



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.012

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.012>

· 论著 ·

# 血液透析患者外周血微小 RNA-125b-5p 表达水平与心脏瓣膜钙化相关性研究

田明 徐琦 刘松 董莉萍 杜兴国 位红兰 李华 董骏武

**【摘要】 目的** 分析外周血微小 RNA(miR)-125b-5p 表达水平与血液透析患者心脏瓣膜钙化(CVC)的相关性。**方法** 根据瓣膜总钙化积分将 53 例维持性血液透析(MHD)患者分为轻度 CVC 组( $<3$  分, 18 例)和重度 CVC 组( $\geq 3$  分, 35 例)。收集所有患者的一般资料和实验室检查结果并进行组间比较。相关因素分析采用单因素及多因素二元 logistic 回归分析。相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对透析患者 CVC 严重程度的预测价值。**结果** 重度 CVC 组年龄及高血压肾病患者比例均高于轻度 CVC 组, 外周血 miR-125b-5p 表达水平低于轻度 CVC 组( $P < 0.05$ )。多因素二元 logistic 回归分析结果显示, 年龄是患者 CVC 严重程度的独立危险因素, 外周血 miR-125b-5p 是患者 CVC 严重程度的独立保护因素( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示, 外周血 miR-125b-5p 表达水平与血清磷水平呈显著负相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, miR-125b-5p 和年龄单独及联合预测 CVC 严重程度的价值均较高, 其中二者联合预测价值最高。**结论** 外周血 miR-125b-5p 表达水平是 CVC 严重程度的独立保护因素, 外周血 miR-125b-5p 与年龄对 CVC 严重程度有较高的预测价值。

**【关键词】** 尿毒症; 血液透析; 瓣膜钙化; miR-125b-5p**【中图分类号】** R542.5; R542.5; R446.1**【文献标识码】** A

瓣膜钙化(VC)通常是由左心瓣膜(主动脉瓣和二尖瓣)钙化引起的一种缓慢进行性老年相关疾病。与普通人群相比, 慢性肾脏病患者心脏瓣膜钙化(CVC)发生早 10~20 年, 而血液透析患者 CVC 的患病风险增加 8 倍<sup>[1]</sup>; 且与血液透析患者较高的心血管死亡和全因死亡率显著相关<sup>[2]</sup>。因此, 简单实用的方法评估 CVC 对了解和改善维持性血液透析(MHD)患者的长期预后具有重要意义。研究显示, 内皮细胞功能障碍、慢性炎症及小叶钙化伴骨形成等均参与钙化过程<sup>[3]</sup>, 但具体机制并不完全清楚。外周血微小 RNA(miR)-125b 水平与健康老年人主动脉弓及腹主动脉钙化明显相关, miR-125b 水平越低, 主动脉弓及腹主动脉钙化越严重, 可作为其独立预测因子<sup>[4]</sup>; 然而 CVC 与血管钙化并非同时发生, 且不同的患者血管钙化和 CVC 的共患病率及严重程度均存在明显差异<sup>[5]</sup>。

因此, 外周血 miR-125b 表达水平与 MHD 患者 CVC 及其严重程度是否也存在类似的相关性尚未见相关报道。本文旨在探讨外周血 miR-125b-5p 与 MHD 患者 CVC 的相关性及对严重 CVC 的预测价值。

## 对象与方法

1. 对象: 选取 2021 年 1 月 1 日~11 月 30 日于我院血液净化室行 MHD 患者 53 例。纳入标准: (1) 年龄 $\geq 18$  岁; (2) 透析龄 $\geq 3$  个月。排除标准: (1) 临床基线资料不完整; (2) 既往接受心脏瓣膜置换术或甲状旁腺切除术; (3) 风湿性心脏病或先天性心脏病。所有患者中男 29 例、女 24 例, 年龄 34~89 岁, 平均年龄( $64 \pm 12$ ) 岁; 透析龄 24~91 个月, 平均透析龄( $50.1 \pm 17.9$ ) 个月; 其中 36 例以动静脉内瘘作为血液透析血管通路, 17 例以隧道式袖套导管作为血液透析通路; 原发肾脏疾病类型中原发性肾小球肾炎 10 例, 高血压肾病 11 例, 糖尿病肾脏疾病 23 例。本研究已经我院伦理委员会审核批准, 所有患者均知情同意。

2. 方法: CVC 的存在定义为主动脉瓣、二尖瓣或二尖瓣环(叶)上存在一个或多个 $>1$  mm 的明亮回声。依据瓣叶钙化的数量和瓣环钙化有无, 采用半定

基金项目: 武汉市卫生健康委科研项目(WX20C04); 武汉市第四医院青苗人才培养计划

作者单位: 430030 湖北省武汉市第四医院肾内科(田明、董莉萍、杜兴国、位红兰、李华、董骏武), 超声科(徐琦), 影像科(刘松), 营养科(董莉萍)

通讯作者: 李华, E-mail: palh1968@163.com

量方法对患者 CVC 的严重程度进行评分(瓣膜总钙化积分),分别赋予二尖瓣钙化个数(0~2 分)、主动脉瓣钙化个数(0~3 分)及二尖瓣瓣环钙化有无(0~1 分),共计 6 分<sup>[6]</sup>。根据瓣膜总钙化积分将所有患者分为轻度 CVC 组(<3 分,18 例,34.0%)和重度 CVC 组(≥3 分,35 例,66.0%)。收集所有患者的一般临床资料和实验室检查结果,包括年龄、性别、透析龄、血液透析血管通路类型、VC 情况及类型、原发肾脏疾病类型、合并症、含钙磷结合剂及活性维生素 D 使用情况、Hb、血清白蛋白、肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甲状旁腺激素(PTH)、钙、磷、尿酸、miR-125b-5p 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例和率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关因素分析采用单因素及多因素二元 logistic 回归分析。相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对透析患者 CVC 严重程度的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者 CVC 特点:53 例患者中仅 1 例(1.9%)无 CVC,CVC 52 例(98.1%),其中二尖瓣钙化 34 例(64.2%)、二尖瓣环钙化 26 例(49.1%)、主动脉瓣钙化 51 例(96.2%)、同时存在二尖瓣及二尖瓣环钙化 16 例(30.2%)、同时存在主动脉瓣及二尖瓣或二尖瓣环钙化 43 例(81.1%)。二尖瓣钙化评分 1 分 26 例,

2 分 8 例;主动脉瓣钙化评分 1 分 21 例,2 分 24 例,3 分 6 例。

2. 两组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:重度 CVC 组年龄及高血压肾病患者比例均高于轻度 CVC 组,外周血 miR-125b-5p 表达水平低于轻度 CVC 组( $P < 0.05$ )。其他指标两组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

3. MHD 患者 CVC 严重程度的相关因素分析:单因素二元 logistic 回归分析结果显示,外周血 miR-125b-5p( $OR = 0.606, 95\% CI 0.407 \sim 0.901$ )、年龄( $OR = 1.079, 95\% CI 1.018 \sim 1.143$ )均为 CVC 严重程度的影响因素( $P < 0.05$ ),而性别、透析龄、透析方案、动静脉内瘘、高血压、糖尿病、Hb、血清白蛋白、肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、PTH、LDL-C、钙、磷、尿酸、使用含钙磷结合剂、使用活性维生素 D 均与 CVC 严重程度无相关性( $P > 0.05$ )。多因素二元 logistic 回归分析结果显示,年龄( $OR = 1.085, 95\% CI 1.016 \sim 1.159, P = 0.015$ )是患者 CVC 严重程度的独立危险因素,外周血 miR-125b-5p( $OR = 0.596, 95\% CI 0.391 \sim 0.909, P = 0.016$ )与患者 CVC 严重程度的独立保护因素。血磷作为血管钙化的传统危险因素纳入 Spearman 相关分析,结果显示外周血 miR-125b-5p 表达水平与血磷水平呈负相关( $r = -0.418, P = 0.002$ )。

4. 相关因素对透析患者 CVC 严重程度的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,miR-125b-5p 预测 CVC 严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.719(95% CI 0.579 ~ 0.834,  $P = 0.005$ ),敏感度和特异度分别为 74.3% 和 72.2%;年龄预测 CVC 严重程度的 AUC 为 0.710(95% CI 0.569 ~ 0.827,  $P = 0.007$ ),敏感度和特异度

表 1 两组患者一般临床资料及实验室检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	透析龄 [个月, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	原发肾脏疾病[例, (%) ]				
					原发性肾小球肾炎	糖尿病肾脏疾病	高血压肾病	其他	
轻度 CVC 组	18	8/10	57.8 ± 13.8	50.0(38.5, 70.5)	4(22.2)	9(50.0)	0(0)	5(27.8)	
重度 CVC 组	35	21/14	67.7 ± 10.0	44.0(36.0, 60.0)	6(17.1)	14(40.0)	11(31.4)	4(11.4)	
$\chi^2/t/Z$ 值		1.161	-2.977	-0.883	0.200	0.484	10.559	1.243	
P 值		0.281	0.004	0.377	0.654	0.487	0.001	0.265	
组别	例数	合并症[例, (%) ]		使用含钙磷 结合剂[例, (%) ]	使用活性维生 素 D[例, (%) ]	Hb (g/L)	血清白蛋白 (g/L)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)
		高血压	糖尿病						
轻度 CVC 组	18	16(88.9)	10(55.6)	5(27.8)	6(33.3)	107 ± 16	40.4 ± 2.7	822.3 ± 344.3	22.8 ± 12.6
重度 CVC 组	35	34(97.1)	14(40.0)	10(28.6)	13(37.1)	104 ± 16	39.6 ± 3.3	890.6 ± 303.6	22.5 ± 6.5
$\chi^2/t/Z$ 值		1.417	1.1617	0.004	0.075	0.834	0.8769	-0.741	0.121
P 值		0.234	0.281	0.952	0.784	0.408	0.385	0.462	0.904
组别	例数	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	LDL-C (mmol/L)	PTH [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)	miR-125b-5p [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]
轻度 CVC 组	18	4.11 ± 1.19	1.21(0.97, 1.90)	2.29 ± 0.83	450(382, 605)	2.23 ± 0.19	1.59 ± 0.25	393 ± 107	3.02(1.57, 3.64)
重度 CVC 组	35	3.70 ± 0.87	1.16(0.90, 1.68)	2.11 ± 0.71	416(232, 739)	2.13 ± 0.20	1.70 ± 0.28	415 ± 123	1.03(0.66, 2.60)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.398	-0.670	0.805	-0.451	1.701	-1.485	-0.643	-2.592
P 值		0.168	0.503	0.425	0.652	0.095	0.144	0.523	0.010

分别为 57.1% 和 83.3%; 二者的联合预测价值更高,  $AUC$  为 0.800 (95%  $CI$  0.667 ~ 0.897,  $P < 0.001$ ), 敏感度和特异度分别为 80.0% 和 77.8%。

5. miR-125b-5p 靶基因预测及功能分析: 为探索 miR-125b-5p 影响 CVC 进展的可能机制, 我们应用 TargetScan 数据库及 miRTaBase 数据库分别筛选出 494 个和 419 个靶基因, 通过绘制 Venn 图, 结果显示与 miR-125b-5p 存在结合位点的交集靶基因共有 72 个。随后对这 72 个交集靶基因进行基因本体 (GO) 功能注释分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) Pathway 富集分析, 结果显示, 交集靶基因主要参与的生物学过程包括 p53 通路、Sphingoin 1-phosphate 通路、ErbB 受体信号网络等; 而 KEGG 富集的信号通路有 VEGF 和 VEGF 受体信号网络、VEGF 受体 1 和 VEGF 受体 2 介导的信号事件、PDGFR- $\beta$  信号通路等。

## 讨 论

本研究显示透析龄 > 3 个月的患者 CVC 发生率超过 90%, 且主动脉瓣钙化的比例最高; 随着年龄的增长及 miR-125b-5p 表达水平下降, 发生严重 CVC 的风险亦越高。MHD 患者二尖瓣、主动脉瓣及二尖瓣环钙化患病率远高于非慢性肾脏病患者, 分别可达 40% ~ 60%、55% ~ 69% 和 25% ~ 59%, 而三尖瓣或肺动脉瓣的钙化则不常见<sup>[1,7]</sup>。透析患者 CVC 的负担受高龄、高血压、糖尿病、脂质代谢紊乱等传统危险因素和矿物质和骨代谢异常、尿毒症毒素及透析时长等非传统危险因素的多重影响<sup>[3]</sup>, 因此透析患者 CVC 的发生率显著高于普通人群。

研究表明即使没有瓣膜功能障碍导致的血流动力学异常, 二尖瓣或主动脉瓣钙化仍可显著增加心脑血管意外事件发生的风险<sup>[8]</sup>, 因此在临床中常被大家所重视。二尖瓣环钙化早期患者往往没有临床症状, 常于胸部 CT 或经胸部超声心动图等检查偶被发现<sup>[9]</sup>, 二尖瓣环钙化与心房颤动、心力衰竭、心源性猝死等显著相关<sup>[10]</sup>; Usuku 等<sup>[11]</sup>发现冠状动脉危险因素的累积与透析患者二尖瓣环钙化的进展相关。因此, 早期识别 CVC 进展的危险因素有助于改善患者预后。

miR-125b 普遍表达于各器官组织中, 参与内皮细胞和 (或) 血管平滑肌细胞的分化、表型转换、增殖、凋亡、细胞因子产生和基质沉积。miR-125b 家族包括 miR-125a (位于染色体 19q13 上)、miR-125b-1 (位于染色体 11q24 上) 和 miR-125b-2 (位于染色体 21q21 上); miR-125b-1 和 miR-125b-2 产生相同的产物。研究发现血清 miR-125b 水平与血管钙化严重程度呈负相关, 且入组时的表达水平可预测数年后血管钙化的

进展<sup>[12]</sup>。本研究亦证实 miR-125b-5p 水平是 CVC 严重程度的独立保护因素, miR-125b-5p 表达越低, CVC 程度越重。当前 miR-125b 影响血管钙化的机制尚未完全清楚, 已有的研究表明 miR-125b 通过靶向 Ets-1 及转录因子 Sp7 调控血管平滑肌细胞向成骨细胞的转分化; 同时还可调控趋化因子 CCL4 (亦称巨噬细胞炎性蛋白-1  $\beta$ , MIP-1 $\beta$ ) 的表达影响血管钙化的进展<sup>[13]</sup>。需要指出的是, 与血管钙化发病机制不同, CVC 还存在成纤维样细胞表型转变为成骨细胞样细胞表型<sup>[14]</sup>, 而 miR-125b 在这一致病过程中的作用尚未见相关报道。本研究基于生物信息学的分析结果显示 miR-125b-5p 可能通过参与 Sphingoin 1-phosphate、VEGF 和 VEGF 受体信号网络等通路影响 CVC 的进程, 后期需要更多的探索加以证实。高磷血症作为血管钙化的重要危险因素可引起 CVC 的形成, 这是因其既可直接沉积在瓣膜导致钙化, 还可通过钠依赖的磷共转运体促进间质细胞的成骨表型转化引起 CVC<sup>[15]</sup>。尽管当前研究并没有发现两组患者血磷的差异, 本研究结果却发现血磷水平与 miR-125b-5p 表达呈负相关。Chao 等<sup>[16]</sup>测定尿毒症患者血清中 miR-125b 及纤维细胞生长因子 (FGF)-23 表达水平发现二者呈独立负相关。FGF-23 作为成 FGFs 家族中的成员, 由骨细胞和成骨细胞合成和分泌, 进入循环系统后通过结合肾 KL-FGF 受体复合体增加尿磷排泄并抑制 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 合成, 随着肾功能下降及 FGF-23 增高无法实现对磷等矿物质的有效调节, 导致血磷升高及血管钙化过程加速<sup>[17]</sup>。当前我们对 miR-125b-5p 与血磷交互作用的因果关系尚未明确, 未来有待进一步研究以阐明。

本研究不足之处在于首先, 是单中心的小样本研究, 可能存在选择性偏移, 是否对其他尿毒症患者具有普适性仍需多中心、大样本研究证实; 其次, 是横断面研究, 无法探讨 miR-125b-5p 与 CVC 进展之间的关系; 最后, 由于客观因素的限制, 我们未能进一步进行机制的探索。总而言之, CVC 起病隐匿, 缺乏特征性的临床表现, 早期患者可无任何临床症状, 易误诊、漏诊; 然而合并 CVC 的 MHD 患者预后明显更差, 早期诊断尤为重要。超声心动图是诊断 CVC 的主要依据, 然而超声对于早期病变并不敏感, 且对 CVC 的准确评估还受限探头盲区、操作者的技能熟练程度以及患者的透声窗等。本研究发现 miR-125b-5p 的表达水平在诊断严重 CVC 及识别高风险人群具有重要的潜在价值, 可作为超声心动图检查的有效补充。

## 参 考 文 献

- [1] Ureña-Torres P, D' Marco L, Raggi P, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated [J]. Nephrol Dial

- Transplant, 2020, 35 (12) :2046-2053.
- [2] Wang Z, Jiang A, Wei F, et al. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18 (1) :12.
- [3] Ternacle J, Côté N, Krapf L, et al. Chronic Kidney Disease and the Pathophysiology of Valvular Heart Disease [J]. Can J Cardiol, 2019, 35 (9) :1195-1207.
- [4] Chao CT, Han DS, Huang JW. Circulating microRNA-125b Levels Are Associated With the Risk of Vascular Calcification in Healthy Community-Dwelling Older Adults [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8 (8) :624313.
- [5] Clemente A, Traghella I, Mazzone A, et al. Vascular and valvular calcification biomarkers [J]. Adv Clin Chem, 2020, 95 (63) :73-103.
- [6] Kitamura K, Fujii H, Nakai K, et al. Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation [J]. Heart Vessels, 2017, 32 (9) :1109-1116.
- [7] Straumann E, Meyer B, Misteli M, et al. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis [J]. Br Heart J, 1992, 67 (3) :236-239.
- [8] Querido S, Quadros Branco P, Silva Sousa H, et al. Hypervolemia, hypoalbuminemia and mitral calcification as markers of cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients [J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36 (9) :599-604.
- [9] 聂宇昕, 张沥文, 杨强, 等. 维持性血液透析患者超声心动图异常情况及其危险因素分析 [J]. 中国临床医学, 2023, 30 (3) :404-413.
- [10] O'Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, et al. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Europace, 2015, 17 (3) :358-363.
- [11] Usuku H, Yamamoto E, Arima Y, et al. Accumulation of coronary risk factors is associated with progression of mitral annular calcification in patients undergoing dialysis therapy: A long-term follow-up study [J]. Int J Cardiol, 2019, 293 (19) :248-253.
- [12] Chao CT, Liu YP, Su SF, et al. Circulating MicroRNA-125b Predicts the Presence and Progression of Uremic Vascular Calcification [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37 (7) :1402-1414.
- [13] Ohukainen P, Syväntä S, Nääpänkangas J, et al. MicroRNA-125b and chemokine CCL4 expression are associated with calcific aortic valve disease [J]. Ann Med, 2015, 47 (5) :423-429.
- [14] Vassalle C, Mazzone A. Bone loss and vascular calcification: A bi-directional interplay [J]? Vasc Pharmacol, 2016, 86 (15) :77-86.
- [15] Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (24) :13536.
- [16] Chao CT, Yuan TH, Yeh HY, et al. Risk Factors Associated With Altered Circulating Micro RNA -125b and Their Influences on Uremic Vascular Calcification Among Patients With End-Stage Renal Disease [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8 (2) :e010805.
- [17] Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting [J]. Metabolism, 2020, 103S (69) :153865.

(收稿日期:2023-09-27)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.013

<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.013>

## • 病例报告 •

## 农民肺合并钩端螺旋体感染一例

牛茜 贺新良 王小溶 熊亮 叶红 冯晓 赵俐钦 马万里 余帆

[关键词] 农民肺; 间质性肺炎; 钩端螺旋体感染

[中图分类号] R563.1+3; R535 [文献标识码] B

患者,女,54岁,农民,因“呼吸困难7日,发热5日”于2021年9月12日就诊于我院急诊科。患者7日前在田间劳作时出现轻度呼吸困难,未引起重视;5日前出现发热,体温最高达39.3℃,无明显热型,无畏寒或寒颤;4日前出现干咳,于当地医院就诊,查WBC计数 $10.08 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $9.4 \times 10^9/L$ ,Hb 76 g/L,PLT计数 $95 \times 10^9/L$ ,白蛋白28.7 g/L,超敏C反应蛋白199.32 mg/L,呼吸道合胞病毒IgM、腺病毒IgM、流感病毒A-IgM均为(±),肺部CT提示“双肺感染性疾病或过敏性肺炎”,予抗感染、抗病毒、退热等治疗(具体用药不详)3日,症状无明显缓解;2日前患者出现腹泻,为稀水样便,每日3~5次,伴头晕头胀、肌肉酸痛及咯血2次,咯血量少,每次约2 ml,无尿频、尿急、尿痛、腹痛等不适,后转入我院急诊科,急查肌酸激酶(CK)295 U/L(26~140 U/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),予地塞米松、莫西沙星、二乙酰氨基乙酸乙胺等治疗并排除COVID-19后以“间质性肺炎”收入我科ICU。患者既往有类风湿关节炎病史2年(未治疗,就诊时无关节痛等不适),无

吸烟饮酒史、放射性物质接触史、无药物及食物过敏史及无家族遗传病史。体格检查:T 36.3℃,P 80次/分,R 30次/分,Bp 115/65 mmHg。神志清楚,自主体位,全身皮肤及黏膜无黄染、皮疹及出血点,无肝掌及蜘蛛痣,无浅表淋巴结肿大,双肺听诊呼吸音粗,可闻及干湿性啰音,未闻及胸膜摩擦音。心率80次/分,律齐,心音正常,各瓣膜区听诊未闻及杂音和额外心音,未闻及心包摩擦音。四肢肌力、肌张力正常,病理征(-)。实验室检查:血常规:中性粒细胞百分比86.2%,淋巴细胞百分比8%,Hb85 g/L,PLT计数 $104 \times 10^9/L$ ,WBC计数正常;D-二聚体1.67 mg/L,纤维蛋白原6.46 g/L(2.00~4.00 g/L);白蛋白28.2 g/L,尿素氮8.56 mmol/L,CK 22 U/L,乳酸脱氢酶365 U/L(109~245 U/L);降钙素原(PCT)1.90 μg/L,C反应蛋白(CRP)69.30 mg/L;ANA 1:320,核均质型(<1:100),IgE 445.75 IU/ml(1.00~190.00 IU/ml);类风湿因子554.0 IU/ml(<15.9 IU/ml),抗环瓜氨酸肽抗体>300.0 U/ml(<3.0 U/ml),抗角蛋白抗体弱阳性;B型尿钠肽及尿常规均正常。抗中性粒细胞胞浆抗体、抗髓过氧化物酶(MPO)抗体、抗蛋白酶3抗体及抗肾小球基底膜抗体均为(-);肿瘤标记物(-);乙肝、丙肝、梅毒、HIV抗体均为(-)。心电图正常;心脏彩超:心脏各瓣膜形态及收缩功能未见明显异常。床旁支气管镜检查见双肺支气管黏膜充血,右下叶支气管内见少量暗红色血迹。动脉血气分析结果示

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270021)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科(牛茜、贺新良、王小溶、熊亮、赵俐钦、马万里、余帆);基础医学院病理生理学系(叶红、冯晓)

通讯作者:余帆, E-mail: panayy@163.com