引用本文:钱美芳,张艳,尤倩,等.急性支气管哮喘病人外周血程序性死亡因子-1及其配体的表达[J].安徽医药,2022,26(10):2005-2009.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.023.**

◇临床医学◇

急性支气管哮喘病人外周血程序性死亡因子-1及其配体的表达

钱美芳,张艳,尤倩,赵薇

作者单位:无锡市第五人民医院呼吸与危重症医学科,江苏 无锡214000

通信作者:张艳,女,主任医师,研究方向为呼吸系统疾病诊疗,Email:wxxkyy@sohu.com

摘要: 目的 探讨急性支气管哮喘病人外周血程序性死亡因子-1(PD-1)及其配体PD-L1的表达水平及意义。**方法** 选择2017年2月至2019年3月无锡市第五人民医院收治的101例急性支气管哮喘病人作为病例组,同期体检正常40例健康者为对照组;病例组病人分为轻中度组46例、重度组34例、危重组21例。采用流式细胞术法检测外周血CD4+T淋巴细胞中PD-1表达(CD4+PD-1)、CD8+T淋巴细胞中PD-1表达(CD8+PD-1),CD19+B淋巴细胞中PD-L1(CD19+PD-L1)表达,采用单因素方差分析其与疾病严重程度的关系;采用化学发光分析仪检测呼出气一氧化氮(FeNO)水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素17(IL-17)水平。**结果** 病例组外周血CD4+PD-1、CD19+PD-L1表达水平及PD-1/PD-L1值均高于对照组高[17.98±4.16比5.43±1.52、3.13±0.75比1.08±0.27、5.75±1.62比5.03±1.11](*P*<0.05);病例组FeNO及外周血IL-17水平高于对照组[(29.74±6.08)μg/L比(16.38±4.12)μg/L、(38.66±8.27)ng/L比(24.73±5.21)ng/L],外周血IL-4水平低于对照组[(9.14±2.47)ng/L比(12.86±3.65)ng/L](*P*<0.05);病例组不同严重程度外周血CD4+PD-1、CD19+PD-L1表达水平及PD-1/PD-L1值由高至低为危重组、重度组、轻中度组(*P*<0.05);病例组外周血CD4+PD-1、CD19+PD-L1与FeNO呈正相关关系(*r*=0.61、0.55,*P*<0.05),与IL-17呈正相关关系(*r*=0.51、0.50,*P*<0.05),与IL-4呈负相关关系(*r*=−0.43、−0.38,*P*<0.05)。**结论** 急性支气管哮喘病人外周血PD-1/PD-L1(CD4+PD-1/CD19+PD-L1)表达异常,病情越严重,其表达水平可能越高。

关键词: 哮喘; 程序性死亡因子-1; 程序性死亡配体-1; 呼出气一氧化氮; CD4淋巴细胞计数; 抗原,CD19

Expression of programmed death factor-1 and its ligands in peripheral blood of patients with acute bronchial asthma

QIAN Meifang,ZHANG Yan,YOU Qian,ZHAO Wei

Author Affiliation:Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000*, China*

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of programmed death factor-1 (PD-1) and its ligand PD-L1 in peripheral blood of patients with acute bronchial asthma. **Methods** Totally 101 cases of acute bronchial asthma admitted to Wuxi Fifth People's Hospital from February 2017 to March 2019 were selected as case group, and 40 healthy subjects were enrolled in the control group. Patients in the case group were subdivided into mild to moderate group (n = 46), severe group (n = 34) and critical group (n = 21). The expressions of PD-1 in peripheral blood CD4+T lymphocytes (CD4+PD-1), CD8+T lymphocytes (CD8+PD-1), and CD19+B lymphocytes (CD19+PD-L1) were detected by flow cytometry and the relationship between PD-1 expression and disease severity was analyzed by one-way ANOVA. The level of exhaled nitric oxide (FeNO) was detected by chemiluminescence analyzer, and the levels of interleukin-4 (IL-4) and interleukin-17 (IL-17) in peripheral blood were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The expression levels of CD4+PD-1, CD19+PD-L1 and PD-1/PD-L1 in peripheral blood of the case group was higher than those of the control group [(17.98±4.16) *vs*. (5.43±1.52), (3.13±0.75) *vs*. (1.08±0.27), (5.75±1.62) *vs*. (5.03±1.11); P < 0.05]. The FeNO level and peripheral blood IL-17 level in the case group were higher than those in the control group [(29.74±6.08) μg/L *vs*. (16.38±4.12) μg/L, (38.66±8.27) ng/L *vs*. (24.73±5.21) ng/L; P < 0.05], while the level of IL-4 in the case group was lower than that in the control group [(9.14±2.47) ng/L *vs*. (12.86±3.65) ng/L, P < 0.05]. The expression levels of CD4+PD-1, CD19+PD-L1 and PD-1/PD-L1 in peripheral blood of patients with different severity from high to low were found in critical group, severe group and mild-to-moderate group (P < 0.05). In the case group, CD4+PD-1 and CD19+PD-L1 were positively correlated with FeNO (r = 0.61, 0.55, respectively; P < 0.05), positively correlated with IL-17 (r = 0.51, 0.50, respectively; P < 0.05), and negatively correlated with IL-4 (r = −0.43, −0.38, respectively; P < 0.05). **Conclusion** The expression of PD-1/PD-L1 (CD4+PD-1 / CD19+PD-L1) in peripheral blood of patients with acute bronchial asthma is abnormal. The more serious the disease is, the higher the expression level may be.

Key words: Asthma; Programmed death factor-1; Programmed death ligand-1; Exhalation of nitric oxide; CD4 Lymphocyte Count; Antigens,CD19

支气管哮喘是世界范围内最常见的慢性疾病之一,其发病率每年增加,已成为全球公共卫生问题,严重影响病人生命健康和生活质量[1]。支气管哮喘的发病机制非常复杂,目前研究认为其发病机制有气道高反应性、免疫变态反应、气道炎症等[2-3]。研究表明,CD4+T淋巴细胞作为关键的淋巴细胞,参与哮喘的免疫过程,其分化的T辅助细胞失衡已被认为是哮喘发病的经典免疫理论,但其无法完全解释哮喘发病机制[4]。程序性死亡因子-1(programmed death factor-1, PD-1)及其配体(programmed death ligand-1,PD-L1)是近年来发现的负性协同刺激分子,是多种免疫反应的关键调节因子,在自身免疫和自身耐受以及癌症免疫学中发挥关键作用,PD-1/PD-L1通路已成为免疫治疗的新靶点[5]。目前PD-1/PD-L1表达与急性支气管哮喘发病及病情严重程度的关系尚不十分明确,本研究通过检测急性支气管哮喘病人外周血CD4+T淋巴细胞中PD-1(CD4+PD-1)、CD8+T淋巴细胞中PD-1(CD8+PD-1)、CD19+B淋巴细胞中PD-L1(CD19+PD-L1)的表达,分析其与疾病严重程度的关系,并探讨其在支气管哮喘发生及发展中的作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性研究的方法,选择2017年2月至2019年3月无锡市第五人民医院收治的101例急性支气管哮喘病人作为病例组研究对象,其中男58例,女43例,年龄范围21~48岁,年龄(34.56±10.29)岁。纳入标准:(1)符合《支气管哮喘防治指南(2016)版》中哮喘诊断标准,表现为喘息、气急等症状突发或加重,呼气流量降低等急性发作特征[6];(2)自愿加入研究,能配合研究。排除标准:(1)慢性持续性哮喘者;(2)慢性阻塞性肺疾病、变态反应性肺浸润及气管、主支气管肺癌者;(3)左心衰竭等其他原因引起的喘息样呼吸困难者;(4)合并类风湿性关节炎、慢性肝病、皮肤病等其他免疫性疾病者;(5)近期内接受过免疫治疗者;(6)临床病理资料缺失者。另选择同时期体检健康且无个人或家族过敏史或哮喘史的40例为对照组,男23例,女17例,年龄范围25~55岁,年龄(38.11±12.54)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(P<0.05),具有可比性。本研究获无锡市第五人民医院伦理委员会批准(批号为无锡五院论文伦字第2020-017-1),病人及其近亲属知晓研究方案并签署知情同意书。

1.2 分组 根据哮喘急性发作期病情严重程度[6],其中轻中度46例(轻中度组),重度34例(重度组),危重21例(危重组)。轻中度组男26例、女20例,年龄范围21~47岁、年龄(33.90±10.02)岁;重度组男19例、女15例,年龄范围21~48岁、年龄(34.71±10.38)岁;危重组男13例、女8例,年龄范围22~48岁、年龄(35.14±10.55)岁。三组性别、年龄相比差异无统计学意义(P<0.05),具有可比性。

1.3 研究方法 ①采集急性支气管哮喘病人入院时及对照组健康体检时肘静脉血5 mL,取3 mL加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,用于检测外周血CD4+PD-1、CD8+PD-1、CD19+PD-L1表达水平;另2 mL室温静置30 min,1 600 r/min离心5 min,提取上清,用于检测白细胞介素4(interleukin-4,IL-4)、白细胞介素17(interleukin-17,IL-17)水平。②取50 μL血液分装至新的无菌试管,分别加入CD4-异硫氰酸荧光素(FITC)、CD8-FITC,CD19-FITC、PD-1抗体、PD-L1抗体,避光震荡混匀30 min,按1∶5比例向各试管中加入溶血剂,40~50 ℃恒温下震荡至溶液透明亮(红细胞溶解),1 600 r/min离心5 min,弃上清,加入磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗2次,避光下加入含1%多聚甲醛的PBS溶液固定,FACS Calibur流式细胞仪(美国BD公司)检测外周血CD4+PD-1、CD8+PD-1、CD19+PD-L1表达水平,FlowJo软件分析数据,并计算PD-1/PD-L1值。实验用抗体购于上海优宁维生物科技股份有限公司。③采用瑞士艾科EcoMedics化学发光分析仪(瑞士ECO公司)检测受试者呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)水平。④采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血IL-4、IL-17水平,人IL-4 ELISA、人IL-17 ELISA检测试剂盒购于上海晶抗生物工程有限公司,实验方法严格参照试剂说明书进行。

1.4 观察指标 ①比较对照组和病例组外周血CD4+PD-1、CD8+PD-1、CD19+PD-L1表达水平及PD-1/PD-L1值。②比较对照组和病例组FeNO及外周血IL-4、IL-17水平。③比较病例组病人不同病情严重程度外周血CD4+PD-1、CD8+PD-1、CD19+PD-L1表达水平及PD-1/PD-L1值。④比较病例组病人外周血PD-1/PD-L1表达水平与FeNO、IL-4、IL-17水平的关系。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0进行统计分析。

计量资料均符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，三组间比较采用单因素方差分析，多组有统计学差异时以 LSD-t 检验进行两两比较；采用 Pearson 相关系数分析外周血 PD-1/PD-L1 表达水平与 FeNO、IL-4、IL-17 水平的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血中 PD-1/PD-L1 表达水平 病例组外周血 CD4+PD-1 表达水平高于对照组（$P<0.05$）；两组外周血 CD8+PD-1 表达水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；病例组外周血 CD19+PD-L1 表达水平高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；病例组外周血 PD-1/PD-L1 比值高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1 体检健康者 40 例与急性支气管哮喘 101 例外周血中 PD-1/PD-L1 表达水平比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD4+PD-1	CD8+PD-1	CD19+PD-L1	PD-1/PD-L1（CD4+PD-1/CD19+PD-L1）
对照组	40	5.43±1.52	3.06±0.98	1.08±0.27	5.03±1.11
病例组	101	17.98±4.16	3.75±1.12	3.13±0.75	5.75±1.62
t 值		18.56	0.45	16.83	2.58
P 值		<0.001	0.657	<0.001	0.011

注：PD-1 为程序性死亡因子-1，PD-L1 为程序性死亡因子-1 配体，CD4+PD-1 为 CD4+T 淋巴细胞中 PD-1，CD8+PD-1 为 CD8+T 淋巴细胞中 PD-1，CD19+PD-L1 为 CD19+B 淋巴细胞中 PD-L1。

2.2 两组 FeNO 及外周血 IL-4、IL-17 水平 病例组 FeNO 水平高于对照组，两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；病例组外周血 IL-4 水平低于对照组，IL-17 水平高于对照组，两组比较均差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 体检健康者 40 例与急性支气管哮喘 101 例 FeNO 及外周血 IL-4、IL-17 水平比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	FeNO/(μg/L)	IL-4/(ng/L)	IL-17/(ng/L)
对照组	40	16.38±4.12	12.86±3.65	24.73±5.21
病例组	101	29.74±6.08	9.14±2.47	38.66±8.27
t 值		12.77	6.99	9.89
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：FeNO 为呼出气一氧化氮，IL-4 为白细胞介素 4，IL-17 为白细胞介素 17。

2.3 病例组不同严重程度外周血 PD-1/PD-L1 表达水平 危重组外周血 CD4+PD-1 表达水平均高于重度组和轻中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；重度组外周血 CD4+PD-1 表达水平高于轻中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；三组外周血 CD8+PD-1 表达水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；危重组外周血 CD19+PD-L1 表达水平高于重度组和轻中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），重度组外周血 CD19+PD-L1 表达水平高于轻中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；危重组和重度组 PD-1/PD-L1 比值高于轻中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），危重组和重度组间 PD-1/PD-L1 比值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

表 3 不同严重程度急性支气管哮喘 101 例外周血 PD-1/PD-L1 表达水平/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD4+PD-1	CD8+PD-1	CD19+PD-L1	PD-1/PD-L1（CD4+PD-1/CD19+PD-L1）
轻中度组	46	16.54±3.11	3.63±0.87	2.93±0.46	5.64±0.24
重度组	34	18.17±3.84①	3.81±0.95	3.12±0.32①	5.82±0.31①
危重组	21	20.83±4.02①②	3.92±1.06	3.58±0.57①②	5.81±0.22①
F 值		10.52	0.79	15.40	5.67
P 值		<0.001	0.457	<0.001	0.005

注：PD-1 为程序性死亡因子-1，PD-L1 为程序性死亡因子-1 配体，CD4+PD-1 为 CD4+T 淋巴细胞中 PD-1，CD8+PD-1 为 CD8+T 淋巴细胞中 PD-1，CD19+PD-L1 为 CD19+B 淋巴细胞中 PD-L1。

①与轻中度组比较，$P<0.05$。②与重度组比较，$P<0.05$。

2.4 病例组外周血 PD-1/PD-L1 表达水平与 FeNO、IL-4、IL-17 水平的关系 病例组外周血 CD4+PD-1 表达水平与 FeNO 呈正相关关系（$r=0.61$，$P<0.001$），与 IL-4 呈负相关关系（$r=-0.43$，$P=0.024$），与 IL-17 呈正相关关系（$r=0.51$，$P=0.019$）；外周血 CD19+PD-L1 表达水平与 FeNO 呈正相关关系（$r=0.55$，$P=0.015$），与 IL-4 呈负相关关系（$r=-0.38$，$P=0.037$），与 IL-17 呈正相关关系（$r=0.50$，$P=0.021$）。见图 1。

3 讨论

PD-1 及其配体 PD-L1 属于 CD28/B7 蛋白家族成员，参与 T 淋巴细胞共刺激信号传递，并作为调节 T 细胞免疫应答和 T 细胞介导外周免疫耐受的关键因素[7]。已有研究表明，PD-1/PD-L1 信号通路与系统性红斑狼疮、肝炎、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病密切相关[8-10]。因此，PD-1/PD-L1 信号通路已成为研究自身免疫性疾病发病机制及靶向治疗的新途径。本研究结果，与健康者相比，急性支气管哮喘病人外周血 CD4+PD-1 表达水平升高，CD19+PD-L1 表达水平升高，且 PD-1/PD-L1 比值高于健康者。观察 PD-1/PD-L1 在不同病情严重程度病人中的表达发现，随病情严重程度增加，外周血 PD-1/PD-L1 呈升高趋势。说明外周血 PD-1/PD-L1 表达与急性支气管哮喘病人病情严重程度有关，病

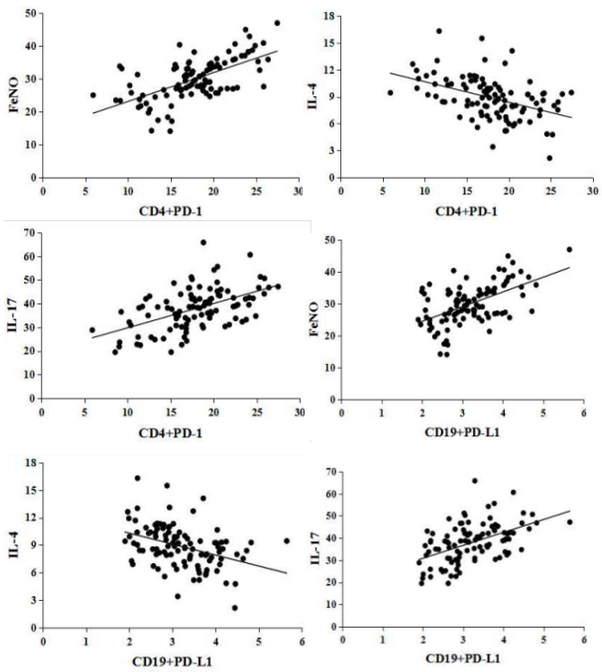

图1　病例组外周血PD-1/PD-L1表达水平与呼出气一氧化氮(FeNO)、白细胞介素(IL)-4、IL-17水平的相关性

情越严重,外周血PD-1/PD-L1表达可能越高。与PD-1/PD-L1介导抑制T细胞活化增殖,诱导保护性免疫等负性免疫调节作用理论相反[11],支气管哮喘病人外周PD-1/PD-L1表达升高似乎并未控制病情发展。PD-1/PD-L1在支气管哮喘中的作用可能存在多样性。

辅助性T细胞2(helper T cell 2,Th2)/辅助性T细胞(helper T cell 17,Th17)间的平衡是哮喘发病重要免疫机制,Mcalees等[12]以过敏性哮喘小鼠模型为对象,PD-1/PD-L1对不同CD4+T细胞亚群具有不同影响,阻断PD-1/PD-L1可通过促进Th17细胞型免疫应答而增强气道高反应性,证实PD-1/PD-L轴通过抑制Th17细胞活性而控制哮喘严重程度,提示严重过敏性哮喘可能与PD-1/PD-L1调节轴缺失有关。此外,Th17和调节性T细胞(Regulatory cells,Treg)间的平衡是哮喘发病机制的新模式,Xi等[13]研究表明,哮喘病人Treg细胞中PD-1表达明显高于Th17细胞中PD-1表达,而PD-L1表达明显低于Th17细胞中PD-L1表达,体外给予抗PD-1可降低哮喘病儿CD4+T细胞中Th17细胞,而增加Treg细胞百分比,提示抗PD-1治疗对哮喘模型具有保护作用。说明PD-1/PD-L1在不同T淋巴细胞具有不同调节作用。本研究相关性分析显示,急性支气管哮喘病人外周血PD-1/PD-L1表达与FeNO、IL-17呈正相关关系,与IL-4呈负相关关系。FeNO作为评估气道炎症和哮喘控制水平的指标,反映病人气道炎症水平和哮喘严重程度[14]。IL-4是由Th2分泌的免疫因子,对T细胞、B细胞、巨噬细胞等都有免疫调节作用,而IL-17由Th17分泌为促炎因子,反映机体炎症水平[15-16]。说明急性支气管哮喘病人外周血PD-1/PD-L1表达与气道炎症和病情严重程度有关,推测PD-1/PD-L1过高表达可能通过扰乱Th2/Th17、Th17/Treg细胞之间的平衡介导免疫反应,与张宏宇等[17]在自身免疫性肝炎中的研究结果相似。

目前尚无完全治愈支气管哮喘的药物,特异性免疫治疗是世界卫生组织推荐的唯一针对支气管哮喘病因的治疗方法[18]。临床研究表明,特异性免疫治疗能够有效改善病人临床症状、减少药物使用量及改善敏感状态[19]。因此,发现哮喘病人T淋巴细胞亚群失衡的调控机制,有助于靶向治疗提高临床疗效。

综上所述,急性支气管哮喘病人外周血T淋巴细胞中PD-1/PD-L1异常表达,可能通过扰乱Th2、Th17、Treg等细胞平衡,调节病人免疫状态,与病人病情严重程度密切相关。但由于PD-1/PD-L1表达的广泛性及其在免疫反应调节中的复杂性,其对急性支气管哮喘严重程度的预测价值及临床治疗价值仍需进一步深入探究。

参考文献

[1] 王聪慧,张伟,刘建博,等.血清趋化因子CXCL13水平与支气管哮喘的相关性研究[J].安徽医学,2019,40(7):725-728.

[2] 程秀芳,陈俊松.肺炎支原体感染对支气管哮喘病儿外周血1、9、17型辅助性T细胞及相关细胞因子水平的影响[J].安徽医药,2019,23(6):1210-1214.

[3] 费凡,吉宁飞,黄茂.支气管哮喘发病机制的新认识[J].国际呼吸杂志,2018,38(12):955-960.

[4] HAN RF, LI HY, WANG JW, et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(10):2151-2155.

[5] SALMANINEJAD A, VALILOU SF, SHABGAH AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):16824-16837.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.

[7] WEYAND CM, BERRY GJ, GORONZY JJ. The immunoinhibitory PD-1/PD-L1 pathway in inflammatory blood vessel disease[J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(3):565-575.

[8] LUO Q, HUANG Z, YE J, et al. PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):47-50.

[9] 任继刚,刘旭光,雷枭,等.PD-1/PD-L1信号通路与类风湿关节炎病理机制的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(3):437-439.

[10] SAGE PT, SCHILDBERG FA, SOBEL RA, et al. Dendritic cell PD-L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function[J]. J Immunol, 2018, 200(8):2592-2602.
[11] 李欣颖. PD-L1与Treg细胞在肿瘤免疫中的作用及联系[J]. 医学研究生学报,2018,31(2):198-203.
[12] MCALEES JW, LAJOIE S, DIENGER K, et al. Differential control of CD4(+) T-cell subsets by the PD-1/PD-L1 axis in a mouse model of allergic asthma[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(4):1019-1029.
[13] XI X, LIU JM, GUO JY. Correlation of PD-1/PD-L1 signaling pathway with Treg/Th17 imbalance from asthmatic children[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2018, 176(3/4):255-267.
[14] 顾颖, 卢慧宇, 林雯. FeNO在支气管哮喘患者中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(11):2012-2014.
[15] 刘勇, 刘丹, 柴文戍. 桔贝合剂联合氨茶碱对重症哮喘急性发作患者呼吸道纤毛清除功能及IFN-γ/IL-4、Th1/Th2的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5):580-583.
[16] 宋小芳, 贾玲, 兰芙蓉. 急性支气管哮喘患儿血清LTB4、IL-17水平和肺功能的变化及意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(6):1084-1086.
[17] 张宏宇, 张晓刚, 何梅芳, 等. PD -1/PD -L1在自身免疫性肝炎患者外周血T淋巴细胞中的表达及意义[J]. 广东医学, 2016, 37(1):101-103.
[18] 冯雪, 田庆玲, 张双, 等. 特异性免疫疗法在哮喘患儿中的临床效果及对机体免疫水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(13):3020-3023.
[19] ŽIVKOVIĆ Z, IVANA Đ, SNEŽANA Ž. Current issues on sublingual allergen-specific immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis[J]. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo, 2016, 144(5/6):345-350.

(收稿日期:2020-12-02,修回日期:2020-12-22)

引用本文:姜孝奎,李振想,孟鑫,等. 微小RNA-203预测胃癌肝转移及预后的临床价值[J]. 安徽医药,2022,26(10):2009-2012.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.024.**

◇临床医学◇

微小RNA-203预测胃癌肝转移及预后的临床价值

姜孝奎,李振想,孟鑫,李韶山
作者单位:新乡医学院第三附属医院普外科,河南 新乡 453000

摘要: 目的 检测胃癌病人血清中循环微小RNA-203(miR-203)对胃癌肝转移和预后的评估价值。**方法** 收集2015年1月至2017年12月在新乡医学院第三附属医院接受手术治疗的胃癌病人115例,非胃癌病人40例。qRT-PCR检测胃癌病人和非胃癌病人外周血中miR-203的表达水平,并比较胃癌病人不同病理特征组间miR-203的表达水平。logistic单因素和多因素回归分析影响胃癌肝转移的危险因素,Cox单因素和多因素回归分析影响胃癌术后3年死亡的危险因素,受试者工作曲线(ROC)检测外周血中miR-203预测胃癌肝转移和胃癌术后3年死亡的临床价值。**结果** 胃癌病人外周血中miR-203的表达水平为0.482±0.107,低于非胃癌病人外周血中的水平1.529±0.154(t=8.20,P<0.001)。胃癌病人的区域淋巴结(N)分期、远处转移(M)分期、原发肿瘤区、区域淋巴结、远处转移(TNM)分期、肝转移、腹膜转移和术后3年存活情况与miR-203的表达水平有关(P<0.05)。N分期、M分期、TNM分期和miR-203为影响胃癌肝转移的独立危险因素。N分期、M分期、TNM分期、肝转移、腹膜转移和miR-203为影响胃癌术后3年内死亡的独立危险因素。外周血中miR-203预测胃癌肝转移的曲线下面积(95%CI)为0.91(0.86,0.92),特异度为81.4%,灵敏度为80.3%,预测胃癌术后3年内病人死亡的曲线下面积(95%CI)为0.85(0.81,0.89),特异度为72.4%,灵敏度为89.3%,均具有一定临床价值。**结论** 胃癌外周血中miR-203水平的降低对肝转移和术后3年死亡具有一定的临床预测价值。

关键词: 胃肿瘤; 肝转移; 循环微小RNA-203; 预后

Clinical value of microRNA-203 in predicting liver metastasis and prognosis of gastric cancer

JIANG Xiaokui,LI Zhenxiang,MENG Xin,LI Shaoshan
Author Affiliation:Department of General Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453000, *China*

Abstract: Objective To detect the value of circulating microRNA-203 (miR-203) in the serum of patients with gastric cancer in evaluating liver metastasis and prognosis of gastric cancer.**Methods** A total of 115 gastric cancer patients and 40 non-gastric cancer patients who underwent surgery in The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from January 2015 to December 2017 were enrolled in the study. The expression levels of miR-203 in peripheral blood of gastric cancer patients and non-gastric cancer