

· 论 著 ·

血清 MMP-16、GDF-15 对老年胫骨平台骨折术后深静脉血栓发生风险的预测价值*

刘 氩¹, 刘芳耀¹, 唐 文¹, 徐房添², 杨 娟^{3△}

赣南医科大学第一附属医院; 1. 急诊创伤中心; 2. 骨科; 3. 临床技能实验室, 江西赣州 341000

摘 要:目的 探讨老年胫骨平台骨折患者血清基质金属蛋白酶-16(MMP-16)、生长分化因子-15(GDF-15)水平及对术后深静脉血栓(DVT)的预测价值。方法 以 2020 年 2 月至 2024 年 2 月赣南医科大学第一附属医院收治的 107 例老年胫骨平台骨折患者为研究对象, 根据术后 7 d 是否形成 DVT 分为 DVT 组($n=39$)和非 DVT 组($n=68$)。采用酶联免疫吸附试验法检测术前、术后 1 d 和术后 3 d 血清 MMP-16 和 GDF-15。采用 Pearson 相关分析血清 MMP-16、GDF-15 与静脉血栓栓塞症风险评估量表(Caprini)评分相关性, Logistic 回归分析血清 MMP-16、GDF-15 与术后 DVT 的关系, 受试者工作特征(ROC)曲线评估两指标对术后 DVT 的预测价值。结果 两组患者术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 水平先升高后降低($P<0.05$), DVT 组术后 1 d、术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 水平高于非 DVT 组($P<0.05$)。术后 1 d、术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 与 Caprini 评分呈正相关(均 $P<0.05$)。Caprini 评分升高、D-D 升高及术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 升高均是术后 DVT 独立危险因素($OR=3.445、1.652、1.841、1.715$, 均 $P<0.05$)。术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 及指标联合预测术后 DVT 的曲线下面积分别为 0.798、0.792、0.895, 指标联合预测价值大于单一指标($Z=2.253、2.346$, 均 $P<0.05$)。结论 老年胫骨平台骨折术后血清 MMP-16 和 GDF-15 表达上调, 联合检测可预测术后 DVT 发生风险。

关键词:基质金属蛋白酶-16; 生长分化因子-15; 老年人; 胫骨平台骨折; 深静脉血栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.010

中图法分类号:R446.1; R687.3

文章编号:1673-4130(2025)21-2621-06

文献标志码:A

Value of serum MMP-16, GDF-15 in predicting the risk of postoperative deep venous thrombosis in elderly patients with tibial plateau fracture*

LIU Yang¹, LIU Fangyao¹, TANG Wen¹, XU Fangtian², YANG Juan^{3△}

1. Emergency Trauma Center; 2. Department of Orthopedics; 3. Clinical Skill Laboratory, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Abstract: Objective To explore the levels of serum matrix metalloproteinase-16 (MMP-16) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) in elderly patients with tibial plateau fracture and its predictive value for postoperative deep venous thrombosis (DVT). **Methods** A total of 107 elderly patients with tibial plateau fracture admitted to the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University from February 2020 to February 2024 were collected as study subjects. They were divided into DVT group ($n=39$) and non-DVT group ($n=68$) according to whether or not they had formed DVT at 7 d postoperative. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum MMP-16 and GDF-15 preoperative, 1 d postoperative and 3 d postoperative, and other clinical data of the study subjects were collected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum MMP-16, GDF-15 and venous thromboembolism risk assessment scale (Caprini) score. Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum MMP-16, GDF-15 and postoperative DVT. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of the two indicators for postoperative DVT. **Results** The serum MMP-16 and GDF-15 level of two groups were first increased and then decreased at 1 d preoperative, 1 d postoperative and 3 d postoperative ($P<0.05$). Serum MMP-16 and GDF-15 levels were higher in DVT group than in non-DVT group at 1 d postoperative and 3 d postoperative ($P<0.05$). Serum MMP-16, GDF-15 at 1 d postoperative and 3 d postoperative were positive associated with Caprini score, respectively (both $P<0.05$). Elevated Caprini score, ele-

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(20203456)。

作者简介:刘氩,男,副主任医师,主要从事创伤骨科、脊柱及关节疾病研究。△ 通信作者, E-mail:505373510@qq.com。

vated D-D, elevated serum MMP-16 and GDF-15 at 3 d postoperative were independent risk factors for DVT ($OR=3.445, 1.652, 1.841, 1.715$, all $P<0.05$). The area under the ROC curve of serum MMP-16, GDF-15 at 3 d postoperative and indicators combined to predict DVT was 0.798, 0.792 and 0.895, respectively. The combined predictive value of indicators combined was greater than that of single indicator ($Z=2.253, 2.346$, both $P<0.05$). **Conclusion** Serum MMP-16 and GDF-15 expression are upregulated after tibial plateau fracture in elderly patients, which the indicators combined can predict the risk of DVT.

Key words: matrix metalloproteinase-16; growth differentiation factor-15; elder; tibial plateau fracture; deep venous thrombosis

胫骨平台骨折是膝关节在内外翻撞击或坠落造成的压缩暴力下所致的胫骨髁骨折, 外科手术可使关节面解剖复位、骨折早期功能恢复^[1]。深静脉血栓(DVT)是由深静脉腔内血液异常凝聚所致^[2], 是胫骨平台骨折术后常见并发症之一。老年患者因生理性原因术后需长期卧床休息, 易致肌泵收缩功能减退及血液瘀滞, 是 DVT 高发人群。DVT 可延长老年胫骨平台骨折患者住院时间、增加住院费用, 严重者可因栓子脱落引起肺栓塞而死亡^[3]。多普勒超声或下肢深静脉造影检查可诊断 DVT, 但诊断具有滞后性, 预测价值不高^[4]。基质金属蛋白酶(MMP)是一类膜结合型酶, 可降解胶原蛋白、凝血蛋白等结构蛋白, 调节细胞外基质合成与重塑, 参与组织发育、创伤修复、免疫反应、血管生成及肿瘤转移等病理生理过程, MMP 异常活化和过度表达介导了类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、恶性肿瘤等发生发展^[5-6]。MMP-16 主要以膜结合形式存在于细胞膜, 参与调控细胞外基质合成、降解和重塑, 可致血管壁结构改变, 并影响血管内皮细胞功能^[7], 而这些病理改变与 DVT 密切相关。生长分化因子-15(GDF-15)属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员, 参与调节血管内皮功能、凝血系统及炎症等生理过程, 在细胞受损或氧化应激状态下由平滑肌细胞、血管内皮细胞等大量分泌^[8]。GDF-15 异常改变可促进内皮细胞凝血和纤溶, 增加静脉血栓局部纤维沉积, 是接受抗凝治疗房颤患者未来心血管疾病风险及血栓栓塞和出血风险的生物标志物^[9]。关于血清 MMP-16、GDF-15 与老年胫骨平台骨折术后 DVT 的关系, 既往鲜见研究报道, 本研究旨在探讨这两项指标在胫骨平台骨折术后的表达水平及其对 DVT 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2024 年 2 月赣南医科大学第一附属医院收治的 107 例行胫骨平台骨折术的老年患者为研究对象。纳入标准: (1) 胫骨平台骨折且需行外科手术治疗; (2) 年龄 ≥ 65 岁; (3) 术前双下肢动静脉超声检查未见血栓形成; (4) 既往无下肢 DVT 及肺栓塞史; (5) 骨折至入院时间 < 2 d, 且术后住院时间 > 3 d(所有患者骨折切开内固定术均由同一组医师完成); (6) 临床病历资料完整者。排除标准: (1) 心脏功能不全及肝、肾功能障碍; (2) 上肢静

脉血栓、浅静脉血栓及其他原因所致的血栓形成; (3) 急、慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病; (4) 凝血功能异常; (5) 术前 3 个月内接受过免疫抑制剂或抗凝药物治疗; (6) 围术期感染新型冠状病毒; (7) 精神疾病及恶性肿瘤; (8) 其他研究者认为需排除的疾病。根据手术后 7 d 内下肢是否发生 DVT, 患者分为 DVT 组(39 例)和非 DVT 组(68 例)。DVT 诊断标准^[10]: 压迫远端肢体情况下超声未检测到病变处有血流信号, 静脉管内径扩张且施加压力后管腔没有完全压缩, 静脉管腔内径变宽并可见不同回声实性包块。本研究取得了本院伦理委员会的批准(审批号: MD20200102), 所有研究对象知情同意并签署相关文件。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有研究对象入院后均接受胫骨平台骨折手术, 手术方法参考文献^[11]。术后常规给予抗凝和抗血栓治疗。

1.2.2 血清 MMP-16 和 GDF-15 水平检测 分别收集研究对象术前 1 d 及术后 1 d、术后 3 d 的空腹肘静脉血 5 mL, 室温下静置 1 h, 3 500 r/min 离心 10 min 获取血清, 保存于一 80 °C 冰箱中。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 MMP-16 和 GDF-15, 酶联免疫试剂盒均由美国 R&D Systems 公司提供。检验过程严格按照试剂盒上说明进行。

1.2.3 临床资料收集 收集性别、年龄、身高、体重, 以及高血压史、糖尿病史、高脂血症史, 并计算体重指数(BMI); 收集手术时间、术中出血量、止血带使用时间; 收集术前实验室指标如凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)水平。采用静脉血栓栓塞症风险评估量表(Capriani)评分评估血栓形成风险, 评分越高则 DVT 风险越高^[12]。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS26.0 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 重复测量资料如满足 Mauchly's 球形假设检验则采用重复测量方差分析, 如不满足则行 Greenhouse-Geisser 法校正, 如分组与时间的交互作用差异有统计学意义则行单独效应分析, 如交互作用差异无统计学意义则行主效应分析, 组内各时点间采用 Bonferroni 法比较; 两组间比较用独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分率 $[n(\%)]$ 描述, 组间比较行 χ^2 检验或者 Fisher 确切

概率法。采用 Pearson 积矩相关分析血清 MMP-16、GDF-15 与 Caprini 评分相关性, Logistic 回归分析老年胫骨平台骨折术后 DVT 影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 MMP-16、GDF-15 对 DVT 预测价值, 指标间曲线下面积(AUC)比较采用 De-long 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料比较 DVT 组年龄、Caprini 评分大于非 DVT 组, D-D 水平高于非 DVT 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 MMP-16、GDF-15 水平比较 两组患者术后血清 MMP-16、GDF-15 水平呈先升高后降低趋势($P<0.05$); DVT 组术后 1 d、术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 水平高于同期非 DVT 组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	DVT 组 (n=39)	非 DVT 组 (n=68)	χ^2/t	P
性别			0.097	0.756
男	23(58.97)	38(55.88)		
女	16(41.03)	30(44.12)		
年龄(岁)			2.786	0.095
≤70	17(43.59)	41(60.29)		
>70	22(56.41)	27(39.71)		
BMI(kg/m ²)			0.626	0.731
<18.5	11(28.21)	21(30.88)		
18.5~<25.0	18(46.15)	34(50.00)		
≥25.0	10(25.64)	13(19.12)		
高血压史			0.344	0.558
有	13(33.33)	19(27.94)		
无	26(66.67)	49(72.06)		

续表 1 两组患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	DVT 组 (n=39)	非 DVT 组 (n=68)	t/χ ²	P
糖尿病史			0.463	0.496
有	9(23.08)	12(17.65)		
无	30(76.92)	56(82.35)		
高脂血症史			—	0.755*
有	5(12.82)	7(10.29)		
无	34(87.18)	61(89.71)		
致伤原因			0.584	0.900
车祸伤	13(33.33)	19(27.94)		
摔伤	16(41.03)	31(45.59)		
机械伤	7(17.95)	11(16.18)		
暴力伤	3(7.69)	7(10.29)		
骨折类型			1.999	0.573
Ⅱ型	15(38.46)	28(41.18)		
Ⅲ型	10(25.64)	22(32.35)		
Ⅳ型	8(20.51)	13(19.12)		
V型	6(15.38)	5(7.35)		
手术时间(min)	115.69±25.82	106.97±22.56	1.819	0.071
术中出血量(mL)	258.45±39.16	243.38±43.50	1.792	0.077
止血带使用时间(min)	69.21±10.04	65.70±10.83	1.664	0.101
Caprini 评分(分)	9.04±1.45	3.38±1.12	22.546	<0.001
TT(s)	16.97±3.15	16.58±3.02	0.627	0.528
PT(s)	13.08±2.64	13.32±2.70	0.449	0.656
APTT(s)	36.57±5.09	35.94±4.82	0.638	0.523
D-D(μg/mL)	2.23±0.50	1.93±0.45	3.194	0.002

注：* 表示 Fisher 确切概率；—表示无数据。

表 2 两组患者血清 MMP-16、GDF-15 水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	n	MMP-16(ng/mL)			GDF-15(pg/mL)	
		术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术前 1 d	术后 1 d 术后 3 d
DVT 组	39	23.36±5.06	30.49±5.75 ^{ab}	27.29±5.41 ^{abc}	190.75±20.49	275.82±22.09 ^{ab} 246.16±21.85 ^{abc}
非 DVT 组	68	22.97±5.00	25.61±5.28 ^a	24.08±5.20 ^{ac}	186.92±19.86	239.05±21.13 ^a 220.38±20.93 ^{ac}

注：与术前 1 d 比较, ^a $P<0.05$; 与非 DVT 组同期比较, ^b $P<0.05$; 与术后 1 d 比较, ^c $P<0.05$ 。

2.3 血清 MMP-16、GDF-15 与 Caprini 评分的相关性 老年胫骨平台骨折患者术后 1 d、术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 水平与 Caprini 评分呈正相关(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 MMP-16、GDF-15 与 Caprini 评分的相关性			
指标	时间	Caprini 评分	
		r	P
MMP-16	术前 1 d	0.324	0.079
	术后 1 d	0.621	0.003
	术后 3 d	0.607	0.009

续表 3 血清 MMP-16、GDF-15 与 Caprini 评分的相关性			
指标	时间	Caprini 评分	
		r	P
GDF-15	术前 1 d	0.382	0.064
	术后 1 d	0.659	0.001
	术后 3 d	0.634	0.003

2.4 多因素 Logistic 回归分析术后 DVT 发生的影响因素 以老年胫骨平台骨折患者术后是否发生 DVT 为因变量(否=0, 是=1), 表 1 和表 2 中有统计意义的变量为自变量构建多因素 Logistic 回归模

型,所有变量均原值带入。多重共线性诊断结果表明术后 1 d 与术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 存在共线性($VIF>10$),术后 1 d 疼痛及手术创伤等可引起应激反应而致血清指标波动,故不纳入回归模型。结果显示,Caprini 评分升高、D-D 升高及术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 升高是术后 DVT 发生的独立危险因素($OR=3.445、1.652、1.841、1.715$,均 $P<0.05$)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析术后 DVT 发生的影响因素

指标	β	$SE(\beta)$	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI	
						下限	上限
Caprini 评分	1.237	0.395	9.812	<0.001	3.445	1.589	7.472
D-D	0.502	0.192	6.836	0.046	1.652	1.134	2.407
MMP-16	0.611	0.226	7.309	0.001	1.841	1.183	2.869
GDF-15	0.539	0.197	7.485	0.001	1.715	1.165	2.522

表 5 血清 MMP-16、GDF-15 对术后 DVT 的预测价值

项目	AUC(95% CI)	P	cut-off 值	灵敏度	特异度	Youden 指数
MMP-16	0.798(0.713~0.871)	<0.001	26.31 ng/mL	0.75	0.81	0.56
GDF-15	0.792(0.708~0.869)	<0.001	235.29 pg/mL	0.68	0.85	0.53
二者联合	0.895(0.831~0.952)	<0.001	—	0.85	0.81	0.66

注:—表示无数据。

3 讨 论

老年人骨密度低,骨骼脆弱且骨质老化,骨骼弹性和韧性下降,在外力作用下易发生胫骨平台骨折,胫骨平台骨折微创锁定钢板内固定可使关节内骨折解剖复位,重建关节面平整及恢复下肢力线,且对周围组织损伤较小^[13]。骨折及外科手术易损伤血管内膜和内皮细胞,加之术后患者需长期卧床,活动受限,血流减慢,血液黏滞度增加,因此术后易发生 DVT^[14]。DVT 临床症状包括受累部位局部肿胀,皮肤发红发热,血栓部位压痛,血栓脱落堵塞肺动脉及其分支致肺栓塞,血栓机化可致难治性水肿和腿部溃疡^[15]。彩色多普勒超声是诊断 DVT 金标准,但预测效果较差,下肢静脉造影可评估 DVT,但属有创操作且检查费用较高,同时也会损伤血管内皮而增加血栓风险^[16]。血液学指标有获取简便、结果客观且检查费用低等优点,是临床辅助诊断与预测预后的潜在标志物,其中 D-D 是预测 DVT 常见指标,但缺乏特异性,且老年人 D-D 水平通常较高^[17]。因此,寻找其他预测 DVT 的敏感性指标成为临床研究热点。

MMP-16 是由多种组织和细胞产生的分泌型 MMP 的活化剂,可降解细胞外基质中蛋白质,参与细胞与基质或细胞与细胞间相互作用,特异性激活下游 MMP-2 和 MMP-9,分解纤维连接蛋白及变性胶原明胶参与组织纤维化进程,激活细胞因子及表面受体介导炎症反应^[18]。MMP-16 表达上调通过调控胶原蛋

见表 4。
2.5 血清 MMP-16、GDF-15 对术后 DVT 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,术后 3 d 血清 MMP-16、GDF-15 及指标联合预测术后 DVT 的 AUC 分别为 0.798、0.792、0.895,指标联合的预测价值大于单一指标($Z=2.253、2.346$,均 $P<0.05$)。见表 5。

白沉积及气道上皮下基底膜增厚参与气道结构重塑而诱导哮喘发作,并可上调炎症反应加速哮喘进程^[19],通过降解细胞外基质加速胃癌及肝癌侵袭转移,并与预后密切相关^[20]。刘盛权等^[21]研究显示,MMP-16 异常活化过度降解血管壁基质蛋白可破坏血管壁完整性,增加血管内皮细胞通透性,促进血管内皮细胞凋亡。本研究发现 MMP-16 参与了 DVT 发病过程,推测可能是胫骨平台骨折手术后组织修复需求刺激机体合成 MMP-16 参与调节细胞增殖和迁移以促进骨折愈合,并在骨折愈合过程中通过降解细胞外蛋白进行基质降解和重塑,但是 MMP-16 过度活化导致血管壁基质蛋白异常降解,破坏血管壁结构,促进血小板聚集并黏附于血管壁,促进凝血因子活化和释放,增加血管内皮细胞通透性并促进血管内皮细胞凋亡,加速血管壁内炎症细胞浸润和炎症因子释放,诱导血栓形成^[22]。Caprini 评分是评估静脉血栓栓塞症风险的重要工具,可辅助临床医生识别高风险人群,提前制订干预方案减少疾病发生风险,改善预后和生命质量,减轻疾病负担^[23]。本研究发现,血清 MMP-16 与 Caprini 评分呈正相关,进一步说明 MMP-6 可作为临床辅助预测 DVT 风险的标志物。

GDF-15 是基因位于人第 19 号染色体的细胞因子,正常生理状态下在机体表达具有组织特异性,主要在胎盘组织中表达,肾、前列腺等器官组织中呈低水平表达,参与调节代谢平衡、维持组织稳态、调节炎

症和免疫功能、调节心肌细胞生成和功能等生理过程^[24]。GDF-15 在组织创伤、手术应激或炎症感染等病理状态下表达上调,可促进肿瘤生长、侵袭和转移过程,诱发机体过度炎症和免疫功能异常^[25],通过激活 AKT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路调控宿主细胞增殖及信号转导,介导肝癌细胞线粒体代谢^[26]。GDF-15 在正常心肌细胞中低水平表达,心肌受损后表达上调抑制缺血所致细胞凋亡,减轻心肌损伤,保护心肌细胞,加速心肌组织修复^[27]。GDF-15 通过调节纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)表达影响内皮细胞纤溶能力,使凝血因子异常表达影响内皮细胞凝血,下调成熟 GDF-15 表达可抑制 Smad2/Psmad2/Snail 信号转导通路而缓解内皮间质转化,改善内皮细胞纤溶和凝血功能,减少局部血栓的局部纤维沉积^[9]。本研究发现血清 GDF-15 与老年胫骨平台骨折术后 DVT 有关。GDF-15 作为一种应激蛋白,在骨折和手术的应激作用下表达上调,同时胫骨平台骨折引起组织损伤和炎症反应,肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 大量分泌,刺激机体产生 GDF-15 加速炎症反应,并导致凝血功能异常而增加静脉血栓形成风险,影响 PAI-1 表达和纤溶酶活性降低纤溶系统平衡紊乱,导致纤溶功能改变。本研究结果也发现,GDF-15 与 Caprini 评分相关,二者均是预测 DVT 风险的指标。

考虑到术后 1 d 血清 MMP-16 和 GDF-15 的异常升高可能与手术应激有关,本研究以术后 3 d 的血清 MMP-16 和 GDF-15 表达水平为观察点,结果发现二者水平升高是老年胫骨平台骨折患者术后 DVT 的独立风险因素,早期检测可有效预测 DVT 发生风险,且二者联合构建的预测模型可明显提高对 DVT 的预测价值,该结果可为临床早期制订 DVT 干预措施提供循证依据。

综上所述,老年胫骨平台骨折患者术后血清 MMP-16 和 GDF-15 表达上调,联合检测可有效预测 DVT 风险,从而指导临床制订针对性诊疗方案改善预后。本研究样本来源于单中心且样本量相对较小,一些其他可能的影响因素尚未收集如术后并发症等,因此本研究结果仍需开展前瞻性多中心队列研究进一步检验。

参考文献

- [1] RUDRAN B, LITTLE C, WIHK A, et al. Tibial plateau fracture: anatomy, diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med, 2020, 81(10): 1-9.
- [2] DUFFETT L. Deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(9): ITC129-ITC144.
- [3] ZHU Y, CHEN W, LI J, et al. Incidence and locations of preoperative deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity following tibial plateau fractures: a prospective

- cohort study[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 113.
- [4] 王娜, 叶兰, 杨正东, 等. 血栓弹力图与凝血因子 V、Serpinel 对创伤性骨折患者术后下肢深静脉血栓的预测价值分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(3): 28-31.
- [5] DE ALMEIDA L G N, THODE H, ESLAMBOLCHI Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(3): 712-768.
- [6] LEE H S, KIM W J. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10546.
- [7] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. Anal Cell Pathol, 2019, 2019: 9423907.
- [8] MAY B M, PIMENTEL M, ZIMERMAN L I, et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(3): 494-500.
- [9] LI Y, ZHU H, XIN W, et al. GDF15 affects venous thrombosis by promoting EndMT through smad2/p-smad2 pathway[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 98.
- [10] 徐文强, 徐火柴, 杨东东. 胫骨平台骨折微创锁定钢板内固定术后深静脉血栓发生的相关危险因素分析[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(6): 451-456.
- [11] 诸一泓, 蒋国华, 肖坚. 联合入路双切口双钢板技术对胫骨平台骨折患者术后膝关节功能的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2024, 29(1): 65-67.
- [12] 丁炎明, 李晶, 刘飞, 等. 常用静脉血栓栓塞症风险评估工具在临床中的应用[J]. 中国护理管理, 2017, 17(11): 1451-1457.
- [13] 庞涛, 郭燕芬, 陈纪宝. 自体髂骨和同种异体骨植入治疗 Schatzker II 型胫骨平台骨折的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(1): 56-59.
- [14] LING H, LI W, HUANG Z, et al. Construction of a nomogram model for deep vein thrombosis in patients with tibial plateau fracture based on the systemic inflammatory response index[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024: 25(1): 240.
- [15] XING J, FU Y H, SONG Z, et al. Predictive model for deep venous thrombosis caused by closed lower limb fracture after thromboprophylactic treatment[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(22): 8508-8522.
- [16] 葛永军, 胡家东, 樊嵘. Caprini 评分联合纤维蛋白原水平对下肢骨折患者下肢深静脉血栓的预测价值[J]. 中国医学创新, 2024, 21(6): 108-111.
- [17] 舒军峰, 黄永红, 李有平. 血浆 D 二聚体与同型半胱氨酸联合检测在骨折并发下肢深静脉血栓形成诊断中的应用价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 843-844.
- [18] 宋宇雷, 曹建设, 王承娟, 等. 急性呼吸窘迫综合征患儿血清 miR-499a-5p、MMP-16 mRNA 水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10): 1069-1074.
- [19] 许花芬, 冯琼, 李春蕾. 支气管哮喘患儿(下转第 2632 页)

• 综 述 •

CRECL 碳青霉烯酶编码基因流行特征与传播机制研究进展*

陈观清¹,李雪萌^{1,2},郭 震¹综述,刘 军^{1△}审校

1. 广东医科大学病原生物学实验室,广东湛江 524023;2. 广东省湛江市人体微生态研究与
临床转化重点实验室,广东湛江 524023

摘 要:近年来,碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌(CRECL)在临床中的检出率逐年增加,已成为医院获得性感染的主要病原体之一。CRECL 的耐药性主要由碳青霉烯酶编码基因(CEG)介导,在抗菌药物的选择性压力等多种因素的影响下,CEG 可通过多种途径在临床中传播,进而给临床抗感染治疗及防控带来巨大挑战。文章综述了 CRECL 的 CEG 流行特征、主要传播机制及其对公共卫生的影响,旨在为 CRECL 感染防控策略提供科学依据。

关键词:碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌; 碳青霉烯酶编码基因; 流行特征; 耐药传播机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.011 **中图法分类号:**R446.5;R181.3

文章编号:1673-4130(2025)21-2626-07 **文献标志码:**A

Research progress on the epidemiological characteristics and transmission mechanisms of carbapenemase-encoding genes in CRECL *

CHEN Guanqing¹,LI Xuemeng^{1,2},GUO Zhen¹,LIU Jun^{1△}

1. Laboratory of Pathogenic Biology,Guangdong Medical University,Zhanjiang,Guangdong 524023, China;2. Zhanjiang Key Laboratory of Human Microecology and Clinical Translation Research,Zhanjiang,Guangdong 524023,China

Abstract:The detection rate of carbapenem-resistant Enterobacter cloacae (CRECL) in clinical practice has risen steadily in recent years,and it has become one of the main pathogens of hospital-acquired infections. CRECL resistance is primarily driven by carbapenemase-encoding genes (CEG),which can spread through multiple mechanisms under the selective pressure of antibiotics and other environmental factors. This gene transfer significantly hampers antimicrobial treatment and infection control efforts. This review outlines the current understanding of CEG distribution in CRECL,key transmission pathways,and their public health implications. The findings aim to support the development of effective strategies for the prevention and management of CRECL infections.

Key words:carbapenem-resistant Enterobacter cloacae; carbapenemase-encoding gene; epidemiological characteristics; resistance transmission mechanisms

碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌(CRECL)是医院内感染的重要病原体,其耐药性主要由碳青霉烯酶编码基因(CEG)介导^[1]。CEG 种类多样,且广泛存在于人类、动物和环境中,并在全球不同地区迅速扩散,导致 CRECL 携带的 CEG 类型存在地域差异^[2]。CEG 的广泛传播使 CRECL 的耐药性问题日益严重,给临床治疗带来巨大挑战。然而,与肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌相比,CRECL 的研究相对不足,尤其是对其 CEG 流行分布特征和传播机制的综合研究较少。因此,本文综述了 CRECL 的 CEG 流行分布特征及其耐药传

播机制,以期为未来的感染防控策略提供参考。

1 CEG 的分类及特征

根据 Ambler 分类系统,碳青霉烯酶可分为 A、B 和 D 三类。A 类为丝氨酸蛋白酶,包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)、亚胺培南水解 β-内酰胺酶(IMI)、圭亚那广谱 β-内酰胺酶(GES)和 A 类非金属碳青霉烯酶(NMC)等多个家族。其中,bla_{KPC} 基因编码的 KPC 酶是 CRECL 中最主要的 A 类酶。bla_{KPC} 基因自 2001 年首次在肺炎克雷伯菌中被发现以来^[3],已在多种肠杆菌中传播,成为全球性公共卫生问题,截

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82301752);广东省自然科学基金项目(2018A0303070018);广东省医学科学技术研究基金项目(A2021207);广东省普通高校特色创新项目(2020KTSCX041)。

△ 通信作者,E-mail:52890254@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250725.1355.002\(2025-07-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250725.1355.002(2025-07-25))