

治疗角膜病变,更能扩大它的应用范围,只要掌握好时机和适应证,把它应用到治疗青光眼小梁切除术后早期滤过泡渗漏是安全、有效的方法。

参考文献

- [1] 付智勇,王艳玲,唐思梦.硅水凝胶角膜接触镜在LASIK术后早期的应用[J].临床和实验医学杂志,2013,12(24):1960-1963.
- [2] 韦斌,陈鑫,具尔提,等.结膜松解切口与前移修复晚期滤过泡渗漏[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2013,35(10):772-774.
- [3] 杨红艳.丝裂霉素 C 联合可拆除缝线在小梁切除术中的临床应用[J].安徽医药,2016,20(8):1568-1570.
- [4] 张舒心,唐焯,刘磊.青光眼治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011:169,172-173.
- [5] 江臻颖,瞿小妹.硅水凝胶镜片作为绷带型角膜接触镜的应用前景[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2012,14(2):122-125.
- [6] 方雨新,张晶,郑燕,等.飞秒激光制瓣的LASIK术后早期配戴绷带型角膜接触镜的临床观察[J].眼科新进展,2016,36(1):42-46.
- [7] 李柏军,黎明,孙良南,等.绷带型角膜接触镜在角膜深层异物取出术后的应用[J].国际眼科杂志,2017,17(4):746-748.
- [8] 卢熾,秦秀虹,马翔,等.老年翼状胬肉患者翼状胬肉切除联合结膜移植术后绷带式角膜接触镜的应用及效果评价[J].吉林大学学报医学版,2016,42(5):1005-1009.
- [9] 郝倩,刘海乐,王丹,等.绷带型角膜接触镜治疗青光眼术后结膜渗漏三例[J].中国实用眼科杂志,2011,29(2):197.
- [10] BLACKNORE SJ.The use of contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects [J].Cont Lens Anterior Eye, 2010, 33(5):239-244.
- [11] 李新宇,王娟,徐玲娟,等.绷带型角膜接触镜在翼状胬肉手术中的应用[J].眼科新进展,2013,33(8):743-745.
- [12] CHOI JA, CHUNG SH.Combined application of autologous serum eyedrops and silicone hydrogel lenses for the treatment of persistent epithelial defects[J].Eye Contact Lens, 2011, 37(6):370-373.
- [13] MARK LK, ASBELL PA, TORRES MA, et al.Accuracy of intraocular pressure measurements with two different tonometers through bandage contact lenses[J].Cornea, 1992, 11(4):277-281.
- [14] YOSHITA T, KOBAYASHI A, TAKAHASHI M, et al.Intraocular pressure by noncontact tonometry over an amniotic membrane patch in humans[J].Am J Ophthalmol, 2006, 141(3):508-511.

(收稿日期:2017-09-18,修回日期:2017-11-02)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.024

◇ 临床医学 ◇

Notch1 与核转录因子- κ B 在腹主动脉瘤血浆中的表达

时明涛

作者单位:南阳市中心医院血管外科,河南 南阳 473000

摘要:目的 探讨腹主动脉瘤(AAA)血浆中 Notch1、核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达水平及意义。方法 选取2012年1月至2018年1月南阳市中心医院收治的84例AAA病人作为AAA组,选取同期入院的性别、年龄相匹配的非AAA病人50例作为对照组,比较两组血浆 Notch1、NF- κ B浓度,采用受试者操作曲线(ROC)评价血浆 Notch1 和 NF- κ B 诊断 AAA 的价值。结果 AAA 组肾下腹主动脉最大径为 32~87(59.67±5.92) mm, 对照组为 18~25(22.16±3.64) mm, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AAA 组血浆 Notch1(182.26±20.13) pg/mL、NF- κ B(132.16±13.36) ng/L 显著高于对照组[(102.64±15.31) pg/mL、(34.17±5.73) ng/L], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同肾下腹主动脉直径的 AAA 病人血浆 Notch1、NF- κ B 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); Pearson 相关分析显示, 血浆 Notch1、NF- κ B 与 AAA 病人肾下腹主动脉直径无明显相关性($r = 0.164, P > 0.05$), 血浆 Notch1 与血浆 NF- κ B 水平呈正相关关系($r = 0.561, P < 0.05$); 血浆 Notch1 联合 NF- κ B 诊断 AAA 的特异性 96.0% 高于血浆 Notch1、NF- κ B 单独诊断的特异性 80.0%、76.0%, 差异有统计学意义($P < 0.016$)。结论 AAA 病人伴随血浆 Notch1、NF- κ B 浓度升高, 血浆 Notch1 联合 NF- κ B 诊断 AAA 的效能优于单独检测。

关键词:腹主动脉瘤; 受体, Notch1; 核转录因子- κ B; ROC 曲线

Expression levels of Notch1 and NF- κ B in plasma of patients with abdominal aortic aneurysm

SHI Mingtao

Author Affiliation: Department of Vascular Surgery, Nanyang City Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To study the expression levels and significance of Notch1 and nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) in plasma of patients with abdominal aortic aneurysm (AAA). **Methods** Eighty-four patients with AAA admitted to Nanyang Central

Hospital from January 2012 to January 2018 were selected as AAA group. Another 50 patients without AAA of matched gender and age admitted to the hospital in the same period were selected as control group. Levels of plasma Notch1 and NF- κ B were compared between the two groups, and value of plasma Notch1 and NF- κ B in the diagnosis of AAA was evaluated with the receiver operating curve (ROC). **Results** The infrarenal abdominal aortic diameter of AAA group was larger than that of the control group [32-87 (59.67 \pm 5.92) mm vs. 18-25 (22.16 \pm 3.64) mm, $P < 0.05$]. The levels of plasma Notch1 and NF- κ B were significantly higher than those in the control group [Notch1: (182.26 \pm 20.13) pg/mL vs. (102.64 \pm 15.31) pg/mL, NF- κ B: (132.16 \pm 13.36) ng/L vs. (34.17 \pm 5.73) ng/L, $P < 0.05$]. There was no significant difference in the levels of plasma Notch1 or NF- κ B between AAA patients with different infrarenal abdominal aortic diameters ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was no obvious correlation between plasma Notch1 and NF- κ B and AAA patients with infrarenal abdominal aortic diameter ($r = 0.164$, $P > 0.05$), while plasma Notch1 was positively correlated with plasma NF- κ B ($r = 0.561$, $P < 0.05$). The specificity of plasma Notch1 combined with NF- κ B (96.0%) in the diagnosis of AAA was higher than 80.0% of plasma Notch1 and 76.0% of NF- κ B, and the difference was statistically significant ($P < 0.016$). **Conclusion** The levels of plasma Notch1 and NF- κ B are higher in patients with AAA, and the efficacy of plasma Notch1 combined with NF- κ B in the diagnosis of AAA is better than that of single diagnosis.

Key words: Abdominal aortic aneurysm; Receptor, notch1; NF- κ B; ROC curve

腹主动脉瘤(AAA)是指腹主动脉某一段的异常或局限性膨胀,最终使得管壁无法承受血流的冲击而出现破裂的一种高危疾病;调查显示,我国AAA发病率高达2%~8.9%,且呈明显上升趋势^[1]。以往研究结果显示,炎症与AAA发生有关^[2]。Notch信号通路可通过调节多种炎性细胞因子加重机体炎性反应,参与AAA病理进程^[3];核转录因子- κ B(NF- κ B)是一种细胞核内转录因子,在调节炎症、细胞免疫方面起重要作用,可能参与AAA发生、发展^[4]。本研究主要观察AAA病人血浆Notch1、NF- κ B浓度变化,并分析两者联合诊断的敏感性、特异性,探讨Notch1、NF- κ B在诊断AAA中的应用价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2018年1月南阳市中心医院收治的84例AAA病人作为AAA组,所有病人均经CT检查诊断为AAA,选取同期入院的性别、年龄相匹配的非AAA病人50例作为对照组。所有研究对象均为无严重感染、恶性肿瘤或其他恶性疾病。两组病人性别、年龄及吸烟史、糖尿病、高血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病人或其近亲属知情同意。

表1 84例AAA病人与50例非AAA病人一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史/ 例	糖尿病/ 例	高血压/ 例
		男	女				
对照组	50	32	18	66.53 \pm 5.21	16	6	19
AAA组	84	57	27	67.94 \pm 5.18	38	16	42
$\chi^2(t)$ 值		0.209		(1.521)	2.283	1.135	1.820
P 值		0.647		0.131	0.131	0.287	0.177

1.2 方法 采用CT检测所有入组对象肾下腹主动脉最大直径,并根据肾下腹主动脉直径分为3组,肾下腹主动脉直径 < 50 mm作为AAA1组,肾下腹主动脉直径为50~70 mm作为AAA2组,肾下腹主动脉直径 > 70 mm作为AAA3组。所有病人均行空腹静脉采血2 mL,置于EDTA抗凝试管中,3 000 r/min离心15 min,离心半径为10 cm,分离血浆,-80 $^{\circ}$ C低温下保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆Notch1、NF- κ B水平,试剂盒分别购自武汉华美生物工程有限公司、上海酶联生物科技公司。

1.3 观察指标 ①观察两组病人肾下腹主动脉最大径;②比较两组血浆Notch1、NF- κ B水平;③比较不同肾下腹主动脉直径的AAA病人血浆Notch1、NF- κ B水平;④绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析,血浆Notch1、NF- κ B及其联合诊断AAA效能分析;Notch1、NF- κ B联合诊断时,Notch1、NF- κ B任一一项超过临界值,则诊断为阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,灵敏度和特异度比较采用多组计数资料 χ^2 检验,两组间比较采用 χ^2 分割检验,检验水准调整为0.0167;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验,相关分析采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。采用绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆Notch1、NF- κ B诊断AAA的效能,曲线下面积(AUC)比较采用Z检验,计算公式为 $Z = |AUC1 - AUC2| / \sqrt{SE1^2 + SE2^2}$,SE1、SE2分别为AUC1、AUC2对应的标准差。

2 结果

2.1 两组肾下腹主动脉最大径比较 AAA组肾下

腹主动脉最大径为 32~87(59.67±5.92)mm, 对照组为 18~25(22.16±3.64)mm, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组血浆 Notch1、NF-κB 水平比较 AAA 组血浆 Notch1、NF-κB 浓度显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 AAA 组和对照组血浆 Notch1、NF-κB 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Notch1/(pg/mL)	NF-κB/(ng/L)
对照组	50	102.64±15.31	34.17±5.73
AAA 组	84	182.26±20.13	132.16±13.36
<i>t</i> 值		24.110	49.182
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

2.3 不同肾下腹主动脉直径的 AAA 病人血浆 Notch1、NF-κB 水平比较 AAA1、AAA2、AAA3 三组病人血浆 Notch1、NF-κB 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 不同肾下腹主动脉直径的 AAA 病人血浆 Notch1、NF-κB 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Notch1/(pg/mL)	NF-κB/(ng/L)
AAA1 组	25	192.64±23.34	133.34±14.05
AAA2 组	41	173.34±19.87	121.16±12.94
AAA3 组	18	203.64±25.16	140.16±15.03
<i>F</i> 值		3.152	2.612
<i>P</i> 值		0.842	0.891

2.4 AAA 组血浆 Notch1、NF-κB 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 血浆 Notch1、NF-κB 与 AAA 病人肾下腹主动脉直径无明显相关性($r = 0.164, P = 0.671$), 血浆 Notch1 与血浆 NF-κB 水平呈正相关关系($r = 0.561, P = 0.039$)。

2.5 血浆 Notch1、NF-κB 及其联合诊断 AAA 的价值 分别绘制血浆 Notch1、NF-κB 及其联合诊断 AAA 的 ROC 曲线, 并确定最佳阈值, 血浆 Notch1 诊断 AAA 的最佳截点为 119 ng/mL, 曲线下面积(AUC)为 0.751(95%CI: 0.714~0.850), 血浆 NF-κB 诊断 AAA 的最佳截点为 98 ng/L, AUC 为 0.723(95%CI: 0.671~0.768), 血浆 Notch1 联合 NF-κB 诊断 AAA 的 AUC 为 0.786(95%CI: 0.729~0.859), 两者联合诊断的 AUC 与血浆 Notch1、血浆 NF-κB 单独诊断的 AUC 比较, 差异无统计学意义($Z = 1.094, 1.432, P = 0.296, 0.231$), 血浆 NF-κB 与 Notch1 单独诊断的 AUC 比较, 差异无统计学意义($Z = 1.061, P = 0.303$), 见图 1。血浆 Notch1 联合 NF-κB 诊断特异性高于单独血浆 Notch1 和血浆 NF-κB 诊断($P < 0.05$),

血浆 Notch1 和 NF-κB 诊断特异性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 三组敏感性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

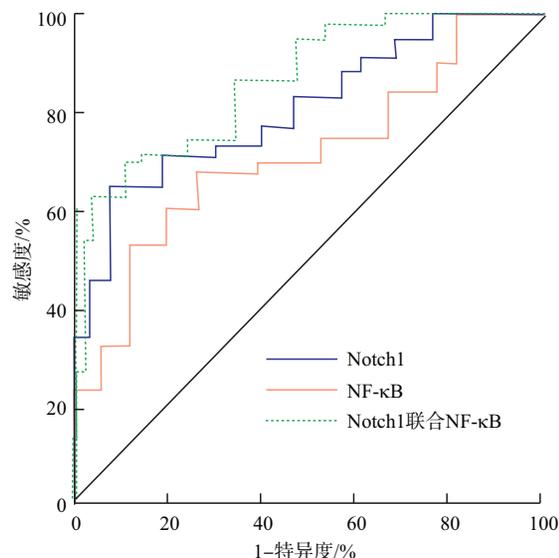


图 1 AAA 组血浆 Notch1、NF-κB 及其联合诊断 AAA 的 ROC 曲线

表 4 AAA 组血浆 Notch1、NF-κB 及其联合诊断 AAA 的价值比较/%

项目	敏感性	特异性
Notch1	77.38	80.0
NF-κB	71.43	76.0
Notch1 联合 NF-κB	69.05	96.0
<i>Z</i> 值	1.497	8.333
<i>P</i> 值	0.475	0.015

3 讨论

AAA 指老年人常见病, 一旦破裂, 可引起大出血, 病死率高达 60%~80%^[5]。目前, AAA 发病机制尚未完全明确, 可能与炎症、氧化应激、基质金属蛋白酶等有关, 其中巨噬细胞和淋巴细胞浸润所介导的炎症反应是 AAA 发生的关键环节, 另外, 炎症细胞大量活化还可促进动脉壁血管新生, 导致动脉瘤破裂^[6]。

Notch 信号传导途径是在进化上高度保守的一类通路, 主要包括 Notch1-4, 在器官、组织、细胞的发育分化中起重要作用。Notch1 最早在人类 T 细胞母细胞白血病中鉴定出来, 随后研究认为 Notch1 信号通路与肿瘤发生密切相关^[7-8]。近年来, 随着国内外对 Notch1 受体信号的通路的深入研究, 发现 Notch1 信号通路可参与调节机体炎症反应, 机制可能包括以下方面: 调控 DC 细胞因子和化学因子的分泌调控 Th 分化; 促使局势细胞向 M1 分化; 与巨噬细胞表面 TLR 相互协调, 促使细胞分化, 参与炎症

进展^[9]。Koenig等^[10]指出,Notch1在AAA发生及进展中其重要参与作用;樊晓静等^[11]指出,Notch1信号通路可通过参与免疫调节参与胃肠道间质瘤发生、发展。

NF- κ B是1986年Sen等首先从B淋巴细胞中发现的核转录因子,广泛存在于细胞内,具有多项调节功能,可参与感染、炎症、免疫调节、应激反应等^[12]。研究报道,NF- κ B是促炎症基因表达的枢纽之一,可调控下游靶基因促炎性因子及基质金属蛋白酶-9等表达,促使细胞活化、增殖、浸润等^[13]。动物研究指出,AAA形成过程中,NF- κ B大量激活^[14]。王国强等^[15]认为NF- κ B活化是AAA发生和发展的始动机制。

本研究中,AAA组病人血浆Notch1、NF- κ B浓度显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明AAA病人会伴随血浆Notch1、NF- κ B升高。聂斌等^[16]指出,人主动脉瘤组织中NF- κ B呈高表达。近年来,有研究发现,Notch1与NF- κ B两个信号通路可相互调节,Notch1信号通路的共激活分子MAML1可能参与调节NF- κ B信号通路的活化^[17];还有学者发现,Notch1活化可延长NF- κ B介导的炎症基因表达时间,进一步加重机体炎症反应^[18]。本研究发现,AAA病人血浆Notch1与NF- κ B浓度基本同步,且Pearson相关分析显示,AAA病人血浆Notch1与NF- κ B呈正相关关系。本研究还就血浆Notch1、NF- κ B诊断AAA效能进行分析,发现两者联合诊断AAA的AUC大于血浆Notch1、NF- κ B单独诊断,特异性高于血浆Notch1、NF- κ B单独诊断,差异有统计学意义($P < 0.05$),但敏感性差异比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,与非AAA病人相比,AAA病人伴随血浆Notch1、NF- κ B浓度升高,且两者呈正相关关系,但AAA病人不同肾下腹主动脉直径与血浆Notch1、NF- κ B无关;另外,血浆Notch1、NF- κ B诊断AAA具有较高和特异性。

参考文献

- [1] ETZ CD, ZOLI S, MUELLER CS, et al. Staged repair significantly reduces paraplegia rate after extensive thoracoabdominal aortic aneurysm repair [J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2010, 139(6): 1464-1472.
- [2] MCBRIDE OMB, JOSHI NV, ROBSON JMJ, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging of cellular inflammation in patients with abdominal aortic aneurysms [J]. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*, 2016, 51(4): 518-526.
- [3] SACHDEVA J, MAHAJAN A, CHENG J, et al. Smooth muscle cell-specific Notch1 haploinsufficiency restricts the progression of abdominal aortic aneurysm by modulating CTGF expression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178538. DOI: 10.1371/journal.pone.0178538.
- [4] 李伦, 任为. 腹主动脉瘤中组织蛋白酶S以及NF- κ B p65的表达及意义 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(5): 483-486.
- [5] 郭建明, 郭连瑞, 崔世军, 等. 胸腹主动脉瘤的外科治疗进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(6): 776-780.
- [6] 高冉, 任梦, 李瑶, 等. 腹主动脉瘤炎症机制的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2016, 47(2): 88-92.
- [7] ARRUGA F, GIZDIC B, BOLOGNA C, et al. Mutations in NOTCH1 PEST domain orchestrate CCL19-driven homing of chronic lymphocytic leukemia cells by modulating the tumor suppressor gene DUSP22 [J]. *Leukemia*, 2017, 31(9): 1882-1893.
- [8] CHONG L, ZHANG W, NIE Y, et al. Protective effect of curcumin on acute airway inflammation of allergic asthma in mice through Notch1-GATA3 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1476-1485.
- [9] ANDRIEU G, TRAN AH, STRISSEL KJ, et al. BRD4 regulates breast cancer dissemination through Jagged1/Notch1 signaling [J]. *Cancer Research*, 2016, 76(22): 6555-6567.
- [10] KOENIG SN, LAHAYE S, FELLER JD, et al. Notch1 haploinsufficiency causes ascending aortic aneurysms in mice [J]. *Jci Insight*, 2017, 2(21): 91353.
- [11] 樊晓静, 史志涛, 孙昕, 等. Notch1、Notch3及Hes1在胃肠道间质瘤中的表达及临床意义 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(32): 4500-4504.
- [12] SHANKAR E, ZHANG A, FRANCO D, et al. Betulinic acid-mediated apoptosis in human prostate cancer cells involves p53 and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathways [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): E264. DOI: 10.3390/molecules22020264.
- [13] CHOI BH, LEE DH, KIM J, et al. Controls of nuclear factor-kappa B signaling activity by 5'-AMP-activated protein kinase activation with examples in human bladder cancer cells [J]. *Int Neurorol J*, 2016, 20(3): 182-187.
- [14] PIECHOTA-POLANCZYK A, GORACA A, DEMYANETS S, et al. Simvastatin decreases free radicals formation in the human abdominal aortic aneurysm wall via NF- κ B [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 44(2): 133-137.
- [15] 王国强, 郭辉辉, 吴少泽, 等. 苯并芘通过NF- κ B诱导RAW264.7细胞MMPs的表达 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(5): 63-66.
- [16] 聂斌, 周洪莲, 糜涛, 等. 核转录因子- κ B表达与人主动脉瘤发生的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(8): 602-605.
- [17] 黄超, 杨今实, 叶晶, 等. Notch1信号通过TRAF6参与TLR4介导的NF- κ B激活 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(8): 673-677.
- [18] 杨晓梅, 龚明玉, 张力, 等. 姜黄素对人肝癌HepG2细胞Notch1和NF- κ B表达的影响 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(4): 714-716, 720.

(收稿日期: 2018-03-14, 修回日期: 2018-05-07)