

本研究通过动态监测 APACHE II 评分显示,死亡组各时间点的 APACHE II 评分值均大于好转组($P < 0.05$),但死亡组评分值居高不下,动态变化无统计学意义,而好转组经过治疗后第 7 天其 APACHE II 评分值下降,小于第 1 天相应数值($P < 0.05$)。在数据处理过程中,笔者发现一些患者的 APACHE II 评分很低,但转归却是死亡,而有些患者评分很高,却预后良好,考虑一个时间点的变化会忽略治疗的干预因素,在一定程度上影响其对预后判断的准确性,故对于病情有变化且入科时一次性评分不能获得准确预测结果的患者进行动态评分,更能准确评估其预后。

综上所述,目前临床上在评估病情时倾向于联合应用各项指标以更客观、更准确地预测患者的病情变化及预后。本研究结果提示在脓毒症患者中可联合 PCT、DIC 评分及 APACHE II 评分,并于动态监测,为脓毒症病情的发展、疗效评价和预后判断提供依据,指导临床治疗。

参考文献

- 1 Mavr FB, Yende S, Anqus DC. Epidemiology of severe sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1): 4-11
- 2 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 699-709
- 3 黄磊,张辉,段美丽,等. 脓毒性休克的临床流行病学调查-1087

- 例全国多中心临床研究[J]. 中国临床医学, 2010, 17(3): 436-438
- 4 van der Poll T, de Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(3): 273-278
- 5 Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(5): 747-762
- 6 黄伟平,江稳强,胡北,等. 降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 294-297
- 7 奚品品,王红,杨钧. 降钙素原在脓毒症患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 327-329
- 8 Del Vecchio A, Stronati M, Franco C, et al. Bi-directional activation of inflammation and coagulation in septic neonates[J]. Early Hum Dev, 2014, 90(3): 22-25
- 9 Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, et al. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(6): 321-328
- 10 Taylor FB Jr, Toh CH, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(5): 1327-1330
- 11 王建清,盖延廷,沈建康. DIC 评分在颅脑损伤中的临床应用研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14(5): 210-212

(收稿日期:2014-04-25)

(修回日期:2014-05-12)

补虚消癥汤治疗慢性肾脏病 3 期临床观察及药用机制研究

钟光辉 邢洁 魏升

摘要 **目的** 观察补虚消癥汤缓解慢性肾脏病(CKD)3期中医辨证属脾肾气虚兼有血瘀证患者临床疗效及含药血清对大鼠肾小球系膜细胞基质金属蛋白酶 2(MMP-2)及基质金属蛋白酶组织抑制剂 2(TIMP-2)表达的影响,探讨其可能存在的药用机制。**方法** 随机将 60 例 CKD 3 期患者分为补虚消癥汤治疗组($n=30$)和对照组($n=30$),比较两组患者治疗前后血红蛋白、肾功能指标、24h 尿蛋白定量的变化。制取补虚消癥汤含药血清,采用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)诱导大鼠肾小球系膜细胞发生增生。观察各组间 MMP-2、TIMP-2 mRNA 表达的情况。**结果** 治疗组血肌酐(Scr)有降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),而对照组 Scr 较治疗前明显升高($P < 0.05$),治疗后治疗组肾小球滤过率(GFR)值较对照组明显改善($P < 0.05$);治疗组尿酸(UA)水平较对照组明显降低($P < 0.05$);两组治疗前后的血红蛋白水平均无明显升高($P > 0.05$);治疗组 24h 尿蛋白定量较对照组明显降低($P < 0.05$)。补虚消癥汤能有效提升 MMP-2/TIMP-2 的比值,高、中浓度组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 补虚消癥汤能通过影响 MMP-2、TIMP-2 等的表达,缓解肾小球损伤,延缓肾小

基金项目:宁波市科技计划项目(2012A610222)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(钟光辉);宁波市中医院肾内科(邢洁、魏升)

通讯作者:钟光辉,电子信箱:zgh20040712@126.com

球硬化,从而有效延缓 CKD 患者肾功能进展。

关键词 补虚消癥汤 慢性肾脏病 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶组织抑制劑

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

Clinical Observation of "Buxu Xiaozheng decoction" in Patients with Chronic Kidney Disease at 3 Stage and Discussion of Its Potential Medical Mechanism. Zhong Guanghui, Xing Jie, Wei Sheng. Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310053, China

Abstract Objective To observe the clinical effect of "Buxu xiaozheng decoction" in patients with chronic kidney disease (CKD) at 3 stage who belongs to spleen and kidney deficiency and blood stasis syndrome and study the effect of this decoction on rat mesangial cell Matrix metalloproteinase (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) expression, and to discuss the possible therapeutic mechanism. **Methods** (1) Sixty patients with CKD at 3 stage were randomly divided into treatment group ($n = 30$) which was treated by "Buxu xiaozheng decoction" and control group ($n = 30$). The indexes of blood routine and renal function, and the 24h urine protein quantitation were observed. (2) Medicated serum of "Buxu xiaozheng decoction" was prepared Tumor Necrosis Factor (TNF- α) was used as a stimulating factor to rat mesangial cells to proliferate. To observe the expression situation of MMP-2 and TIMP-2 mRNA among the groups. **Results** (1) After treatment the level of Scr in treatment group decreased compared with before treatment, but with no statistical difference ($P > 0.05$), while the level of Scr in control group increased obviously ($P < 0.01$). The level of GFR of treatment group was higher than that of control group ($P < 0.05$), and the level of UA in treatment group decreased obviously compared with control group after treatment ($P < 0.05$). On the aspect of improving anemia, the level of hemoglobin had no significant difference between two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The level of 24h urine protein quantitation in treatment group decreased obviously compared with control group ($P < 0.05$). (2) Buxu xiaozheng decoction could effectively enhance the MMP-2/TIMP-2 ratio and the differences in high and medium concentration group were statistically significant compared with control group ($P < 0.05$). **Conclusion** By effecting the expressions of MMP-2 and TIMP-2, Buxu xiaozheng decoction could alleviate glomerular injury, delay glomerular sclerosis, and slow progress in renal function for patients with chronic kidney disease.

Key words Buxu xiaozheng decoction; Chronic kidney disease (CKD); MMPs; TIMPs

慢性肾脏病(CKD)是各种慢性肾脏疾病或累及肾脏的系统性疾病所引起的慢性肾功能减退,最终可导致终末期肾衰竭(ESRD)。据流行病学调查显示,我国目前 CKD 患者已超过了 1 亿人,其中数以百万计的患者需接受维持性透析治疗或肾移植,昂贵的透析和移植费用给患者家庭和社会造成了沉重的负担^[1]。基于此,轻、中度慢性肾脏病患者的尽早、及时治疗,对于延缓或逆转 CKD 的进展显得尤为重要。目前临床上将 CKD 分为 5 期,而 CKD 3 期是研究肾脏保护治疗、延缓 CKD 进展至终末期肾病的关键时机。本研究通过应用补虚消癥汤辨证治疗 CKD 3 期脾肾气虚兼有血瘀证患者取得了良好疗效,并通过实验观察补虚消癥汤含药血清对大鼠肾小球系膜细胞基质金属蛋白酶(MMPs)及基质金属蛋白酶抑制劑(TIMPs)表达的影响,从而探讨其可能存在的药用机制。

材料与方法

1. 临床观察:(1)一般资料:60 例来源于 2012 年 7 月~2013 年 6 月在宁波市中医院病房和门诊的 CKD3 期患者 60 例,原发病均为慢性肾小球肾炎,随机分为补虚消癥汤治疗组 and 对照组。前者 30 例,其中男性 17 例,女性 13 例,患者年龄分布 30~69 岁,平均年龄 45.6 ± 12.8 岁,病程 6~25 个月。

后者 30 例,其中男性 18 例,女性 12 例,年龄分布 28~69 岁,平均年龄 54.3 ± 14.9 岁,病程 8~31 个月。两组资料比较差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。(2)病例纳入标准:CKD 的诊断标准符合美国肾脏病基金会制定的《慢性肾脏病临床实践指南》提出的慢性肾脏病诊断标准和肾功能分期标准^[2]:①肾损害(病理、血、尿、影像学异常) ≥ 3 个月;② $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,持续时间 ≥ 3 个月。具有以上两条中的任一条者,就可以诊断为慢性肾脏病。 $30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 属 CKD3 期。中医证候诊断标准参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》^[3]制定,辨证属脾肾气虚兼有血瘀证。高血压,严重感染,水、电解质及酸碱平衡紊乱等得到有效控制。(3)治疗方法:一般共同治疗:①低盐低脂低磷优质低蛋白饮食;②稳定血压在 90~140/60~90 mmHg 范围之间(控制血压以钙离子拮抗剂为主,联合利尿剂、 β 受体阻滞剂,不用 ACEI 或 ARB 类制剂);③改善贫血,纠正水、电解质及酸碱平衡失调,纠正心力衰竭,控制感染,并去除引起肾功能减退的其他可逆因素。治疗组在上述治疗基础上加用补虚消癥汤(黄芪、仙灵脾、何首乌、女贞子、旱莲草、当归、川芎、桃仁、积雪草、炒莪术),每日 1 剂,水煎分 2 次温服,每次 100 ml。疗程均为 2 个月。(4)观察指标:观察并比较两组患者治疗前后血红蛋白、肾功能指标,24h 尿蛋白定量的变化。

2. 实验研究:(1)实验材料:补虚消癥汤药材加水,浸泡 2h,煎煮 3 次,每次 1.5h,合并水煎液,浓缩成 3.25 克生药/毫

升水煎液备用。大鼠肾小球系膜细胞(GMC)液氮保存。(2)实验方法:①含药血清的制备:SD大鼠灌胃给予补虚消癥汤65克生药/千克,连续3天,末次给药2h后,股动脉采血,离心取血清,灭活过滤除菌,冻存备用,同时制备正常大鼠血清备用;②细胞培养:GMC用含10%新生牛血清的RPMI 1640培养液培养,取对数生长期的细胞用台盼蓝染色,检测细胞存活率 $\geq 95\%$,即可用于实验;③实验分组:对照组:加入10%正常大鼠血清;TNF- α 刺激组:5ng/ml TNF- α +10%正常大鼠血清;高浓度补虚消癥汤含药血清干预组:5ng/ml TNF- α +20%含药血清;中浓度补虚消癥汤含药血清干预组:5ng/ml TNF- α +10%含药血清;低浓度补虚消癥汤含药血清干预组:5ng/ml TNF- α +5%含药血清。(3)观察及检测:①取对数生长期的GMC,制成单细胞悬液,调整细胞浓度为 1×10^5 /ml,接种于96孔或24孔板中,各备2个培养板,分别作48、72h检测,各组加入相应血清和TNF- α 继续培养;②实时荧光定量PCR法检测细胞MMP-2、TIMP-2 mRNA表达,用Trizol法提取总RNA,按照试剂盒说明进行反转录反应操作,采用实时荧光定量PCR相对定量分析方法($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)进行分析。

3. 统计学方法:所有数据均采用SPSS 17.0统计软件包进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本的 t 检验,两组间计数比较采用 χ^2 检验,多组间均数比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床观察结果:(1)两组患者血常规指标比较:治疗前后两组患者的血红蛋白水平组间及组内比较,其差异均不具有统计学意义($P > 0.05$,表1)。(2)两组患者肾功能指标比较:治疗后治疗组Scr水平较治疗前有降低趋势,但其差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组Scr水平较治疗前则明显升高($P < 0.05$),两组治疗后Scr水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组UA水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),对照组UA水平与治疗前相比,虽有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组治疗后UA水平较对照组明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组肾小球滤过率(GFR)值较对照组明显改善($P < 0.05$,表2)。(3)两组患者治疗前后24h尿蛋白定量比较:治疗前两组患者24h尿蛋白定量无明显差异($P > 0.05$);治疗后,治疗组24h尿蛋白定量较治疗前明显下降($P < 0.05$),对照组较治疗前无明显变化($P > 0.05$),治疗组24h尿蛋白定量较对照组明显降低($P < 0.05$,表3)。

表1 两组患者治疗前后血红蛋白比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	102.34 $\pm$ 6.18	104.28 $\pm$ 5.12
对照组	30	103.28 $\pm$ 5.95	104.50 $\pm$ 8.14

表2 两组患者的肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n		Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)	GFR(ml/min)
治疗组	30	治疗前	148.45 $\pm$ 68.82	9.89 $\pm$ 3.88	479.76 $\pm$ 71.22	48.23 $\pm$ 14.02
		治疗后	140.38 $\pm$ 53.22	10.33 $\pm$ 2.58	426.56 $\pm$ 58.12 ^{*#}	52.55 $\pm$ 11.08 [#]
对照组	30	治疗前	135.62 $\pm$ 59.58	9.71 $\pm$ 2.76	492.88 $\pm$ 92.08	49.58 $\pm$ 12.39
		治疗后	155.45 $\pm$ 77.21 [*]	10.08 $\pm$ 4.37	475.38 $\pm$ 80.58	45.34 $\pm$ 13.33

与本组治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P < 0.05$;GFR根据MDRD公式计算

表3 两组患者治疗前后24h尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$, mg/24h)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	1458.61 $\pm$ 1346.51	1044.28 $\pm$ 1005.12 ^{*#}
对照组	30	1380.28 $\pm$ 1016.95	1424.50 $\pm$ 1218.14

与本组治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P < 0.05$

2. 实验检测结果:实时荧光定量PCR法检测48、72h GMC细胞MMP-2、TIMP-2 mRNA表达(图1、表4、表5)。由表4、表5可见,20%、10%、5%含药血清组48、72h的MMP-2、TIMP-2 mRNA表达和MMP-2/TIMP-2比值均有所升高,其中20%、10%含药血清组与TNF- α 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

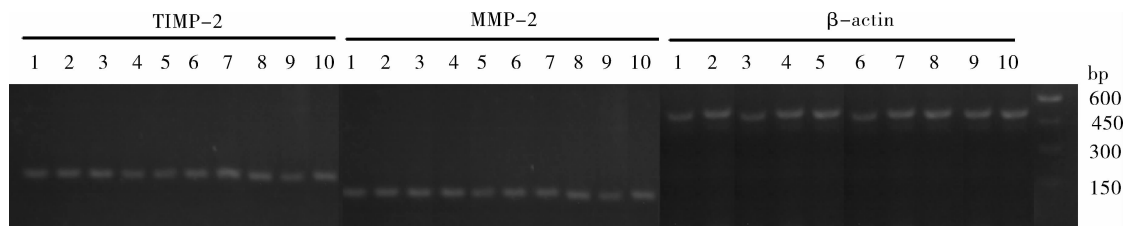


图1 TIMP-2、MMP-2和 β -actin mRNA qRT-PCR产物电泳图

1~3. 48h高、中、低剂量组;4. 48h TNF- α 组;5. 48h正常组;6~8. 72h高、中、低剂量组;9. 72h TNF- α 组;10. 72h正常组

表 4 不同浓度含药血清作用 48h 后对 GMC 细胞 MMP-2、TIMP-2 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-2	TIMP-2	MMP-2/ TIMP-2
正常组	3	0.468 ± 0.088	0.609 ± 0.152	0.789 ± 0.155
TNF-α 组	3	1.101 ± 0.015 *	2.782 ± 0.158 *	0.397 ± 0.020
20% 含药血清组	3	3.412 ± 0.130 * #	4.715 ± 0.121 * #	0.724 ± 0.025 #
10% 含药血清组	3	2.070 ± 0.084 * #	3.322 ± 0.144 * #	0.625 ± 0.053 #
5% 含药血清组	3	1.351 ± 0.350	2.893 ± 0.140 *	0.465 ± 0.105
F		123.153	318.433	10.771
P		0.000	0.000	0.001

与正常组比较, * $P < 0.05$; 与 TNF-α 组比较, # $P < 0.05$

表 5 不同浓度含药血清作用 72h 后对 GMC 细胞 MMP-2、TIMP-2mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-2	TIMP-2	MMP-2/ TIMP-2
正常组	3	0.647 ± 0.057	0.841 ± 0.095	0.775 ± 0.109
TNF-α 组	3	1.136 ± 0.104 *	2.885 ± 0.120 *	0.395 ± 0.042 *
20% 含药血清组	3	3.065 ± 0.083 * #	4.444 ± 0.371 * #	0.692 ± 0.038 #
10% 含药血清组	3	2.205 ± 0.206 * #	3.780 ± 0.209 * #	0.584 ± 0.047 * #
5% 含药血清组	3	1.201 ± 0.038 *	2.934 ± 0.359 *	0.413 ± 0.041 *
F		217.717	82.874	22.197
P		0.000	0.000	0.000

与正常组比较, * $P < 0.05$; 与 TNF-α 组比较, # $P < 0.05$

讨 论

祖国医学将慢性肾病归属于“水肿”、“虚劳”、“腰痛”或“血尿”等范畴。其病机为本虚标实,本虚常责之于脾肾气虚,标实多是水湿、浊毒、湿热、血瘀为患,其中“血瘀”尤为突出。血瘀的证候,临床上从面色黧黑、肌肤甲错、舌体瘀点瘀斑等宏观辨证诊出者,约占十之三四,而多数则需依赖于微观辨证,如甲皱微循环、血液流变学、肾血管造影、肾病理等。如肾病理出现球囊粘连、小球节段硬化、毛细血管塌陷、间质纤维化等形态学改变,均应考虑“血瘀”的存在^[4]。针对 CKD 患者常为气虚血瘀的病机,目前有关益气祛瘀中药及中药合剂延缓肾功能进展的临床及分子生物学研究也日益增多,并受到了国内外医学界的广泛关注^[5-7]。越来越多的研究表明,部分中药饮片及中药合剂,例如黄芪、太子参、止消通脉宁等可以通过对调节肾脏细胞中 MMPs 及 TIMPs 水平,起到延缓肾小球硬化及肾纤维化的进展^[8,9]。

本研究中的补虚消癥汤是全国名老中医张沛虬主任医师经验方,由黄芪、仙灵脾、何首乌、女贞子、旱莲草、当归、川芎、桃仁、积雪草、炒莪术组成。本方组方严谨,针对 CKD 本虚标实的病机,提倡补益气血与行瘀消癥并举。组方中黄芪、当归即李东垣《内外伤辨惑论》中的当归补血汤,其中黄芪乃补气要药,与当归相伍,不仅补血,更能助气之“开、阖、枢”,有气

血双补之功效;仙灵脾补肾壮阳,直中病之根本。二至丸(女贞子、旱莲草)补益肝肾,滋阴养血,配伍黄芪、何首乌,更增补益气阴之效果。当归、川芎、桃仁乃是桃红四物汤中活血之主药,与黄芪配伍,可奏益气、养血、活血之效,以调畅血行,通和络脉,更用积雪草、莪术搜剔死血,破血消癥,使瘀着之血,逐而散之。诸药各禀所长,融于一方,相须相使,共奏益气补血、活血化瘀之功效。由于 CKD3 期是非替代治疗的关键时机,治疗得当则能延缓、稳定甚至逆转患者病情,本研究主要针对 CKD3 期脾肾气虚兼有血瘀证患者,在西医一体化治疗的基础上加用补虚消癥汤,在保护和改善残余肾功能显示出了相当的成效。

在 CKD 进展过程中,尽管原发疾病不同,但都表现出明显相同的组织学特征:肾小球硬化、小管间质纤维化和血管的硬化。其中肾小球硬化是其中主要的病理改变。许多研究表明,细胞外基质(ECM)在系膜区的过度沉积是引起肾小球硬化的主要原因,而导致 ECM 积聚的原因包括细胞外基质成分产生增加和降解减少^[10,11]。ECM 降解依赖于其降解酶,研究表明,MMPs 是最重要的一类降解 ECM 的蛋白酶类,能够降解 ECM 的胶原和非胶原成分^[12]。而 TIMPs 是 MMPs 的抑制物,可抑制 MMPs 对 ECM 的降解。因此 ECM 的降解或沉积取决于 MMPs/TIMPs,而不是单一的 MMPs、TIMPs 的减少或增加。MMP-2 作

为 MMPs 家族中的重要一员,在肾小球硬化过程中起着举足轻重的作用^[13]。本研究中,补虚消癥汤含药血清特别是高浓度的含药血清有效提高了 MMP-2/TIMP-2 比值,通过对 MMP-2、TIMP-2 表达的影响,改善了 MMPs/TIMPs 平衡,起到减轻 ECM 沉积,缓解肾小球损伤。这可能是临床研究中 CKD 患者服用补虚消癥汤能有效延缓肾功能进展的可能机制之一。

参考文献

- 1 陆晨,杨淑芬,岳华.慢性肾脏病的流行病学调查现状[J].医学综述,2008,14(3):370-371
- 2 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (Suppl 1): S1-S266
- 3 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-168
- 4 李亚好,鲁盈,陈洪宇,等.慢性肾脏病3期中医临床证候分析[J].浙江中医药大学学报,2010,34(6):845-847
- 5 周圆,王琛,庞欣,等.肾衰II号方治疗CKD3-4期患者的临床疗效观察[J].上海中医药大学学报,2011,25(4):37-40
- 6 张兴霞,施毅,袁敏,等.慢性肾炎的中医研究进展[J].中华医学图书情报杂志,2011,20(10):59-61

- 7 孙传进,郭兆安.黄芪治疗肾脏病机制研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(9):845-846
- 8 杨冠琦,张君,丁晓欢,等.黄芪、太子参对大鼠肾小球系膜细胞 MMP-2 及 TIMP-2 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(8):673-675
- 9 闫小光,孙文,刘铜华,等.止通通脉宁对 KKAy 小鼠肾纤维化及 MMP-2/TIMP-1 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):409-412
- 10 Merkle M, Ribeiro A, Köppel S, et al. TNF- α enhances TLR3-dependent effects on MMP-9 expression in human mesangial cells[J]. Cell Biol Int, 2012, 36 (12): 1155-1160
- 11 赵慧颖,黄雯,黄海长,等.基质金属蛋白酶在大鼠肾小球硬化中的表达[J].中国血液净化,2008,7(11):610-614
- 12 Musiaf K, Zwolińska D. Matrix metalloproteinases (MMP-2, 9) and their tissue inhibitors (TIMP-1, 2) as novel markers of stress response and atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment[J]. Cell Stress Chaperones, 2011, 16(1): 97-103
- 13 刘洁,李英,刘茂东,等. Megsin 基因转染对高糖环境中肾小球系膜细胞增殖和基质金属蛋白酶 2 及其抑制因子表达的影响[J].中华肾脏病杂志,2009,25(10):788-792

(收稿日期:2014-03-17)

(修回日期:2014-05-04)

hTERC 基因与 LCT、HPV 检测在 宫颈高级别病变筛查中的价值

郑良楷 孔令员 周裕林 田瑞华 张爱格 黄宗涌 黄斐一 杨毅斌 赖院清

摘要 目的 评价人端粒酶基因(human telomerase RNA component, hTERC)及液基细胞学(liquid-based cytology test, LCT)、HPV 检测在宫颈高级别病变($\geq$ CIN II)筛查中的价值。**方法** 收集在厦门市妇幼保健院就诊并接受 LCT 和 HPV 检测宫颈病变患者 115 例,运用 FISH 技术检测宫颈病变组织 hTERC 基因扩增情况。以病理结果为标准,评价 3 种方法不同组合方案在筛查 $\geq$ CIN II 病变中的价值。**结果** 单一方法筛查时,HPV 敏感度最高(91.2%),hTERC 基因的特异性(86.5%)和阳性预测值(88.1%)最高;两种方法联合筛查时,LCT+HPV 的敏感度最高(98.4%),但特异性最低(37.5%);任意两种方法联合筛查均能明显提高敏感度和阴性预测值,但不能提高特异性。诊断 $\geq$ CIN II 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积以 hTERC 基因最高(0.85),筛查效率最高($P < 0.05$);联合筛查则 LCT+hTERC 基因筛查效率最高,但联合筛查方案的筛查效率与单一筛查方案相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** LCT、HPV 与 hTERC 基因均是筛查 $\geq$ CIN II 病变的有效方法,hTERC 基因的效率最高,但成本最高,可作为常规筛查的补充;联合筛查能提高敏感度和阴性预测值,提高对 $\geq$ CIN II 的检出率,但不能提高筛查效率。LCT+HPV 联合筛查是一种相对经济和高效的方案,可作为基础筛查进行。

关键词 hTERC 基因 LCT HPV 宫颈癌

[中图分类号] R737.33, R730.4

[文献标识码] A

基金项目:厦门市科技计划项目(3502Z20124055)

作者单位:361003 福建省厦门市妇幼保健院病理科(郑良楷、孔令员、田瑞华、张爱格、黄宗涌、黄斐一、杨毅斌、赖院清),中心实验室(周裕林)

通讯作者:孔令员,教授,主任医师,电子信箱:xmkly1962@163.com