

对照组试图拔除尿管的发生率分别为0、22.2%，经 χ^2 检验，两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表4、表5。

3.2 两组 CRBD 严重程度比较

实验组和对照组 CRBD 发生率比较，经 χ^2 检验，差异

有统计学意义($P < 0.05$)，实验组 CRBD 发生率低于对照组。实验组与对照组 CRBD 严重程度比较，经秩和检验，差异有统计学意义($P < 0.05$)，实验组严重程度轻于对照组，见表6。

表4 治疗后两组 CRBD 症状发生率(一)

组别	n	尿频		尿急		下腹憋胀感	
		有	无	有	无	有	无
实验组	90	32 (35.6%)	58 (64.4%)	45 (50.0%)	45 (50.0%)	22 (24.4%)	68 (75.6%)
对照组	90	72 (80.0%)	18 (20.0%)	82 (91.1%)	8 (8.9%)	81 (90.0%)	9 (10.0%)
χ^2		36.437		36.610		79.004	
P		0.000		0.000		0.000	

表5 治疗后两组 CRBD 症状发生率(二)

组别	烦躁		试图如厕		试图拔除尿管	
	有	无	有	无	有	无
实验组	0	90 (100%)	0	90 (100%)	0	90 (100%)
对照组	43 (47.8%)	47 (52.2%)	29 (32.2%)	61 (67.8%)	20 (22.2%)	70 (77.8%)
χ^2	56.496		34.570		22.500	
P	0.000		0.000		0.000	

表6 治疗后两组 CRBD 严重程度比较

组别	发生 CRBD	CRBD 严重程度		
		轻度	中度	重度
实验组	48 (53.3)	33 (36.7)	15 (16.7)	0 (0.0)
对照组	87 (96.7)	8 (8.9)	37 (41.1)	42 (46.7)
Z/X ²	42.785	-7.616		
P	0.000	0.000		

4 讨论

膀胱及尿道分布着丰富的神经，它们对外界的刺激异常敏感。由导尿管引起的膀胱刺激征可能与膀胱逼尿肌神经调控的不稳定相关^[5]。膀胱黏膜损伤、神经刺激、逼尿肌收缩和炎性介质均可促进前列腺素(prostaglandin, PG)合成。尿管的刺激和黏膜损伤可引起PG的释放，PG能降低逼尿肌收缩的冲动阈值、增加排尿反射的传入冲动、致炎致痛作用而引起CRBD。

非甾体类抗炎药物氟比洛芬酯是一种脂微球非甾体类静脉注射药物，对手术部位和炎性组织具有高亲和性，能靶向聚集在患者炎症部位、损伤血管及手术切口，抑制环氧合酶，阻止花生四烯酸代谢为PG，从而减少前列腺素合成，具有抗炎、解热、镇痛的作用，且药物吸收起效快、作用时间长，穿透性、持续性及靶向性强^[6,7]。

本研究存在一定局限性：首先，样本量少；其次，选择手术种类只限于输尿管碎石术，膀胱病损电切术，前列腺电切术和前列腺穿刺活检术，未考虑到泌尿外科其他手术是否存在同样的效果，可能对本研究结果产生一定影响；最后，本研究只观察到了短期内的效果，并未对患者术后的长期效果作出评价，未来仍需进一步探索。综上所述，氟比洛芬酯

应用于泌尿外科术后导尿管相关膀胱刺激征具有良好的效果，可以有效缓解导尿管相关膀胱刺激征，增加患者舒适度，减少跌倒，意外拔管的发生率，预防术后出血的发生，值得临床应用。

参考文献

- [1] 李杰,杨阳,张倩,等.全麻苏醒期导尿管相关膀胱刺激征的防治研究进展[J].中国实验诊断学,2022,26(2):300-303.
- [2] 陈春婷,石亚平,王玥,等.导尿管相关膀胱刺激征围手术期风险及预防策略[J].机器人外科学杂志(中英文),2023,4(1):34-41.
- [3] 程二红,石润涵,刘金东,等.右美托咪定对术后导尿管相关膀胱刺激征的影响[J].实用医学杂志,2023,39(8):1029-1034.
- [4] 温永梅,刘禹彤,蒋玉洁,等.中医非药物治疗法治疗导尿管相关膀胱刺激征的研究进展[J].长春中医药大学学报,2024,40(5):576-580.
- [5] 王绪林,曹彬,杨建军.全麻术后导尿管相关膀胱刺激征防治的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2020,36(7):718-721.
- [6] 王成平,魏钰青,孙琳,等.全麻恢复期导尿管相关膀胱刺激征的研究进展[J].中国实验诊断学,2023,27(5):620-625.
- [7] 包萌萌,吴安石.氟比洛芬酯与丙泊酚复合麻醉对老年肺癌肺叶切除术患者肺氧合功能、血流动力学及呼吸顺应性的影响[J].临床误诊误治,2024,37(1):99-104.

The Effect of Plasma Therapy Regulating Cell Pyroptosis Pathway on Coronavirus Induced Pneumonia

Binjian Zhou¹ Mingxia Jiang² Chunsheng Luo³ Qingtian Wu¹

1. Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, 154007, China
2. Jiamusi Infectious Disease Hospital, Jiamusi, Heilongjiang, 154007, China
3. Jiamusi Central Blood Station, Jiamusi, Heilongjiang, 154007, China

Abstract

Objective: Exploring the effect of plasma therapy on regulating cell pyroptosis pathways in coronavirus induced pneumonia. **Methods:** Collect 41 hospitalized patients with coronavirus induced pneumonia at Jiamusi Infectious Disease Hospital, and divide them into an experimental group (infused with convalescent plasma from recovered individuals, n=26) and a control group (not infused with convalescent plasma from recovered individuals, n=15) based on whether they receive convalescent plasma from recovered individuals. The database analyzed the differential gene expression between plasma transfusion and non transfusion, and screened for co expressed pyroptosis genes in the NLRP3/CASPASE-1 pathway, and measured the changes in the expression levels of pyroptosis proteins at different time periods. **Conclusion:** Transfusion of convalescent plasma can neutralize the coronavirus in patients with coronavirus induced pneumonia, reduce viral load, and improve cell pyroptosis. It may play a certain therapeutic role in the treatment of patients with coronavirus induced pneumonia.

Keywords

convalescent plasma; coronavirus; pyroptosis

血浆疗法调节细胞焦亡途径对冠状病毒诱导肺炎的影响

周彬健¹ 姜明霞² 罗纯生³ 吴庆田¹

1. 佳木斯大学, 中国·黑龙江 佳木斯 154007
2. 佳木斯市传染病医院, 中国·黑龙江 佳木斯 154007
3. 佳木斯市中心血站, 中国·黑龙江 佳木斯 154007

摘要

目的: 探讨血浆疗法调节细胞焦亡途径对冠状病毒诱导肺炎的影响。**方法:** 收集佳木斯市传染病医院因冠状病毒诱导肺炎住院治疗患者41名, 并根据是否输注冠状病毒康复者恢复期血浆将患者分为实验组(输注康复者恢复期血浆者, n=26)和对照组(未输注康复者恢复期血浆者, n=15)。数据库分析输注血浆和未输注血浆后基因表达差异筛选出NLRP3/CASPASE-1通路共同表达的焦亡基因, 并测定不同时间段相关焦亡蛋白表达量的变化。**结论:** 输注康复者恢复期血浆能中和因冠状病毒诱导肺炎患者体内的冠状病毒, 降低病毒载量, 改善细胞焦亡现象, 在冠状病毒诱导肺炎患者治疗中可能起到一定的治疗作用。

关键词

恢复期血浆; 冠状病毒; 焦亡

1 引言

2019年暴发的冠状病毒已导致世界范围内的大流行,

【基金项目】 国家重点专科建设项目(项目编号: GJ202302); 黑龙江省自然科学基金资助项目(项目编号: LH2020H003)。

【作者简介】 周彬健(1994-), 女, 中国黑龙江佳木斯人, 硕士, 中级检验师, 从事病毒感染研究。

【通讯作者】 吴庆田(1974-), 男, 中国黑龙江佳木斯人, 博士, 教授, 从事病原生物学研究。

世界各国政府实施了非药物干预措施使全球新增确诊和疑似病例数量有一定的下降趋势。然而, 传播风险依然严峻, 对于因冠状病毒诱导肺炎的患者治疗仍是临床医生面临的一大挑战^[1], 冠状病毒是一种线性单股正链 RNA 病毒, 可引起人类呼吸道感染^[2,3]。同时有文章指出在冠状病毒患者的血液中, 大约有 6% 的单核细胞存在焦亡, 焦亡的细胞不断胀大至细胞膜破裂, 并释放细胞因子和趋化因子, 焦亡细胞越多, 患者症状越重。与轻度及中度症状的冠状病毒患者相比, 重症患者血液中焦亡标志物水平显著上升^[4]。目前, 对于冠状病毒没有特异治疗药物, 仍以对症支持治疗为主^[5]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》指出

新冠康复者恢复期血浆 (convalescent plasma, CP) 治疗适用于病情进展较快、重症/危重症新冠患者。但康复者恢复期血浆疗效如何, 目前尚不明确。论文对输注 CP 治疗冠状病毒诱导肺炎患者和未输注 CP 治疗病毒感染患者体内细胞焦亡相关蛋白的表达情况, 来评估 CP 在治疗重症新冠病毒患者短期内改善细胞焦亡的效果。

2 对象与方法

2.1 对象

收集佳木斯市传染病医院重症医学科住院治疗的冠状病毒诱导肺炎患者, 纳入符合条件的研究对象 41 名, 并根据其是否输注 CP 分为实验组 (n=26) 和对照组 (n=15), 实验组无发生输血不良反应者。该研究已通过我院医学伦理委员会审议。

2.2 方法

2.2.1 冠状病毒 CP 的采集与制备

捐献者血浆均由佳木斯中心血站负责采集, 根据捐献者体重及个人意愿每次采集 200~400mL; 采集后的血浆由佳木斯中心血站负责分装、速冻、检测, 并将检测合格的血浆送至佳木斯市传染病医院。

2.2.2 治疗原则

临床医生根据临床状况、患者体重等明确输注剂量, 一般输注剂量为 200~500mL (4~5mL/kg)。

2.2.3 治疗监测指标

①数据库分析。在 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 检索到文件编号为 GSE11378 人源基因芯片, 找到芯片平台 GPL6260。通过 perl 软件分析, 得到未使用 CP 治疗组和使用 CP 治疗新冠组, 并进行整理分析。采用 R 包 “pheatmap” “ggplot2” 得到表达差异基因, 并绘制火山图和热图。通过 R 包 “VennDiagram” 提取焦亡基因, 并且进行韦恩图绘制, 得到交集基因。最后通过 R 包对焦亡基因的表达差异进行分析, 提取出 caspae-1、IL1 β 、IL-18 及其上游 NLRP3 作为焦亡检测指标。

②焦亡相关蛋白检测。焦亡相关蛋白检测采集新冠病毒诱导肺炎患者全血于 EDTA-K2 抗凝管中, 加入淋巴细胞分离液分离单核细胞后提取蛋白, WesternBlot 法分析对照组和实验组患者输注 CP 前、输注过程中、输注后各时间点 (0, 3, 5, 7/ 天) 焦亡相关蛋白表达量的动态变化。

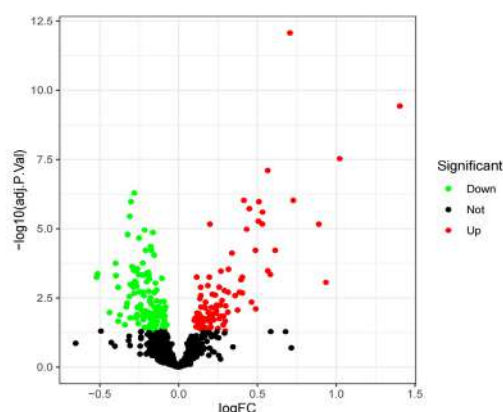
2.2.4 统计学分析

采用 SPSS 29.0 统计学软件进行统计学分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

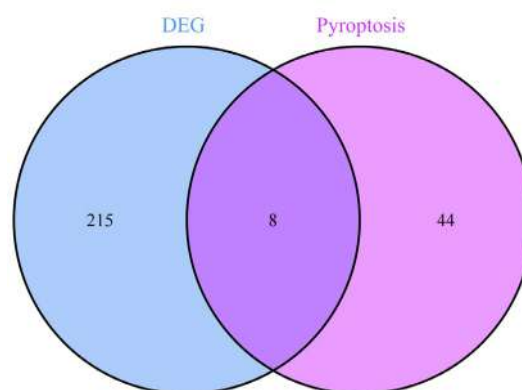
3 结果

GEO 数据库富集出 CP 治疗和未使用 CP 治疗因冠状病毒诱导肺炎患者差异表达基因 (图 1A), 将富集出的差异基因与焦亡基因取交集分析出相关焦亡基因的改变 (图 1B、

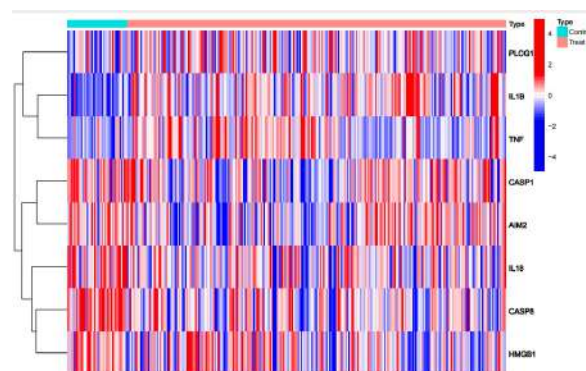
C), 选取 caspae-1、IL1 β 、IL-18 及其上游 NLRP3 蛋白, 对比输注 CP (实验组) 和未输注 CP (对照组) 前后患者体内焦亡相关蛋白指标表达量, 将输注 CP 浆当天记为第 0 天, 在 0、3、5、7 天对两组患者体内的 NLRP3、caspase-1、cleve-caspase-1、IL1 β 、IL-18 蛋白水平进行检验并统计分析, 在 CP 治疗第 7 天时实验组焦亡蛋白表达量明显下降 (图 1D、E), 和非 CP 治疗组相比两组差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 这表明 CP 治疗可能有助于改善因冠状病毒诱导肺炎引起的细胞焦亡现象并且治疗效果优于非 CP 治疗组。



(A) 数据库分析 CP 疗法和非 CP 疗法治疗肺炎患者差异表达基因



(B) 差异基因与焦亡基因交集分析



(C) 热图分析出患者相关焦亡基因差异表达情况