

• 论 著 •

血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 对重度子痫前期患者剖宫产术后下肢 DVT 的预测价值*

诸 静, 张 培, 冒丽静[△]

南通大学附属妇幼保健院妇产科, 江苏南通 226000

摘要:目的 探讨血清长链非编码核糖核酸(LncRNA)核富集转录本 1(NEAT1)、LncRNA GRB2 关联结合蛋白 2(GAB2)对重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢深静脉血栓(DVT)的预测价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2023 年 3 月该院妇产科收治的 1 365 例行剖宫产手术的重度子痫前期患者,术前检测血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体水平,术后统计下肢 DVT 发生情况,并据此将患者分为下肢 DVT 组(35 例)和无下肢 DVT 组(1 330 例)。采用 Pearson 分析 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析影响重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的价值。结果 下肢 DVT 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体水平均高于无下肢 DVT 组($P < 0.05$),下肢 DVT 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体均呈正相关($P < 0.05$)。孕期吸烟、高 D-二聚体、高 LncRNA NEAT1、高 LncRNA GAB2 是重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素($P < 0.05$)。联合 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的曲线下面积为 0.907,大于 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体单独预测及 D-二聚体+LncRNA NEAT1 和 D-二聚体+LncRNA GAB2 联合预测($P < 0.05$)。结论 血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达上调与重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 有关,联合 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 可预测术后下肢 DVT 的发生风险。

关键词:重度子痫前期; 剖宫产; 下肢深静脉血栓; 长链非编码核糖核酸; 核富集转录本 1; GRB2 关联结合蛋白 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.011

中图法分类号:R714.2;R541.4

文章编号:1673-4130(2026)09-1085-07

文献标志码:A

Predictive value of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 for lower extremity DVT in patients with severe preeclampsia after cesarean section*

ZHU Jing, ZHANG Pei, MAO Lijing[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum long chain non-coding ribonucleic acid (LncRNA) nuclei rich in transcript 1 (NEAT1) and LncRNA GRB2-associated binder2 (GAB2) for the occurrence of lower extremity deep vein thrombosis (DVT) after cesarean section in patients with severe preeclampsia. **Methods** A total of 1 365 patients with severe preeclampsia who underwent cesarean section surgery from March 2017 to March 2023 in Department of Obstetrics and Gynecology of the hospital were selected. Serum LncRNA NEAT1, LncRNA GAB2, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor (TNF)- α , fibrinogen (FIB) and D-dimer levels were measured before surgery. After surgery, the occurrence of lower extremity DVT was counted, and patients were divided into lower extremity DVT group (35 cases) and non-DVT group (1 330 cases) according to this. The correlation of LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 expression with IL-1 β , TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, FIB and D-dimer was analyzed by Pearson. Multivariate Logistic regression analysis was

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研课题项目(M2021075)。

作者简介:诸静,女,副主任医师,主要从事妇产科临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: mao_lijing929@163.com。

conducted to analyze the factors affecting lower extremity DVT after cesarean section in patients with severe preeclampsia. The value of LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 in predicting lower extremity the occurrence of DVT after cesarean section in patients with severe preeclampsia was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum LncRNA NEAT1, LncRNA GAB2, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, FIB and D-dimer levels in lower extremity DVT group were higher than those in non-DVT group ($P < 0.05$). The expression of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 in the lower extremity DVT group was positively correlated with IL-1 β , TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, FIB, and D-dimer ($P < 0.05$). Smoking during pregnancy, high D-dimer, high LncRNA NEAT1 and high LncRNA GAB2 were risk factors for lower extremity the occurrence of DVT in patients with severe preeclampsia after cesarean section ($P < 0.05$). The area under the curve of combined LncRNA NEAT1, LncRNA GAB2 and D-dimer in predicting lower extremity the occurrence of DVT after cesarean section in patients with severe preeclampsia was 0.907, which was higher than that of single prediction of LncRNA NEAT1, LncRNA GAB2, D-dimer and combined prediction D-dimer + LncRNA NEAT1 and D-dimer + LncRNA GAB2 ($P < 0.05$). **Conclusion** The up-regulated expression of LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 in serum is associated with lower extremity the occurrence of DVT after cesarean section in patients with severe preeclampsia. The combination of LncRNA NEAT1 and LncRNA GAB2 can predict the risk of lower extremity the occurrence of DVT after cesarean section.

Key words: severe preeclampsia; caesarean section; lower extremity deep vein thrombosis; long non-coding RNA; nuclei rich in transcript 1; GRB2-associated binder2

重度子痫前期是全球范围内导致孕产妇围生期发病和死亡的主要原因之一,自然分娩过程中可能引起此类疾病患者血压进一步升高,从而增加围生期并发症的风险,因此,对于经积极治疗后症状仍未改善的患者,常需通过剖宫产终止妊娠^[1]。剖宫产术后常见的并发症之一是下肢深静脉血栓(DVT),该病症可能导致静脉循环部分或完全阻塞,甚至引发下肢皮肤坏死和溃疡,给患者带来极大痛苦^[2]。近年来,随着剖宫产手术数量的上升,术后下肢 DVT 的发生率也相应增加,识别下肢 DVT 相关生物标志物对于实施积极预防措施具有重要意义。长链非编码核糖核酸(LncRNA)可通过竞争性结合调控信使 RNA 的表达,进而参与炎症反应、血管内皮迁移增殖、凝血级联反应等多种生物过程。有研究显示,LncRNA 参与下肢 DVT 发生过程,与下肢 DVT 的形成密切相关^[3]。LncRNA 核富集转录本 1(NEAT1)作为内皮细胞来源的外泌体成分,能够激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体,促进巨噬细胞极化,介导内皮细胞焦亡,进而促进动脉粥样硬化斑块形成和血栓形成^[4-5]。LncRNA GRB2 关联结合蛋白 2(GAB2)作为细胞内信号调控蛋白,可激活炎症信号通路,促进细胞黏附分子(CAMs)的表达及细胞因子释放,增强内皮细胞、血小板与白细胞之间的黏附,最终参与血栓形成^[6]。既往已有研究证明,LncRNA GAB2 在抗磷脂综合征(一种以血栓形成和流产事件为特征的自身免疫性疾病)患者中表达增高,其过表达与血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平增高有关^[7]。鉴于 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 在血栓形成的作用,推测其与重度子痫前期患

者剖宫产术后下肢 DVT 的发生可能有关,然而,目前相关研究报道尚不多见。因此,本研究拟探讨 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 在重度子痫前期患者剖宫产术后下肢 DVT 发生中的关系及其预测价值,以期为临床诊断与防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3 月至 2023 年 3 月本院妇产科收治的 1 365 例行剖宫产手术的重度子痫前期患者。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中的重度子痫前诊断标准^[8];(2)单胎妊娠;(3)术前下肢静脉超声检查未见静脉血栓形成。排除标准:(1)存在血友病、维生素 K 缺乏症等严重影响凝血的疾病;(2)下肢 DVT 及肺栓塞病史;(3)系统性原发恶性肿瘤;(4)长期使用抗血小板药物或抗凝药物,术前有凝血功能障碍及出血倾向;(5)合并糖尿病及周围血管疾病;(6)心肌梗死、脑梗死、充血性心力衰竭或严重肝功能损害;(7)精神疾病史。下肢 DVT 由专科医生参与诊断,下肢 DVT 的诊断依据《下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015 年修订稿)》标准^[9]:出现下肢压迫、疼痛、肿胀或浅静脉扩张等症状,超声检查提示静脉血栓形成,需排除急性肺栓塞、小腿损伤性血肿、肌纤维组织炎。根据术后是否发生下肢 DVT 将患者分为下肢 DVT 组(35 例)和无下肢 DVT 组(1 330 例)。本研究经本院伦理委员会批准(2017021806),患者知情同意,并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 MagMAX 稳定血液管 RNA 分离试剂盒(美国赛默飞公司),Super Master Mix 合成试剂盒(日本 TaKaRa 公司),miRcute Plus miRNA 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR) Kit(北京天根生物技术有限公司),PRISM 7300 型 qPCR 系统(美

国 ABI 公司), IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海酶联生物科技公司, Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪(美国赛默飞公司), CA-620 全自动血凝分析仪(日本希森美康株式会社)。

1.3 方法

1.3.1 实验室检查 所有患者术前采集静脉血 5 mL(两管)完善实验室检查。血标本处理: 3 mL 左右静脉血注入干燥无抗凝剂试管, 经室温静置血液自然凝固后取上层液离心(离心参数: 3 000 r/min, 半径 10 cm, 时间 5 min), 取上清液备检; 2 mL 左右静脉血注入抗枸橼酸钠的血凝管混匀备检。LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 检测方法: MagMAX 稳定血液管 RNA 分离试剂盒提取总 RNA, Super Master Mix 合成试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA。采用 PRISM 7300 型荧光定量 PCR 系统进行 qPCR, 反应体系: 总 RNA 2 μ L, miRcute Plus miRNA qPCR Kit 10 μ L, 正向引物 5 pmol, 反向引物 5 pmol, 稀释 cDNA 模板 1 μ L, 加无菌蒸馏水至最终体积为 20 μ L。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min 预变性; 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 60 s, 共 42 个循环。引物序列: LncRNA NEAT1, 正向 5'-TGGCTAGCTCAGGGCTTCAG-3', 反向 5'-TCTCCTTGCCAAGCTTCCTTC-3'; LncRNA GAB2, 正向 5'-GTGGGGGATCTGAATGTTTTTA-3', 反向 5'-GCCCCAGGGTAGAATGAAA-3'; U6 (内参对照), 正向 5'-GGGGCCACCACGCTCTTCTGTC-3', 反向 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; GAPDH (内参对照), 正向 5'-GAAGGTGAAGGTCG-GAGTC-3', 反向 5'-GAAGATGGTGATGGGAT TTC-3'。GAPDH 作为 LncRNA NEAT1 的内参对照, U6 作为 LncRNA GAB2 的内参对照, 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法计算 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 的相对表达水平。所有实验重复 3 次, 取平均值。其他实验室检

查: 采用 ELISA 检测血清 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 水平。采用全自动血凝分析仪检测纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体水平。

1.3.2 临床资料收集 收集患者年龄, 体重指数, 收缩压, 舒张压, 孕次, 产次, 子痫前期类型(早发型、晚发型), 孕期吸烟, 孕期饮酒, 既往血栓栓塞史, 是否因保胎而长期卧床及实验室检查指标。早发型为妊娠 34 周以前确诊的子痫前期, 晚发型为妊娠 34 周及其以后确诊的子痫前期^[10]。

1.4 统计学处理 所有数据均使用 Excel 复式录入, 并进行记录和确认。采用 SPSS 软件(25.0 版, 美国 IBM 公司)进行统计分析, 正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 student-*t* 检验。分类变量以频数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析影响重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的价值, DeLong Z 检验比较各项指标曲线下面积(AUC)之间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 下肢 DVT 组和无下肢 DVT 组临床资料比较 下肢 DVT 组年龄、体重指数大于无下肢 DVT 组 ($P < 0.05$), 既往血栓栓塞史、孕期吸烟、因保胎而长期卧床患者比例高于无下肢 DVT 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 下肢 DVT 组和无下肢 DVT 组实验室检查指标比较 下肢 DVT 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体水平均高于无下肢 DVT 组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 下肢 DVT 组和无下肢 DVT 组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	下肢 DVT 组($n=35$)	无下肢 DVT 组($n=1\ 330$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	36.12 \pm 2.02	34.12 \pm 4.92	14.393	<0.001
孕次(次)	3.02 \pm 0.67	2.95 \pm 0.68	0.601	0.548
产次(次)	1.12 \pm 0.32	1.06 \pm 0.26	1.339	0.181
子痫前期类型			0.017	0.895
早发型	16(45.71)	623(46.84)		
晚发型	19(54.29)	707(53.16)		
体重指数(kg/m ²)	23.65 \pm 1.32	22.02 \pm 1.06	8.919	<0.001
孕期吸烟	13(37.14)	205(15.41)	11.978	0.001
孕期饮酒	6(17.14)	109(8.20)	3.539	0.060
既往血栓栓塞史	7(20.00)	92(6.92)	8.677	<0.001
因保胎而长期卧床	6(17.14)	105(7.89)	3.904	0.048

表 2 下肢 DVT 组和无下肢 DVT 组实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	下肢 DVT 组($n=35$)	无下肢 DVT 组($n=1\ 330$)	t	P
LncRNA NEAT1	1.83±0.54	1.15±0.26	14.679	<0.001
LncRNA GAB2	2.32±0.77	1.32±0.34	16.354	<0.001
FIB(g/L)	3.30±0.82	2.95±1.01	2.032	0.042
D-二聚体(mg/L)	9.60±2.18	6.26±1.65	11.713	<0.001
IL-1 β (ng/L)	3.41±1.85	2.34±0.50	10.790	<0.001
TNF- α (ng/L)	2.65±0.84	2.01±0.37	9.615	<0.001
ICAM-1(ng/mL)	716.32±109.35	602.35±85.12	7.756	<0.001
VCAM-1(ng/mL)	1 532.65±385.17	1 021.45±243.77	12.024	<0.001

2.3 相关性分析 下肢 DVT 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达与 D-二聚体呈正相关($P<0.05$)。LncRNA NEAT1 表达与 TNF- α 呈正相关($P<0.05$)，与 IL-1 β 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 均呈正相关($P<0.05$)。LncRNA GAB2 表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 均呈正相关($P<0.05$)，见表 3。

2.4 重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素 以年龄，体重指数，既往血栓栓塞史(赋值:0=否,1=是)，孕期吸烟(赋值:0=否,1=是)，因保胎而长期卧床(赋值:0=否,1=是)，LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体为自变量(连续变量赋原值)，以重度子痫前期患者剖宫产术后是否发生下肢 DVT(赋值:0=否,1=是)为因变量，建立 Logistic 回归方程，向后逐步法排除无关变量，最终孕期吸烟、高

D-二聚体、高 LncRNA NEAT1、高 LncRNA GAB2 是重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素($P<0.05$)，见表 4。

表 3 下肢 DVT 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体的相关性

指标	LncRNA NEAT1		LncRNA GAB2	
	r	P	r	P
IL-1 β	0.353	<0.001	0.286	0.002
TNF- α	0.436	<0.001	0.385	<0.001
ICAM-1	0.377	<0.001	0.316	<0.001
VCAM-1	0.392	<0.001	0.325	<0.001
FIB	0.272	0.009	0.263	0.013
D-二聚体	0.503	<0.001	0.472	<0.001

表 4 重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素

项目	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常量	11.355	3.025	14.090	—	<0.001
孕期吸烟	1.452	0.419	12.008	4.271(1.879~9.711)	<0.001
D-二聚体	0.715	0.243	8.657	2.044(1.270~3.291)	<0.001
LncRNA NEAT1	0.603	0.228	6.994	1.827(1.169~2.857)	0.002
LncRNA GAB2	0.543	0.207	6.881	1.721(1.147~2.582)	0.005

注:—表示无数据。

2.5 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的价值 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的 AUC 为 0.822、0.762、0.839，截断值为 1.41、1.92、8.01 mg/L，显示出较高的预测潜力。D-二聚体+LncRNA NEAT1、D-二聚体+LncRNA GAB2 联合预测时 AUC 为 0.847、0.846，大于 LncRNA GAB2

预测的 AUC($Z=2.711、2.663、P<0.05$)，但与 LncRNA NEAT1($Z=0.893、0.938$)、D-二聚体($Z=0.237、0.264$)预测的 AUC 比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。联合 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体预测的 AUC 为 0.907，大于 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体单独预测($Z=2.819、4.245、2.222、P<0.05$)，以及 D-二聚体+LncRNA NEAT1、D-二聚体+LncRNA GAB2

联合预测 ($Z=2.378, 2.327$, 均 $P<0.05$)。见表 5。

表 5 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体预测重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LncRNA NEAT1	0.822(0.761~0.874)	1.41	84.71	77.36	0.621
LncRNA GAB2	0.762(0.695~0.820)	1.92	78.82	77.36	0.562
D-二聚体	0.839(0.779~0.888)	8.01 mg/L	76.47	90.57	0.670
D-二聚体 + LncRNA NEAT1	0.847(0.788~0.895)	—	88.24	85.85	0.741
D-二聚体 + LncRNA GAB2	0.846(0.787~0.894)	—	88.24	83.96	0.722
三者联合	0.907(0.857~0.944)	—	97.65	84.91	0.826

注：—表示无数据。

3 讨 论

重度子痫前期是指在子痫前期基础上出现严重临床症状的妊娠期高血压疾病,若不及时干预,可能出现肝破裂、肺水肿及肾衰竭等严重并发症。临床上常需根据胎儿情况择期行剖宫产终止妊娠^[11]。下肢 DVT 作为一种严重术后并发症,可导致下肢肿胀、疼痛、活动受限和步态障碍,严重时甚至引发肺栓塞,显著增加患者死亡或严重残疾的风险^[12]。目前常用的下肢 DVT 诊断生物标志物 D-二聚体在非血栓性疾病(如卒中、感染等)中也可升高,特异性有限,因此探索更具特异性的下肢 DVT 相关生物标志物及潜在治疗靶点具有重要临床意义。下肢 DVT 的形成涉及血管内皮细胞损伤、凝血/抗凝系统失衡、纤溶系统异常、血小板活化及炎症反应等多个环节^[13]。LncRNA 可作为微小 RNA(miR)竞争内源性 RNA 来调节基因表达,参与血管生成、炎症反应和自噬等过程,与包括下肢 DVT 在内的多种血管疾病密切相关,目前已有研究表明,LncRNA 在下肢 DVT 的发生发展中发挥重要作用^[14-15]。

LncRNA NEAT1(亦称 LINC00084)定位于人类染色体 11q13.1,是副核小体结构稳定性的关键调节因子。既往研究显示,动脉粥样硬化患者血清中 LncRNA NEAT1 水平升高,可通过抑制靶基因 miR-638 表达,诱导人脐静脉内皮细胞损伤^[16]。此外,LncRNA NEAT1 还能通过抑制 miR-30c-5p 表达,上调转录因子 7,促进血管炎症反应和内皮细胞凋亡^[17]。鉴于动脉粥样硬化与血栓形成密切相关,本研究将其用于预测剖宫产术后下肢 DVT,结果显示 LncRNA NEAT1 在下肢 DVT 组表达增高,且高表达 LncRNA NEAT1 是重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素,提示血清 LncRNA NEAT1 参与下肢 DVT 的发病过程,并具有一定的鉴别诊断能力。有研究认为,下肢 DVT 是由血管内皮损伤引起的,细胞损伤或凋亡会损害其正常的抗凝作用,促进血栓形成,并影响血管内反应性物质水平,加重血

栓形成;同时,血管炎症反应也可损伤内皮细胞,引起血管收缩,增强凝血活性,共同促进血栓形成^[18]。因此,分析 LncRNA NEAT1 参与下肢 DVT 形成的可能机制包括:首先,LncRNA NEAT1 可靶向下调 miR-218-5p 表达,显著抑制血管内皮细胞增殖与迁移,促进其凋亡,诱导血管损伤^[19];其次,LncRNA NEAT1 可促进炎症因子和黏附因子分泌,促使炎症细胞在内皮表面黏附与浸润,诱发血管炎症和内皮功能障碍^[19],本研究的相关性分析也显示,LncRNA NEAT1 与 IL-1 β 、TNF- α 呈正相关,进一步说明其参与炎症调节;再次,本研究发现,LncRNA NEAT1 与 FIB、D-二聚体呈正相关,提示其可能通过促进促凝因子合成,导致血液高凝状态,从而增加下肢 DVT 发生风险^[19]。

LncRNA GAB2 作为一种整合生长因子相关信号的非编码 RNA,可激活核因子(NF)- κ B 信号通路,上调组织因子(TF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 VCAM-1 等促血栓形成基因的表达,参与血栓形成^[6]。本研究结果显示,LncRNA GAB2 水平在下肢 DVT 组增高,LncRNA GAB2 高表达是重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素,提示 LncRNA GAB2 可能参与术后下肢 DVT 的形成,是潜在的生物标志物和治疗靶点。有研究表明,IL-1 β 可激活内皮细胞,诱导 TF 表达,促进纤维蛋白生成和血栓形成,血管性血友病因子(VWF)的内皮释放和 p-选择素向细胞表面易位,可促进血小板和中性粒细胞与血管壁的黏附,参与血栓形成过程^[20]。MALT1 作为一种酶促信号转导蛋白,其激活可诱导 NF- κ B 信号通路活化,进而破坏内皮屏障功能。内皮细胞中 MALT1 表达可介导 Rho 蛋白激活,促进 p-选择素动员至细胞表面和 VWF 分泌;而 MALT1 沉默或药物抑制则可抑制 NF- κ B 活化及 TF 和 VCAM-1 的表达^[21]。LncRNA GAB2 可能通过调控 MALT1 表达,激活 Rho 信号,进而促进 IL-1 β 诱导的内皮细胞 p-选择素和 VWF 分泌,增强中性粒细胞与内皮的黏附,并上调 TF 和 VCAM-1 表达,最终促进静脉血栓形

成^[22]。本研究相关性分析也显示, LncRNA GAB2 与 IL-1、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体呈正相关, 提示 LncRNA GAB2 可能通过诱导炎症因子和促血栓介质表达, 诱导血管炎症、内皮细胞损伤和血栓形成。

ROC 曲线分析显示, LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2、D-二聚体单独预测重度子痫前期患者剖宫产术后下肢 DVT 的 AUC 为 0.822、0.762、0.839, 而三者联合检测的 AUC 增大, 表明 LncRNA NEAT1 和 LncRNA GAB2 在术后下肢 DVT 预测中具有较高价值, 是潜在的下肢 DVT 生物标志物。多因素 Logistic 回归分析显示, 孕期吸烟也是重度子痫前期患者剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素, 其原因可能与吸烟导致血管内皮损伤和血小板聚集性增强有关。

综上所述, 重度子痫前期剖宫产术后发生下肢 DVT 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 表达上调, LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 高表达与 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、FIB 和 D-二聚体水平增高有关, 二者是重度子痫前期剖宫产术后发生下肢 DVT 的危险因素。联合 LncRNA NEAT1、LncRNA GAB2 与 D-二聚体可提高对术后下肢 DVT 发生风险的预测效能。本研究探讨 LncRNA NEAT1 与 LncRNA GAB2 在剖宫产术后下肢 DVT 发生中的临床意义, 初步揭示了其作为新型分子标志物的潜力, 为该类患者下肢 DVT 的早期识别与风险分层提供了新的理论依据。然而, 本研究仍存在若干局限: 首先, 本研究为单中心观察性研究, 样本量有限, 可能存在选择偏倚, 后续需扩大样本并进行多中心前瞻性验证; 其次, 尽管通过相关性分析初步提示 LncRNA NEAT1 与 LncRNA GAB2 可能通过调控炎症反应与凝血功能参与下肢 DVT 形成, 但尚未在细胞与动物模型中明确其具体作用机制及信号通路; 此外, 未能动态观察术后不同时间点上述指标的变化趋势, 其时间分辨预测价值仍有待进一步评估。未来研究应结合功能实验深入探索其分子机制, 并推动其在临床预警系统中的转化应用。

参考文献

- [1] YANG Y, LE RAY I, ZHU J, et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e218401.
- [2] 杨战月, 张金玲. 系统化护理预防妇产科术后患者下肢深静脉血栓形成的效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(22): 82-84.
- [3] LOU Z, ZHU J, LI X, et al. LncRNA Sirt1-AS upregulates Sirt1 to attenuate aging related deep venous thrombosis[J]. *Aging*, 2021, 13(5): 6918-6935.
- [4] CHEN Y, WU Y, GUO L, et al. Exosomal LncRNA

- NEAT1 from endothelial cells promote bone regeneration by regulating macrophage polarization via DDX3X/NL-RP3 axis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 98.
- [5] YANG Q, CHEN S, WANG X, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N⁶-methyladenosine modifications[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 910-926.
- [6] KONDREDDY V, MAGISETTY J, KESHAVA S, et al. Gab2 (Grb2-associated binder2) plays a crucial role in inflammatory signaling and endothelial dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(6): 1987-2005.
- [7] ABD-ELMAWLA M A, ELSABAGH Y A, ABOREHAB N M. Association of XIST/miRNA155/Gab2/TAK1 cascade with the pathogenesis of anti-phospholipid syndrome and its effect on cell adhesion molecules and inflammatory mediators[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 18790.
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J/CD]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4(4): 206-213.
- [9] 侯玉芬, 刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(5): 520-521.
- [10] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [12] KIM K A, CHOI S Y, KIM R. Endovascular treatment for lower extremity deep vein thrombosis: an overview[J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(6): 931-943.
- [13] DU X, HONG L, SUN L, et al. miR-21 induces endothelial progenitor cells proliferation and angiogenesis via targeting FASLG and is a potential prognostic marker in deep venous thrombosis[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 270.
- [14] SUN L L, LEI F R, JIANG X D, et al. LncRNA GUSBP5-AS promotes EPC migration and angiogenesis and deep vein thrombosis resolution by regulating FGF2 and MMP2/9 through the miR-223-3p/FOXO1/Akt pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(5): 4506-4526.
- [15] ZENG R, SONG X J, LIU C W, et al. LncRNA ANRIL promotes angiogenesis and thrombosis by modulating microRNA-99a and microRNA-449a in the autophagy pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7441-7448.
- [16] ZHANG X, GUAN M X, JIANG Q H, et al. NEAT1 knockdown suppresses endothelial cell proliferation and induces apoptosis by regulating miR-638/AKT/mTOR signaling in atherosclerosis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 115-125.

• 论 著 •

骨包虫病炎症反应通过 IL-34/M-CSF1R/STAT1 信号通路介导破骨细胞活化的分子机制研究*

何佳奇, 王海滨, 吾路汗·马汗, 谢增如[△]

新疆医科大学第一附属医院创伤骨科, 新疆乌鲁木齐 830054

摘要:目的 探讨骨包虫抗原引起的炎症反应及其介导的破骨细胞活化的分子机制。方法 选取 2014 年 1 月至 2023 年 12 月该院健康志愿者个体 13 例和椎体和(或)盆腔骨包虫病患者 13 例血样为研究对象。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定其血清白细胞介素(IL)-34、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。在体外采用核因子受体激活因子- κ B 配体(RANKL)诱导 RAW264.7 细胞向破骨细胞方向分化,将其分为 RANKL 诱导组、RANKL 诱导+包虫抗原处理组、RANKL 诱导+包虫抗原处理+IL-34 抗体组。ELISA 测定细胞培养上清液 IL-34、IL-6、TNF- α 水平,抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色测定已分化的破骨细胞数所占百分比。采用慢病毒介导巨噬细胞集落刺激因子-1 受体(M-CSF1R)的过表达和 shRNA 敲低,将其分为 RANKL 诱导组、RANKL 诱导+包虫抗原处理组、RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-M-CSF1R shRNA 组、RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-shRNA NT 组、RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-M-CSF1R-OE 组、RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-OE vector 组。实时荧光定量 PCR 测定细胞中 TRAP、降钙素受体(CTR)、组织蛋白酶 K(CTSK) mRNA 相对表达水平,蛋白质印迹法测定细胞中 CTSK、磷酸化(p)-M-CSF1R、M-CSF1R、p-信号转导子和转录激活子 1(STAT1)和 STAT1 的相对表达水平。结果 与健康志愿者比较,骨包虫病患者血清 IL-34、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.0001$)。与 RANKL 诱导组比较,RANKL 诱导+包虫抗原处理组 RAW264.7 细胞内 TRAP、CTR、CTSK mRNA 水平升高($P < 0.0001$),IL-34、IL-6 和 TNF- α 水平升高($P < 0.0001$),TRAP 染色阳性细胞百分比升高($P < 0.05$),CTSK、p-M-CSF1R/M-CSF1R、p-STAT1/STAT1 的相对表达水平升高($P < 0.05$)。与 RANKL 诱导+包虫抗原处理组比较,RANKL 诱导+包虫抗原处理+IL-34 抗体组部分逆转了上述指标的水平($P < 0.05$)。与 RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-shRNA NT 组比较,RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-M-CSF1R shRNA 组 M-CSF1R 表达水平降低($P < 0.05$),TRAP、CTR、CTSK mRNA 表达水平降低($P < 0.05$),p-M-CSF1R/M-CSF1R 和 p-STAT1/STAT1 的相对表达水平降低($P < 0.05$)。与 RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-OE vector 组比较,RANKL 诱导+包虫抗原处理+Lenti-M-CSF1R-OE 组 M-CSF1R 表达水平升高($P < 0.05$),TRAP、CTR、CTSK mRNA 表达水平升高($P < 0.05$),p-M-CSF1R/M-CSF1R、p-STAT1/STAT1 的相对表达水平升高($P < 0.05$)。结论 包虫抗原可引起 IL-34 水平升高,激活 M-CSF1R/STAT1 信号轴,促进破骨细胞分化,参与骨包虫病的病理生理性骨溶解。

关键词:骨包虫病; 包虫抗原; 白细胞介素-34; 破骨细胞分化; 巨噬细胞集落刺激因子-1 受体/信号转导子和转录激活子 1 信号轴

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.012

中图法分类号:R532.32

文章编号:1673-4130(2026)09-1091-09

文献标志码:A

The molecular mechanisms of osteoclasts activation mediated by IL-34/M-CSF1R/STAT1 signaling pathway during inflammation of bone hydatid disease*

HE Jiaqi, WANG Haibin, WULUHAN · Mahan, XIE Zengru[△]

Department of Traumatic Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: Objective To investigate the molecular mechanism of inflammatory response induced by bone hydatid antigen-mediated osteoclast activation. **Methods** Blood samples of 13 healthy volunteers and 13 patients with vertebral and (or) pelvic bone echinococcosis in the hospital from January 2014 to December 2023 were selected as the objects. The serum levels of interleukin (IL) -34, IL-6 and tumor necrosis factor- α

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01D19);“青年科研启航”专项基金项目合同书(2023-QKQW-32)。

作者简介:何佳奇,男,医师,主要从事四肢骨折治疗相关研究。△ 通信作者,E-mail:qia314@sina.com。