

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.021

基于随机森林的川崎病诊断关键实验室指标预测研究*

王爱琼¹, 萨日娜¹, 张巧丽¹, 柴利娜², 李爱月^{1△}

1. 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院儿科, 内蒙古鄂尔多斯 017000;

2. 内蒙古迪安丰信医疗科技有限责任公司, 内蒙古呼和浩特 010000

摘要:目的 通过随机森林算法构建诊断模型, 分析不完全川崎病区别于完全川崎病的关键实验室指标, 以提高不完全川崎病的诊断率及降低其误诊率。方法 选取 2018 年 1 月至 2023 年 6 月就诊于鄂尔多斯市中心医院儿科确诊为完全川崎病或不完全川崎病的患儿 145 例, 其中不完全川崎病 34 例(不完全组), 完全川崎病 111 例(完全组)。比较两组红细胞计数、血红蛋白、红细胞沉降率、血钠、白细胞计数、血小板计数、平均血小板体积、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、C 反应蛋白、丙氨酸转氨酶、总蛋白、清蛋白、总胆红素、天冬氨酸转氨酶、降钙素原(PCT)、肌酸激酶、肌酸激酶 M 多肽(CK-M)、N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、凝血酶原时间、凝血酶时间、D-二聚体、尿白细胞计数的差异, 利用随机森林算法构建诊断模型, 分析不完全川崎病区别于完全川崎病的实验室指标。结果 模型结果显示, 贡献度前 5 位的实验室指标依次为血小板计数(0.381)、尿白细胞计数(0.372)、淋巴细胞百分比(0.260)、凝血酶时间(0.255)及中性粒细胞百分比(0.163), 在区分川崎病类型方面具有重要的指示意义。构建的诊断模型 ROC 曲线下面积为 0.864, 灵敏度为 1.00, 特异度为 0.74。结论 通过随机森林算法得出, 血小板计数、尿白细胞计数、淋巴细胞百分比、凝血酶时间以及中性粒细胞百分比可作为诊断不完全川崎病的关键实验室指标, 这为患儿的诊断与及时治疗提供理论依据。

关键词: 随机森林; 不完全川崎病; 实验室指标; 早期诊断; 完全川崎病

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)19-2887-06

Prediction of key laboratory indicators for diagnosis of Kawasaki disease based on random forest*

WANG Aiqiong¹, SA Rina¹, ZHANG Qiaoli¹, CHAI Lina², LI Aiyue^{1△}

1. Department of Pediatrics, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000,

China; 2. Inner Mongolia Di'an Fengxin Medical Technology

Co., Ltd, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China

Abstract: Objective To construct the diagnostic model by the random forest algorithm, and to analyze the key laboratory indicators distinguishing incomplete Kawasaki disease from complete Kawasaki disease in order to increase the diagnostic rate of incomplete Kawasaki disease and reduce its misdiagnosis rate. **Methods** A total of 145 children patients with definitely diagnosed complete or incomplete Kawasaki disease in the pediatric department of Ordos Central Hospital from January 2018 to June 2023 were selected, including 34 cases of incomplete Kawasaki disease (incomplete group) and 111 cases of complete Kawasaki disease (complete group). The differences in red blood cell count, hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, blood sodium, white blood cell count, platelet count, mean platelet volume, neutrophil count, neutrophil percentage, lymphocyte count, lymphocyte percentage, C-reactive protein, alanine transaminase, total protein, albumin, total bilirubin, aspartate transaminase, procalcitonin (PCT), creatine kinase, creatine kinase M polypeptide (CK-M), N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (N-proBNP), prothrombin time, thrombin time, D-dimer and urine white blood cell count were compared between two groups. The random forest algorithm was used to construct the diagnostic model and analyze the laboratory indicators for distinguishing incomplete Kawasaki disease from complete Kawasaki disease. **Results** The model results showed that the top 5 laboratory indicators of contribution degree in order were platelet count (0.381), urine white blood cell count (0.372), lymphocyte percentage (0.260), thrombin time (0.255) and neutrophil percentage (0.163), which have important indica-

* 基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201588)。

作者简介: 王爱琼, 女, 主任医师, 主要从事小儿呼吸与危重症、过敏性疾病、小儿惊厥方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 15947397182

tive significance in distinguishing Kawasaki disease types. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the constructed diagnostic model was 0.864, with a sensitivity of 1.00 and a specificity of 0.74. **Conclusion** Platelet count, urine white blood cell count, lymphocyte percentage, thrombin time and neutrophil percentage through the random forest algorithm could serve as the key laboratory indicators for the diagnosis of incomplete Kawasaki disease, which provides the theoretical basis for the diagnosis and timely treatment of the children patients.

Key words: random forest; incomplete Kawasaki disease; laboratory indicators; early diagnosis; complete Kawasaki disease

川崎病是一种不明原因的儿童系统性血管炎,多见于 5 岁以下儿童,可能导致冠状动脉瘤等并发症,未经治疗的川崎病患者冠状动脉损伤发生率可达 25%^[1]。川崎病在亚洲国家,尤其是东北亚国家的发病率明显高于美国和欧洲,中国每 100 000 例小于 5 岁的儿童中约有 46 例川崎病患者^[2]。近年来,川崎病发病率逐渐增高,已成为儿童获得性心脏病的首要原因^[3]。目前,川崎病的诊断主要依赖于患儿的临床表现,而不完全川崎病是指不完全具备川崎病诊断条件,需要其他辅助检查确诊的川崎病^[4]。由于不完全川崎病的临床表现不典型,容易被漏诊或误诊,其隐匿性以及诊治的延误可能会导致严重冠状动脉并发症的发生^[5-6]。目前尚无关于不完全川崎病的特异性诊断标准,因此,不完全川崎病的早期诊断仍是科研人员和临床医生关注的热点。

随机森林是一种集成学习方法,通过组合多个决策树来进行分类和回归分析,具有较高的准确性和鲁棒性,能够处理高维数据和复杂的关联关系,在生物学、环境科学等领域应用广泛^[7-8]。在医学领域中,随机森林可提供更可靠的预测和诊断结果,其采用随机抽样和特征选择的策略,能够降低过拟合风险,提高模型泛化能力,同时,能够提供特征的重要性排序,帮助识别与特定疾病相关的关键因素^[9]。

本研究采用随机森林算法,分析不完全川崎病相比于完全川崎病在实验室指标上的特征,以期为不完全川崎病的早期诊断提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2023 年 6 月就诊于鄂尔多斯市中心医院儿科并确诊为完全川崎病或不完全川崎病的患儿 145 例,其中 34 例不完全川崎病为不完全组,111 例完全川崎病为完全组。纳入标准:(1)符合完全川崎病或不完全川崎病的诊断标准^[10-12];(2)病例资料完整;(3)凝血及造血功能正常。

排除标准:(1)患有先天性心脏病或其他遗传性疾病;(2)免疫功能低下;(3)伴肝肾功能异常等。所有患儿家属均签署知情同意书,本研究通过鄂尔多斯市中心医院医学伦理委员会批准(2017-016)。

1.2 方法 收集患儿入院时的实验室指标检查结果,包括红细胞计数、血红蛋白、红细胞沉降率、血钠、白细胞计数、血小板计数、平均血小板体积、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、C 反应蛋白、丙氨酸转氨酶、总蛋白、清蛋白、总胆红素、天冬氨酸转氨酶、降钙素原(PCT)、肌酸激酶、肌酸激酶 M 多肽(CK-M)、N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、凝血酶原时间、凝血酶时间、D-二聚体、尿白细胞计数共 25 项。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在 R studio 环境下使用 R 包进行随机森林模型的构建及图形可视化,抽取 70% 的样本作为训练集以进行模型的训练,其余 30% 的样本作为测试集以进行模型的评价,参数 mtry 为默认参数,ntree 设置为 300,使用“sampsize=c(34,34)”避免数据不平衡。使用 5 次十折交叉验证选择用于最终模型构建的特征数目;使用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型效果。

2 结果

2.1 两组患儿实验室指标比较 不完全组患儿的 C 反应蛋白、中性粒细胞百分比、血红蛋白、PCT、总蛋白、清蛋白、总胆红素、肌酸激酶、凝血酶原时间及尿白细胞计数高于完全组,而红细胞沉降率、白细胞计数、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、血小板计数、平均血小板体积、丙氨酸转氨酶、CK-M 及凝血酶时间低于完全组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿实验室指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	参考值	不完全组($n=34$)	完全组($n=111$)	Z	P
C 反应蛋白(mg/L)	≤ 10	99.29(43.85,124.95)	45.44(15.86,98.39)	3.12	0.001
红细胞沉降率(mm/h)	0~20	45.00(35.00,54.00)	54.00(32.00,68.00)	-2.54	0.010
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.8~14.6	9.25(7.31,11.20)	12.40(9.32,16.02)	-4.36	<0.001

续表 1 两组患儿实验室指标比较[M(P₂₅, P₇₅)]

指标	参考值	不完全组(n=34)	完全组(n=111)	Z	P
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	0.8~6.4	8.13(6.83,9.66)	7.47(4.78,10.89)	-0.27	0.861
中性粒细胞百分比(%)	9~57	76.40(73.55,80.90)	64.00(48.50,70.60)	5.31	<0.001
淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L)	2.5~9	1.28(0.98,1.85)	3.39(2.38,4.93)	-6.03	<0.001
淋巴细胞百分比(%)	31~81	12.45(8.55,16.13)	26.20(19.80,39.20)	-6.36	<0.001
红细胞计数(×10 ¹² /L)	4~5.5	4.23(4.02,4.50)	4.30(4.14,4.53)	-0.74	0.326
血红蛋白(g/L)	97~141	118.50(115.00,123.00)	111.00(107.00,118.00)	3.37	<0.001
血小板计数(×10 ⁹ /L)	190~579	199.00(170.50,259.50)	369.00(290.00,466.00)	-7.42	<0.001
平均血小板体积(fL)	9.4~12.6	9.10(8.33,9.58)	9.50(8.90,10.00)	-2.30	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	≤125	714.40(336.45,1 063.00)	476.70(323.20,1 251.20)	-1.29	0.845
PCT(ng/mL)	≤0.1	3.51(1.70,4.56)	0.72(0.26,1.30)	6.40	<0.001
丙氨酸转氨酶(U/L)	8~71	18.00(15.25,20.00)	28.00(19.00,70.00)	-0.95	<0.001
总蛋白(g/L)	55~75	65.60(63.90,70.35)	60.90(58.30,64.20)	5.89	<0.001
清蛋白(g/L)	39~54	45.50(42.00,47.00)	42.00(40.00,43.00)	5.12	<0.001
总胆红素(μmol/L)	5~21	14.60(12.35,16.95)	8.90(6.00,12.60)	0.80	<0.001
天冬氨酸转氨酶(U/L)	21~80	35.00(31.00,38.00)	39.00(30.00,53.00)	0.83	0.159
血钠(mmol/L)	134~143	135.60(133.63,137.28)	136.70(135.10,138.50)	-1.69	0.060
肌酸激酶(U/L)	40~200	72.00(52.75,97.50)	51.00(34.00,68.00)	1.26	<0.001
CK-M(U/L)	≤25	17.50(12.95,26.43)	25.10(21.20,33.60)	-2.71	<0.001
凝血酶原时间(s)	10~14	13.40(13.23,13.60)	12.70(11.90,13.40)	2.59	<0.001
凝血酶时间(s)	14~21	15.20(15.00,15.38)	16.30(15.60,17.60)	-4.84	<0.001
D-二聚体(mg/L)	<0.5	1.40(1.08,2.02)	1.41(0.81,1.96)	-0.23	0.363
尿白细胞计数(个/μL)	0~25	152.05(129.35,222.23)	36.00(9.40,91.60)	4.12	<0.001

2.2 随机森林模型构建及自变量筛选 当 ntree=300 时,模型袋外数据(OOB)错误率趋于稳定,为 4.95%。进一步分析变量的重要性,结果见图 1。另外,十折交

叉验证结果显示,当变量数量为 19 时,模型的错误率达到了最低。因此,本研究根据平均准确度下降的数值排序,选取了前 19 项指标来构建最终的模型。

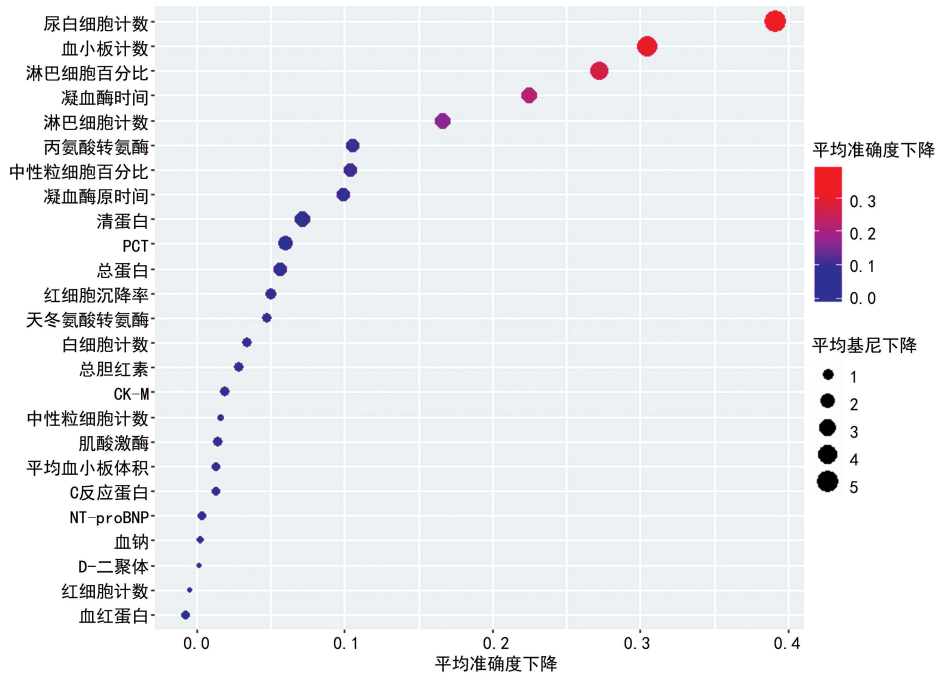
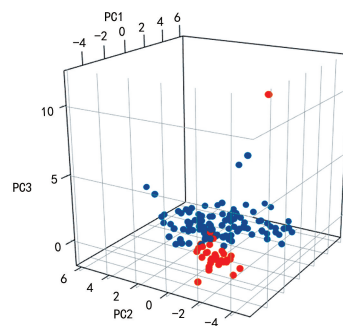


图 1 所有自变量重要性排序

2.3 利用随机森林模型筛选确定川崎病类型的重要指标 利用筛选出的 19 个指标构建模型,其 OOB 错误率为 2.97%。为了进一步评估两组患儿之间的差异,对这 19 项指标进行了 PCA 分析,结果显示,在组内数据的聚集性方面表现良好,而组间的差异则较为明显,呈现出很好的分离效果,见图 2。构建的模型 ROC 曲线下面积为 0.864,其灵敏度为 1.00,特异度为 0.74。最终模型结果表明,根据重要性排序(图 3),前 5 位的血小板计数(0.381)、尿白细胞计数(0.372)、淋巴细胞百分比(0.260)、凝血酶时间(0.255)及中性粒细胞百分比(0.163)在区分川崎病

类型方面具有重要的指示意义。



注:图中蓝色点表示非完全组,橙色点表示完全组。

图 2 PCA 分析结果

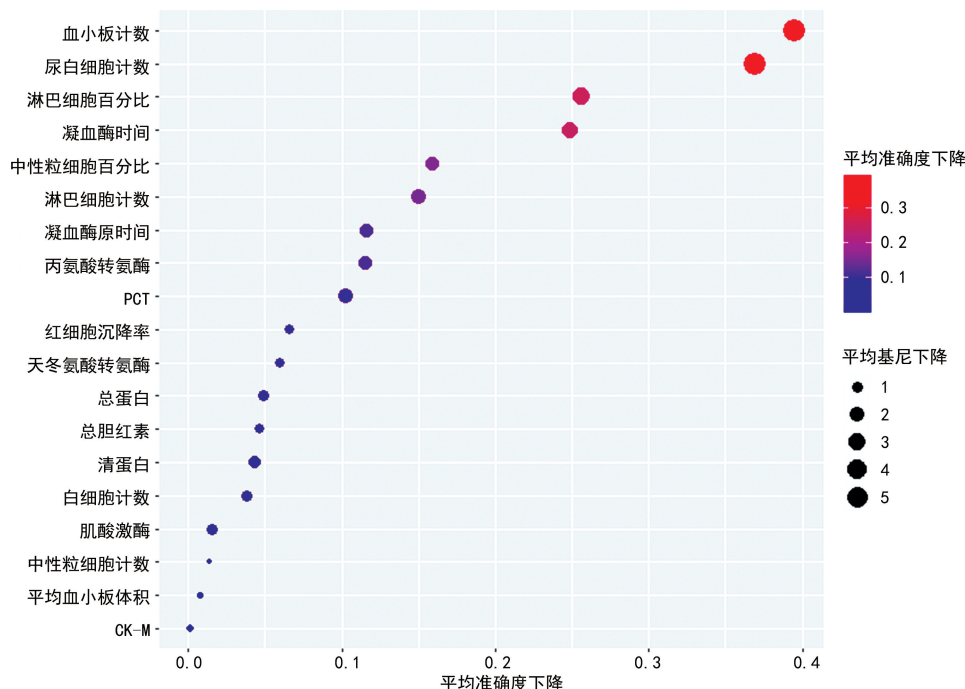


图 3 最终模型自变量重要性排序

3 讨 论

川崎病是一种病因不明的急性、自限性发热疾病,于 1967 年由日本儿科医生川崎富作博士首次报道^[13]。川崎病经过及时治疗通常不会致命,治疗原则包括静脉注射免疫球蛋白(IVIG)及口服消炎药、糖皮质激素等。大多数未经治疗的川崎病患儿会出现一些血管后遗症,从冠状动脉炎症到严重的动脉血管扩张,再到动脉瘤和血栓的形成^[14],因此,及时且准确的早期诊断对川崎病的治疗、预后具有重要意义,能最大程度降低患儿动脉损伤发生率及发生获得性心脏病的风险。值得注意的是,川崎病的主要临床表现可能不会同时出现,甚至可能在准确诊断之前减弱,因此,全面的病史和重复评估对准确、及时地识别川崎病至关重要^[13]。川崎病的早期诊断与其预后密切相关,对完全川崎病的诊断较为简单,而对不完全川崎病的诊断,尤其是早期诊断存在一定难度,目前,仍缺乏不完全川崎病诊断的“金标准”,其临床表现的隐

性造成诊断以及随后治疗的延误,导致不完全川崎病成为发生血管病变的高风险因素^[15],因此临床医生应对该病的早期诊断和治疗加以重视。

迄今为止,川崎病的发病机制仍不清楚,且患儿免疫反应在急性期和晚期不同。有研究认为,在遗传易感儿童中,未知的感染因子或环境因素引发的异常免疫系统过度激活或功能障碍是潜在的致病因素^[16]。目前,川崎病的诊断仍然是依据临床标准,必要时增加辅助检查进行综合评估。尽管炎症反应在川崎病的发病过程中起着重要作用,但炎症标志物的变化可能是由其他原因引起,同时,川崎病早期炎症反应相对较轻,因而通常使用的炎症标志物如红细胞沉降率、C 反应蛋白和白细胞计数无法作为诊断不完全川崎病的特异性标志物,难以实现敏感的早期诊断^[17],因此,对于不完全川崎病的实验室检查一般不会显示出特异性,但外周血炎症指标对川崎病的诊断仍具有重要作用,能够帮助临床实现不完全川崎病的尽早识

别。在本研究中,两组川崎病患儿的 C 反应蛋白、红细胞沉降率及中性粒细胞计数均高于正常参考值,此外,与完全组相比,不完全组患者的 C 反应蛋白和中性粒细胞百分比高于完全组,红细胞沉降率低于完全组,这与其他研究中不完全川崎病患儿较完全川崎病患儿中性粒细胞增多、红细胞沉降率升高、C 反应蛋白升高的结果一致^[4,18]。本研究中,两组患儿 NT-proBNP 水平同样高于参考值,但两组患儿 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究者建议将 NT-proBNP 作为不完全川崎病诊断的标志物,但目前缺乏足够的临床性研究证据^[19]。除 C 反应蛋白、红细胞沉降率等指标异常外,在不完全川崎病患儿的诊断过程中,还应注意是否出现中性粒细胞百分比、血小板计数等的变化,不完全川崎病患儿的上述实验室指标异常率较高^[20]。本研究结果显示,不完全组患儿尿白细胞计数及中性粒细胞百分比高于完全组,但淋巴细胞百分比以及血小板计数低于完全组。尿白细胞计数的增加可能反映了川崎病引起的尿路感染或泌尿系统炎症反应,免疫系统的激活以及炎症反应同样会引起淋巴细胞百分比以及血小板计数的增加,淋巴细胞与中性粒细胞的变化能够反映机体炎症反应与免疫调节的平衡关系^[21]。此外,本研究中不完全组患儿凝血酶时间低于完全组患儿,金益羽等^[22]研究发现不完全川崎病患儿的血液高凝状态发生率较完全川崎病患儿高,这是炎症反应引起的凝血-抗凝系统的异常。由此可见,不完全川崎病患儿与完全川崎病患儿的免疫系统状态与炎症反应可能不同,这可能与不完全川崎病诊断的延误有关^[23]。临床医生在工作中,发现患儿全身性炎症反应证据时,应及时考虑心脏彩超检查,尽早给予丙种球蛋白等治疗,降低冠状动脉病变发生风险。

综上所述,本研究通过构建随机森林模型,证实血小板计数、尿白细胞计数、淋巴细胞百分比、凝血酶时间以及中性粒细胞百分比等指标可作为提示不完全川崎病的标志物,为实现不完全川崎病精确、及时的诊断提供了理论参考,对患儿的治疗及预后的改善具有重要意义。然而,本研究仍存有不足之处,由于本研究资料有限,难以避免入院率的偏倚,纳入的样本量较小,且由于川崎病患儿的实验室指标水平因病程而不同,可能在短时间内发生变化,需要反复评估。因此,还需临床实践进行验证,在此后的研究中,需扩大样本量,纳入更多川崎病患儿的临床表现和检查结果,完善随机森林模型,增加模型的准确性,以期为不完全川崎病的诊断和治疗提供更准确的理论依据。

参考文献

[1] LIANZA A C, DINIZ M, SAWAMURA K, et al. Kawasaki

ki disease: a never-ending story? [J]. *Eur Cardiol*, 2023, 18: e47.

[2] LIN M T, WU M H. The global epidemiology of Kawasaki disease: review and future perspectives [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(3): e201720.

[3] 张新艳, 卢慧玲. 脂肪因子与川崎病冠状动脉损伤的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(8): 565-568.

[4] CONTE C, SOGNI F, RIGANTE D, et al. An update on reports of atypical presentations of Kawasaki disease and the recognition of ivig non-responder children [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8): 1441.

[5] 林小楠, 姜红堃. 静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病的危险因素分析及新评分体系建立 [J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(9): 805-809.

[6] 张颖, 犹登霞, 周杰林. 典型川崎病与不完全川崎病的临床特征分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(11): 1475-1479.

[7] KASARDA R, MORAVCIKOVA N, MESZAROS G, et al. Classification of cattle breeds based on the random forest approach [J]. *Livestock Science*, 2023, 267: 105143.

[8] 杨晓彤, 康平, 王安怡, 等. 基于随机森林模型的四川盆地臭氧污染预测 [J/OL]. *环境科学*, 2024, 45(5): 2507-2515.

[9] 韩港飞, 田晶, 和紫铨, 等. 基于随机森林的冠心病合并心力衰竭患者 PCI 术后死亡风险预测研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, 27(4): 425-430.

[10] KOBAYASHI T, AYUSAWA M, SUZUKI H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(10): 1135-1138.

[11] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999.

[12] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(1): 6-13.

[13] KUO H C. Diagnosis, progress, and treatment update of Kawasaki disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13948.

[14] AMIR O, PRAJJWAL P, INBAN P, et al. Neurological involvement, immune response, and biomarkers in Kawasaki disease along with its pathogenesis, therapeutic and diagnostic updates [J]. *F1000Res*, 2023, 12: 235.

[15] DE LA HARPE M, DI BERNARDO S, HOFER M, et al. Thirty years of Kawasaki disease: a single-center study at the university hospital of lausanne [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 11.

[16] TAKAHASHI K, OHARASEKI T, YOKOUCHI Y. Pathogenesis of Kawasaki disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(1): 20-22.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.022

基于铁死亡通路探讨谷胱甘肽对七氟醚暴露新生小鼠脑损伤相关指标的影响*

刘红霞, 苗振华[△], 牛会杨, 石海涛

河北省邢台市中心医院手麻科, 河北邢台 054000

摘要:目的 基于铁死亡通路探讨谷胱甘肽(GSH)对七氟醚暴露新生小鼠脑损伤相关指标的影响。方法 将 80 只出生 6 d 的 SPF 级健康雌性小鼠分为对照组、单纯七氟醚组、GSH 干预组和丁硫氨酸亚砷胺(BSO)干预组,每组 20 只;单纯七氟醚组、GSH 干预组和 BSO 干预组采用七氟醚干预,对照组不采用七氟醚干预,在采用七氟醚干预前 GSH 干预组注射 GSH 400 mg/kg,BSO 干预组注射 BSO 600 mg/kg;观察各组小鼠行为学及神经功能缺损情况,检测海马组织中 Tau 蛋白 5(Tau5)、载脂蛋白 E(ApoE)、PHF1、AT8 蛋白表达水平及脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(xCT)及核因子-红系 2 相关因子 2(Nrf2)蛋白水平,采用比色法检测小鼠脑组织匀浆上清液中铁离子、MDA 及 GSH 水平,利用 Perls 染色法检测小鼠脑组织中铁沉积情况,并进行 HE 染色分析小鼠脑病理学改变情况。结果 GSH 干预组小鼠逃避潜伏期、神经功能缺损评分明显低于单纯七氟醚组,穿越平台次数明显高于单纯七氟醚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GSH 干预组小鼠海马组织 Tau5、ApoE、PHF1、AT8 蛋白水平及脑组织铁离子、MDA 水平均明显低于单纯七氟醚组($P < 0.05$);GSH 干预组脑组织 GSH 水平及 GPX4、xCT 及 Nrf2 蛋白水平均明显高于单纯七氟醚组($P < 0.05$)。光学显微镜下显示,GSH 干预组小鼠脑组织中铁沉积明显少于单纯七氟醚组。HE 染色显示,与单纯七氟醚组和 BSO 干预组相比,GSH 组脑组织炎症浸润、细胞坏死、细胞水肿等现象显著减弱,且细胞排列间隙出现明显改善。结论 利用 GSH 干预可有效通过铁死亡通路促进七氟醚暴露新生小鼠脑损伤的修复,并改善铁代谢相关指标。

关键词:铁死亡通路; 谷胱甘肽; 七氟醚; 新生小鼠; 脑损伤

中图法分类号:R363.1+3;R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)19-2892-06

Effect of glutathione on brain injury related indexes of newborn mice exposed to sevoflurane based on iron death pathway*

LIU Hongxia, MIAO Zhenhua[△], NIU Huiyang, SHI Haitao

Department of Hand Anesthesia, Xingtai Municipal Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of glutathione(GSH) on brain injury related indexes of newborn mice exposed to sevoflurane based on iron death pathway. **Methods** Eighty healthy female mice with SPF grade on 6 d of birth were selected and divided into the control group, simple sevoflurane group, GSH intervention group and sulfonamide sulfonamide (BSO) intervention group, 20 mice in each group. The simple sevoflurane group, GSH intervention group and BSO intervention group adopted the sevoflurane intervention, the control group did not adopt the sevoflurane intervention. Before adopting sevoflurane intervention, the GSH group was injected by 400 mg/kg GSH and the BSO intervention group was injected by 600 mg/kg BSO. The behavioral and neurological deficits of mice in each group were observed. The expression levels of Tau protein 5 (Tau5), apolipoprotein E (ApoE), PHF1, AT8 in hippocampal tissues, and glutathione peroxidase 4 (GPX4), cystine/glutamate antiporter (xCT), and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) proteins levels in brain tissue were detected. The iron ion, MDA and GSH levels in brain tissue homogenate supernatant were detected by colorimetric method, and the Perls staining was used to detect the iron deposition in mouse brain tissues. The HE staining was performed to analyze the brain pathological changes in mice. **Results** The evasion latency and neurological deficit scores in the GSH intervention group were significantly lower than those in the simple sevoflurane group, and the number of platform crossings was significantly high-

* 基金项目:河北省邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC193)。

作者简介:刘红霞,女,副主任医师,主要从事麻醉方向的研究。△ 通信作者,E-mail:779208292@qq.com。