

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.005

血液病患者造血干细胞移植后肺部感染的病原体分布 和炎症指标水平变化及意义^{*}

王 琳¹, 萧尔雅¹, 潘文英², 韩清珍^{1△}

苏州大学附属独墅湖医院:1. 临床检测中心;2. 呼吸和危重症科, 江苏苏州 215000

摘 要:目的 探讨血液病患者造血干细胞移植(HSCT)术后病情稳定期肺部感染的病原体分布,及其血清降钙素原(PCT)等炎症指标的变化及意义。**方法** 根据病原体检出情况,将 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 73 例因血液病 HSCT 术后病情稳定期发生肺部感染的患者分为 A 组(52 例,HSCT 患者且有明确的病原体检出)、B 组(21 例,HSCT 患者但无明确的病原体检出);选取 24 例非 HSCT 具有明确的病原体检出患者作为 C 组。比较各组病原体分布、PCT、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)等水平变化,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PCR、CRP 对 HSCT 术后病情稳定期肺部感染的诊断价值。**结果** 3 组间 PCT、NLR 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组、B 组 PCT 水平明显低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组 NLR 水平明显低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组间 CRP、中性粒细胞绝对值(Neu#)和淋巴细胞绝对值(Lym#)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。52 例 HSCT 且明确病原体检出患者(A 组)检出 76 株病原体,以肺炎链球菌、屎肠球菌、光滑念珠菌和 EB 病毒为主;24 例非 HSCT 明确病原体检出患者(C 组)检出 27 株病原菌,以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主。细菌、真菌、病毒和混合感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中真菌感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 水平最低,混合感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 水平最高。PCT 诊断血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的曲线下面积(AUC)为 0.638,高于 CRP 的 AUC(0.571)。**结论** 血液病患者 HSCT 术后稳定期发生肺部感染的病原体以革兰阳性菌为主,PCT 作为感染标志物在诊断 HSCT 术后稳定期发生肺部感染患者中优于其他炎症指标。

关键词:造血干细胞移植; 肺部感染; 炎症指标; 病原体

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)16-2324-05

Changes of pathogen distribution and serum indicators of inflammation level in patients with pulmonary infection after hematopoietic stem cell transplantation and its significance^{*}

WANG Lin¹, XIAO Erya¹, PAN Wenyong², HAN Qingzhen^{1△}

1. Clinical Testing Center; 2. Department of Respiratory and Critical Care, Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: Objective To investigate the pathogen distribution of pulmonary infection in patients with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and the changes and significance of serum procalcitonin (PCT) and other inflammatory indicators in patients with hematologic diseases. **Methods** According to the physical examination of pathogens, 73 patients who developed pulmonary infection at stable stage after HSCT were divided into group A (52 patients with HSCT and clear pathogenic physical examination) and group B (21 patients with HSCT but no clear pathogenic physical examination) from January 2021 to December 2022. A total of 24 patients with non-HSCT and only pulmonary infection were selected as group C. The changes of pathogen distribution, PCT, C-reactive protein (CRP) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) among all groups were compared, and the diagnostic value of the indicators of inflammation in stable pulmonary infection after HSCT was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences on PCT and NLR levels among the three groups ($P<0.05$). The PCT levels of group A and group B were significantly lower than that of group C, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of NLR in group B was significantly lower than that in group C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference on CRP, neutrophil absolute value (Neu#) and lymphocyte

^{*} 基金项目:江苏省苏州市科技计划项目(SZM2021011, SZM2021018, SKY2022091)。

作者简介:王琳,女,副主任技师,主要从事感染性疾病的实验室诊断和致病机制的研究。△ 通信作者, E-mail: gyhqz2021@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/deail/50.1167.r.20230727.1758.016.html>(2023-07-28)

absolute value (Lym#) among the 3 groups ($P>0.05$). A total of 76 strains of pathogens were detected in 52 patients with HSCT and dear pathogenic physical examination (group A), mainly Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecium, Candida glabrata and Epstein-Barr virus. A total of 27 strains of pathogenic bacteria were detected in 24 patients who was not identified as HSCT and dear pathogenic physical examination (group C), mainly Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa. There were statistically significant differences on Neu# and Lym# between bacteria, fungi, viruses and mixed infection HSCT patients ($P<0.05$), among which the levels of Neu# and Lym# were the lowest in fungal infection HSCT patients and the highest in mixed infection HSCT patients. The area under the curve (AUC) of PCT diagnosis for stable pulmonary infection after HSCT was 0.638, which was higher than that of CRP (0.571). **Conclusion** The pathogen distribution of pulmonary infection in patients with hematologic diseases in stable stage after HSCT is mainly gram-positive bacteria, and PCT as an infection marker is superior to other inflammatory indicators in the diagnosis of pulmonary infection in stable stage after HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; pulmonary infection; indicators of inflammation; pathogen

造血干细胞移植(HSCT)是目前治疗血液系统恶性疾病的重要手段之一。移植后患者长期处于中性粒细胞严重减少、黏膜屏障破坏的状态,同时由于大剂量使用免疫抑制剂,免疫功能低下,极易发生感染^[1]。因此,感染成为 HSCT 术后患者最常见和最重要的死亡原因^[2]。HSCT 术后病情稳定期通常被认为是移植成功后,原发血液系统疾病已完全被控制,无原血液病复发的临床证据,患者长期服用免疫抑制剂预防排异反应的阶段,了解 HSCT 术后稳定期肺部感染患者病原体分布情况,选择合适的抗菌药物及时给予治疗,可延长 HSCT 患者术后生存率和提高疗效。降钙素原(PCT)是目前临床被广泛应用于诊断感染的血清生物标志物^[3],由细菌的内毒素和外毒素产生,可以特异性地区分细菌性和非细菌性炎症^[4]。基于以上原因,本研究旨在研究血液病患者 HSCT 术后病情稳定期肺部感染病原体分布特点,并探讨其血清 PCT 水平的变化及对肺癌感染的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月本院呼吸和危重症科就诊的疑似肺部感染患者 97 例为研究对象,包括接受 HSCT 治疗的患者 73 例,其中男 45 例,女 28 例,年龄 18~70 岁;其他非 HSCT 的对照病例 24 例,其中男 13 例,女 11 例,年龄 27~76 岁。纳入标准:(1)疑似严重的肺部感染的门诊就诊患者,立即收治住院进一步明确诊断和治疗;(2)接受 HSCT 治疗的患者,原发血液病已治愈,处于稳定期,长期使用免疫抑制剂预防排异,就诊时无血液病复发的临床证据,无其他高血压、糖尿病等疾病证据;(3)其他非 HSCT 患者无高血压、糖尿病、恶性肿瘤等基础疾病,患有肺部慢性病;(4)无新型冠状病毒感染。入院后完善相关检查后,根据检查结果分为 3 组:(1)A 组为 HSCT 患者且有明确的病原体检出;(2)B 组为 HSCT 患者但无明确的病原体检出;(3)C 组为非 HSCT 患者但有明确病原体检出。A、B、C 组间性别

比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.42, P=0.81$)。A、B、C 组间年龄比较,差异有统计学意义($H=25.588, P<0.01$),其中 A 组和 B 组年龄均明显小于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。所有患者及家属均知情同意本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会的审查与批准(伦理批号 210080)。

表 1 3 组一般资料比较			
组别	性别(n)		年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]
	男	女	
A 组	32	20	33.00(24.25, 50.75)
B 组	13	8	39.00(29.50, 52.50)
C 组	13	11	56.00(51.25, 67.00)

1.2 仪器与试剂 采用主要仪器包括美国 BD 公司布鲁克 Microflex LT/SH 细菌质谱仪、德国罗氏诊断有限公司 E801 免疫分析仪、迈瑞公司 BC-6800plus 血细胞分析仪、迈瑞公司 CRP-M1000 特定蛋白免疫分析仪。试剂为仪器配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有血液、痰液标本都在患者发热 12 h 内采集,发热标准是患者体温(腋下温度)超过 37.7℃且时间大于 1 h,支气管肺泡灌洗液(BALF)标本在入院后 3 d 内通过纤维支气管镜手术获得。

1.3.2 病原体检测 痰液和 BALF 标本送实验室进行常规细菌及真菌培养,并继续进行病原体宏基因组(mNGS)检测。

1.3.3 PCT 水平检测 血液标本离心去上清液,使用化学发光法检测 PCT 水平,检出限为 0.046 ng/mL。

1.3.4 中性粒细胞绝对值(Neu#)、淋巴细胞绝对值(Lym#)和 C 反应蛋白(CRP)水平检测 使用全血标本进行血细胞计数,检测 CRP 水平,并计算中性粒

细胞与淋巴细胞比值(NLR)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验法进行正态性分布检验,呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的诊断价值。以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间炎症指标水平比较 3 组间 PCT、NLR 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组、B 组 PCT 水平明显低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组 NLR 水平明显低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组间 CRP、Neu# 和 Lym# 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组间炎症指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CRP(ng/L)	Neu#($\times 10^9$ /L)	Lym#($\times 10^9$ /L)	NLR
A 组 [‡]	39	0.070(0.050,0.125)*	3.615(1.175,38.223)	2.740(1.600,3.740)	0.690(0.395,1.440)	3.700(1.840,5.530)*
B 组	21	0.050(0.040,0.095)*	2.525(0.748,14.488)*	3.050(1.155,4.525)	1.610(1.150,1.910)	1.800(1.055,3.070)*
C 组	24	0.110(0.050,0.310)	14.885(6.693,47.550)	3.980(2.185,6.500)	1.130(0.590,1.171)	3.540(2.000,6.815)
χ^2		11.805	9.100	3.928	3.783	5.810
<i>P</i>		0.003	0.011	0.140	0.151	0.045

注:与 C 组比较,* $P<0.05$;‡ 52 例 HSCT 明确病原体检出患者中,收集到有完整 PCT、CRP 和血细胞计数数据的病例共 39 例。

2.2 血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染病原菌分布 52 例 HSCT 且有明确病原体检出患者(A 组)检出 76 株病原体,以肺炎链球菌、尿肠球菌、光滑念珠菌和 EB 病毒为主,见表 3。24 例非 HSCT 有明确病原体检出患者(C 组)检出 27 株病原菌,以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主,见表 4。

表 3 血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染病原体检出分布[$n(\%)$]

病原菌	检出情况	病原菌	检出情况
肺炎链球菌	4(5.26)	假肺炎链球菌	2(2.63)
尿肠球菌	4(5.26)	光滑念珠菌	4(5.26)
铜绿假单胞菌	2(2.63)	EB 病毒	14(18.42)
表皮葡萄球菌	2(2.63)	人巨细胞病毒	2(2.63)
嗜麦芽窄食单胞菌	2(2.63)	其他*	38(50.00)
缓症链球菌	2(2.63)	合计	76(100.00)

注:*其他是指检出例数只有 1 株的病原体,包括纹带棒状杆菌、流感嗜血杆菌、脓肿分枝杆菌等。

2.3 不同病原体感染的 HSCT 患者炎症指标水平比较 52 例 HSCT 明确病原体检出患者中,收集到有

完整 PCT、CRP 和血细胞计数数据的病例共 39 例,细菌、真菌、病毒和混合感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中真菌感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 水平最低,混合感染 HSCT 患者 Neu#、Lym# 水平最高。细菌、真菌、病毒和混合感染 HSCT 患者 PCT、CRP 和 NLR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.4 PCT 和 CRP 对血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的诊断价值 PCT 诊断血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的曲线下面积(AUC)为 0.638,高于 CRP 的 AUC(0.571)。见表 6、图 1。

表 4 非 HSCT 患者肺部感染病原体检出分布[$n(\%)$]

病原菌	检出情况	病原菌	检出情况
肺炎克雷伯菌	9(33.3)	土壤不动杆菌	1(3.7)
铜绿假单胞菌	4(14.8)	阴沟肠杆菌	1(3.7)
嗜麦芽窄食单胞菌	3(11.1)	大肠埃希菌	1(3.7)
鲍曼不动杆菌	3(11.1)	烟曲霉菌	1(3.7)
洋葱伯克霍尔德菌	2(7.4)	合计	27(100.0)
黏质沙雷菌	1(3.7)		

表 5 不同病原体感染的 HSCT 患者炎症指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

病原体类型	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	Neu#($\times 10^9$ /L)	Lym#($\times 10^9$ /L)	NLR
细菌	11	0.085(0.058,0.125)	2.875(1.325,70.633)	3.035(1.578,3.618)*	0.650(0.463,1.328)	4.950(1.660,8.415)
真菌	12	0.060(0.030,0.108)	5.300(0.598,86.478)	1.835(1.085,2.270)*	0.575(0.308,1.143)	3.400(1.473,5.720)
病毒	6	0.060(0.035,0.180)	3.480(0.273,17.173)	2.920(2.565,4.635)	1.860(1.258,2.028)	1.780(1.508,3.263)
混合感染	10	0.050(0.048,0.100)	3.860(1.070,20.238)	4.720(3.250,7.453)	1.440(0.858,2.250)	2.505(1.915,7.295)
χ^2		3.268	1.200	8.600	8.600	3.102
<i>P</i>		0.352	0.753	0.035	0.035	0.376

注:与混合感染比较,* $P<0.05$ 。

表 6 PCT 和 CRP 对血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的诊断价值

指标	cut-off 值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
PCT	0.045 ng/mL	0.638	0.478~0.797	87.9	42.9	0.090
CRP	3.115 mg/L	0.571	0.416~0.725	59.0	61.9	0.369

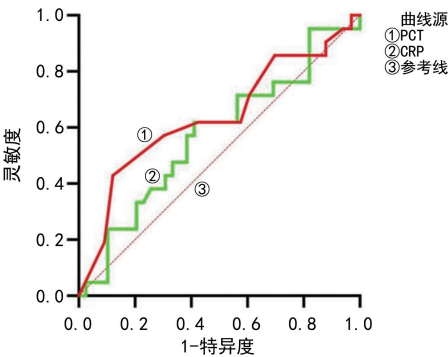


图 1 血清 PCT 和 CRP 诊断血液病患者 HSCT 术后稳定期肺部感染的 ROC 曲线

3 讨 论

HSCT 是目前治疗恶性及部分非恶性血液病最有效的方法,但术后易发感染^[5],一方面是由于患者本身免疫功能受抑制,另一方面随着抗菌药物的广泛或不合理使用,细菌耐药现象越来越普遍。因此,了解 HSCT 术后感染的类型及病原菌分布特点,有助于临床治疗。有许多学者研究发现移植术后感染发生率依次排序为血流感染(48.8%)、肺部感染(18.4%)、皮肤软组织感染(9.4%)和胃肠道感染(8.2%),与国内外多个移植中心的多篇研究报道的感染类型分布大致相同^[6-7]。最常见的 HSCT 术后血流感染检出菌为革兰阴性菌,如肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,对第 3 代、第 4 代头孢菌素耐药率偏高,推荐碳青霉烯类药物作为临床一线用药^[8]。但本研究在 HSCT 术后稳定期肺部感染患者中,共检出病原菌 76 株,主要以肺炎链球菌、屎肠球菌、光滑念珠菌和 EB 病毒等条件致病菌和常驻人体的病毒为主,这与患者本身机体免疫力低下和长期接受化疗药物治疗有密切的相关性。

本研究一般资料比较显示,HSCT 患者,不管是有病原体检出或没有检出,年龄明显低于非 HSCT 患者,一方面本研究对照入组群体是呼吸科重症肺炎,年龄偏大,另一方面本研究的炎症指标 PCT、CRP 本身不存在年龄分布的差异,对后期炎症指标的研究不会造成影响。PCT 是由细菌的内毒素和外毒素产生的一种糖蛋白,由甲状腺 C 细胞、肺或肠道的神经内分泌细胞分泌产生^[9],正常情况下机体 PCT 水平较低,当发生感染后,其表达水平迅速升高,因此,目前临床将 PCT 作为特异性的生物标志物,用于区分细菌感染、感染程度及病情转归等^[10-11]。李珊珊等^[12]研究了 PCT 对 HSCT 术后感染的诊断价值,发现血培养革兰阴性菌感染组的 PCT 水平明显高于革兰阳性

菌感染组和真菌感染组。本研究发现有明确病原体检出的 HSCT 患者 PCT 水平明显低于非 HSCT 患者,由于本研究中 HSCT 患者检出的病原菌以肺炎链球菌等革兰阳性菌为主,对照者(C 组)是非 HSCT 的肺部感染患者,病原菌共检出 27 株,其中以革兰阴性菌为主。因此,这可能与细菌菌体成分不同有关,有研究表明革兰阴性菌细胞壁主要含内毒素,可直接诱导培养细胞产生大量 PCT,且细菌的细胞壁脂多糖能刺激机体分泌炎症因子,进一步促进细胞和组织合成和释放大量的 PCT^[13-14]。

ROC 曲线分析结果显示,PCT 诊断血液病 HSCT 治疗后稳定期肺部感染的 AUC 为 0.638,cut-off 值为 0.045 ng/mL,这与以往的研究结果基本一致^[15]。CRP 的 AUC 为 0.571,cut-off 值为 3.115 mg/L。同时,本研究发现 HSCT 术后稳定期感染(A 组)和非感染患者(B 组)PCT 水平均明显低于非 HSCT 患者(C 组, $P<0.05$),仅 HSCT 术后稳定期非感染患者 CRP 明显低于非 HSCT 患者。因此,结合两者 ROC 曲线,推断 PCT 作为感染标志物无论是灵敏度还是特异度,在诊断 HSCT 治疗后稳定期肺部感染患者均优于 CRP。

NLR 是常用于快速、敏感地监测细菌和病毒感染的常规指标。有研究报道,在心脏移植后的患者中,低 NLR 与更好的累积生存率相关^[16];血液病患者在 HSCT 前,NLR 升高与较差的预后有关^[17]。本研究发现,HSCT 术后稳定期肺部感染患者 NLR 均低于非 HSCT 患者,推测可能与其造血功能受到抑制有关;同时,HSCT 术后检出病原体患者 NLR 明显高于 HSCT 术后未检出病原体患者,由于检出的病原体是细菌、真菌,可以解释 NLR 升高。

综上所述,血液病患者 HSCT 术后稳定期发生肺部感染后的病原体分布有其特殊性,了解其特征能为临床合理有效的治疗提供帮助。同时,病原体培养虽然是实验室诊断感染的金标准,但由于报告时间长,且阳性率低,临床可结合血清感染标志物 PCT、NLR 水平对病原菌做初步的判断。

参考文献

[1] CAO W, GUAN L, LI X, et al. Clinical analysis of blood-stream infections during granulocytosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 185-192.

[2] SAHIN U, TOPRAK S K, ATILLA P A, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hemato-

poietic stem cell transplantation[J]. J Infect Chemother, 2016,22(8):505-514.

[3] YANG M,CHOI S J,LEE J,et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies[J]. PLoS One, 2019,14(12):e225765.

[4] AZZINI A M,DORIZZI R M,SETTE P,et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings:an up date conducted with the tools of the evidence based laboratory medicine[J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (9):610.

[5] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin2011 年度报告:血流感染细菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24):5497-5502.

[6] 冯丹,张永甜,邱婷婷,等. 313 例血液病患者造血干细胞移植术后 100 天内感染的临床特征[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(2):602-608.

[7] RUSSO R,TEIXEIRA M,LEVIN A S,et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients:risk factors for hospitalization and death[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2018,61:3.

[8] 湛玉晓,樊文娟,杨阳,等. 河南省某三甲医院 342 例次造血干细胞移植术后感染病原菌分布和耐药性分析[J]. 河南预防医学杂志, 2022,33(5):359-361.

[9] LINSCHIED P,SEBOEK D,NYLEN E S,et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells;a novel product of human adipose tissue[J]. Endocrinology, 2003,144(12):5578-5584.

[10] SAATMANN N,ZAHARIA O P,LOENNEKE J P, et al. Effects of blood flow restriction exercise and possible applications in type 2 diabetes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021,32(2):106-117.

[11] KOROMANI F,GHATAN S,VANHOEK M, et al. Type 2 diabetes mellitus and vertebral fracture risk[J]. Curr Osteoporos Rep, 2021,19(1):50-57.

[12] 李珊珊,鲍会章,贾玫,等. 降钙素原对造血干细胞移植术后患者感染的诊断价值[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021,15(5):321-326.

[13] SAITO N,SUGIYAMA K,OHNUMA T,et al. Efficacy of polymyxin bimmobilized fiber hemoperfusion for patients with septic shock caused by Gram-negative bacillus infection[J]. PLoS One, 2017,12(3):e173633.

[14] LEMAITRE N, LIANG X, NAJEEB J, et al. Curative treatment of severe gram-negative bacterial infections by a new class of antibiotics targeting LpxC [J]. mBio, 2017,8(4):e00674-17.

[15] LEMARIE J, BARRAUD D, GIBOT S, et al. Host response biomarkers in sepsis:overview on sTREM-1 detection[J]. Methods Mol Biol, 2015,1237:225-239.

[16] IGNACIO M S, FRANCISCO J R, RODOLFO P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation[J]. ESC Heart Fail, 2018,5(1):149-156.

[17] WOELFINGER P, HAUPTROCK B, KRIEGE O, et al. Pre-transplant platelet-to- lymphocyte ratio predicts outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Sci Rep, 2022,12(1):18948.

(收稿日期:2023-03-28 修回日期:2023-07-02)

(上接第 2323 页)

[12] REYNAERT H,ROMBOUTS K,JIA Y,et al. Somatostatin at nanomolar concentration reduces collagen I and III synthesis by, but not proliferation of activated rat hepatic stellate cells[J]. Br J Pharmacol, 2005,146(1):77-88.

[13] KOVALOVICH K, DEANGELIS R A, LI W, et al. Increased toxin-induced liver injury and fibrosis in interleukin-6-deficient mice[J]. Hepatology, 2000,31(1):149-159.

[14] LIPKA D, BORATYŃSKI J. Metalloproteinases. Structure and function[J]. Postepy Hig Med Dosw(Online), 2008,62:328-336.

[15] ZENG Y D,GAO M Q,LIN D T,et al. Prognostic and immunological roles of MMP-9 in pan-cancer[J]. Biomed Res Int, 2022,2022:2592962

[16] POLETTE M,NAWROCKI-RABY B,GILLES C,et al. Tumour invasion and matrix metalloproteinases[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2004,49(3):179-186.

[17] HAN Y P,YAN C L,ZHOU L,et.al. A matrix metalloproteinase-9 activation cascade by hepatic stellate cells in trans-differentiation in the three-dimensional extracellular matrix[J]. J Biol Chem, 2007,282(17):12928-12939.

[18] ROSSI E,ADAMS L A,BULSARA M,et.al. Assessing liver fibrosis with serum marker models[J]. Clin Biochem Rev, 2007,28(1):3-10.

[19] LEROY V, MONIER F, BOTTARI S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C;comparison with PIINP and hyaluronic acid[J]. Am J Gastroenterol, 2004,99(2): 271-279.

[20] 王豫萍,程明亮,关丽,等. 蓝莓对免疫性肝纤维化大鼠 HGF 表达影响[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(8):1051-1054.

[21] DONATO M F, AROSIO E, MONTI V, et, al. Proliferating cell nuclear antigen assessed by a computer-assisted image analysis system in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis[J]. Dig Liver Dis, 2002,34(3):197-203.

[22] DONATO M F, AROSIO E, NINNO E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity[J]. Hepatology, 2001, 34 (3):523-528.

[23] 胡沛臻,张传山,马福成,等. 肝细胞肝癌组织中 P21WAF1/CIP1 与 PCNA 的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2002,10(2):145-148.

(收稿日期:2022-10-15 修回日期:2023-04-11)