境保存,以备后续检测。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有患儿血清 CXCL10、MMP-9 水平,严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作(武汉菲恩公司)。

1.2.2 心功能指标收集 收集两组患儿心功能指标,包括左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVSTD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,计量数据均经过 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析血清 CXCL10、MMP-9 水平与心功能指标的相关性;重症肺炎合并心力衰竭影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 CXCL10、MMP-9 对重症肺炎合并心力衰竭的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CXCL10、MMP-9 水平的比较 研究组 CXCL10、MMP-9 水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同心功能分级患儿血清 CXCL10、MMP-9 水平的比较 与心功能分级Ⅰ~Ⅱ级组比较,心功能分级Ⅲ~Ⅳ级组血清 CXCL10、MMP-9 水平显著升高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组心功能指标的比较 研究组 LVEDD、IVSTD、LVPWT 显著高于对照组($P<0.05$),LVEF

显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组血清 CXCL10、MMP-9 水平的比较
($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	CXCL10	MMP-9
对照组	95	1.66±0.53	115.84±15.43
研究组	95	2.74±0.74	292.56±31.45
<i>t</i>		11.565	49.169
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同心功能分级患儿血清 CXCL10、MMP-9 水平的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

心功能分级	<i>n</i>	CXCL10	MMP-9
Ⅰ~Ⅱ	44	2.49±0.47	275.31±22.64
Ⅲ~Ⅳ	51	2.96±0.38	307.44±29.45
<i>t</i>		5.388	5.888
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组心功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> =95)	研究组(<i>n</i> =95)	<i>t</i>	<i>P</i>
LVEDD(mm)	35.45±5.76	41.28±5.33	7.241	<0.001
IVSTD(mm)	7.45±1.89	8.96±2.21	5.061	<0.001
LVPWT(mm)	7.22±1.66	8.68±1.52	6.322	<0.001
LVEF(%)	54.28±5.62	39.12±6.28	17.533	<0.001

2.4 研究组血清 CXCL10、MMP-9 与心功能指标的相关性 根据 Pearson 相关性分析得知,血清 CXCL10、MMP-9 与 LVEDD、IVSTD、LVPWT 呈正相关($P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 CXCL10、MMP-9 与心功能指标的相关性

指标	CXCL10		MMP-9	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEDD	0.489	<0.001	0.523	<0.001
IVSTD	0.496	<0.001	0.515	<0.001
LVPWT	0.512	<0.001	0.544	<0.001
LVEF	-0.576	<0.001	-0.551	<0.001

2.5 重症肺炎合并心力衰竭影响因素分析 以重症肺炎是否合并心力衰竭为因变量(是=1,否=0),以 CXCL10、MMP-9、LVEDD、IVSTD、LVPWT、LVEF 为自变量(赋值均为实测值),采用多因素 Logistic 回归分析表明,CXCL10、MMP-9、LVEDD、IVSTD、LVPWT 为影响重症肺炎合并心力衰竭的危险因素($P<0.05$),LVEF 为影响重症肺炎合并心力衰竭的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响重症肺炎合并心力衰竭发生的因素

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CXCL10	1.510	0.564	7.166	0.007	4.526	1.498~13.671
MMP-9	1.634	0.653	6.261	0.012	5.124	1.425~18.427
LVEDD	1.601	0.448	12.764	<0.001	4.956	2.060~11.952
IVSTD	1.241	0.319	15.127	<0.001	3.458	1.850~6.462
LVPWT	1.150	0.338	11.581	0.001	3.159	1.629~6.127
LVEF	-0.722	0.216	11.159	<0.001	0.486	0.318~0.742

2.6 血清 CXCL10、MMP-9 对重症肺炎合并心力衰竭的诊断价值分析 根据 ROC 曲线分析表明,血清 CXCL10 诊断重症肺炎合并心力衰竭的曲线下面积 (AUC) 为 0.800,血清 MMP-9 诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.820,二者联合诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.869,二者联合优于各自单独诊断 ($Z_{\text{联合 vs. CXCL10}} = 2.583$ 、 $Z_{\text{联合 vs. MMP-9}} = 2.616$, $P < 0.05$)。见表 6。

表 6 血清 CXCL10、MMP-9 诊断重症肺炎合并心力衰竭的价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值 (ng/mL)
CXCL10	0.800	0.737~0.863	72.61	77.98	2.69
MMP-9	0.820	0.758~0.882	81.32	80.11	287.56
联合检测	0.869	0.817~0.920	93.42	74.18	—

注:—表示无数据。

3 讨论

在成长过程中,儿童的循环、免疫和呼吸等关键生理系统尚未完全成熟,当遇冷空气或感染病毒等不利因素时,可能会引发肺炎,这不仅影响身体健康,也对心理健康构成威胁^[10]。心力衰竭是小儿肺炎的一个常见并发症,表现为心脏功能下降,无法有效泵血以满足身体组织对氧气的需求,由于肺炎引起的炎症,儿童的肺部气体交换区域减少,这导致血液中氧气含量降低,二氧化碳含量上升,从而引发酸中毒,这种酸中毒会对心肌造成严重的损害,此外,心力衰竭的发病速度很快,病情进展迅速,且具有较高的致死风险^[11]。因此,探索与重症肺炎合并心力衰竭有关标志物对于临床诊断具有重要意义。

CXCL10 与炎症有关,根据 MOWAT 等^[12]的研究显示,炎症介质如干扰素 γ 可以通过激活 CGAS/STING 信号通路,促进单核细胞和淋巴细胞产生 CXCL10,其具有破坏细胞外基质的能力,进而影响新生儿的呼吸系统结构,这种破坏作用会导致基底膜胶原的积聚和巨噬细胞的增多,加剧了肺部的炎症状况,并可能推动疾病的发展^[13]。当 CXCL10 表达过

量时,能够与 Th1 细胞表面的 CXCR3 受体结合,从而激活淋巴细胞并促使其从脾脏和骨髓迁移出来,这一过程导致大量 Th1 型细胞因子,包括白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的释放,这些因子进一步促进了淋巴细胞和中性粒细胞的组织浸润,加剧了炎症反应,并对肺功能造成了损害^[14]。LEE 等^[15]的研究也发现,在治疗前 CXCL10 水平较高的重症肺炎支原体肺炎患儿中,抗菌药物和激素药物治疗的效果不佳,临床预后较差。CXCL10 引发的长期炎症过程与多种心脏相关疾病有关,这些疾病不仅限于传染性的,也包括非传染性的,如冠状动脉疾病、心肌炎、扩张型心肌病和心力衰竭等^[16]。在有心力衰竭症状的患者体内,血清中的 CXCL10 含量显著上升,特别是在心力衰竭的晚期阶段,CXCL10 的增加更为显著^[17]。

基质金属蛋白酶 (MMPs) 家族由多种负责降解基质的酶组成,它们在身体的炎症反应中扮演着关键角色^[18]。MMP-9 作为该家族的一个成员,在炎症环境或激素刺激下其表达水平会上升^[19]。MMP-9 能够分解肺泡的基质成分,同时促进炎症细胞的聚集,破坏上皮和内皮结构,这在慢性阻塞性肺疾病的病理过程中起到关键作用,进而导致气流受阻^[20]。在健康肺组织中,MMP-9 的表达通常保持在较低水平,但在病原体的刺激下,多种肺部实质细胞如支气管上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞能够合成 MMP-9,MMP-9 通过分解肺泡壁的细胞外基质成分,包括胶原纤维、弹性纤维和蛋白聚糖,从而提升了肺泡毛细血管的通透性,改变了肺泡的形态,并且增加了微血管的通透性,促进了肺部的炎症过程^[21]。MMP-9 还诱导炎症细胞如中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞向重症肺炎儿童的肺部炎症区域集中,并增强了它们的细胞毒性,导致炎症介质的过量释放,从而参与和加剧了炎症反应,引起器官损伤和炎症的扩散,这种反应可能进一步引发全身性炎症反应综合征和炎症级联反应,对重症肺炎儿童的病情和治疗结果产生不利影响^[22]。此外,MMP-9 作为一种具有特定专一性的活性蛋白水解酶,能够直接降解心肌细胞外基质中的蛋白质成分,还能通过促进趋化因子和细胞因子的活化,参与调节心室的重构过程,进而对心肌重塑发挥作用^[23-24]。

在本研究中,研究组 CXCL10、MMP-9 水平显著高于对照组,研究组 LVEDD、IVSTD、LVPWT 显著高于对照组,LVEF 显著低于对照组,且随着心功能分级的增加,CXCL10、MMP-9 水平也随之升高,与上述研究结果相似,说明 CXCL10、MMP-9 参与重症肺炎合并心力衰竭的发生与发展,且患者心功能异常。此外,本研究利用 Pearson 相关性分析发现,研究组患儿血清 CXCL10、MMP-9 水平与 LVEDD、IVSTD、

LVPWT 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,说明 CXCL10、MMP-9 与心功能指标相关。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 CXCL10、MMP-9 水平升高是重症肺炎合并心力衰竭的危险因素,说明可在临床检测其变化来评估重症肺炎合并心力衰竭发生风险。在诊断效能方面,本研究通过绘制 ROC 曲线分析了血清 CXCL10、MMP-9 对重症肺炎合并心力衰竭的诊断价值,结果显示,血清 CXCL10 诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.800,血清 MMP-9 诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.820,二者联合诊断重症肺炎合并心力衰竭的 AUC 为 0.869,二者联合优于各自单独诊断。因此,联合检测手段可以有效评估重症肺炎合并心力衰竭的诊断准确性,这有助于临床医生及时识别高风险儿童,并为他们制定适当的早期治疗计划。

综上所述,CXCL10、MMP-9 水平在重症肺炎合并心力衰竭患儿血清中均显著升高,两者的联合检测有助于提高诊断价值。但需注意,研究样本量较小,可能限制了结论的普适性和可信度。未来需要在更大的样本量中验证本研究的发现。

参考文献

- [1] AKKUS A, TORUN E G, YAZICI M U, et al. Severe mycoplasma encephalitis in a child: the corticosteroid treatment. schwere mycoplasma-enzephalitis bei einem kind: die kortikosteroid-behandlung [J]. Klin Padiatr, 2020, 232(4): 219-221.
- [2] 蒋红侠,王彦波,金宝,等.经鼻持续气道正压通气联合两种球蛋白对新生儿重症肺炎合并心力衰竭的疗效观察[J].河北医药,2019,41(9):67-70.
- [3] 杨姗姗,齐晓彦,杨卫仙,等.重症肺炎合并心力衰竭患儿病原学分析及降钙素原氨基末端脑钠肽前体及肌钙蛋白 I 的检测意义[J].中国妇幼保健,2022,37(12):2203-2205.
- [4] KARIN N, RAZON H. Chemokines beyond chemo-attraction: CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity[J]. Cytokine, 2018, 109(1): 24-28.
- [5] LI M, CHEN Y, LI H, et al. Serum CXCL10/IP-10 may be a potential biomarker for severe mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. BMC Infectious Diseases, 2021, 21(1): 909-1005.
- [6] SANDLER N, HO H, DRAXLER D F, et al. Characterisation of plasma mitochondrial DNA, MMP-9 and neutrophil elastase in patients undergoing coronary artery bypass grafting: effects of tranexamic acid and postoperative pneumonia[J]. Heart Lung Circ, 2022, 31(3): 439-446.
- [7] SHANG X, XIAO S, DONG N, et al. Assessing right ventricular function in pulmonary hypertension patients and the correlation with the New York Heart Association (NYHA) classification [J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90421-90429.
- [8] 刘瀚昱,马融.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)[J].中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [10] 徐颖.细节管理联合常规护理在小儿肺炎中的应用[J].中华现代护理杂志,2020,26(4):537-538.
- [11] 毕晓雪.快乐治疗环境创设与兴趣诱导护理在学龄前儿童肺炎雾化吸入中的效果观察[J].河北医药,2022,44(9):1438-1440.
- [12] MOWAT C, MOSLEY S R, NAMDAR A, et al. Anti-tumor immunity in mismatch repair-deficient colorectal cancers requires type I IFN-driven CCL5 and CXCL10 [J]. Exp Med, 2021, 218(9): 1478-1483.
- [13] SUZUKI R, KAMIO N, SUGIMOTO K, et al. Periodontopathic bacterium fusobacterium nucleatum affects matrix metalloproteinase-9 expression in human alveolar epithelial cells and mouse lung [J]. In Vivo, 2022, 36(2): 649-656.
- [14] KOPER O M, KAMINSKA J, SAWICKI K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration [J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(6): 849-856.
- [15] LEE Y C, CHANG C H, LEE W J, et al. Altered chemokine profile in Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 673-679.
- [16] ALTARA R, MALLAT Z, BOOZ G W, et al. The CXCL10/CXCR3 axis and cardiac inflammation: implications for immunotherapy to treat infectious and noninfectious diseases of the heart [J]. J Immunol Res, 2016, 23(1): 28-39.
- [17] ALTARA R, MANCA M, HESSEL M H, et al. CXCL10 is a circulating inflammatory marker in patients with advanced heart failure: a pilot study [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2016, 9(4): 302-314.
- [18] 王鸿伦,吕美玉,强丽霞,等.基质金属蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的相关研究进展[J].医学综述,2022,28(4):638-642.
- [19] VAFADARI B, SALAMIAN A, KACZMAREK L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy [J]. J Neurochem, 2016, 139(1): 91-114.
- [20] WELLS J M, PARKER M M, OSTER R A, et al. Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPD Gene [J]. JCI Insight, 2018, 3(22): 85-97.
- [21] 肖芃,马志明,张宏,等. MMP-9 在肺结核病变组织中的表达及其临床意义[J].广东医学,2010,31(3):44-47.
- [22] QIN L, LIU L, WU Y, et al. Mycoplasma pneumoniae downregulates RECK to promote matrix metalloproteinase-9 secretion by bronchial epithelial cells [J]. Viru-

lence, 2022, 13(1): 1270-1284.

[23] GLOGOWSKA-LIGUS, DABEK J, PIECHOTA M, et al. Can the expression of the metalloproteinase 9 gene and its inhibitor be considered as markers of heart failure? [J]. Minerva Cardiol Angiol, 2021, 69(2): 172-177.

[24] WU Y F, LIU Y, WANG L. The value of serum MMP-9, • 短篇论著 •

MIP-2 and CD64 index in the diagnosis of heart failure complicated with pulmonary infection and their relationship with cardiac function [J]. J Gerontol, 2022, 42(4): 781-784.

(收稿日期: 2024-09-15 修回日期: 2024-12-29)

非小细胞肺癌癌组织和癌旁组织中 NEK2、PHF5A 表达水平变化及其临床意义

李 青, 王若涵, 张 丽, 李红静, 燕 丽

东营市人民医院(山东省立医院集团东营医院)病理科, 山东东营 257091

摘 要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者癌组织和癌旁组织中有丝分裂相关激酶 2(NEK2)、PHD 锌指结构域蛋白 5A(PHF5A)表达水平的变化及其临床意义。方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月于该院住院的 80 例 NSCLC 患者的癌组织和癌旁组织, 免疫组化染色法检测 NEK2、PHF5A 的表达水平并进行半定量分析; 收集临床资料; 随访患者 3 年内的生存情况并分为生存组($n=32$)和死亡组($n=48$); 采用 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者发生死亡的因素; 采用 Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 组织 NEK2、PHF5A 表达水平与患者 3 年预后情况的关系。结果 与癌旁组织相比, NSCLC 癌组织中 NEK2、PHF5A 阳性率均升高($P<0.05$); NSCLC 癌组织 NEK2、PHF5A 的表达水平与性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度无关($P>0.05$); 有淋巴结转移和 TNM 分期 III 期+IV 期的 NSCLC 患者癌组织 NEK2、PHF5A 阳性表达患者比例显著高于无淋巴结转移和 TNM 分期 I 期+II 期患者($P<0.05$); NEK2 阴性表达患者 3 年生存率(9/12, 75.00%) 高于 NEK2 阳性表达患者(23/68, 33.82%, $\chi^2=5.849$, $P=0.016$); PHF5A 阴性表达患者 3 年生存率(18/19, 94.74%) 高于 PHF5A 阳性表达患者(14/61, 22.95%), 差异有统计学意义($\chi^2=23.819$, $P<0.001$); NSCLC 患者生存组和死亡组性别、肿瘤最大径、年龄、病理类型、组织学分化程度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 死亡组较生存组有淋巴结转移、TNM 分期 III 期+IV 期、NEK2、PHF5A 阳性表达患者的比例显著增加($P<0.05$); NEK2、PHF5A 都是 NSCLC 患者发生死亡的独立危险因素($P<0.05$)。结论 NEK2、PHF5A 在 NSCLC 癌组织中阳性表达均增加, 二者的表达水平与 NSCLC 患者预后有关。

关键词:非小细胞肺癌; 有丝分裂相关激酶 2; PHD 锌指结构域蛋白 5A; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.025 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2025)09-1148-05 **文献标志码:**A

肺癌是起源于气管支气管黏膜、腺体或肺泡上皮的恶性肿瘤, 也称支气管肺癌, 每年新发病例达 200 万, 死亡人数达 176 万, 也是全球癌症相关死亡的主要原因^[1]。肺癌包括小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 NSCLC 占 80%~85%, NSCLC 的早期临床病理表现为胸痛、气喘、发热、咳嗽等轻症, 患者确诊时通常已进展为晚期, 易错过最佳根治时机, 因此及早诊断是降低 NSCLC 病死率的有效方式^[2]。有丝分裂相关激酶 2(NEK2)是细胞周期调控蛋白激酶之一, 在有丝分裂过程中发挥重要作用, 肺腺癌组织中 NEK2 的表达水平显著高于癌旁组织, 沉默 NEK2 的表达水平可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路抑制 NSCLC 细胞的增殖, 促进细胞凋亡和周期阻滞^[3]。PHD 锌指结构域蛋白 5A(PHF5A)主要负责维持细胞的基本生物学功能, PHF5A 表达水平增加可以提高 NSCLC 细胞的增殖率和迁移率, 抑制

PHF5A 的表达则使细胞周期停滞在 G1 期/S 期, 可能的作用机制是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路^[4]。NEK2 与 PHF5A 在 NSCLC 中的临床价值仍未知, 基于此, 本研究探索二者在 NSCLC 癌组织和癌旁组织中的表达水平及与预后相关性, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月于本院住院的 80 例 NSCLC 患者的癌组织和癌旁组织, 其中男 46 例、女 34 例, 平均年龄(60.11 $\pm$ 9.35)岁。纳入标准: (1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)》中 NSCLC 诊断标准^[5], 经病理学诊断证实; (2)患者身体状况符合手术标准, 且配合完成本次研究; (3)病理标本保存完好, 已签署知情同意书。排除标准: (1)患有精神类疾病或认知障碍; (2)合并严重器官功能障碍疾病或其他恶性肿瘤; (3)伴免疫系