

• 论 著 •

急性淋巴细胞白血病患者化疗后细胞焦亡指标与炎症指标变化及临床意义^{*}

吴秋阳¹, 师海瑞², 王显河¹, 梅艳¹, 龙月婷³, 吴治平¹, 孔义华^{1△}

贵州医科大学第二附属医院: 1. 检验科; 2. 口腔科; 3. 儿科, 贵州凯里 556000

摘要:目的 探讨急性淋巴细胞白血病患者化疗后细胞焦亡指标与炎症指标的变化及临床意义。方法 回顾性分析 2023 年 5 月至 2024 年 8 月在该院儿科、血液肿瘤科接受化疗的 98 例急性淋巴细胞白血病患儿的临床资料。根据血培养结果将入选患儿分为革兰阳性菌组、革兰阴性菌组、真菌组和非血流感染组, 并进行药敏试验。化疗后将患儿按粒细胞水平分为粒细胞缺乏组和非粒细胞缺乏组。采用血常规、流式微球阵列技术、酶联免疫吸附试验(ELISA)、蛋白质印迹(Western blot)等方法检测比较相关指标。结果 化疗后, 每种感染类型患儿焦亡相关指标 caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、焦亡细胞占比和 GSDMD 蛋白相对表达水平均比化疗前显著升高($P < 0.05$)。化疗后, 粒细胞缺乏组 IL-4、IL-6、IL-10 和干扰素- γ (IFN- γ)水平显著高于非粒细胞缺乏组($P < 0.05$), 且粒细胞水平与 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平均呈负相关($P < 0.05$)。化疗后不同感染状态下 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 粒细胞数量和血清细胞因子水平可作为白血病患者感染的潜在性指标, 细胞焦亡的调控可能为儿童白血病治疗提供新的策略。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 细胞焦亡; 细胞因子; 粒细胞; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.004 **中图法分类号:**R446.1; R733.7

文章编号:1673-4130(2025)22-2710-06 **文献标志码:**A

Changes and clinical significance of pyroptosis and inflammation indicators in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy^{*}

WU Qiuyan¹, SHI Hairui², WANG Xianhe¹, MEI Yan¹, LONG Yueting³,
WU Zhiping¹, KONG Yihua^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Stomatology; 3. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Kaili, Guizhou 556000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of pyroptosis and inflammation in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 98 children with acute lymphoblastic leukemia who received chemotherapy in the pediatrics and hematology and oncology departments of the hospital from May 2023 to August 2024. According to the results of blood culture, the selected children were divided into the Gram-positive bacteria group, the Gram-negative bacteria group, the fungal group and the non-bloodstream infection group, and drug sensitivity tests were conducted. After chemotherapy, the children were divided into the granulocytosis group and the non-granulocytosis group according to the granulocyte level. The relevant indicators were detected and compared by methods such as blood routine, flow microsphere array technology, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and Western blot. **Results** After chemotherapy, the pyroptosis related indicators caspase-1, caspase-4, caspase-5, caspase-11, interleukin (IL)-1 β , IL-18, the proportion of pyroptosis cells and the relative expression level of GSDMD protein in children of each infection type were significantly increased compared with those before chemotherapy ($P < 0.05$). After chemotherapy, the levels of IL-4, IL-6, IL-10 and interferon- γ (IFN- γ) in the granulocytosis group were significantly higher than those in the non-granulocytosis group ($P < 0.05$), and the granulocyte level was negatively correlated with the levels of IL-4, IL-6, IL-10 and IFN- γ

^{*} 基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwmkj 2023-065)。

作者简介: 吴秋阳, 男, 主管技师, 主要从事血液病相关临床研究。 $\triangle$ 通信作者, E-mail: 240359496@qq.com。

($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the levels of IL-4, IL-6, IL-10 and IFN- γ in different infection states after chemotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** The number of granulocytes and the levels of serum cytokines can serve as potential indicators of infection in children with leukemia. The regulation of pyroptosis may provide new strategies for the treatment of childhood leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; pyroptosis; cytokines; granulocyte; infection

白血病和淋巴瘤均是异质性疾病,也是全球最普遍的儿童癌症之一,约占儿童癌症的三分之一^[1]。由于白血病患者处于粒细胞减少和免疫抑制状态,因此极易发生感染,如感染性肺炎,感染性休克等。有研究表明,超过 40% 的儿童急性髓性白血病患者经历细菌感染,细菌感染是造成儿童急性髓系白血病死亡的主要原因,相关死亡率为 3%~8%^[2-5]。细胞因子白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-10 及干扰素 γ (IFN- γ)是常用的感染指标,可用于感染类型鉴别及早期诊断^[6-7]。在白血病的治疗过程中,化疗和靶向药物可能通过诱导肿瘤细胞焦亡从而起到治疗作用。细胞焦亡是一种炎症性的程序性细胞死亡,通常由 caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11 等触发,可使细胞内促炎成分释放并促进细胞死亡。目前,在多种实体瘤中已经确认细胞焦亡与肿瘤治疗相关^[8]。化疗会发生骨髓抑制以及降低患者各种免疫细胞水平,导致感染风险增加。因此,白血病患者的免疫细胞水平是非常重要的临床指标。目前,细胞焦亡在血液肿瘤治疗中的相关机制,以及患者粒细胞水平与感染的相关性有待进一步研究。基于此,本研究探究急性淋巴细胞白血病患者化疗后细胞焦亡指标变化及粒细胞数量和细胞因子的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 5 月至 2024 年 8 月在本院儿科和血液肿瘤科接受化疗的 98 例急性淋巴细胞白血病患者作为研究对象。所有患儿的法定监护人均知情并签署知情同意书。本研究经贵州医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准(审批编号:2023-伦审-220)。纳入标准:(1)年龄 <14 岁;(2)经骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学确诊为急性淋巴细胞白血病;(3)临床资料齐全;(4)初诊还未经治疗。排除标准:(1)无法接受常规化疗;(2)合并其他类型恶性肿瘤;(3)合并心、肝、肾功能不全。(4)合并先天性疾病。

1.2 方法

1.2.1 血培养及药敏实验 所有患儿均在发热 6 h 发生内抽取外周血 2 mL 置于培养瓶,并将培养瓶放入血培养仪中(LABSTAR 全自动血液培养系统,贝克曼生物科技有限公司)培养,温度保持(35.0 ± 1.5) $^{\circ}\text{C}$,转盘以 26 r/min 的转速匀速旋转。血培养仪

发出阳性报告后取适量菌液置于划板上,细菌生长后再行菌类测定及药敏试验,如 5 d 内仪器仍未发出阳性报告,则视为阴性结果。根据血培养结果将患儿分为革兰阳性菌感染组、革兰阴性菌感染组、真菌组和非血流感染组。

1.2.2 细胞焦亡相关指标测定 于治疗前后通过蛋白质印迹(Western blot)检测 GSDMD(abcam 公司,批号:ab155233)蛋白表达水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 caspase-1(天津跃腾生物,批号:YT-H11054)、caspase-4(天津跃腾生物,批号:YT-H14778)、caspase-5(南京赛泓瑞生物科技有限公司,批号:SEA770Hu02)、caspase-11(广州伟伯科技有限公司,批号:E-SCAF11-H-1)、IL-1 β (江西联博生物科技有限公司,批号:LBK-H01401)和 IL-18(广州奥瑞达生物科技有限公司,批号:ARD10101)表达水平,采用流式细胞术检测焦亡细胞数量。

1.2.3 中性粒细胞计数 于治疗前后抽取患儿空腹外周血,取 2 μL 于 1 mL 稀释液中溶血后用血细胞计数仪(日本希森美康公司,型号:XS-500i)进行中性粒细胞计数。根据中性粒细胞数量将患儿分为粒细胞缺乏组($n=51$)和非粒细胞缺乏组($n=47$)。

1.2.4 细胞因子测定 于治疗前后抽取患儿空腹外周血 2 mL,置于血清分离管中,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 2 h,待血清析出,用流式微球阵列技术,定量分析 IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。采用 Spearman 相关性分析粒细胞数量与细胞因子表达的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

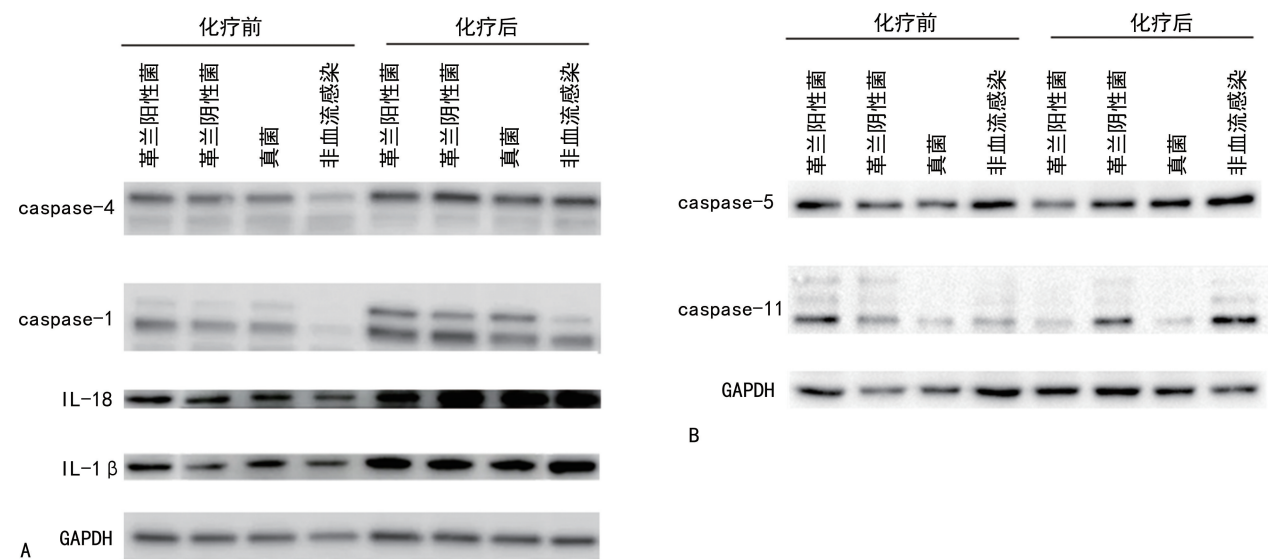
2 结果

2.1 一般资料比较 4 组患儿性别、年龄和 BMI 等一般资料,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同感染类型患儿化疗前后细胞焦亡相关指标表达水平比较 比较不同感染类型患儿在化疗前后细胞焦亡指标 caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、IL-1 β 和 IL-18 的表达水平,结果显示,每种感染类型中化疗前焦亡相关指标表达水平均低于化疗后($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 4 组患儿一般资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)
		男	女		
革兰阳性菌组	28	16(57.14)	12(42.86)	10.10±1.24	19.94±0.98
革兰阴性菌组	20	9(45.00)	11(55.00)	9.77±1.68	20.21±1.02
真菌组	28	11(39.29)	17(60.71)	10.39±1.04	20.64±1.13
非血流感染组	22	8(36.36)	14(63.64)	10.34±1.21	20.14±1.33
<i>F</i> / χ^2		2.701		1.076	1.933
<i>P</i>		0.845		0.363	0.130



注:A 为 caspase-4、caspase-1、IL-18、IL-1 β 表达水平检测;B 为 caspase-5、caspase-11 表达水平检测。

图 1 不同感染类型患儿化疗前后细胞焦亡指标表达水平检测结果

表 2 不同感染类型患儿化疗前后细胞焦亡相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	caspase-1 (pmol/L)	caspase-4 (ng/mL)	caspase-5 (ng/mL)	caspase-11 (pmol/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)
革兰阳性菌组	28	治疗前	11.64±3.21	3.51±0.84	4.22±1.36	8.69±1.22	1.64±1.01	21.58±3.69
		治疗后	14.15±3.65 ^a	4.66±1.13 ^a	6.65±1.20 ^a	11.54±1.33 ^a	3.78±1.24 ^a	30.88±3.38 ^a
革兰阴性菌组	20	治疗前	12.05±3.33	4.05±1.02	4.87±0.98	7.54±1.39	1.55±0.36	20.98±3.69
		治疗后	14.88±3.58 ^a	4.86±1.36 ^a	6.14±1.33 ^a	12.05±1.21 ^a	3.97±1.18 ^a	31.28±2.94 ^a
真菌组	28	治疗前	11.23±3.81	3.87±1.23	4.58±0.93	7.89±1.36	1.37±0.97	21.85±3.45
		治疗后	13.64±3.38 ^a	5.01±1.38 ^a	6.97±1.67 ^a	11.89±1.47 ^a	3.44±1.02 ^a	30.84±2.85 ^a
非血流感染组	22	治疗前	10.08±3.14	3.98±0.73	3.94±1.67	7.55±1.23	1.58±1.08	20.31±3.84
		治疗后	14.02±3.25 ^a	4.69±0.69 ^a	5.88±1.31 ^a	12.02±1.66 ^a	3.95±1.18 ^a	31.25±3.91 ^a

注:与同组治疗前相比,^a*P*<0.05。

2.3 不同感染类型患儿化疗前后焦亡细胞占比及 GSDMD 表达水平 每种感染类型经化疗后焦亡细胞占比、GSDMD 蛋白相对表达水平均显著高于化疗前(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 化疗后不同粒细胞水平患儿细胞因子水平比较 化疗后,粒细胞缺乏组 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平显著高于非粒细胞缺乏组(*P*<0.001),见表 4。

相关性分析表明,粒细胞水平与 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 的表达水平均呈负相关(*r* = -0.865、-0.711、-0.725、-0.839,均 *P*<0.001)。

2.5 化疗后不同感染类型患儿细胞因子水平比较 化疗后,革兰阳性菌组、革兰阴性菌组、真菌组和非血流感染组患儿 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

表 3 不同感染类型患儿化疗前后焦亡细胞占比及 GSDMD 表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	焦亡细胞占比(%)	GSDMD 相对表达水平
革兰氏阳性菌组	28	治疗前	2.55±0.03	0.24±0.05
		治疗后	10.54±1.33 ^a	0.89±0.08 ^a
革兰阴性菌组	20	治疗前	1.98±0.45	0.27±0.03
		治疗后	10.63±1.14 ^a	0.91±0.11 ^a
真菌组	28	治疗前	1.22±0.64	0.26±0.07
		治疗后	11.58±1.48 ^a	0.95±0.03 ^a
非血流感染组	22	治疗前	1.31±0.58	0.35±0.08
		治疗后	10.74±1.25 ^a	1.05±0.23 ^a

注:与同组治疗前相比,^a*P*<0.05。

表 4 不同粒细胞水平患儿细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-4	IL-6	IL-10	IFN- γ
粒细胞缺乏组	51	39.64±1.66	16.54±2.47	6.35±1.21	17.75±1.76
非粒细胞缺乏组	47	30.24±1.33	12.36±1.93	3.54±1.66	10.77±1.73
<i>t</i>		30.769	9.280	9.629	19.775
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同感染类型患儿细胞因子水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-10	TNF- α	IFN- γ
革兰阳性菌组	28	35.25±3.64	15.16±1.15	5.15±1.35	15.66±1.29
革兰阴性菌组	20	33.37±2.94	15.97±1.54	6.21±1.16	15.24±1.15
真菌组	28	31.54±2.18	14.63±1.67	5.94±1.20	14.58±1.36
非血流感染组	22	32.64±2.11	15.87±1.34	5.51±1.68	14.96±1.23
<i>F</i>		8.521	4.711	2.900	3.544
<i>P</i>		<0.001	0.004	0.039	0.018

3 讨 论

细胞焦亡是一种炎症形式的细胞程序性死亡,经炎症因子激活后导致细胞肿胀、质膜溶解、染色质破碎和细胞内促炎因子的释放^[9]。细胞焦亡最初是在感染中发现的,已成为近年来新的肿瘤研究热点。细胞焦亡有两种途径,其中经典的炎症小体途径是炎症小体刺激模式识别受体之后,pro-caspase-1 被携带 C 端半胱天冬酶募集结构域的模式识别受体直接募集或通过半胱天冬酶募集结构域间接募集以组装 caspase-1 依赖性炎症小体,然后通过自切割激活 caspase-1。激活的 caspase-1 不仅切割的 IL-18 和 IL-1 β 前体并释放成熟的 IL-18 和 IL-1 β ,还裂解 GSDMD 以释放具有活性的 N 端片段 GSDMD-NT,该片段能穿透细胞膜,形成孔道,导致细胞内容物的外泄和细

胞肿胀,最终导致炎症反应和焦亡^[10]。经典的炎症小体途径介导的细胞焦亡主要发生在免疫细胞中,是宿主抵御病原体感染的机制。另一条途径是非经典炎症小体通路,大多数革兰阴性菌激活该通路,革兰阴性菌通过干扰素诱导的鸟苷酸结合蛋白触发的液泡破裂将其脂多糖释放到细胞质中^[11]。释放的脂多糖可以直接结合并激活 caspase-11,然后裂解 GSDMD,促进细胞焦亡^[12]。在人体内,caspase-4 和 caspase-5 可以被细胞内 LPS 激活。caspase-4、caspase-5、caspase-11 不能直接切割 IL-18 和 IL-1 β 前体,但 GSDMD-NT 孔引起的 K 外排可激活 NLRP3 和 caspase-1,最终导致 IL-18 和 IL-1 β 成熟和释放^[13]。

本研究结果表明,化疗后不同感染类型患儿的焦亡相关指标(caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、IL-1 β 和 IL-18)的表达水平均显著升高,同时焦亡细胞占比和 GSDMD 蛋白的相对表达水平也显著增加,提示化疗在治疗白血病过程中可能通过诱导细胞焦亡来发挥抗肿瘤作用。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式,伴随着促炎因子的释放,能够引发强烈的炎症反应,对肿瘤细胞产生杀伤作用。化疗药物可能通过激活炎症小体等途径促进细胞焦亡的发生,进而增强抗肿瘤效果。REN 等^[14]研究表明,GPER 激动剂 G-1 和 VEN 联合治疗急性髓系白血病可通过激活 p38-MAPK 信号传导促进 MCL-1 表达下调,在体外和体内协同诱导白血病细胞凋亡和 GSDME 依赖性焦亡。此外,焦亡诱导的 IL-1 β /18 释放进一步增强了白血病微环境中 CD8⁺ T 细胞的免疫功能。DENG 等^[15]研究表明,RCN1 在急性髓系白血病中过表达,降低 RCN1 的表达能促进 IFN- γ 水平从而通过 caspase-1 和 GSDMD 信号传导触发细胞焦亡。导致急性髓系白血病细胞凋亡。YE 等^[16]研究表明,在急性髓系白血病中,Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 通过增加 ROS 的产生和细胞色素 C 的释放来诱导 caspase-3/GSDME 介导的焦亡,GSDME 的基因过表达或去甲基化恢复了 GSDME 表达并增加了 Venetoclax 诱导的急性髓系白血病细胞焦亡。综上,化疗对急性淋巴细胞白血病产生的治疗效果可能是通过诱导细胞焦亡产生的。

本研究结果显示表明,化疗后粒细胞缺乏组 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平显著高于非粒细胞缺乏组,且粒细胞水平与这些细胞因子水平均呈负相关。这一发现提示粒细胞数量与细胞因子表达之间存在紧密联系。粒细胞作为免疫系统的关键组成部分,其数量的减少直接影响了机体的免疫应答能力。因此,在粒细胞缺乏的情况下,机体可能通过上调这些促炎和抗炎细胞因子的表达来试图补偿免疫

功能的不足。然而,这种代偿机制可能并不足以完全弥补粒细胞缺失所带来的免疫缺陷,从而增加了感染的风险。

本研究结果发现,不同感染类型 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平存在显著差异,这说明不同类型的感染触发了不同的免疫应答机制。在治疗血液肿瘤的过程中,由于白血病本身及化疗均引起患者体内粒细胞数量的变化,真菌入侵白血病患者发生继发性感染的概率大大增加,成为此类患者病死率升高的一个主要原因^[17]。细菌和真菌是血液肿瘤患者主要面临的两种感染微生物。细菌性血流感染的死亡率在 34%~50%,尤其是革兰阴性菌感染的患者^[18-19]。而对于真菌感染,缓解诱导化疗期间的急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征患者或严重再生障碍性贫血患者都是发生真菌感染风险较高的人群^[20-21],最常见且致死率较高的感染真菌是曲霉菌属和念珠菌属^[22]。细胞因子作为免疫调节的关键分子,在不同感染条件下的表达差异反映了机体对病原体的特异性识别和反应。不同感染类型可能通过不同的途径激活免疫系统,导致细胞因子表达谱的差异。因此,监督患者粒细胞水平对机体免疫水平的判断和预防感染非常重要。这一发现对于临床诊断和治疗具有重要的指导意义,有助于医生根据细胞因子表达模式快速判断感染类型,从而采取针对性的治疗措施。

本研究一定程度上加深了对白血病患儿在化疗及感染状态下免疫应答机制的理解,进一步拓展了临床诊断和治疗的新视角与策略。首先,本研究发现化疗后细胞焦亡相关指标(caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、IL-1 β 和 IL-18)及 GSDMD 蛋白表达水平发生了明显变化,这一发现揭示了细胞焦亡在儿童白血病治疗中的潜在价值。其次,通过监测粒细胞数量和血清细胞因子(如 IL-4、IL-6、IL-10 和 IFN- γ)水平,临床医生能够更加精确地评估白血病患儿的免疫功能状态和感染风险,这为早期识别和干预提供了重要依据。因此,通过调控细胞焦亡过程,可能为白血病的治疗开辟出一条新的有效途径。

参考文献

[1] BRIVIO E, BARUCHEL A, BEISHUIZEN A, et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma[J]. Eur J Cancer, 2022, 164: 1-17.

[2] ALEXANDER S, FISHER B T, GAUR A H, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial[J]. JAMA,

2018, 320(10): 995-1004.

[3] SUNG L, GAMIS A, ALONZO T A, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 2009, 115(5): 1100-1108.

[4] ROGERS A E J, EISENMAN K M, DOLAN S A, et al. Risk factors for bacteremia and central line-associated blood stream infections in children with acute myelogenous leukemia: a single-institution report[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(3): 26254.

[5] O'CONNOR D, BATE J, WADE R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003[J]. Blood, 2014, 124(7): 1056-1061.

[6] 杨晓悦, 李毓龙, 罗仲秋, 等. 结核分枝杆菌感染者辅助性 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 的水平变化[J]. 医学信息, 2023, 36(1): 113-116.

[7] 王倩, 成善毅, 罗斌, 等. 重组人型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗活动性强直性脊柱炎对患者 T 淋巴细胞亚群和单核细胞 CD36 表达的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(11): 1342-1347.

[8] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109595.

[9] 谭骏岚, 殷淑婷, 易健, 等. GSDME 介导的细胞焦亡在非肿瘤疾病中的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(12): 2122-2127.

[10] MIAO E A, LEAF I A, TREUTING P M, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria[J]. Nat Immunol, 2010, 11(12): 1136-1142.

[11] RAO Z, ZHU Y, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.

[12] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.

[13] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(10): 2927-2936.

[14] REN J, TAO Y, PENG M, et al. Targeted activation of GPER enhances the efficacy of venetoclax by boosting leukemic pyroptosis and CD8⁺ T cell immune function in acute myeloid leukemia[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 915.

[15] DENG S, PAN Y, AN N, et al. Downregulation of RCN1 promotes pyroptosis in acute myeloid leukemia cells[J]. Mol Oncol, 2023, 17(12): 2584-2602.

[16] YE F, ZHANG W, FAN C, et al. Antileukemic effect of venetoclax and hypomethylating agents(下转第 2720 页)

• 论 著 •

妊娠期糖尿病患者 HMGB1 与炎症、胰岛素抵抗和胎盘血管密度的相关性*

冯国惠, 李晓瑞, 黄 莺[△]

新疆维吾尔自治区人民医院产科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平特征及其与炎症、胰岛素抵抗和胎盘血管密度的相关性。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 5 月在该院产科住院分娩的 70 例 GDM 患者作为研究组,另选取同期 70 例健康妊娠者作为对照组。对比两组血糖(FPG)、胰岛素抵抗相关指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]、外周血及胎盘组织中 HMGB1 水平、胎盘微血管密度的差异。通过 Pearson 相关性分析评估血清及胎盘组织中 HMGB1 水平与胰岛素抵抗、炎症因子和胎盘血管密度的相关性。结果 研究组 FPG、FINS、HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平、血清及胎盘组织 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比均高于对照组($P < 0.05$),胎盘微血管密度低于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析表明,研究组血清 HMGB1、胎盘组织中 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比均与 HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关,与胎盘微血管密度均呈负相关($P < 0.05$)。结论 GDM 患者外周血及胎盘组织中 HMGB1 水平高于健康妊娠者,且其与炎症因子、HOMA-IR、胎盘微血管密度均有相关性。

关键词:妊娠期糖尿病; 高迁移率族蛋白 1; 炎症; 胰岛素抵抗; 胎盘血管密度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.005 **中图法分类号:**R446.1;R714.25

文章编号:1673-4130(2025)22-2715-06 **文献标志码:**A

Correlation between HMGB1 and inflammation, insulin resistance and placental vascular density in patients with gestational diabetes mellitus*

FENG Guohui, LI Xiaorui, HUANG Ying[△]

Department of Obstetrics, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital,
Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To explore the level characteristics of high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and its correlations with inflammation, insulin resistance, and placental vascular density. **Methods** A total of 70 patients with GDM who were hospitalized and delivered in the department of obstetrics of this hospital from August 2021 to May 2024 were selected as the study group, and another 70 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. The general clinical data, fasting plasma glucose (FPG), insulin resistance-related indicators [fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)], serum inflammatory factors [C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], the levels of HMGB1 in placental tissues and peripheral blood, and the placental microvascular density were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlations between the levels of HMGB1 in serum and placental tissues and insulin resistance, inflammatory factors, and placental vascular density. **Results** The levels of FPG, FINS, HOMA-IR, CRP, TNF- α , IL-6, the average integrated optical density (IOD) value of HMGB1 in serum and placental tissues, and the percentage of HMGB1-positive cells in the study group were all higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the placental microvascular density was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum HMGB1 level, the average IOD value of HMGB1 in placental tissues, and the percentage of HMGB1-positive

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C170)。

作者简介:冯国惠,女,主任医师,主要从事围生医学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:33406016@qq.com。