

• 短篇论著 •

OMA1、OPA1 在结直肠癌组织中表达及临床意义研究*

陈佳锦^{1,2}, 董明明², 罗海平², 李新明^{2△}

1. 武汉科技大学医学院, 湖北武汉 430081; 2. 黄石市中心医院/鄂东医疗集团

市中心医院胃肠肛肠外科, 湖北黄石 435000

摘要:目的 研究结直肠癌(CRC)组织中金属蛋白酶相关蛋白 1(OMA1)、线粒体融合蛋白 1(OPA1)的表达及临床意义。方法 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月期间在黄石市中心医院就诊 86 例 CRC 患者作为研究对象。应用免疫组化检测组织 OMA1 和 OPA1 蛋白表达。比较不同临床病理特征 CRC 癌组织中 OMA1、OPA1 蛋白阳性率差异。Kaplan-Meier 分析(Log-rank 检验)OMA1、OPA1 蛋白表达与 CRC 预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响 CRC 预后的因素。结果 CRC 癌组织中 OMA1、OPA1 蛋白表达阳性率分别高于癌旁组织, 差异有统计学意义($\chi^2=64.596, 55.040$, 均 $P<0.001$)。CRC 癌组织中 OMA1 与 OPA1 蛋白表达呈正相关($r=0.703, P<0.001$)。肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、伴淋巴结转移癌患者组织中 OMA1、OPA1 蛋白表达阳性率高于Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。OMA1 阳性和阴性表达组患者 3 年总体生存率分别为 61.29%(38/62)、83.33%(20/24)。Kaplan-Meier 生存曲线(Log-rank 检验)分析结果显示, OMA1 阳性表达组患者累积生存显著低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=4.784, P=0.029$)。OPA1 阳性和阴性表达组患者的 3 年总体生存率分别为 56.67%(34/60)、92.31%(24/26), OPA1 阳性表达组患者累积生存显著低于阴性表达组(Log-rank $\chi^2=10.380, P=0.001$)。TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、OMA1 阳性、OPA1 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素。结论 CRC 癌组织中 OMA1、OPA1 蛋白表达升高, 二者表达水平与 CRC 临床病理特征有关, 可能是评估 CRC 患者不良生存预后的潜在的肿瘤标志物。

关键词: 结直肠癌; 金属蛋白酶相关蛋白 1; 线粒体融合蛋白 1; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.021**中图法分类号:**R735.34**文章编号:**1673-4130(2023)19-2411-05**文献标志码:**A

结直肠癌(CRC)是全球常见的恶性肿瘤, 每年新发 200 万例, 死亡 90 万例^[1]。CRC 的治疗方式包括手术切除、放化疗及免疫治疗等, 但晚期 CRC 患者临床疗效不佳, 生存获益有限^[2]。金属蛋白酶相关蛋白 1(OMA1)是位于线粒体内膜的锌金属蛋白酶, 在细胞应激、活性氧刺激等条件下被激活, 导致线粒体碎片化, 加重细胞损伤等^[3]。近年来有研究发现, 在胃癌等消化道恶性肿瘤中存在 OMA1 表达上调的现象, 其能够增加肿瘤细胞氧化应激水平, 促进肿瘤细胞增殖及侵袭, 导致患者不良预后^[4]。线粒体融合蛋白 1(OPA1)是一种线粒体蛋白, 定位于线粒体内膜, 结构上与动力蛋白相关的 GTP 酶相似, 参与调节线粒体稳定性和能量输出^[5]。有研究发现, 恶性肿瘤中 OPA1 表达增加, 其通过激活核因子- κ B(NF- κ B)基因增强子, 促进肿瘤血管生成基因表达, 导致肿瘤血管新生, 促进肿瘤生长和转移^[6]。目前, CRC 患者中 OMA1、OPA1 中的表达及意义尚不清楚。本研究通过分析 CRC 组织中 OMA1、OPA1 的表达情况, 探讨二者的临床预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月在

黄石市中心医院就诊的 86 例 CRC 患者作为研究对象。其中, 男 48 例, 女 38 例; 年龄 31~79 岁, 平均年龄(62.5 ± 5.6)岁; 肿瘤位置: 直肠 33 例, 结肠 53 例; 合并淋巴结转移 36 例; 肿瘤最大径: ≤ 3 cm 者 49 例, > 3 cm 者 37 例; 肿瘤 TNM 分期: Ⅰ~Ⅱ期 50 例, Ⅲ期 36 例; 肿瘤分化程度: 中高分化 40 例, 低分化 46 例。纳入标准: (1)经术后病理检查明确诊断为 CRC; (2)首次诊治, 无肿瘤手术及化疗治疗史; (3)临床病理和随访资料完整。排除标准: (1)合并其他恶性肿瘤; (2)合并炎性肠病, 自身免疫性疾病等; (3)合并严重的心肺功能障碍; (4)妊娠哺乳期女性。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则, 经黄石市中心医院伦理委员会审核通过。所有患者和家属知情同意并在知情同意书上签字。

1.2 方法 采用免疫组织化学检测组织中 OMA1、OPA1 蛋白表达, 将术中获取的癌和癌旁组织用 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋切片, 进行免疫组化染色, 实验步骤按照试剂盒说明书进行(PV6000, 北京中杉金桥)。OMA1、OPA1 兔单克隆抗体一抗(美国 Abcam 公司, 货号: ab154949、ab157457)稀释比均为 1:100。DAB 显色, 苏木素复染, 梯度乙醇脱水, 中性树脂封片

* 基金项目: 湖北省卫生健康委面上项目(WJ2019H175)。

△ 通信作者, E-mail: lxmtj@126.com。

后镜检(CX300,日本奥林巴斯)。镜下进行染色面积评分(<5%为0分,5%~25%为1分,>25%~50%为2分,>50%~75%为3分,>75%为4分)和染色强度评分(淡黄色为1分,黄或深黄色为2分,褐色为3分)。染色面积评分和染色强度评分乘积即为最终评分:<2分为阴性,≥2分为阳性。

1.3 随访 所有患者出院后定期进行随访,以门诊或电话方式进行,第1年每3个月随访1次,第2~3年每6个月随访1次,随访内容为患者生存状态,记录生存时间,随访截至2022年3月,随访终点为随访时间结束或发生死亡。

1.4 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件进行数据分析。计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman秩相关分析。采用Kaplan-Meier生存曲线(Log-rank检验)分析OMA1、OPA1表达对CRC患者预后的影响。采用单因素及多因素COX回归分析影响CRC患者预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中OMA1、OPA1蛋白表达 CRC癌组织中OMA1、OPA1蛋白棕黄色阳性染色主要位于细胞质和细胞膜,OMA1、OPA1蛋白表达阳性率分别为72.09%(62/86)、69.77%(60/86),分别高于癌旁组织OMA1、OPA1蛋白表达阳性率11.63%(10/86)、13.95%(12/86),差异均有统计学意义($\chi^2=64.596$ 、55.040,均 $P<0.001$),见图1。

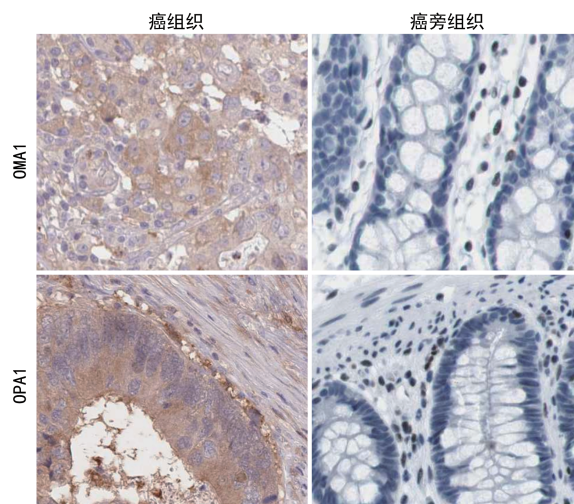


图1 CRC癌与癌旁组织中OMA1、OPA1蛋白表达(200×)

2.2 CRC中OMA1、OPA1蛋白表达相关性 Spearman秩相关分析结果显示,CRC癌组织中OMA1与OPA1蛋白表达呈正相关($r=0.703$, $P<0.001$)。

2.3 不同临床病理参数CRC癌组织中OMA1、OPA1蛋白表达 肿瘤TNM分期Ⅲ期、伴淋巴结转移癌组织中OMA1、OPA1蛋白表达阳性率分别高于Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移癌组织中OMA1、OPA1蛋白表达阳性率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 CRC癌组织中OMA1、OPA1蛋白表达在不同临床病理特征中比较[n(%)]

项目	n	OMA1 阳性	χ^2	P	OPA1 阳性	χ^2	P
年龄(岁)			2.502	0.114		2.670	0.102
≤60	35	22(62.85)			21(60.00)		
>60	51	40(78.43)			39(76.47)		
性别			0.037	0.848		1.410	0.235
男	48	35(72.92)			36(75.00)		
女	38	27(71.05)			24(63.16)		
肿瘤最大径(cm)			0.414	0.520		0.316	0.574
≤3	49	34(69.39)			33(67.35)		
>3	37	28(75.68)			27(72.97)		
肿瘤位置			2.517	0.113		2.066	0.151
结肠	53	35(66.04)			34(64.15)		
直肠	33	27(81.82)			26(78.79)		
分化程度			3.421	0.064		3.382	0.066
中高分化	40	25(62.50)			24(60.00)		
低分化	46	37(80.44)			36(78.26)		
肿瘤 TNM 分期			8.682	0.003		7.842	0.005
Ⅰ~Ⅱ期	50	30(60.00)			29(58.00)		
Ⅲ期	36	32(88.89)			31(86.11)		
淋巴结转移			6.048	0.014		5.403	0.020
阳性	36	31(86.11)			30(83.33)		
阴性	50	31(62.00)			30(60.00)		

2.4 OMA1、OPA1蛋白表达与CRC患者预后的关系 86例CRC患者随访中,失访1例,死亡28例,3

年总体生存率为67.44%(58/86)。OMA1阳性和阴性表达组患者3年总体生存率分别为61.29%(38/

62), 83.33%(20/24)。Kaplan-Meier 生存曲线(Log-rank 检验)分析结果, OMA1 阳性表达组患者累积生存显著低于阴性表达组患者(Log-rank $\chi^2=4.784$, $P=0.029$)。OPA1 阳性和阴性表达组患者的 3 年总体生存率分别为 56.67%(34/60), 92.31%(24/26)。OPA1 阳性表达组患者累积生存显著低于阴性表达组患者(Log-rank $\chi^2=10.380$, $P=0.001$)。

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响 CRC 患者

生存预后的因素 以 CRC 患者预后为因变量(1=死亡, 0=存活, t =时间), 将年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、肿瘤分化程度、肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移纳入单因素 COX 回归分析, 将单因素分析结果中差异有统计学意义($P<0.05$)的指标作为自变量, 进行多因素 COX 回归分析, 结果显示, 肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、OMA1 阳性、OPA1 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素。见表 2、3。

表 2 单因素 COX 比例风险模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	0.143	0.112	1.630	0.242	1.154	0.926~1.437
性别	0.191	0.170	1.262	0.538	1.210	0.867~1.689
肿瘤最大径	0.261	0.183	2.034	0.291	1.298	0.907~1.858
肿瘤位置	0.244	0.206	1.403	0.348	1.276	0.852~1.911
肿瘤分化程度	0.379	0.160	3.401	0.061	1.322	0.966~1.809
淋巴结转移	0.471	0.162	8.453	<0.001	1.602	1.166~2.200
肿瘤 TNM 分期	0.570	0.186	9.291	<0.001	1.768	1.226~2.551
OMA1	0.624	0.175	12.714	<0.001	1.866	1.324~2.630
OPA1	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

表 3 多因素 COX 比例风险模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.654	0.192	11.603	<0.001	1.923	1.320~2.802
肿瘤 TNM 分期	0.476	0.141	11.397	<0.001	1.610	1.221~2.122
OMA1	0.608	0.205	8.796	<0.001	1.837	1.229~2.745
OPA1	0.553	0.170	10.581	<0.001	1.738	1.246~2.426

3 讨 论

我国每年 CRC 新发病例数 38.76 万例, 死亡 18.71 万例^[7]。CRC 的发生、发展是一个多阶段多步骤的由正常黏膜、腺瘤到癌逐渐演变的过程。血清肿瘤标志物是恶性肿瘤中早期发现、协助肿瘤分期及预后评估的重要手段。临床上, 常用的 CRC 的血清标志物包括癌胚抗原、糖类抗原 125 及糖类抗原 19-9 等, 但临床实践中发现其在诊断的灵敏度及特异性上仍然存在一定的局限^[8]。因此, 有必要深入研究 CRC 的病因及疾病机制, 寻找新的 CRC 肿瘤标志物。有研究表明, 线粒体功能的改变和随后的代谢重编程现在被认为是恶性肿瘤和转移的重要标志^[8]。肿瘤基因组突变影响线粒体完整性, 导致线粒体功能障碍, 肿瘤细胞进行代谢适应, 如 Warburg 效应, 即葡萄糖或丙酮酸通过无氧糖酵解途径快速产生三磷酸腺苷(ATP), 为肿瘤细胞增殖提供能量支持。

OMA1 是一种保守的金属肽酶, 是细胞代谢稳态、有丝分裂和细胞凋亡的关键调节因子。有研究发现, OMA1 在乳腺癌等恶性肿瘤中发挥能量代谢调节作用, 其通过调控糖代谢, 促进肿瘤的增殖及转移^[9]。本研究中, CRC 癌组织中 OMA1 蛋白表达升高, 与既往学者在体外细胞实验中结果一致^[10]。OMA1 表达

与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关, 提示 OMA1 促进 CRC 的发生发展。分析其原因, CRC 肿瘤发生时由于肿瘤细胞过度增殖, 肿瘤微环境处于缺血缺氧状态, 同时伴有大量活性氧产生, OMA1 作为线粒体蛋白, 在缺氧、氧化应激等条件下表达显著升高并激活, 下游缺氧诱导因子 1 α 蛋白稳定性增加, 激活下游血管内皮生长因子等靶基因的表达, 促进肿瘤增殖及转移^[10]。此外, 尚有学者报道, T 细胞急性白血病中, 活性氧能够上调肿瘤细胞中 OMA1 的表达, 在应用活性氧抑制剂 NS1619 或用 siRNA 敲低 OMA1 后, 磷酸戊糖途径受到抑制, 肿瘤细胞的凋亡显著增加^[11]。因此, CRC 中 OMA1 作为一种致癌因子, 促进 CRC 的肿瘤进展。本研究生存分析发现, OMA1 阳性表达 CRC 患者生存预后较差, 是影响患者不良预后的独立因素, 表明 OMA1 是一种潜在 CRC 预后相关标志物。笔者分析, OMA1 可能参与促进 CRC 肿瘤耐药性形成, 导致 CRC 患者的不良预后。CHENG 等^[12]报道, 卵巢癌中 OMA1 表达升高引起线粒体能量代谢失调, 其能与线粒体中磷酸化的 p53 蛋白相互作用, 促进肿瘤细胞对顺铂等化疗药物耐药性形成。因此, 以 OMA1 为靶点的临床治疗可能有助于改善 CRC 肿瘤化疗敏感性, 改善患者临床预后^[13]。

线粒体稳态是细胞存活的必要条件,而线粒体融合和分裂的动态平衡是维持线粒体稳态的重要条件^[14]。线粒体内膜的融合和分裂由 OPA1 调控,OPA1 包括 a、b、c、d、e 5 种亚型^[15]。近年有研究发现,OPA1 在乳腺癌等癌症中表达上调,其能够在体内促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,与患者的预后不良相关^[16]。本研究中,CRC 癌组织中 OPA1 表达上调,并与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,提示 OPA1 促进 CRC 的发生发展。分析其机制,CRC 中 OPA1 表达升高与肿瘤缺氧微环境有关。有研究发现,肿瘤缺氧微环境能够激活 OMA1 的表达,OMA1 能够激活并上调 OPA1 的表达,进而抑制肿瘤细胞凋亡的发生^[10]。此外,OPA1 的表达升高还能通过促进肿瘤血管和淋巴管生成,促进肿瘤侵袭及转移。有研究表明,肿瘤细胞中 OPA1 水平增加能够增强核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达,进而促进血管内皮生长因子及相应受体等血管或淋巴管生成基因的表达,促进血管及淋巴管内皮细胞的增殖,促进肿瘤细胞转移^[6,17],这与本研究中合并淋巴结转移患者癌组织中 OPA1 蛋白表达阳性率较高的研究结果一致。本研究中,OPA1 阳性表达的 CRC 患者生存预后较差,表明 OPA1 可能是新的 CRC 预后评估的肿瘤标志物。有学者在顺铂耐药的卵巢癌患者的癌组织中发现线粒体氧化磷酸化过程受到抑制,OPA1 蛋白表达明显升高,线粒体形态上表现为数量增加、长度增加、线粒体嵴宽度减小等,体外实验证实,敲低 OPA1 表达后癌细胞化疗敏感性明显增加^[18]。因此,OPA1 作为一种肿瘤促进因子,可促进 CRC 患者肿瘤进展,导致 CRC 患者预后不良。本研究结果显示,CRC 患者癌组织中 OMA1 与 OPA1 表达呈正相关($r=0.703, P<0.001$)。OMA1 作为一种内肽酶能够激活 OPA1 的表达,已被多项研究证实^[19-20]。但目前 OMA1 与 OPA1 在 CRC 中的具体作用机制及其是否能够成为新的 CRC 治疗靶点,有待深入的基础及临床研究证实。

综上所述,CRC 患者癌组织中 OMA1、OPA1 表达升高,二者与肿瘤 TNM 分期和淋巴结转移相关,均参与促进 CRC 患者肿瘤进展。OMA1、OPA1 阳性表达是影响 CRC 患者生存预后的独立危险因素,是潜在的评估 CRC 患者生存预后的肿瘤标志物,有助于指导临床医生对于高危患者予以积极随访观察及治疗,以改善患者临床预后。但本研究也有局限性,因样本量有限,研究结果可能存在一定的偏倚,有待今后扩大样本量并进行前瞻性随机对照研究进行深入研究。

参考文献

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWIY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] 林旷德, 李宗高, 刘伟娜, 等. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙化疗治疗晚期结直肠癌临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2022, 35(5): 409-411.
- [3] ALAVI M V. OMA1: an integral membrane protease? [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2021, 1869(2): 140558.
- [4] AMINI M A, KARIMI J, KHODADADI I, et al. Overexpression of ROMO1 and OMA1 are potentially biomarkers and predict unfavorable prognosis in gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(3): 939-946.
- [5] BEAN C, AUDANO M, VARANITA T, et al. The mitochondrial protein Opa1 promotes adipocyte browning that is dependent on urea cycle metabolites [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(12): 1633-1647.
- [6] HERKENNE S, EK O, ZAMBERLAN M, et al. Developmental and tumor angiogenesis requires the mitochondria-shaping protein Opa1 [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(5): 987-1003. e8.
- [7] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4): 241-245.
- [8] 郭雅慧, 费素娟. 血浆 CLIP4 基因甲基化检测与 3 种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断效果的对比性研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(5): 338-345.
- [9] DAVEREY A, LEVYTSKY R M, STANKE K M, et al. Depletion of mitochondrial protease OMA1 alters proliferative properties and promotes metastatic growth of breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14746-14754.
- [10] WU Z, ZUO M, ZENG L, et al. OMA1 reprograms metabolism under hypoxia to promote colorectal cancer development [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(1): 50827-50835.
- [11] SILIC-BENUSSI M, SCATTOLIN G, CAVALLARI I, et al. Selective killing of human T-ALL cells: an integrated approach targeting redox homeostasis and the OMA1/OPA1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 822-829.
- [12] KONG B, HAN C Y, KIM S I, et al. Prohibitin 1 interacts with p53 in the regulation of mitochondrial dynamics and chemoresistance in gynecologic cancers [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 70-78.
- [13] ALAVI M V. Targeted OMA1 therapies for cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2330-2341.
- [14] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): 21620-21628.
- [15] BAKER N, WADE S, TRIOLO M, et al. The mitochondrial protein OPA1 regulates the quiescent state of adult muscle stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(9): 1315-1332. e9.
- [16] ZAMBERLAN M, BOECKX A, MULLER F, et al. Inhibition of the mitochondrial protein Opa1 curtails breast cancer growth [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 95-102.
- [17] SCHULER M H, HUGHES A L. OPA1 and angiogenesis: beyond the fusion function [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(5): 886-887.
- [18] SIGNORILE A, DE RASMO D, CORMIO A, et al. Hu-

man ovarian cancer tissue exhibits increase of mitochondrial biogenesis and cristae remodeling[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9):237-242.

- [19] TOBACYK J, MACMILLAN-CROW L A. Fluorescence-based assay for measuring OMA1 activity[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2276(7):325-332.

- [20] GILKERSON R, DE LA TORRE P, ST VALLIER S. Mitochondrial OMA1 and OPA1 as gatekeepers of organellar structure/function and cellular stress response[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(8):6261-6270.

(收稿日期:2023-01-22 修回日期:2023-05-20)

• 短篇论著 •

缺氧缺血性脑病新生儿血清 Netrin-1、NCAM 水平与疾病严重程度、预后的关系*

张世民, 王明东, 许海鹏

海南现代妇女儿童医院新生儿科, 海南海口 571100

摘要:目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清神经轴突导向因子-1(Netrin-1)、神经细胞黏附分子(NCAM)水平与疾病严重程度、预后的关系。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 106 例 HIE 患儿作为研究对象, 根据疾病严重程度分为轻度组($n=37$)、中度组($n=48$)、重度组($n=21$)。出院后连续随访 12 个月, 根据预后不同分为良好组($n=81$)和不良组($n=25$)。采用酶联免疫吸附试验检测 HIE 患儿血清 Netrin-1、NCAM 水平, 采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 Netrin-1、NCAM 对 HIE 患儿预后的预测价值, 单因素及多因素 Logistic 回归分析探讨 HIE 患儿预后的影响危险因素。结果 随着 HIE 患儿病情加重, 血清 Netrin-1、NCAM 水平逐渐降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。不良组患儿血清 Netrin-1、NCAM 水平低于良好组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Netrin-1、NCAM 预测 HIE 患儿预后的曲线丰面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.759(0.708~0.810)、0.852(0.801~0.903), 二者联合检测的 AUC(95%CI)为 0.902(0.851~0.953)。多因素 Logistic 回归分析显示, 1 min Apgar 评分($OR=2.255, 95\%CI: 1.515\sim 3.356$)、病情严重程度($OR=2.373, 95\%CI: 1.554\sim 3.623$)、Netrin-1($OR=2.821, 95\%CI: 1.731\sim 4.595$)、NCAM($OR=3.384, 95\%CI: 2.053\sim 5.578$)是 HIE 患儿预后不良的影响因素($P<0.05$)。结论 血清 Netrin-1、NCAM 水平随着 HIE 患儿病情加重而降低, 且二者与患儿预后密切相关, 可作为预测 HIE 患儿预后的血清标志物。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 神经轴突导向因子-1; 神经细胞黏附分子; 预后; 新生儿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.022

中图法分类号: R722.1

文章编号: 1673-4130(2023)19-2415-05

文献标志码: A

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是一种围产期因缺血缺氧导致脑部血流异常引起的神经系统疾病, 严重威胁我国儿童的生长发育及健康安全^[1]。轻症 HIE 患儿经规律治疗后即可痊愈, 然而中重症 HIE 患儿因病情进展快, 错过最佳的治疗时机, 容易遗留神经系统后遗症, 预后较差^[2]。因此, 早期评估 HIE 患儿的病情及预后情况, 有利于诊疗工作的正常开展。神经轴突导向因子-1(Netrin-1)是一种与层黏连蛋白具有相似结构及功能的分泌型蛋白质, 具有保护神经系统功能的作用^[3]。既往研究发现, 急性缺血性脑卒中患者血清 Netrin-1 水平变化与近期神经功能恢复及预后有关^[4]。神经细胞黏附分子(NCAM)是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族的成员之一, 可参与神经功能损伤及修复过程, 已有研究证实, 血清 NCAM 水平变化与多种神经退行性疾病的病情进展有关, 包括阿尔茨海默病、脊髓损伤等^[5-6]。但是目前

关于血清 Netrin-1、NCAM 与 HIE 的相关报道仍较少。基于此, 本研究主要探讨 HIE 患儿血清 Netrin-1、NCAM 水平及其与疾病严重程度、预后的关系, 以期临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2022 年 2 月本院收治的 106 例 HIE 患儿作为研究对象。纳入标准: (1)符合 HIE 的相关诊断标准^[7]; (2)胎龄 >36 周。排除标准: (1)多胎妊娠; (2)合并先天性器官发育不全、染色体异常遗传病、代谢异常疾病; (3)合并肺炎、化脓性脑膜炎等感染性疾病; (4)临床资料丢失; (5)失访及中途退出本研究。根据疾病严重程度^[8]将 HIE 患儿分为轻度组($n=37$)、中度组($n=48$)、重度组($n=21$); 轻度 HIE 患儿多无惊厥症状, 易激惹, 肌张力正常或轻度增加; 中度 HIE 患儿存在嗜睡或活动减少, 且伴有惊厥症状, 肌张力降低; 重度 HIE 患儿伴有意识障

* 基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(19A200074)。