

• 短篇论著 •

基于流式细胞术分析嗜碱性粒细胞抗原标志物^{*}

吴莉芳, 饶 若, 高小玲[△]

海南医科大学附属海南医院/海南省人民医院临床医学中心, 海南海口 570311

摘 要: **目的** 研究分析人嗜碱性粒细胞抗原表型特征, 探索在多参数流式检测中, 对嗜碱性粒细胞进行准确设门分析的标志物。 **方法** 选取 2022 年 3 月至 2023 年 1 月该院的 20 例健康体检者及 26 例血液系统疾病患者为研究对象, 运用 15 种抗体对外周血进行多参数流式检测, 将嗜碱性粒细胞和成熟中性粒细胞的抗原表达进行比较分析。 **结果** 在多参数流式检测中, 运用 CD123-SSC 二维点状图设门可将 46 例标本的外周血嗜碱性粒细胞明显分群。运用 CD203c-SSC 二维点状图设门不能将 5 例健康体检者及 7 例血液系统疾病患者标本的外周血嗜碱性粒细胞明显分群。碱性粒细胞表达 CD203c、CD123、CD63、CD9、CD13、CD33、CD22, 不表达 CD34、CD117、CD4、CD11b、CD15、CD16、CD64。成熟中性粒细胞表达 CD63、CD13、CD33、CD11b、CD15、CD16、CD64, 不表达 CD34、CD117、CD203c、CD123、CD22。部分标本中性粒细胞表达 CD4 和 CD9。该研究还证实人嗜碱性粒细胞弱表达 B 淋巴细胞的标志物 CD22。 **结论** 在多参数流式检测人嗜碱性粒细胞中, CD123 是比较稳定的设门标志物, 可结合 CD45-SSC 二维点状图、CD9 强表达、CD22 弱表达及 CD34 不表达的特征对嗜碱性粒细胞进行准确设门分析。嗜碱性粒细胞与成熟中性粒细胞均表达 CD63、CD13、CD33, 嗜碱性粒细胞表达 CD203c、CD123、CD9, 成熟中性粒细胞表达 CD11b、CD15、CD16、CD64。

关键词: 嗜碱性粒细胞; 表型; 流式检测; 设门

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.016

中图法分类号: R446

文章编号: 1673-4130(2025)15-1885-07

文献标志码: A

嗜碱性粒细胞是由 CD34⁺ 干细胞分化发育形成, 存在于骨髓、外周血和脐带血中^[1]。嗜碱性粒细胞参与 I 型超敏反应, 大量表达免疫球蛋白(Ig)E 受体, 能结合 IgE 并合成和释放组胺、白细胞介素(IL)-4、IL-13 等细胞因子^[2]。除了过敏性疾病, 骨髓增殖性肿瘤患者常伴有嗜碱性粒细胞增多。近年来, 有研究表明嗜碱性粒细胞与肿瘤发生和迁移有关^[3-4]。通过研究健康者的嗜碱性粒细胞的免疫表型与血液病患者的嗜碱性粒细胞免疫表型的差异可为肿瘤发生和迁移提供分子生物学层面的理论支持。随着多参数流式细胞术在临床和科研领域应用的发展, 为系统研究嗜碱性粒细胞的抗原表达提供了可能。嗜碱性粒细胞属于粒细胞系的一个分支, 尚无文献系统研究嗜碱性粒细胞与中性粒细胞的抗原表达差异。为了研究嗜碱性粒细胞特异性抗原, 探索嗜碱性粒细胞和中性粒细胞的抗原表达差异, 同时比较分析血液病患者和健康者的嗜碱性粒细胞抗原表达差异, 本研究结合文献, 选取了 15 种细胞表面抗原标志物, 运用 6 色流式细胞术进行检测, 分析嗜碱性粒细胞的抗原表型特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2023 年 1 月于本院治疗的外周血嗜碱性粒细胞增多的 26 例血液病

患者外周血标本, 包括慢性粒细胞性白血病(CML)9 例、骨髓增生异常综合征(MDS)2 例、骨髓纤维化 1 例、淋巴瘤 8 例、多发性骨髓瘤(MM)3 例、急性淋巴细胞白血病 3 例; 其中男 18 例, 女 8 例; 年龄(53.5±15.31)岁。另选取同期在本院就诊的 20 例外周血嗜碱性粒细胞增多的健康体检者为对照组, 其中男 12 例, 女 8 例; 年龄(56.75±13.87)岁。所有血液病患者均符合 2017 版世界卫生组织淋巴造血系统肿瘤分类诊断标准^[5]。本研究经本院伦理委员会审核批准并予以通过, 所有参与研究的受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 碧迪医疗器械器械(上海)有限公司提供 BD FACS Aria II 型流式细胞仪, 希森美康医用电子(上海)有限公司提供 SYSMEX-XN9000 型血细胞分析仪。碧迪医疗器械器械(上海)有限公司提供 CD45-PerCP(BD 652803)、CD45-APC-CY7(BD Pharmingen 561863)、CD123-APC(BD 560078)、CD203c-BB700(BD Pharmingen 745913)、CD117-PE-cy7(BD 663491)、CD34-APC(BD 652837)、CD34-PE(BD 652802)、CD22-PE(BD 652811)、CD63-FITC(BD Pharmingen 550759)、CD13-PE(BD 652820)、CD33-PE-CY7(BD 333952)、CD9-FITC(BD 341646)、CD15-FITC(BD 332778)、CD11b-APC(BD

^{*} 基金项目: 2021 海南省卫生健康行业科研项目(21A200234); 海南省自然科学基金高层次人才项目(821RC113); 海南省临床医学中心建设项目。

[△] 通信作者, E-mail: gaoxl008@hotmail.com。

652819)、CD4-APC-CY7(BD 341115)、CD64-PE(BD 652830)、CD16-FITC (BD 335035)、溶血素 (BD 349202)。

1.3 抗体配色方案(六色) 对照管①:CD45-PerCP/CD123-APC/IgG-FITC/IgG-PE/IgG-PE-CY7/IgG-APC-CY7;对照管②:CD203c-BB700/IgG-FITC/IgG-PE/IgG-PE-CY7/CD45-APC-CY7;实验管①:CD203c-BB700/CD63-FITC/CD22-PE/CD123-APC/CD117-PE-CY7/CD45-APC-CY7;实验管②:CD13-PE/CD123-APC/CD203c-BB700/CD33-PE-CY7/CD45-APC-CY7;实验管③:CD203c-BB700/CD9-FITC/CD34-APC/CD45-APC-CY7;实验管④:CD203c-BB700/CD15-FITC/CD64-PE/CD11b-APC/CD45-APC-CY7;实验管⑤:CD45-PerCP/CD123-APC/CD9-FITC/CD34-PE/CD4-APC-CY7;实验管⑥:CD45-PerCP/CD123-APC/CD16-FITC/CD64-PE。

说明:对照管①②为同型对照管;实验管①②为运用CD203c-SSC和CD123-SSC对嗜碱性粒细胞设门分析CD22和粒系主要抗原标志物;实验管③④为运用CD203c-SSC对嗜碱性粒细胞设门分析粒系其他抗原表达;实验管⑤⑥为运用CD123-SSC对嗜碱性粒细胞设门分析粒系其他抗原表达。

1.4 方法

1.4.1 血常规 筛选嗜碱性粒细胞比例增多(>1%)的血液病患者外周血标本和健康体检者外周血标本。选取研究人群的外周血嗜碱性粒细胞在白细胞中所占的比例为1.0%~22.4%。

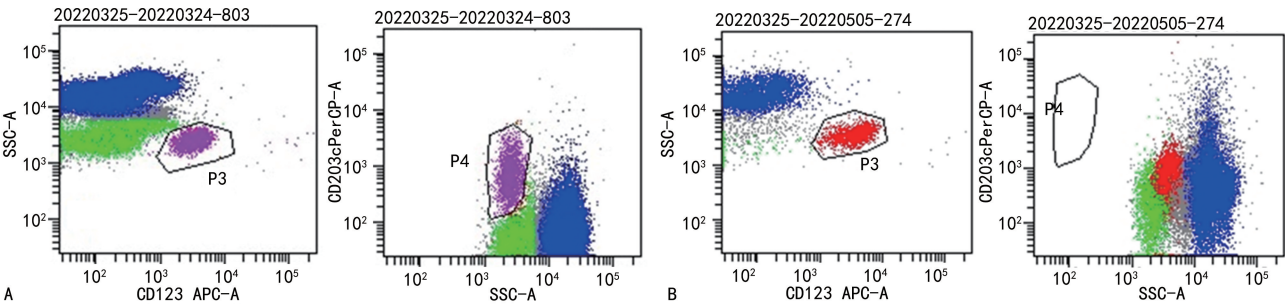
1.4.2 六色流式细胞术检测分析 外周血标本处理:取EDTA-K₂抗凝血1 mL,运用200 μm滤膜过滤,除去杂质;将2.5~20.0 μL抗体(抗体的用量依据说明书和实际检测结果进行滴定)及50 μL血液标本[细胞总量(1~10)×10⁶个]加入流式管,用旋涡振荡器轻微振荡混匀;常温避光孵育15 min;添加1 mL溶血素,用旋涡振荡器轻微振荡混匀,避光孵育10 min;300×g,5 min离心,弃上清液,再加1 mL鞘液,混匀;300×g,5 min离心,弃上清液,再加200 μL鞘液,混匀,上机。上机条件:运用阴性管调节各个荧光

通道电压和阈值,同时符合以下3个标准时视为合适电压:FSC(H)-FSC(A)图中大部分的散点位于对角线位置,细胞主群与碎片有明显界限。淋巴细胞群、单核细胞群及粒细胞群在FSC-SSC图中独立均匀分布,淋巴细胞群与碎片有明显界限;淋巴细胞群、单核细胞群及粒细胞群在CD45-SSC图中独立均匀分布。调节各个荧光通道电压,使阴性细胞群完整位于散点图左下位置。确定合适电压后,在相同电压和阈值条件下记录检测管的数据,每管标本收集30 000个细胞。

1.5 统计学处理 采用Becton Dickinson FACSDiva流式数据分析软件。借助BD FACSDiva软件对记录的流式数据绘图分析,运用逻辑设门,首先通过FSC(H)-FSC(A)去除标本中粘连体,再联合FSC-SSC和CD45-SSC排除细胞碎片及杂质,圈定所有细胞,应用CD123-SSC或CD203c-SSC圈出嗜碱性粒细胞进行抗原表达比较分析。

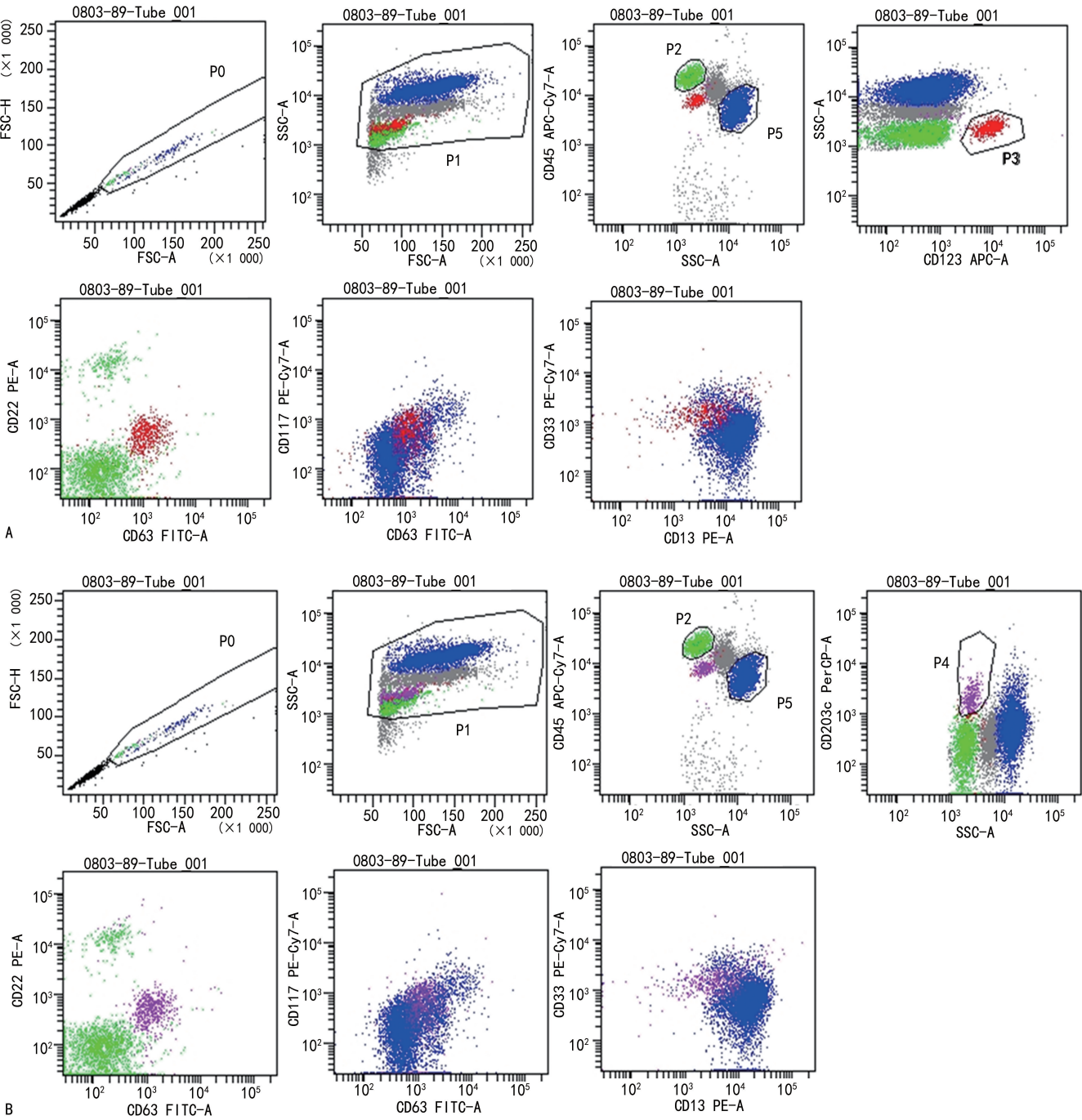
2 结果

2.1 嗜碱性粒细胞的CD123和CD203c表达特征 运用CD123-SSC设门,所有标本中嗜碱性粒细胞分群清晰,细胞比例明确;运用CD203c-SSC设门,其中有的标本嗜碱性粒细胞不能明显分群;在20例健康体检者中,所有标本均可运用CD123-SSC对嗜碱性粒细胞做出设门分析,嗜碱性粒细胞分群明确,有5例标本运用CD203c-SSC设门无法令嗜碱性粒细胞清晰分群;在26例血液系统疾病患者中,所有标本均可运用CD123-SSC对嗜碱性粒细胞做出设门分析,嗜碱性粒细胞分群明确,有7例标本运用CD203c-SSC设门无法令嗜碱性粒细胞清晰分群。见图1。人嗜碱性粒细胞FSC值小,SSC值小,FSC值与成熟淋巴细胞相当,SSC值略高于成熟淋巴细胞;CD45表达呈阳性,荧光强度介于成熟淋巴细胞与中性粒细胞之间,与成熟单核细胞相当;在应用CD123-SSC和CD203c-SSC设门能够将嗜碱性粒细胞明确分群的标本中,运用CD203c-SSC设门和运用CD123-SSC设门圈出嗜碱性粒细胞在FSC-SSC、CD45-SSC位置图和CD22、CD63、CD117、CD13、CD33表达完全一致。见图2。



注:A为运用CD123-SSC或CD203c-SSC设门均可分群的标本;B为运用CD123-SSC设门可分群但CD203c-SSC设门不可分群的标本。

图1 CD123-SSC设门分析图与CD203c-SSC设门分析图



注:A 为应用 CD123-SSC 对嗜碱性粒细胞设门分析,嗜碱性粒细胞 FSC 值小,SSC 值小,呈 CD45 阳性,表达 CD22、CD63、CD13、CD33,不表达 CD117;B 为应用 CD203c-SSC 对嗜碱性粒细胞设门分析,嗜碱性粒细胞 FSC 值小,SSC 值小,呈 CD45 阳性,表达 CD22、CD63、CD13、CD33,不表达 CD117。

图 2 运用 CD123-SSC 设门和 CD203c-SSC 设门对嗜碱性粒细胞表型

2.2 血液病患者嗜碱性粒细胞和健康体检者嗜碱性粒细胞的抗原表达特征 26 例血液病患者(其中 9 例 CML 患者)和 20 例健康体检者嗜碱性粒细胞的抗原表达特征结果显示,表达 CD123、CD203c、CD63、CD9、CD13、CD33,弱表达 CD22,不表达 CD34、CD117 早期标志物;不表达 CD4、CD11b、CD15、CD16、CD64 成熟粒细胞标志物。血液病患者嗜碱性粒细胞与健康体检者嗜碱性粒细胞的抗原表达未见明显差别。见图 3。

2.3 嗜碱性粒细胞与成熟中性粒细胞的 CD9、

CD13、CD33、CD63 抗原表达强度的比较分析 在流式细胞仪的每一个荧光通道的电压保持恒定的状态下,在不同标本中,嗜碱性粒细胞 CD9、CD13、CD33、CD63 的表达强度比较稳定,CD13 表达的荧光强度在 $10^3 \sim 10^4$,CD33 和 CD63 表达的荧光强度约在 10^3 。成熟中性粒细胞的抗原表达则有强弱之分,CD13 表达的荧光强度在 $10^3 \sim 10^4$,CD33 表达的荧光强度在 $10^2 \sim 10^4$,CD63 表达的荧光强度在 $10^2 \sim 10^3$ 。见图 4、表 1。

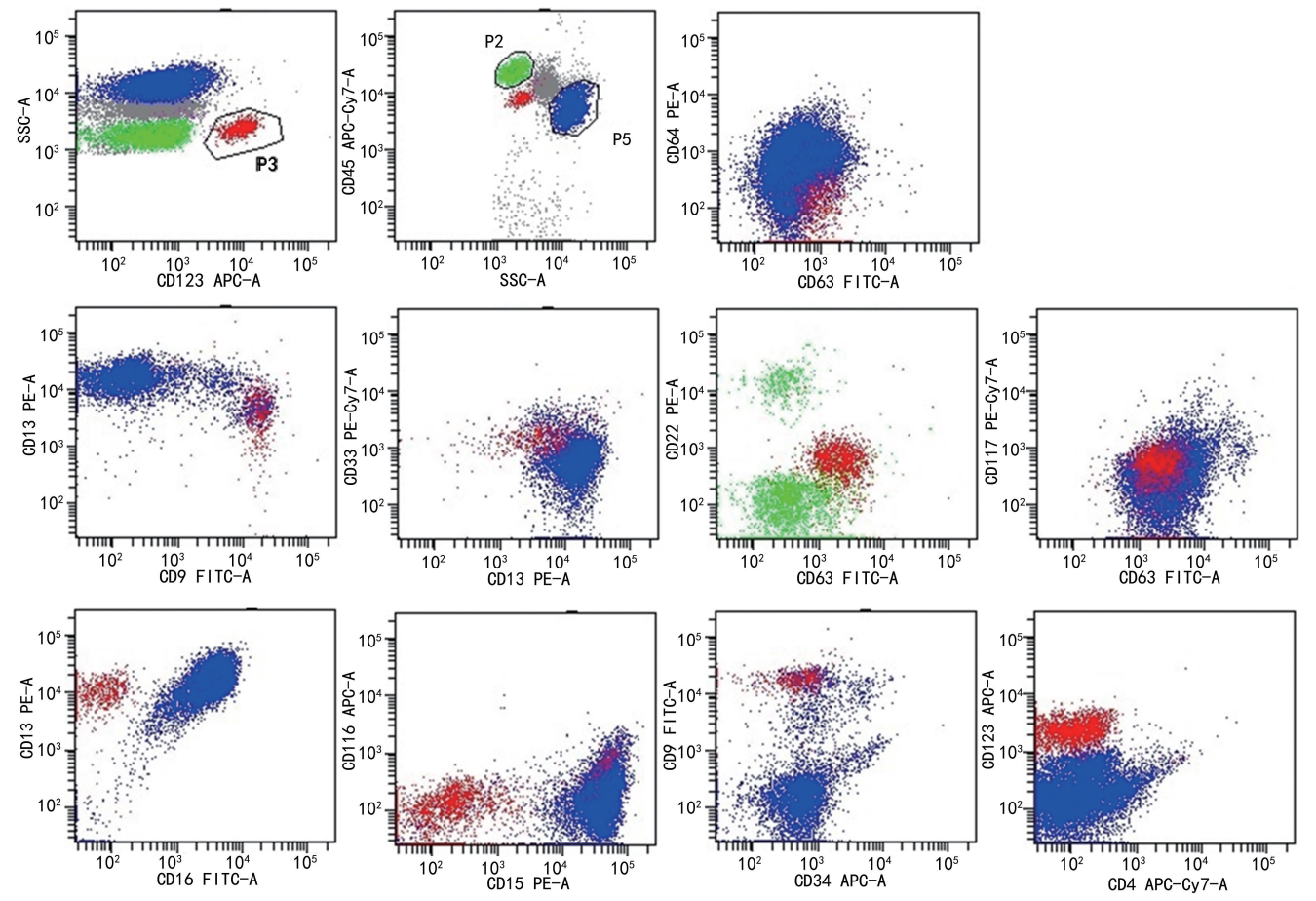
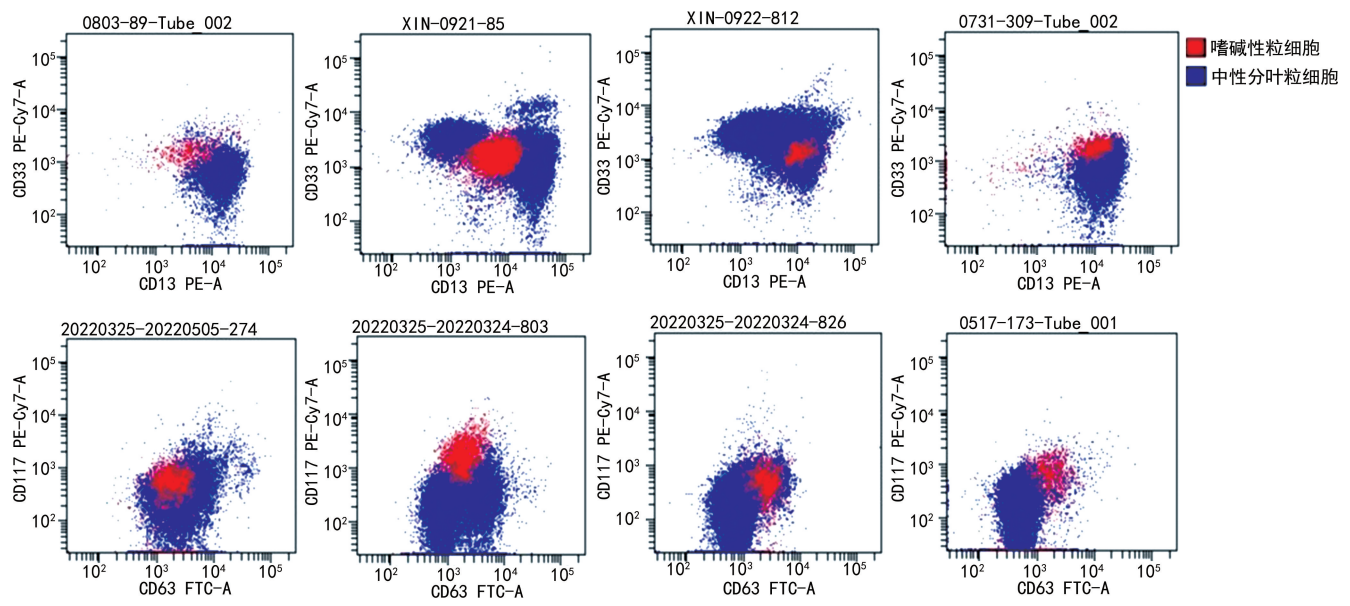


图 3 嗜碱性粒细胞 15 种表面抗原表达分析

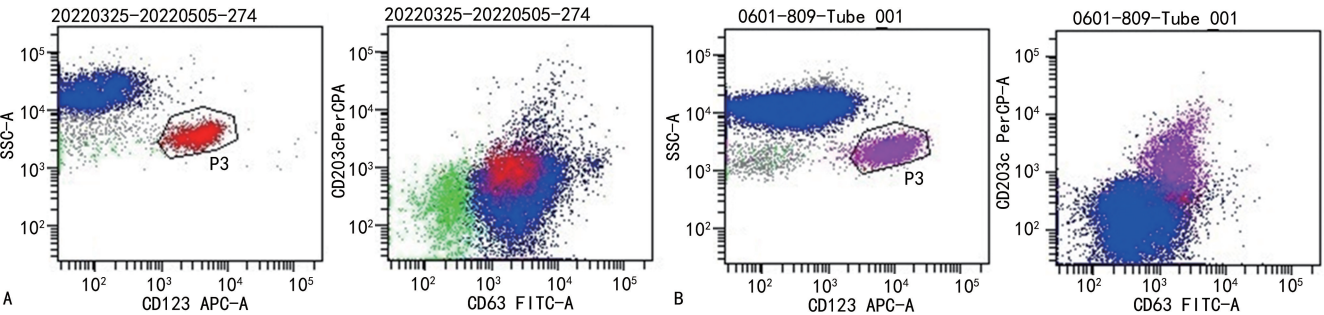


注:嗜碱性粒细胞 CD13 的表达强度为 $10^3 \sim 10^4$;嗜碱性粒细胞 CD33 和 CD63 的表达强度约为 10^3 ;成熟中性粒细胞 CD13 的表达强度为 $10^3 \sim 10^4$;成熟中性粒细胞 CD33 的表达强度为 $10^2 \sim 10^4$;成熟中性粒细胞 CD63 的表达强度为 $10^2 \sim 10^3$ 。

图 4 嗜碱性粒细胞与成熟中性粒细胞在不同标本中 CD13、CD33、CD63 的表达差异。

2.4 嗜碱性粒细胞表达 CD203c 与 CD63 的特征 本研究所有外周血标本的嗜碱性粒细胞均表达 CD63,两组人群的外周血嗜碱性粒细胞表达 CD63 的荧光强度均约为 10^3 ;在所有标本中,大部分标本的外

周血嗜碱性粒细胞表达 CD203c,两组人群的外周血嗜碱性粒细胞表达 CD203c 的荧光强度为 $10^3 \sim 10^4$ 。不表达 CD203c 的嗜碱性粒细胞仍然表达 CD63。见图 5。



注：A 为不表达 CD203c 的嗜碱性粒细胞，其 CD63 的表达强度约为 10^3 ；B 为表达 CD203c 的嗜碱性粒细胞，其 CD63 的表达强度约为 10^3 。

图 5 CD203c 与 CD63 表达之间的关系

嗜碱性粒细胞、成熟中性粒细胞及淋巴细胞			
15 种抗原表达			
项目	嗜碱性粒细胞	中性粒细胞	B 淋巴细胞
CD45	++	++	+++
CD123	+/++	—	—
CD203c	+/++	—	—
CD4	—	—/+	—
CD9	+++	—/+	—
CD13	++	+/++/+++	—
CD11b	—	+	—
CD15	—	+++	—
CD16	—	+/++	—
CD22	Dim+	—	+++
CD33	+	Dim+/+/++	—
CD34	—	—	—
CD63	+	Dim+/+/++	—
CD64	—	+	—
CD117	—	—	—

注：+表示荧光强度大约为 10^3 ；++表示荧光强度大约为 $10^3 \sim 10^4$ ；+++表示荧光强度大约为 10^4 ；—表示阴性。

3 讨 论

流式细胞术擅长运用多参数对分析目标进行多个抗原表达分析,本研究综合文献对嗜碱性粒细胞进行设门的几种抗体,选取 CD123、CD203c、CD22 进行检测分析。再结合文献对嗜碱性粒细胞活化功能研究应用较多的抗原 CD63 进行检测。再针对该研究的对象即血液病患者和健康体检者,围绕着嗜碱性粒细胞的抗原标志物研究探讨 CD45、CD34、CD117、CD13、CD33、CD64、CD15、CD16、CD11b、CD9、CD4 的抗原表达特征。本研究检测每一例标本均使用同型对照管,所选取的同型对照抗体亚型均与检测用的抗体亚型一致。

流式细胞术可应用不同的设门方法对检测目标进行准确分析,在 FSC-SSC 图中,嗜碱性粒细胞群分布在淋巴细胞群与单核细胞群之间,与淋巴细胞群和单核细胞群无明显界限。在流式细胞术检测 CD45-SSC 图中,嗜碱性粒细胞群分布于幼稚细胞群所在位置。简单地依据 FSC-SSC^[6] 和 CD45-SSC 设门不能准确圈出嗜碱性粒细胞群。早在 1989 年,VALENT 等^[7] 已经运用 CD123 对嗜碱性粒细胞进行研究,在 2001 年,BUHRING 等^[8] 又发现 CD203c 是嗜碱性粒细胞标志物。本研究验证了 CD123 和 CD203c 抗体

可特异性地检测嗜碱性粒细胞。但其中约有 1/4 标本的嗜碱性粒细胞不表达 CD203c。运用 CD203c-SSC 设门对嗜碱性粒细胞分析检测,将导致部分标本漏检^[9-10]。EBO 等^[11] 研究证实了 CD203c 表达与嗜碱性粒细胞的激活有关。在本研究的 46 例标本中,有 12 例不表达 CD203c,这 12 例标本中的嗜碱性粒细胞可能尚未处于激活状态。本研究表明,CD123 是嗜碱性粒细胞稳定表达的标志物。

有研究表明粒-单核细胞前体细胞在骨髓中发育为嗜碱性粒细胞前体细胞,进而发育分化为嗜碱性粒细胞^[12]。本研究通过 CD123-SSC 或 CD203c-SSC 分析发现嗜碱性粒细胞与成熟中性粒细胞的抗原表达有相似之处,嗜碱性粒细胞与中性粒细胞均表达 CD13、CD33、CD63,但嗜碱性粒细胞不表达 CD15、CD16、CD11b,而这几个抗原是分叶核粒细胞标志物。从抗原表达模式可以发现嗜碱性粒细胞与中性粒细胞发育有共同的起源,其抗原表达有共同的轨迹。值得关注的是不同标本的中性粒细胞 CD33 和 CD63 表达强度有强弱之分。

有研究称酪氨酸激酶-2 相关的骨髓增殖性肿瘤、MDS 和急性髓系白血病常伴有嗜碱性粒细胞增多^[13-15]。本研究所涉及的 CML、MDS、骨髓纤维化、博基特淋巴瘤、MM、急性淋巴细胞白血病患者外周血中,嗜碱性粒细胞均有不同程度的增多,所有检测标本的嗜碱性粒细胞在白细胞中所占的比例为 1.0%~22.4%。通过多参数流式细胞术检测发现,血液病患者与健康体检者外周血中的嗜碱性粒细胞表达 CD123、CD203c、CD63、CD9、CD13、CD33,弱表达 CD22,不表达 CD34、CD117 早期标志物;不表达 CD4、CD11b、CD15、CD16、CD64。在 CML 患者中,常伴有嗜碱性粒细胞增多,尤其在 ABL⁺ CML 患者中,嗜碱性粒细胞为疾病的诊断标准和预后指标之一^[16]。本研究中,9 例 CML 患者标本的嗜碱性粒细胞与健康体检者比较,15 种抗原的表达未见明显区别。血液病患者嗜碱性粒细胞的抗原表达与健康体检者嗜碱性粒细胞的抗原表达异常之处还有待进一步的研究分析。

杨静等^[6] 研究了 CD63 和过敏性疾病相关,STURM 等^[17] 和 KNOL 等^[18] 研究发现 CD63 与嗜碱

性粒细胞与活化有关,在该研究的 46 例标本中,所有标本的嗜碱性粒细胞均稳定表达 CD63,所有标本的中性粒细胞也表达 CD63,但不同的标本中,中性粒细胞的 CD63 表达强度有所不同。VALENT 等^[19]认为 CD203c 和 CD63 的表达强度会随着嗜碱性粒细胞的活化而增强。本研究涉及的 46 例标本中,嗜碱性粒细胞在外周血白细胞中所占的比例为 1.0%~22.4%,其中所有标本均稳定表达 CD63,有 12 例标本的嗜碱性粒细胞不表达 CD203c。CD203c 和 CD63 作为嗜碱性粒细胞的活化的指标,为何出现不平衡的表达特征?这还有待进一步的研究来证实。

TOBA 等^[20]早已发现嗜碱性粒细胞可表达 CD22。HAN 等^[21]曾运用 CD22⁺/CD19⁻对嗜碱性粒细胞进行设门研究。本研究证实,在所有的标本中,嗜碱性粒细胞均弱表达 CD22,表达强度仅稍强于 CD22 阴性淋巴细胞。TOFT-PETERSEN 等^[22]在 2017 年研究发现,嗜碱性粒细胞新的标志物 CLEC12A,但是该抗体目前未能商品化,研究应用受限。

综上所述,本研究运用 6 色流式细胞术将嗜碱性粒细胞与中性粒细胞进行比较,分析了人嗜碱性粒细胞的粒细胞系相关抗原表达,发现了嗜碱性粒细胞的 CD123 和 CD203c 表达的差异性。在运用流式细胞术对嗜碱性粒细胞的检测分析中,本研究在传统使用 FSC-SSC 二维散点图或 CD45-SSC 二维散点图对嗜碱性粒细胞设门分析的基础上,增加 CD123-SSC 二维散点图或 CD203c-SSC 二维散点图对嗜碱性粒细胞进行精确设门。在非急性白血病外周血、骨髓标本的流式检测中,可运用 CD123-SSC 进行设门即可准确地将嗜碱性粒细胞分群研究。在急性淋巴细胞白血病外周血、骨髓标本的检测中,由于异常幼稚也可能表达 CD123,此时,还需结合 CD34 阴性、CD22 弱阳性、CD63 阳性、CD13 阳性、CD33 阳性及 CD9 强阳性对嗜碱性粒细胞进行综合准确分析。

本研究的局限性为所有数据均根据本实验室的流式细胞仪和抗体所得,不同实验室仪器型号和不同品牌或不同克隆的抗体,其可能存在一定的差异,但仍可为今后运用多色流式细胞术对嗜碱性粒细胞研究提供参考。

参考文献

[1] FALCONE F H, HAAS H, GIBBS B F. The human basophil; a new appreciation of its role in immune responses [J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4028-4038.

[2] TRIGGIANI M, MARONE G. Basophil's secrets revealed by flow cytometry[J]. *Allergy*, 2006, 61(9): 1025-1027.

[3] MARONE G, SCHROEDER J T, MATTEI F, et al. Is there a role for basophils in cancer? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2103.

[4] POTO R, GAMBARDELLA A R, MARONE G, et al. Basophils from allergy to cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1056838.

[5] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.

[6] 杨静, 乔海灵, 董子明. 青霉素过敏病人嗜碱性粒细胞表面 CD63 的变化[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(7): 951-955.

[7] VALENT P, BESEMER J, MUHM M, et al. Interleukin 3 activates human blood basophils via high-affinity binding sites[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(14): 5542-5546.

[8] BUHRING H J, SEIFFERT M, GIESERT C, et al. The basophil activation marker defined by antibody 97A6 is identical to the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3[J]. *Blood*, 2001, 97(10): 3303-3305.

[9] 冯永民, 陈秋萍, 黄柳涛, 等. 活动性系统性红斑狼疮患者外周血嗜碱性粒细胞 CD62L、BAFF 和 CD40L 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(9): 20-23.

[10] 杨玲, 许以平, 姚苏杭, 等. 流式细胞术纯化脐血嗜碱性粒细胞[J]. *上海医学*, 2010, 33(1): 75-77.

[11] EBO D G, SAINTE-LAUDY J, BRIDTS C H, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives[J]. *Allergy*, 2006, 61(9): 1028-1039.

[12] ARINOBU Y, IWASAKI H, GURISH M F, et al. Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18105-18110.

[13] ROJAS-ATENCIO A, URDANETA K, SOTO-QUINTANA M, et al. Trisomy 19 and t(9;22) in a patient with acute basophilic leukemia [J]. *Case Rep Pathol*, 2011, 2: 11-13.

[14] WIMAZAL F, BAUMGARTNER C, SONNECK K, et al. Mixed-lineage eosinophil/basophil crisis in MDS; a rare form of progression[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(6): 447-455.

[15] TANG G, WOODS L J, WANG S A, et al. Chronic basophilic leukemia; a rare form of chronic myeloproliferative neoplasm[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(8): 1194-1199.

[16] HASFORD J, BACCARANI M, HOFFMANN V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score[J]. *Blood*, 2011, 118(3): 686-692.

[17] STURM G J, BOHM E, TRUMMER M, et al. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study[J]. *Allergy*, 2004, 59(10): 1110-1117.

[18] KNOL E F, MUL F P, JANSEN H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 88(3): 328-338.

[19] VALENT P, SOTLAR K, BLATT K, et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 788-797.

[20] TOBA K, HANAWA H, FUSE I, et al. Difference in CD22 molecules in human B cells and basophils[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(3): 205-211.

[21] HAN K, KIM Y, LEE J, et al. Human basophils express CD22 without expression of CD19[J]. Cytometry, 1999, 37(3):178-183.

[22] TOFT-PETERSEN M, ROUG A S, PLESNER T, et al. The CLEC12A receptor marks human basophils; potential

implications for minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(3):520-526.

(收稿日期:2024-12-12 修回日期:2025-04-11)

• 短篇论著 •

急性冠脉综合征患者 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平与冠状动脉狭窄程度及短期预后的关系*

柴博兰, 王丽显, 许娜, 刘晶晶

保定市第一中心医院全科医疗一科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1(NLRP1)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)、和肽素(coceptin)水平与冠状动脉狭窄程度及短期预后的关系。方法 选取 2022 年 6 月至 2023 年 12 月该院收治的 137 例进行冠状动脉造影的 ACS 患者为 ACS 组和 137 例体检健康的志愿者为对照组。根据 Gensini 最终评分, 将 ACS 患者分为轻度狭窄组($n=62$, Gensini <30 分)和重度狭窄组($n=75$, Gensini ≥ 30 分)。对 ACS 组患者进行 6 个月的随访, 根据是否发生主要不良心血管事件(MACCE)将 ACS 患者分为预后不良组($n=51$)和预后良好组($n=86$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平; 采用 Spearman 相关分析 ACS 组 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平与 Gensini 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 ACS 组患者预后发生 MACCE 的影响因素; 采用受试者工作特征曲线分析 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平对 ACS 组患者预后不良的预测价值。结果 ACS 组 TC、TG、LDL-C、hs-CRP 水平高于对照组, HDL-C 水平低于对照组($P<0.05$)。ACS 组 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平高于对照组($P<0.05$)。重度狭窄组 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平与 Gensini 评分高于轻度狭窄组($P<0.05$)。ACS 组 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平与 Gensini 评分均呈正相关($P<0.05$)。预后不良组 NLRP1、PCSK9、coceptin、hs-CRP 水平与 Gensini 评分高于预后良好组($P<0.05$), HDL-C 水平低于预后良好组($P<0.05$)。NLRP1、PCSK9、coceptin、hs-CRP 水平是 ACS 组患者预后发生 MACCE 的危险因素($P<0.05$), HDL-C 为保护因素($P<0.05$)。NLRP1、PCSK9、coceptin 水平预测 ACS 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.860、0.831、0.824, 三者联合预测患者预后不良的 AUC 增大至 0.950 时, 三者联合预测的灵敏度最高, 三者联合预测 ACS 患者预后不良的 AUC 大于三者单一预测($Z=2.418, 2.743, 2.845, P<0.05$)。结论 ACS 患者血清 NLRP1、PCSK9、coceptin 水平升高, 为 ACS 患者预后不良的危险因素, 三者联合预测 ACS 患者预后不良的价值较高。

关键词:急性冠脉综合征; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型; 和肽素; 冠状动脉狭窄程度; 短期预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.017

中图法分类号:R543.3

文章编号:1673-4130(2025)15-1891-05

文献标志码:A

急性冠脉综合征(ACS)是由于冠状动脉血液供应突然中断引起的临床综合征, 通常由动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成或动脉痉挛引起, 导致血管内皮功能障碍, 失去正常的抗血栓特性, 从而加速冠状动脉事件的发展^[1-2]。ACS 的主要治疗方法包括药物治疗(如血栓溶解剂或抗血小板药物)、介入治疗(如经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术)等, 作为一种危害生命健康的心血管疾病, 及时干预和治疗对于患者预后至关重要^[3]。因此, 利用目前临床上重点关注的血清标志物评估 ACS 患者冠状动脉狭窄程度, 改善患者预后至关重要。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1(NLRP1)可激活半胱氨酸天冬氨酸

蛋白酶-1, 促进炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)成熟, 加重炎症反应, 已有研究表明, NLRP1 与冠心病患者体内炎症因子水平的变化密切相关^[4]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)是一种主要由肝细胞分泌的蛋白酶, 研究表明 PCSK9 不仅通过干扰胆固醇代谢引起血管病变, 其血浆浓度与炎症细胞因子的产生呈正相关, 通过增加炎症细胞因子的分泌直接对细胞产生促炎反应^[5]。和肽素(coceptin)是由下丘脑和垂体合成和释放的一种神经肽, 通常在感染、心肌梗死、冠状动脉疾病患者血浆中水平升高, 可以作为应激反应的生物标志物之一, 用于评估患者的临床情况和预后^[6]。

* 基金项目:保定市科学技术局自筹经费项目(2141ZF254)。