

# 基于病理学指标和超声参数的列线图预测三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的临床价值

张毅 徐海峰 樊小伟

**摘要** **目的** 基于病理学指标和超声参数筛选预测三阴性乳腺癌(TNBC)腋窝淋巴结转移的独立影响因素,并构建列线图,探讨其临床应用价值。**方法** 选取我院经病理证实的TNBC患者165例,根据腋窝淋巴结转移状态分为转移组44例和非转移组121例,比较两组病理、常规超声及超声造影检查结果的差异。采用Logistic回归分析筛选预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立影响因素,基于此构建预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图。采用Bootstrap自助抽样法(1000次)对列线图进行内部验证,计算一致性指数(C-index)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线分别评估列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的诊断效能、校准度及临床适用性。**结果** 转移组与非转移组组织学分级、Ki-67、肿瘤最大径及超声造影始增时间(IT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,肿瘤最大径、组织学分级、Ki-67、PI均为预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立危险因素,IT和TTP均为独立保护因素(均 $P<0.05$ )。基于上述独立影响因素建立预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图,Bootstrap自助抽样法结果显示其C-index为0.960(95%可信区间:0.946~0.974)。ROC曲线分析显示列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的曲线下面积为0.940(95%可信区间:0.927~0.953);校准曲线显示列线图的预测概率与实际概率基本一致;决策曲线显示当概率阈值为2%~99%时,列线图的净获益较高。**结论** 组织学分级、Ki-67、肿瘤最大径、IT、TTP、PI均为预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立影响因素,基于此构建的列线图在预测TNBC腋窝淋巴结转移中具有较高的临床应用价值。

**关键词** 超声检查;造影剂;三阴性乳腺癌;腋窝淋巴结转移;病理学;列线图

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Clinical value of a nomogram based on pathological indexes and contrast-enhanced ultrasound parameters for predicting axillary lymph node metastasis in triple negative breast cancer

ZHANG Yi, XU Haifeng, FAN Xiaowei

Department of Ultrasound Diagnosis, 987 Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shaanxi 721000, China

**ABSTRACT** **Objective** To screen the independent influencing factors for predicting axillary lymph node metastasis in triple negative breast cancer (TNBC) based on pathological indexes and contrast-enhanced ultrasound parameters, and to establish a nomogram to explore its clinical application value. **Methods** Totally 165 patients pathologically confirmed TNBC from our hospital were divided into metastatic group (44 cases) and non-metastatic group (121 cases) according to the status of axillary lymph node metastasis. The conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and pathological examination results between metastatic and non-metastatic groups were compared. Logistic regression analysis was used to screen the independent influencing factors for predicting axillary lymph node metastasis in TNBC, and a nomogram based on above factors was established. Bootstrap self-sampling method (1000 times) was used to internally validate the nomogram and calculate the consistency index (C-index). Receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and decision curve analysis were used to evaluate the diagnostic performance, calibration degree and clinical applicability of the nomogram for predicting axillary lymph node metastasis in TNBC. **Results** There were significant differences in histological grade, Ki-67, tumor maximum

diameter, contrast-enhanced ultrasound initiation time (IT), time to peak (TTP) and peak intensity (PI) between metastatic and non-metastatic groups (all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the tumor diameter, histological grade, Ki-67 and PI were independent risk factors for predicting axillary lymph node metastasis in TNBC, while IT and TTP were independent protective factors (all  $P < 0.05$ ). A nomogram based on above independent influencing factors for predicting axillary lymph node metastasis in TNBC was established. The Bootstrap self-sampling method showed that C-index was 0.960 (95% confidence interval: 0.946~0.974). ROC curve analysis showed that the area under the curve was 0.940 (95% confidence interval: 0.927~0.953). Calibration curve showed that the predicted probability was basically consistent with the actual probability. When the decision curve showed a threshold probability of 2%~99%, the net benefit of the nomogram was higher.

**Conclusion** Histological grade, Ki-67, tumor maximum diameter, IT, TTP and PI are independent influencing factors for predicting axillary lymph node metastasis in TNBC. The nomogram based on above factors has high clinical application value in predicting axillary lymph node metastasis in TNBC.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Triple negative breast cancer; Axillary lymph node metastasis; Pathology; Nomogram

三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 属于乳腺癌特殊亚型, 约占 15%~20%<sup>[1]</sup>。由于 TNBC 细胞不表达雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2, 导致内分泌或靶向治疗效果欠佳, 相较于非 TNBC 患者更易发生淋巴结转移, TNBC 患者预后较差, 生存期更短<sup>[2]</sup>。淋巴结转移状态与 TNBC 患者预后密切相关, 其也是制定临床治疗决策的重要前提<sup>[3]</sup>。因此, 明确 TNBC 腋窝淋巴结转移的影响因素并构建预测模型对 TNBC 腋窝淋巴结转移的防治尤为重要。超声造影作为评估 TNBC 腋窝淋巴结转移的常用方法, 可通过观察腋窝淋巴结形态、大小、边界、内部结构和血流灌注等来判断其转移状态。本研究基于病理学指标和超声参数建立预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的列线图, 旨在为临床早期评估 TNBC 腋窝淋巴结转移提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月我院收治的 TNBC 女性患者 165 例, 年龄 26~73 岁, 平均 (49.63±13.47) 岁, 体质指数 17.51~25.31 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (22.54±2.52) kg/m<sup>2</sup>, 以腋窝淋巴结清扫术和前哨淋巴结活检术结果作为评估腋窝淋巴结转移状态的标准, 将患者分为转移组 44 例和非转移组 121 例。纳入标准: ①经病理证实为 TNBC; ②年龄 ≥ 18 岁, 超声及临床资料均完整; ③单侧、单发病灶, 术前均未进行抗肿瘤治疗。排除标准: ①双侧或多发病灶; ②初诊时已存在远处转移; ③哺乳期或妊娠期患者; ④合并血液系统或传染性疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准 (批准号: LQBZ-第 202411-78 号), 所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用日立 HI VISION Preirus 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5~14 MHz; 造影剂使用 SonoVue (意大利博莱科公司), 按说明书配制成造影剂混悬液备用。患者取仰卧位, 平静呼吸, 双手上举, 充分暴露乳腺, 先行常规超声检查, 观察肿瘤位置, 测量肿瘤最大径; 然后切换至超声造影模式, 选取标准的纵切面和横切面进行检查, 注入 2 ml 配置好的造影剂混悬液, 并推注 5 ml 生理盐水冲管, 同时按下动态储存键和计时键, 至少观察 3 min 动态造影过程并保存图像。采用仪器自带的定量分析软件进行图像分析, 获取始增时间 (IT)、达峰时间 (TTP)、峰值强度 (PI)、增强速率 (V1)、曲线下面积 (TIC-AUC), 所有参数均重复测量 3 次取平均值。上述操作均由两名经验丰富的超声医师完成, 若意见不一致则与科室主任医师协商统一。

2. 一般资料收集: 查阅病历收集患者年龄、绝经情况、体质指数、乳腺癌家族史; 病理学检查获取淋巴结组织学分级、脉管是否浸润及 Ki-67 情况。根据中国抗癌协会乳腺癌专业委员会标准<sup>[4]</sup>将 Ki-67 ≤ 14% 定义为低表达, Ki-67 > 14% 定义为高表达。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计软件和 R 4.2.3 语言, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以频数或率表示, 采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析筛选预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的独立影响因素, 并基于此构建列线图。采用 Bootstrap 自助抽样法 (1000 次) 对列线图进行内部验证, 计算一致性指数 (C-index)。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线、校准曲线及决策曲线分别评估列线图预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的诊断效能、校准

度及临床适用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、两组一般资料比较

转移组与非转移组组织学分级、Ki-67比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组年龄、绝经情况、体

质量指数、乳腺癌家族史、脉管是否浸润比较差异均无统计学意义。见表1。

#### 二、两组超声检查结果比较

转移组与非转移组肿瘤最大径、IT、TTP、PI比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组肿瘤位置、V1、TIC-AUC比较差异均无统计学意义。见表2和图1,2。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄		绝经情况		体质量指数		乳腺癌家族史		组织学分级		脉管浸润		Ki-67	
	≥50岁	<50岁	是	否	≥24 kg/m <sup>2</sup>	<24 kg/m <sup>2</sup>	有	无	I~II级	III级	是	否	低表达	高表达
转移组(44)	25	19	27	17	24	20	2	42	29	15	33	11	13	31
非转移组(121)	72	49	73	48	76	45	6	115	107	14	87	34	69	52
$\chi^2$ 值	0.096		0.014		0.923		0.090		11.297		0.156		9.746	
P值	0.757		0.904		0.337		0.760		0.001		0.693		0.002	

表2 两组超声检查结果比较

组别	肿瘤最大径(例)		肿瘤位置(例)		IT(s)	TTP(s)	PI(dB)	V1(dB/s)	TIC-AUC(dB/s)
	>2 cm	≤2 cm	外上象限	其他					
转移组(44)	29	15	26	18	15.33±3.25	22.61±3.15	15.54±3.22	1.05±0.31	566.57±122.48
非转移组(121)	47	74	80	41	19.14±3.18	26.61±3.96	13.36±2.86	0.97±0.29	558.64±116.57
$\chi^2$ 值	9.514		0.693		6.766	6.038	4.185	1.538	0.100
P值	0.002		0.405		<0.001	<0.001	<0.001	0.126	0.921

IT:始增时间;TTP:达峰时间;PI:峰值强度;V1:增强速率;TIC-AUC:曲线下面积



图1 转移组患者(45岁)超声造影图,IT、TTP、PI、V1、TIC-AUC分别为10.00 s、22.70 s、8.30 dB、0.97 dB/s、270.49 dB/s

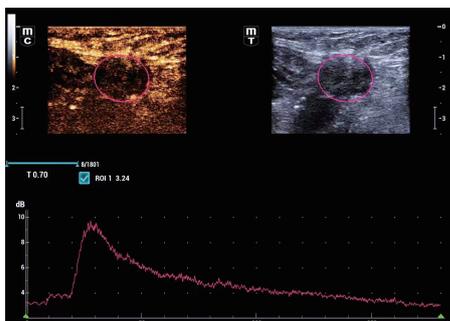


图2 非转移组患者(62岁)超声造影图,IT、TTP、PI、V1、TIC-AUC分别为12.00 s、30.10 s、8.18 dB、0.91 dB/s、203.84 dB/s

#### 三、Logistic 回归分析筛选预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立影响因素

Logistic 回归分析显示,组织学分级、Ki-67、肿瘤最大径、PI均为预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立危

险因素,IT、TTP均为独立保护因素(均 $P < 0.05$ )。见表3。

表3 预测TNBC腋窝淋巴结转移的Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值及其95%可信区间
组织学分级	1.967	0.800	6.038	0.014	7.149(1.489~34.325)
Ki-67	3.562	0.978	13.275	<0.001	35.220(5.185~239.263)
肿瘤最大径	2.158	0.680	10.076	0.002	8.656(2.283~32.817)
IT	-0.511	0.137	13.853	<0.001	0.600(0.459~0.785)
TTP	-0.630	0.137	21.265	<0.001	0.533(0.408~0.696)
PI	0.322	0.112	8.312	0.004	1.379(1.108~1.716)
常数项	14.900	4.278	12.131	<0.001	29.832(-)

#### 四、预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图构建及验证

本研究基于Logistic 回归分析筛选的独立影响因素构建预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图,总分为127~205分,对应的预测概率为0.01%~99.99%。见图3。采用Bootstrap自助抽样法对列线图进行内部验证,结果显示C-index为0.960(95%可信区间:0.946~0.974)。ROC曲线分析显示列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的曲线下面积为0.940(95%可信区间:0.927~0.953);校准曲线显示预测概率与实际概率基本吻合;决策曲线显示当概率阈值为2%~99%时,列线图的净获益较高,具有较好的临床适用性。见图4~6。

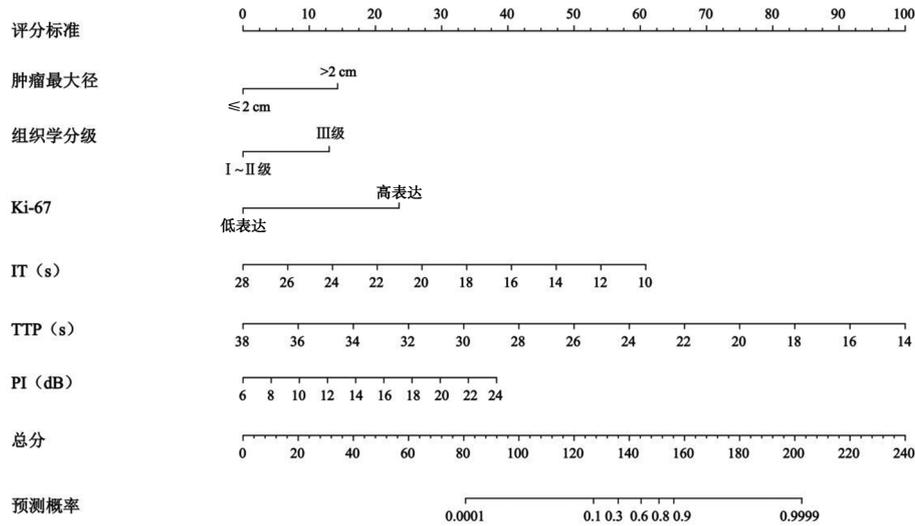


图3 预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图

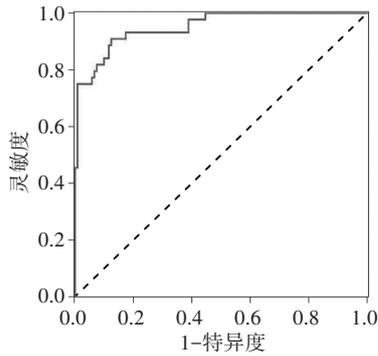


图4 列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的ROC曲线图

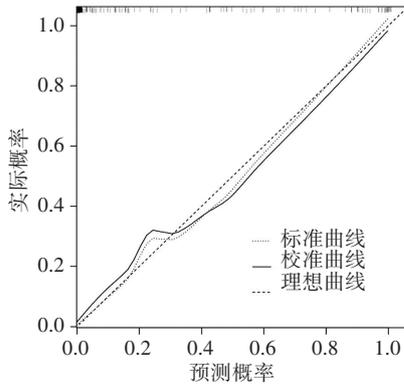


图5 列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的校准曲线图

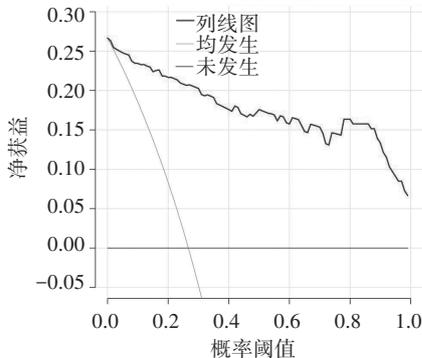


图6 列线图预测TNBC腋窝淋巴结转移的决策曲线图

### 讨 论

TNBC是一种具有高度侵袭性的乳腺癌亚型,其免疫组化表达特征为雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2均呈阴性,相较于其他亚型,TNBC在围绝经期前更常见。由于TNBC具有高度侵袭性,患者更易发生早期转移,且预后相对较差。腋窝淋巴结转移可反映肿瘤进展和扩散程度,在TNBC分期和临床治疗方案制定中具有重要作用<sup>[5-6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>认为,乳腺癌细胞可以通过淋巴液转移至腋窝淋巴结,当乳腺癌细胞到达腋窝淋巴结后即可在此生长、繁殖,继而形成转移灶,不仅会导致疾病进展,还可能增加复发风险,甚至导致患者死亡。因此,准确评估腋窝淋巴结转移状态对TNBC的防治十分重要。以往多依赖传统的临床和病理学指标(如肿瘤最大径、组织学分级)预测TNBC腋窝淋巴结转移状态,虽然具有一定价值,但仍存在不足。本研究基于病理学指标和超声参数构建预测TNBC腋窝淋巴结转移的列线图,旨在为临床早期防治TNBC患者腋窝淋巴结转移提供参考。

段彤彤等<sup>[8]</sup>研究纳入105例TNBC患者并分析其超声表现,其中38例出现腋窝淋巴结转移,转移率为36.19%。本研究165例TNBC患者中腋窝淋巴结转移者44例,转移率为26.67%。提示临床上TNBC患者腋窝淋巴结转移的发生率较高,应加强对TNBC患者腋窝淋巴结转移状态的管理。既往研究<sup>[9]</sup>表明,Ki-67>14%的TNBC患者更易发生腋窝淋巴结转移。本研究结果显示转移组中Ki-67高表达者占70.45%(31/44),与上述研究结果相符;且Logistic回归分析显示Ki-67为预测TNBC腋窝淋巴结转移的独立危险因素( $OR=$

35.220,  $P < 0.001$ )。分析原因可能为 Ki-67 高表达的乳腺癌细胞具有更高的增殖活性和细胞分裂能力,可能导致其在乳腺组织中迅速扩散,同时淋巴通道将乳腺组织与腋窝淋巴结相连,促使 Ki-67 高表达的乳腺癌细胞更有可能通过这些通道进入淋巴系统,从而发生腋窝淋巴结转移。本研究 Logistic 回归分析显示,组织学分级为预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的独立危险因素 ( $OR = 7.149$ , 均  $P < 0.05$ ),表明组织学分级 III 级的 TNBC 患者发生腋窝淋巴结转移的概率较 I ~ II 级的 TNBC 患者增加 7.149 倍,与既往研究<sup>[8]</sup>结论相似。分析原因可能为组织学分级 III 级相较于 I ~ II 级细胞增殖活性更高,细胞分裂速度快且更具侵袭性,从而增加了腋窝淋巴结转移的发生风险。

黄毅等<sup>[10]</sup>研究表明,肿瘤大小与腋窝淋巴结转移密切相关,体积越大的乳腺癌发生腋窝淋巴结转移的风险更高。本研究结果显示,转移组与非转移组肿瘤最大径比较差异有统计学意义 ( $P = 0.02$ ),且其为预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的独立危险因素 ( $OR = 8.656$ , 均  $P < 0.05$ ),表明最大径  $> 2$  cm 的 TNBC 患者发生腋窝淋巴结转移的概率是最大径  $\leq 2$  cm 患者的 8.656 倍,与上述研究结果一致。分析原因可能为肿瘤体积越大表明细胞数量也相对更多,其具有更高的细胞增殖活性和更强的侵袭性,促使肿瘤细胞更易通过淋巴通道进入腋窝淋巴结,从而发生转移。研究<sup>[11]</sup>显示,PI 为乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素;石喜喜等<sup>[12]</sup>研究显示,良性卵巢肿瘤患者与恶性卵巢上皮性癌患者 IT 和 TTP 比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。本研究转移组与非转移组 IT、TTP、PI 比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ );且 Logistic 回归分析显示,PI 为预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的独立危险因素 ( $OR = 1.379$ ,  $P < 0.05$ ),IT、TTP 均为独立保护因素 ( $OR = 0.600, 0.533$ , 均  $P < 0.05$ )。提示当 TNBC 患者出现 PI 升高、IT 及 TTP 降低时更易发生腋窝淋巴结转移。分析其机制:PI 升高和 IT 降低提示肿瘤血管扩张和血流量增加, TNBC 中肿瘤血管异常扩张和血流量增加为肿瘤细胞提供了更多的营养和氧气,促进了肿瘤细胞的增殖和代谢活动,同时血流速度增加意味着肿瘤细胞可通过血液循环迅速扩散到远处器官,包括腋窝淋巴结。TTP 降低则提示肿瘤血管生成的速度加快,血管生成是肿瘤生长和转移的关键,快速的血管生成不仅为肿瘤细胞提供了丰富的营养和氧气,还形成了更多的血管通道,有利于肿瘤细胞的迁移。由于 TNBC 肿瘤生长迅

速,常导致肿瘤中心区域缺氧和酸性微环境,肿瘤细胞在缺氧条件下会分泌更多的血管生成因子,进一步促进血管生成;同时酸性微环境会破坏正常组织结构,为肿瘤细胞的浸润和转移提供了有利条件。

列线图是一种将复杂的回归方程转化为通俗易懂的可视化图形工具,可推算出各个变量的取值,以预测不良事件的发生概率,有助于临床医师理解和解释预测模型的结果,从而做出更准确的临床决策<sup>[13-14]</sup>。Huang 等<sup>[15]</sup>研究显示,列线图在预测乳腺癌相关不良事件的发生概率方面具有较高的准确性。本研究同时纳入病理学指标和超声参数建构预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的列线图,结果显示其预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的 C-index 为 0.960, ROC 曲线下面积为 0.940, 校准曲线显示预测概率与实际概率基本吻合,表明该列线图具有较高的区分度和校准度。此外,本研究决策曲线显示当概率阈值在 2%~99% 时,列线图的净获益较高,表明其临床适用性较好。

综上所述,组织学分级、Ki-67、肿瘤最大径、IT、TTP、PI 均为预测 TNBC 腋窝淋巴结转移的独立影响因素,基于此构建的列线图在预测 TNBC 腋窝淋巴结转移中具有较高的临床应用价值。但本研究为单中心、回顾性研究,样本量较小,且仅进行了内部验证,结果可能存在一定偏倚,今后应进行多中心、前瞻性的本研究,并进行外部验证以评估列线图的预测效能。

#### 参考文献

- [1] Gerratana L, Basile D, Buono G, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68(1): 102-110.
- [2] Verma A, Singh A, Singh MP, et al. EZH2-H3K27me3 mediated KRT14 upregulation promotes TNBC peritoneal metastasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7344.
- [3] 廖黎黎,周富经,肖大旺,等.三阴性乳腺癌患者超声征象与腋窝淋巴结转移及预后的关系[J].*解放军医药杂志*, 2022, 34(5): 24-26.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [5] 袁瑶,周显礼.乳腺癌超声特征与腋窝淋巴结转移相关性的研究进展[J].*实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(6): 576-580.
- [6] 符传超,陆裕富,文钦夫.乳腺癌患者循环外泌体 miR-9 与 E-cadherin 表达及腋窝淋巴结转移的关系[J].*广西医科大学学报*, 2022, 39(9): 1419-1424.
- [7] Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83(2): 1-7.
- [8] 段彤彤,李晓琴,范光磊,等.三阴性乳腺癌超声表现及其腋下淋

巴结转移的相关危险因素[J].中华医学超声杂志(电子版),2021,18(4):381-385.

[9] 常乾坤,白春强,王伟芳,等.三阴性乳腺癌临床及超声表现与腋窝淋巴结转移的相关性分析[J].医学研究生学报,2022,35(12):1304-1308.

[10] 黄毅,潘艺,李磊,等.腋窝淋巴结阴性乳腺癌280例腋窝淋巴结转移的危险因素分析[J].安徽医药,2022,26(10):2017-2020.

[11] 李海芬,邓亚云,李洪来,等.超声测定PI、RI、Vmax结合血清sE-cadherin、CYFRA21-1对乳腺癌良恶性及淋巴结转移的诊断价值[J].生物医学工程与临床,2024,28(1):56-62.

[12] 石喜喜,柳心平,石瑾璟,等.基于超声造影联合卵巢癌风险预测模型指数的列线图模型对卵巢上皮性癌的诊断价值[J].临床超

声医学杂志,2022,24(11):832-836.

[13] Wu J, Zhang H, Li L, et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis[J].Cancer Commun(Lond),2020,40(7):301-312.

[14] Lv J, Liu YY, Jia YT, et al. A nomogram model for predicting prognosis of obstructive colorectal cancer[J].World J Surg Oncol,2021,19(1):337.

[15] Huang X, Luo Z, Liang W, et al. Survival nomogram for young breast cancer patients based on the seer database and an external validation cohort[J].Ann Surg Oncol,2022,29(9):5772-5781.

(收稿日期:2024-04-20)

(上接第990页)

径增宽,左室壁增厚,二尖瓣、三尖瓣及主动脉瓣增厚、回声增强,三尖瓣中度反流(提示肺动脉高压),主动脉瓣轻度狭窄。腹部超声、头部CT检查均未见明显异常。酶全外显子基因检测示GNPTAB基因杂合核苷酸变异:①c.1284+1G>T为剪切变异,父源;②c.3094delA为移码变异,母源(图2);以上表型与该基因所致疾病高度相符,判为致病性变异。最终综合诊断为黏脂贮积症Ⅱα/β(mucopolipidosis type Ⅱα/β, MLⅡα/β)型。给予抗感染、抗凝、护心等对症支持治疗后症状改善,遂出院。出院后每个月复查超声心动图,病情未见明显进展。

讨论:黏脂贮积症是一种由GNPTAB基因变异引起的常染色体隐性遗传病,根据缺失或突变的酶分为Ⅰ~Ⅳ型<sup>[1]</sup>,其中MLⅡα/β型与MLⅢα/β型患儿均由于N-乙酰葡萄糖胺-1磷酸化酶活性缺乏而致病,故具有相似临床表现,如特殊面容、骨骼畸形、心脏损害及发育迟缓等,主要依据起病时间和病情严重程度区分。本例患儿可见面容改变及肋骨外翻、脊柱侧弯、爪形手等骨骼畸形。MLⅡα/β型发病率极低,但起病早、症状重,导致患儿通常在2岁前停止生长发育,多在儿童期死亡,可根据临床表现、相关酶学检测及基因测序结果综合诊断<sup>[2]</sup>。心血管受累是本例患儿的主要临床表现,其以心脏瓣膜及心肌受累较多见,黏脂类物质储存在心肌及瓣膜组织中均可导致相应部位发生病变,但超声心动图表现无明显特异性<sup>[3]</sup>。而肺动脉高压在MLⅡα/β型中罕见且较严重,储存糖蛋白所引起的间质性肺病及内皮素-1在溶酶体中降解受损是导致患者发生肺动脉高压的主要原因,可作为诊断MLⅡα/β型的主要病理依据。此外,本例患儿存在右心增大,提示MLⅡα/β型也可导致心脏扩大,但此表现较少见,发生机制尚未明确,有研究<sup>[4]</sup>推测此病会导致胰岛素样生长因子-2过量及钙离子通道紊乱,或与溶酶体底物在心肌及瓣膜组织中储存相关,从而使心肌扩张、心脏扩大。

总之,超声心动图作为一种辅助诊断MLⅡα/β型的重要

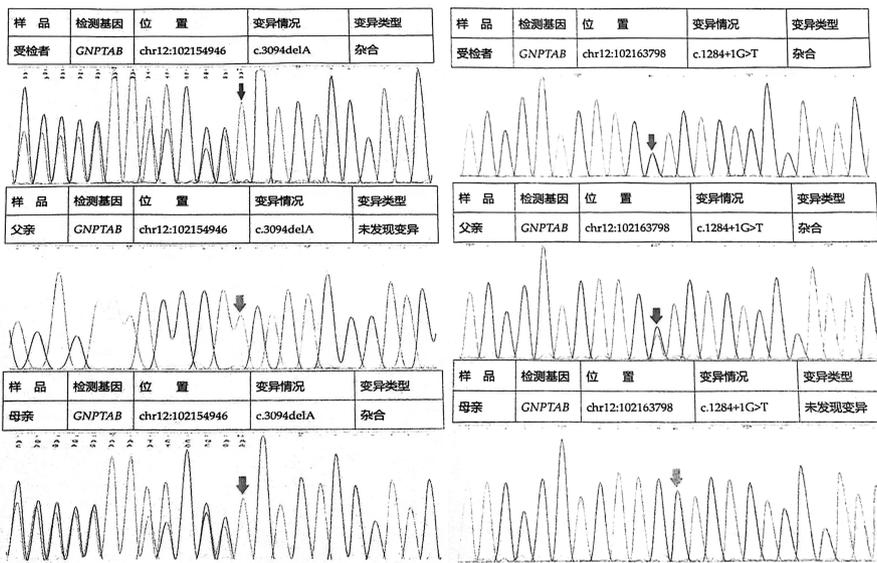


图2 本例患儿酶全外显子基因测序峰图(箭头示基因变异位点)

手段,除了观察该病的心脏受累程度外,还可客观评估肺动脉压力变化情况,是MLⅡα/β型合并肺动脉高压的首选检查方法<sup>[5]</sup>,对评估疾病进展及预后效果具有重要意义。

参考文献

[1] 王梦慧,郑吉善,吕兰秋,等.1例GNPTAB基因变异致黏脂贮积症Ⅲα/β型患儿的临床和遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(12):2530-2533.

[2] 焦资君,金介员,项荣.黏脂贮积症Ⅱ型的发生机制及病理症状研究进展[J].生命科学研究,2020,24(6):499-503,510.

[3] Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolipidoses overview: past, present, and future[J].Int J Mol Sci,2020,21(18):6812.

[4] 姜海燕,张敏,康婷,等.黏脂贮积症Ⅲα/β型合并扩张型心肌病1例[J].临床心血管病杂志,2024,40(10):863-866.

[5] Recla S, Hahn A, Apitz C. Pulmonary arterial hypertension associated with impaired lysosomal endothelin-1 degradation[J].Cardiol Young,2015,25(4):773-776.

(收稿日期:2024-06-12)