

· 短篇论著 ·

# 糖尿病足溃疡感染患者创面 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$ 表达与预后的关系研究

向 林,董 靖,刘 敏,向光大

中部战区总医院内分泌科,湖北武汉 430070

**摘要:**目的 研究糖尿病足溃疡(DFU)感染患者创面 B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2、创面组织内血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- $\alpha$  表达与预后的关系。方法 选择该院 2019 年 3 月至 2021 年 6 月诊治的 125 例 DFU 患者作为研究对象,根据是否发生感染分为感染组(87 例)和未感染组(38 例),分析患者创面 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达情况,并随访半年,根据患者预后情况分为预后良好组(71 例)和预后不良组(16 例),分析 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达与预后的关系。结果 感染组患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平均显著低于未感染组( $P < 0.05$ )。Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平:严重感染者 < 中度感染者 < 轻度感染者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平与感染严重程度均呈负相关( $P < 0.05$ )。预后不良组患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平显著低于预后良好组( $P < 0.05$ ),其余指标单因素分析差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示,Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达降低是导致 DFU 感染患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ )。Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于 DFU 感染患者预后均具有较好的预测价值,而两者联合预测曲线下面积(AUC)、特异度分别为 0.765、71.83%,高于 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平单项用于预测。结论 DFU 患者感染的发生与 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达密切相关,而且 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达降低是导致患者预后不良的危险因素,临床可加强对 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达的监控,进而为预后预测提供参考。

**关键词:**糖尿病足溃疡; 感染; B 细胞淋巴瘤-2; 创面组织内血小板衍生生长因子受体- $\alpha$ ; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.024

**中图法分类号:**R446.19

**文章编号:**1673-4130(2023)14-1782-05

**文献标志码:**A

糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病患者严重慢性并发症之一,据统计,约 25% 的糖尿病患者会发生 DFU<sup>[1]</sup>。同时 DFU 也是导致糖尿病患者截肢的主要原因,在所有非创伤性截肢病例中,DFU 大约占 40% 左右<sup>[2]</sup>。此外,DFU 还会增加患者心脑血管疾病以及死亡风险,给患者及其家庭带来沉重的心理和经济负担<sup>[3]</sup>。感染作为 DFU 患者创面愈合迁延不愈、反复发生的重要原因之一,也是导致 DFU 病情加重、致残、致死的主要原因。研究表明,相较于未感染的 DFU 患者,伴感染患者的截肢风险增高 15.5 倍<sup>[4]</sup>。DFU 患者易发生感染的主要原因在于这些患者多伴有神经病变、血管病变,前者可导致痛温觉减退、足部畸形,增加皮肤破溃风险,引发感染;后者可导致足部干燥破裂,病原菌入侵引发感染<sup>[5]</sup>。临床认为 DFU 感染的发生机制可能与局部高血糖、炎症反应失衡、生长因子及其受体表达异常等有关<sup>[6]</sup>。血小板源生长因子(PDGFR)是一种碱性多肽生长因子,只有与靶细胞膜上的特异性受体 PDGFR- $\alpha$  结合后才能发挥作用,并直接或间接参与创面愈合的调控<sup>[7]</sup>;B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2 是一种原癌基因,该基因与胰岛 B 细胞的凋亡相关<sup>[8]</sup>,可通过增加其凋亡数量,导致高血糖的出现,进而间接影响创面愈合。但目前有关于 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  的研究多集中于小鼠模型或人皮肤溃疡,对于 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达与 DFU 愈合的关系鲜有报道。故本研究旨在探究 DFU 感染患者创面 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达与预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2019 年 3 月至 2021 年 6 月诊治的 125 例 DFU 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合 DFU 诊断指南<sup>[9]</sup>;(2)无血液、自身免疫性相关疾病;(3)患者临床资料完整。排除标准:(1)非糖尿病引起的溃疡;(2)溃疡组织存在明显坏死、骨髓炎;(3)入组前 1 个月接受生长因子等敷料或高压氧治疗;(4)合并恶性肿瘤或心脑血管疾病者。根据是否发生感染分为感染组(87 例)和未感染组(38 例)。两组患者一般资料比较无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

**1.2 方法** 患者入院后均给予常规清创处理,根据患者具体情况每 1~3 d 进行 1 次换药,清除表面坏死组织。取患者创面中的新鲜肉芽组织,放入液氮中冷却,然后将组织标准本转移至 -80 °C 冰箱中保存。将肉芽组织研磨呈粉末状,加 1 mL Trizol 溶液混匀,室温静置 5 min。加 0.2 mL 氯仿溶液,摇匀,室温静置 3 min。在 4 °C、离心力 12 000×g 的情况下离心 15 min。取上层水相,以 1:1 的体积加异丙醇,在 4 °C、离心力 12 000×g 的情况下离心 15 min。弃去上清液,加 1 mL 的 75% 的乙醇溶液,震荡洗涤,在 4 °C、离心力 7 500×g 的情况下离心 5 min。弃去上清液,自然风干 5~10 min。加入去离子水洗涤,于 55 °C 下恒温孵育 10 min,提取总 RNA。引物序列:PDGFR- $\alpha$  上游和下游(5'-3')分别为 GACACTGGGAGAT-TCGGAGC 和 AGAGATCATTGGAGCCGTG。

Bcl-2 上游和下游 (5' - 3') 分别为 AAGATTGAT-GGGATCGTTGC 和 GCGGAACACTTGATTCTG-GT。内参上游和下游 (5' - 3') 分别为 CCGCATCT-TCTTTTTCGTCG 和 TCCACCCATGGCAAAT-TCCA。PCR 反应条件设置: 95 °C 5 min, 进入循环

反应, 95 °C 15 s, 58 °C 30 s, 72 °C 30 s, 循环 40 次, 在每个循环的第 3 个阶段进行荧光信号收集。采用 SDS v2.0.1 软件对荧光信号进行处理, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算各个目的基因的 mRNA 相对表达水平。

表 1 两组一般资料比较

分组	n	性别[n(%)]		年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ , d)	DFU 病程( $\bar{x}\pm s$ , d)
		男	女			
感染组	87	51(0.586)	36(41.38)	63.62±9.54	8.39±2.61	15.47±3.72
未感染组	38	22(57.89)	16(42.11)	62.43±8.94	8.04±2.35	16.27±4.05
$\chi^2/t$		0.006		0.654	0.710	1.076
P		0.940		0.515	0.479	0.284

**1.3 观察指标** (1)比较感染组和未感染组 DFU 患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平。(2)根据国际 DFU 工作组以及美国感染病学学会制定的 DFU 感染分级标准<sup>[10]</sup>对 DFU 感染患者进行分级, 分为轻度感染、中度感染以及严重感染, 其中将只有皮肤或皮下组织出现感染, 红斑在伤口周围延伸 < 2 cm, 为轻度感染; 红斑距创面边缘  $\geq$  2 cm, 感染深至皮肤和皮下组织以下更深的组织, 为中度感染; 体温 > 38 °C 或 < 36 °C, 心率为 90 次/分, 呼吸速率 > 20 次/分或二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) < 4.3 kPa (32 mmHg), 白细胞计数 > 12 000/mm<sup>3</sup> 或 < 4 000/mm<sup>3</sup> 或 > 10%, 满足上述任意两项及以上者即为严重感染。分别比较不同感染程度患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平, 并分析感染程度与表达水平的相关性。(3)随访半年, 主要通过门诊随访或电话随访方式进行, 期间无失访人员。将患者未愈合、截肢、死亡等纳入预后不良组, 将创面皮肤完全附带或形成结痂, 达到愈合标准的患者纳入预后良好组, 收集患者临床资料, 分析影响 DFU 感染患者预后的因素, 并分析 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于预后的预测价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 多组间比较行单因素-方差分析, 进一步两两比较行 LSD-t 检验, 两组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 相关性分析 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平与感染严重程度相关性; 采用 Logistic 回归分析影响 DFU 感染患者预后的危险因素, 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于 DFU 感染预后的预测价值。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 感染组和未感染组 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平的比较** 感染组患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平均显著低于未感染组 (P < 0.05), 见表 2。

**2.2 不同感染程度 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平比较**

Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平: 严重感染者 < 中度感染者 < 轻度感染者, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。

表 2 感染组和未感染组 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	Bcl-2 表达水平	PDGFR- $\alpha$ 表达水平
感染组	87	1.36±0.25	1.05±0.16
未感染组	38	1.74±0.34	1.43±0.28
t		4.654	4.887
P		<0.001	<0.001

表 3 不同感染程度 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

感染程度	n	Bcl-2 表达水平	PDGFR- $\alpha$ 表达水平
轻度感染	32	1.52±0.34	1.21±0.27
中度感染	34	1.33±0.21	1.05±0.19
严重感染	21	1.16±0.25	0.79±0.15
F		4.841	11.364
P		0.010	<0.001

**2.3 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平与感染严重程度相关性** Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平与感染严重程度均呈负相关 (r = -0.280, -0.516, P < 0.05)。

**2.4 影响 DFU 感染患者预后的单因素分析** 预后不良组患者 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平显著低于预后良好组 (P < 0.05), 其余指标单因素分析差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 影响 DFU 感染患者预后的单因素分析 [ $\bar{x}\pm s$  或 n(%)]

单因素	预后良好组 (n=71)	预后不良组 (n=16)	t/ $\chi^2$	P
性别(n)				
男	42(59.15)	9(56.25)	0.045	0.831
女	29(40.85)	7(43.75)		
糖尿病病程(年)	8.24±2.45	9.06±2.77	1.552	0.124
DFU 病程(d)	15.26±3.68	16.42±3.52	1.595	0.114

续表 4 影响 DFU 感染患者预后的单因素分析  
[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

单因素	预后良好组 ( $n=71$ )	预后不良组 ( $n=16$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	63.45±9.76	64.37±9.21	0.480	0.632
糖尿病血管并发症	15(21.13)	5(31.25)	0.756	0.385
糖尿病神经并发症	43(60.56)	11(68.75)	0.372	0.542
感染程度				
轻度	29(40.84)	3(18.75)	4.870	0.088
中度	28(39.44)	6(37.50)		
严重	14(19.72)	7(43.75)		
Bcl-2 表达水平	1.43±0.27	1.05±0.15	3.044	0.003
PDGFR- $\alpha$ 表达水平	1.12±0.18	0.74±0.16	3.796	<0.001

2.5 影响 DFU 感染患者预后的多因素分析 以

表 5 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于 DFU 感染预后的预测价值

变量	AUC	标准误差	$P$	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
Bcl-2	0.750	0.063	<0.05	0.646~0.837	93.75	49.30	1.46
PDGFR- $\alpha$	0.748	0.066	<0.05	0.644~0.835	87.50	52.11	1.07
两者联合	0.765	0.057	<0.05	0.662~0.850	81.25	71.83	—

注：—表示该项无数据。

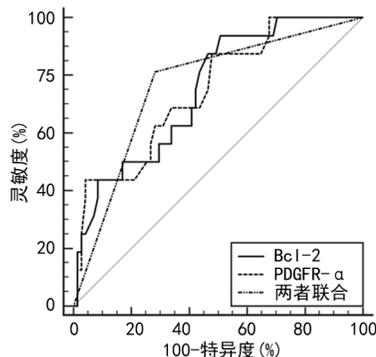


图 1 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平用于 DFU 感染患者预后预测的 ROC 曲线分析

3 讨 论

DFU 患者因自身免疫力较低,多伴有神经病变或血管病变,创面愈合情况较差,极易发生感染,而感染会进一步加重患者病情,两者相互作用,从而影响患者预后<sup>[11]</sup>。尽管近年来不断有新型广谱抗菌药物出现,同时较多的综述或指南均给予了包括局部清创、外科干预、抗菌药物等 DFU 感染治疗方案<sup>[12-13]</sup>,但感染的发生率仍存在上升趋势。既往研究表明约 71% 的 DFU 患者会发生感染<sup>[14]</sup>。在本研究中,DFU 患者的感染发生率为 69.6%,与既往上述研究结果相类似,进一步证实了 DFU 的易感染性。而 DFU 患者因多种并发症的存在,增加了抗菌药物的选择难度,促使患者预后变差。故早发现、早诊断、早治疗对于 DFU 患者的预后至关重要。

近年来研究发现,细胞因子及其受体在 DFU 的

DFU 感染患者预后是否良好为因变量,以 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达降低是导致 DFU 感染患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 影响 DFU 感染患者预后的多因素分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	$P$
Bcl-2 表达降低	0.329	0.145	5.148	1.390(1.046~1.846)	0.024
PDGFR- $\alpha$ 表达降低	0.285	0.122	5.457	1.330(1.047~1.689)	0.020

2.6 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于 DFU 感染预后的预测价值 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达对于 DFU 感染患者预后均具有较好的预测价值,而两者联合预测曲线下面积(AUC)、特异度分别为 0.765、71.83%,高于 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平单项用于预测。见表 5 和图 1。

发生以及修复过程中具有重要作用<sup>[15]</sup>。PDGF 是发现较早的结缔组织生长因子,来源于平滑肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞。该因子可通过促进多种细胞增殖,同时趋化合成细胞外机制,增强细胞黏附,形成肉芽组织,促使损伤后的组织修复,可见其在创面愈合过程中起到十分重要的作用<sup>[16]</sup>。国内刘洋等<sup>[17]</sup>通过对 DFU 患者溃疡组织以及正常皮肤组织的 PDGF 表达情况进行比较,发现前者表达水平明显降低。另国外 CADAMURO 等<sup>[18]</sup>研究也表明 PDGFR- $\alpha$  可通过调节组织重塑促进成纤维细胞的生成。本研究以 DFU 感染和未感染患者为研究对象,结果显示 DFU 感染患者创面 PDGFR- $\alpha$  表达水平明显降低,而且随着感染程度的增加,PDGFR- $\alpha$  表达水平呈现递减趋势,提示 PDGFR- $\alpha$  可能与 DFU 患者创面感染相关。分析其原因,PDGFR- $\alpha$  可介导炎症细胞、成纤维细胞等,促进肌动蛋白重排,促使炎症细胞向受损部位迁移和转运,同时介导血管内皮细胞,达到促进新生血管形成的目标。而降低或抑制 PDGFR- $\alpha$  的表达,则会导致细胞核内 PDGFR- $\alpha$  基因表达的降低,进而降低生长因子活性,难以发挥其生产的生物学作用,致使创面迁延不愈,增加感染风险<sup>[19]</sup>。既往已有研究表明 DFU 患者感染程度与溃疡程度呈正相关<sup>[20]</sup>,可见创面经久不愈也是引发感染的重要因素。除此之外,高血糖被认为也是导致 DFU 患者感染的重要因素<sup>[21]</sup>,高血糖的发生会导致患者机体抵抗力降低,从而增加感染风险。Bcl-2 是一种癌基因,可通过抗氧化通路、破坏孔道蛋白的活性、调节线粒体

渗透性转变孔道复合物的成分等机制抑制细胞凋亡,近年来研究表明该基因与糖尿病患者胰岛 B 细胞凋亡密切相关<sup>[22]</sup>。吕晓玉等<sup>[23]</sup>研究表明 Bcl-2 与 DFU 创面中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路被抑制密切相关;另郑敏等<sup>[24]</sup>也发现 Bcl-2 相关细胞凋亡机制参与了 DFU 创面病理过程。本研究结果显示,DFU 感染患者创面 Bcl-2 表达水平明显降低,而且随着感染程度增加,呈现递减趋势,提示 Bcl-2 可能与 DFU 患者创面感染相关。笔者认为,一方面 Bcl-2 水平的降低,导致抑制凋亡能力也相应降低,进而促使创面凋亡细胞数量显著增加,出现组织坏死或创面不愈,进而增加感染风险。另一方面,细胞凋亡增加,可能影响 Bcl-2 家族之间的动态平衡,进而促使胰岛 B 细胞凋亡受影响,促使机体发生高血糖,降低抵抗力,从而导致感染概率增加。感染的发生势必会对 DFU 患者的预后产生负面影响,导致患者发生截肢甚至死亡<sup>[25]</sup>。故探究 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达与 DFU 感染患者预后的关系十分重要。本研究通过 Logistic 单因素以及多因素分析,结果显示创面 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达水平降低是导致 DFU 感染患者不良预后的独立危险因素,并进一步通过 ROC 曲线分析得出检测创面 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达情况可为 DFU 感染患者预后提供一定的预测价值。DFU 创面内细胞过度凋亡被认为是重要的病理特征,推测可能随着 PDGFR- $\alpha$  表达降低,组织修复能力减弱,同时 Bcl-2 抑制凋亡能力降低,细胞凋亡的增加,进一步导致创面组织损伤加重,感染程度增加,进而导致不良预后。

综上所述,DFU 患者感染的发生与 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达密切相关,且 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达降低是导致患者预后不良的危险因素,临床可加强对 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达的监控,进而为预后判断提供参考。目前本研究的局限在于未通过体外试验进一步论证 Bcl-2、PDGFR- $\alpha$  表达影响 DFU 感染患者预后的具体机制,这也是后期有待开展的研究方向。

## 参考文献

- [1] ZHANG P, LU J, JING Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2017, 49(2): 106-116.
- [2] VAN G H, AMOUYAL C, BOURRON O, et al. Diabetic foot ulcer management in a multidisciplinary foot centre: one-year healing, amputation and mortality rate [J]. *J Wound Care*, 2021, 30(Suppl 6): S34-S41.
- [3] 陈莹, 杨彩哲, 王良宸, 等. 趾臂指数对糖尿病足患者心脑血管事件发生风险的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(34): 4332-4336.
- [4] 蒋竹奕, 李莉, 吴炎, 等. 糖尿病足小截肢影响因素分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(6): 433-437.
- [5] MPONPONSUO K, SIBBALD R G, SOMAYAJI R. A comprehensive review of the pathogenesis, diagnosis, and management of diabetic foot infections [J]. *Adv Skin*

- Wound Care*, 2021, 34(11): 574-581.
- [6] 詹桂桂, 宋潇萌, 朱旅云. 糖尿病足感染的发病机制及病原菌特征研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(12): 105-109.
- [7] MERCIER C, BRAZEAU T, LAMOUREUX J, et al. Diabetes impaired ischemia-induced PDGF (platelet-derived growth factor) signaling actions and vessel formation through the activation of ser homology 2-containing phosphatase-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(9): 2469-2482.
- [8] QI F, JIANG X, TONG T, et al. MiR-204 inhibits inflammation and cell apoptosis in retinopathy rats with diabetic retinopathy by regulating Bcl-2 and SIRT1 expressions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6486-6493.
- [9] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(9): 705-708.
- [10] LIPSKY B A, SENNEVILLE E, ABBAS Z G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl 1): S1-S24.
- [11] 蒋竹奕, 李莉, 吴炎, 等. 糖尿病足感染局部特征与患者全身感染指标的相关性[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7): 649-653.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(5): 316-327.
- [13] SCHAPER N C, VAN NETTEN J J, APELQVIST J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): S3266.
- [14] 廖婷婷, 杨浩, 何晓莉, 等. 糖尿病足感染病原菌分布与尿微白蛋白关系的临床研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(8): 810-813.
- [15] VISWANATHAN V, DHAMODHARAN U, SRINIVASAN V, et al. Single nucleotide polymorphisms in cytokine/chemokine genes are associated with severe infection, ulcer grade and amputation in diabetic foot ulcer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt B): 1995-2000.
- [16] 黄旭, 陆红丽, 许文燮. 嘌呤能神经-平滑肌传递过程中血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  阳性细胞的作用[J]. *生理学报*, 2020, 72(3): 391-398.
- [17] 刘洋. PDGFR- $\alpha$  在糖尿病足创面肉芽组织中的表达研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [18] CADAMURO M, BRIVIO S, MERTENS J, et al. Platelet-derived growth factor-D enables liver myofibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 700-709.
- [19] 陈诚, 吴艳, 陈琴. 生肌玉红膏治疗糖尿病足溃疡的临床疗效及对创面组织内 PDGFR- $\alpha$  表达的影响[J]. *中国美容医学*, 2018, 27(9): 58-61.
- [20] 杨靖波. 糖尿病足感染患者感染程度与全身状态、预后及溃疡程度的关系研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(2): 201-204.
- [21] SIMONEAU A, ROJUBALLY S, MOHAMMEDI K, et al. Glucose control and infection of diabetic foot ulcer [J]. *J*

Diabetes Complications, 2021, 35(3):107772.

- [22] 马立荣, 李建宁, 栾延松, 等. Bcl-2、Bax、Insulin 在高脂诱导 C57BL/6J 小鼠胰岛损伤中的表达[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(4):393-397.
- [23] 吕晓玉, 王中京. 糖尿病足创面中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15):1161-1163.
- [24] 郑敏, 殷学利, 黄素群. 同一创面不同病程糖尿病足创面

组织细胞凋亡率、Bcl-2、Bax 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(20):3186-3190.

- [25] NDOZI M, WRIGHT-HUGHES A, BROWN S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study[J]. Diabet Med, 2018, 35(1):78-88.

(收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-03-12)

## 支气管哮喘患儿微小 RNA-21-5p 的水平及临床意义

李 蕾<sup>1</sup>, 徐庆玲<sup>2</sup>, 吴玉芹<sup>3</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院儿科, 云南昆明 650000; 2. 昆明同仁医院  
儿科, 云南昆明 650228; 3. 昆明市儿童医院特需门诊, 云南昆明 650228

**摘要:**目的 探讨支气管哮喘患儿微小 RNA-21-5p(miR-21-5p)的水平及临床意义。方法 将 2019 年 6 月至 2021 年 6 月就诊的支气管哮喘患儿 155 例纳入研究作为观察组。另外, 选取同期体检健康儿童 155 例作为对照组。比较两组 miR-21-5p、白细胞介素-4(IL-4)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、嗜酸性粒细胞水平。观察组患儿根据预后情况分为预后良好组和预后不良组, 比较两组 miR-21-5p、IL-4、IFN- $\gamma$ 、嗜酸性粒细胞水平。对支气管哮喘患儿 miR-21-5p 水平进行单因素分析与多因素 Logistic 回归分析。对支气管哮喘患儿 miR-21-5p 与 IL-4、IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 水平进行 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-21-5p 对支气管哮喘患儿的诊断效能。**结果** 观察组 miR-21-5p、IL-4、IFN- $\gamma$  及嗜酸性粒细胞水平高于对照组( $P < 0.05$ ), IFN- $\gamma$ /IL-4 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 预后良好组 miR-21-5p、IL-4、IFN- $\gamma$  及嗜酸性粒细胞水平低于预后不良组( $P < 0.05$ ); IFN- $\gamma$ /IL-4 高于预后不良组( $P < 0.05$ )。单因素分析显示: 支气管哮喘患儿 miR-21-5p 水平与病程、年龄及严重程度有关( $P < 0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示: 病程长、年龄及严重程度是支气管哮喘患儿 miR-21-5p 水平的独立影响因素。相关性分析显示: 支气管哮喘患儿 miR-21-5p 水平与 IL-4、IFN- $\gamma$  及嗜酸性粒细胞呈正相关( $r = 0.673, 0.716, 0.636, P < 0.05$ ); 与 IFN- $\gamma$ /IL-4 水平呈负相关( $r = -0.563, P < 0.05$ ); ROC 曲线分析表明: miR-21-5p 用于支气管哮喘患儿诊断的 AUC 为 0.851, 灵敏度为 85.26%, 特异度为 80.18%。**结论** 支气管哮喘患儿 miR-21-5p 水平呈高表达, 影响因素较多, 而且与 IL-4、IFN- $\gamma$  及 IFN- $\gamma$ /IL-4 水平存在相关性, 能指导临床诊疗。

**关键词:** 支气管哮喘; miR-21-5p; 多因素 Logistic 回归分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.025

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2023)14-1786-04

文献标志码: A

支气管哮喘属于是一种慢性气道疾病, 临床以气道慢性炎症反应为主要特征, 临床表现为反复发作的喘息、胸闷及气急等<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查结果表明<sup>[3]</sup>: 我国成人哮喘发病率为 1.24%, 好发于具有哮喘家族史、有合并症、肥胖及吸烟人群中。既往研究表明<sup>[4]</sup>: 支气管哮喘的发生多与免疫因素、炎症介质等有关, 而辅助性 T 细胞 1(Th1)/辅助性 T 细胞 2(Th2)失衡与炎症介质密切相关。Th1 能分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2), 促使巨噬细胞活化, 能调节机体免疫与炎症; 而 Th2 细胞能分泌白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13), 发挥促炎作用<sup>[5-6]</sup>。在正常人体中 Th1/Th2 处于动态平衡状态, 但是当二者失衡后则能引起气道炎症疾病, 增加支气管哮喘发生率。近年来, 国外最新研究发现, 微小 RNA-21-5p(miR-21-5p)基因可能参与了肺损害气道高反应的病变过程, 而且与慢性阻塞性肺疾病(COPD)有关<sup>[7]</sup>。而 COPD 与哮喘从病因、临床表现、治疗方法等相似,

加强 miR-21-5p 在哮喘中的作用及表达, 有助于指导临床诊疗, 能为支气管哮喘治疗提供免疫治疗提供新的靶点<sup>[8]</sup>。因此, 本研究以支气管哮喘患儿为对象, 探讨支气管哮喘患儿 miR-21-5p 的水平及临床意义, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2019 年 6 月至 2021 年 6 月就诊的支气管哮喘患儿 155 例纳入研究作为观察组, 男 89 例, 女 66 例; 年龄 6~12 岁, 平均(9.39 $\pm$ 0.71)岁; 体重 6~51 kg, 平均(28.57 $\pm$ 3.41)kg; 病程 1~4 年, 平均(2.15 $\pm$ 0.61)年; 疾病严重程度: 轻度 76 例, 中度 55 例, 重度 24 例; 患儿均给予常规方法治疗, 常规治疗 3 个月后, 根据观察组患儿病情, 进一步将患儿分为预后不良组(急性发作)和预后良好组。预后良好组的判断标准为临床缓解: 日间几乎无咳嗽喘息或最多每周不超过 1 次轻微症状; 夜间几乎无咳嗽及憋醒或者最多每月不超过 1 次有轻度夜间症状; 没有任何