

• 论 著 •

过敏原屋尘混合项 hx2 特异性 IgE 的检测结果分析*

梁雪清, 韦妮莉, 黄惠敏, 胡海圣, 孙宝清[△]

(广州医科大学附属第一医院变态反应科, 广东广州 510120)

摘要:目的 分析过敏原屋尘混合项(hx2)特异性血清免疫球蛋白 E(sIgE)的阳性分布特征及 hx2 sIgE 与单项过敏原 sIgE 的相关性。方法 收集 2004 年 11 月至 2016 年 11 月就诊于该院并用 Immuno CAP 过敏原检测系统检测过敏原 hx2 的患者 2 134 例,分析其阳性分布特点及 hx2 sIgE 与单项过敏原[屋尘螨(d1)、粉尘螨(d2)、德国小蠊(i6)和屋尘(h1)]sIgE 的相关性。结果 hx2 阳性率为 41.6%,hx2 sIgE 水平与 4 个单项过敏原 sIgE 水平均相关,其中 hx2 和 d1、d2 均高度相关($r=0.969, 0.963, P<0.05$),与 h1 中度相关($r=0.680, P<0.05$),与 i6 弱相关($r=0.206, P=0.003$)。d1、d2 和 h1 sIgE 在 hx2 sIgE 为三级以上时阳性概率均升高。hx2 sIgE 的阳性率随年龄变化,先上升后下降,学龄期达最高峰(79.0%)。在青壮年组和中老年组,男、女性的 hx2 sIgE 水平差异有统计学意义($P=0.003, 0.007$),而性别导致的 hx2 阳性率差异仅在青壮年组有统计学意义($P=0.014$)。结论 过敏原 hx2 与 d1、d2、h1 和 i6 均有不同程度相关,不同年龄和性别的 hx2 阳性分布存在差异,检测 hx2 能有效地筛查常见的吸入过敏原,临床诊断应根据不同患者的情况选择合适的过敏原检测方案。

关键词:屋尘混合项; 过敏原; 特异性免疫球蛋白 E

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.019

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2020)03-0331-05

文献标识码:A

Analysis of the detection results of allergen specific IgE for house dust mixture*

LIANG Xueqing, WEI Nili, HUANG Huimin, HU Haisheng, SUN Baoqing[△]

(Department of Allergy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: **Objective** To analyze the positive distribution characteristics of specific immunoglobulin E (sIgE) to house dust mixture (hx2) and the correlation between hx2 sIgE and single allergen sIgE. **Methods** From November 2004 to November 2016, 2 134 patients who were tested for the allergen hx2 with the Immuno CAP allergen detection system in the hospital were collected. The positive distribution characteristics and the correlation between hx2 sIgE and single allergen [house dust mite (d1), dust mite (d2), blattella germanica (i6) and house dust (h1)] sIgE were analyzed. **Results** The positive rate of hx2 was 41.6%. The concentration of hx2 sIgE was highly correlated with the concentration of four single allergens, among which hx2, d1 and d2 were highly correlated ($r=0.969, 0.963, P<0.05$), moderately correlated with h1 ($r=0.680, P<0.05$), weakly correlated with i6 ($r=0.206, P=0.003$). The positive rates of d1, d2 and h1 sIgE were all increased when hx2 sIgE was above class 3. The positive rate of hx2 sIgE increased first and then decreased with age, and reached the peak in school age group (79.0%). In the young and middle-aged groups, the difference of hx2 sIgE concentration between men and women was statistically significant ($P=0.003, 0.007$), while the difference of hx2 positive rate caused by gender was statistically significant only in the young and middle-aged group ($P=0.014$). **Conclusion** hx2 is related to d1, d2, h1 and i6 in different degrees. There are differences in the positive distribution of hx2 in different ages and genders. The detection of hx2 can effectively screen common inhaled allergens. In clinical diagnosis, the appropriate allergen detection scheme should be selected according to the situation of different patients.

Key words: house dust mixture; allergen; specific immunoglobulin E

* 基金项目:广东省医学科学技术研究项目(A2019224);广东省科技计划项目(2019B030316028);广州医科大学附属第一医院培育项目(ZH201818)。

作者简介:梁雪清,女,技师,主要从事临床免疫检验与诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sunbaoqing@vip.163.com。

本文引用格式:梁雪清, 韦妮莉, 黄惠敏, 等. 过敏原屋尘混合项 hx2 特异性 IgE 的检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 331-334.

过敏性疾病是一种常见的变态反应性疾病,临床表现复杂多样,如过敏性鼻炎、过敏性哮喘、特应性皮炎、荨麻疹等。现在过敏性疾病越来越常见,发病率逐年上升,因此过敏也越来越受到重视,而合理应用血清特异性免疫球蛋白 E(sIgE)检测对过敏性疾病过敏原的诊断具有重要价值,对临床治疗、预防具有重要指导意义^[1]。过敏原特异性诊断分体内法和体外法,皮肤试验属于体内法,sIgE 检测属于体外法。中国过敏原体外诊断起步于上世纪 90 年代,Immuno CAP 过敏原检测系统是最早从国外引进的体外检测系统,目前已在全国广泛应用^[2]。吸入过敏原和食物过敏原是过敏原最主要的两大类,其中吸入过敏原是引起过敏性鼻炎和过敏性哮喘的主要过敏原。变应原摄入途径主要是呼吸道和消化道,吸入性过敏原是具有绝对优势的过敏原^[3]。屋尘混合项(hx2),是多价吸入过敏原,其中筛查的过敏原包括屋尘螨(d1)、粉尘螨(d2)、德国小蠊(i6)和屋尘(h1)4 种。h1 和 h2 为 2 个不同实验室制成的屋尘提取物,本研究探究了 d1、d2、i6 和 h1 4 个过敏原 sIgE 与 hx2 sIgE 的相关性。国内过敏性疾病发病率逐年增高,其中吸入性过敏原对过敏性疾病的影响尤深,本研究主要针对广东地区情况进行分析讨论。本文分析 hx2 的阳性分布特点及与 d1、d2、i6 和 h1 这 4 种常见吸入类单项过敏原 sIgE 的相关性,旨在探讨 hx2 对临床诊断的重要指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2004 年 11 月至 2016 年 11 月本院检测过敏原的患者 2 134 例(hx2 平均水平为 13.11 KU/L)。其中男 1 138 例(53.3%),女 996 例(46.7%),年龄 0~89 岁,平均(33±24)岁。同时检测 hx2/d1 患者 262 例、hx2/d2 患者 193 例、hx2/i6 患者 203 例、hx2/h1 患者 33 例、hx2/总 IgE 患者 2 049 例。患者按照不同的年龄段分组比较分析:婴幼儿组(0~<4 岁)294 例,学龄前组(4~<7 岁)246 例,学龄期组(7~<15 岁)186 例,青壮年组(15~<45 岁)603 例,中老年组(45~89 岁)805 例。

1.2 方法 抽取患者静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,血清过敏原 hx2、d1、d2、i6 和 h1 的检测均采用 Immuno CAP 荧光酶联免疫系统(购自瑞典 Phadia 公司)。sIgE 和总 IgE 的检测结果按水平定量(kU/L)表示。sIgE 按水平定量可分为 0~6 级:0 级(<0.35 kU/L);1 级(0.35~<0.70 kU/L);2 级(0.70~<3.50 kU/L);3 级(3.50~<17.50 kU/L);4 级(17.50~<50.00 kU/L);5 级(50.00~<100.00 kU/L);6 级(≥100.00 kU/L)。总 IgE 水平以大于等于 60kU/L 为阳性,小于 60 kU/L 为阴性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。符合正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分率(%)表示,组间差异用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

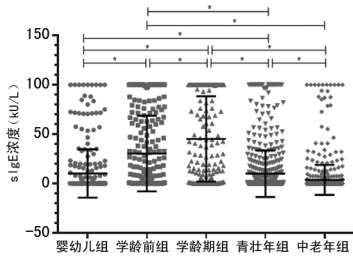
2.1 总体 hx2 阳性率和各年龄组 hx2 阳性率及水平差异 共检测 hx2 特异性 IgE 2 134 项次,阳性率为 41.6%。婴幼儿组阳性率为 30.3%,学龄前组为 63.0%,学龄期组为 79.0%,青壮年组为 47.3%,中老年组为 26.3%。hx2 阳性率随年龄增长有所变化,从婴幼儿时期开始,hx2 阳性率先上升后下降,学龄期时达到高峰。婴幼儿组、学龄前组、学龄期组、青壮年组和中老年组 5 个年龄组 hx2 阳性率整体比较,差异有统计学意义($\chi^2=254.359, P<0.05$)。除了婴幼儿组的 hx2 阳性率和中老年组的比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.678, P=0.195$),婴幼儿组、学龄前组、学龄期组、青壮年组和中老年组的 hx2 阳性率两两比较,差异均有统计学意义。不同年龄组间 hx2 sIgE 的水平差异,有统计学意义($\chi^2=309.22, P<0.05$)。各年龄组间的 hx2 sIgE 水平两两比较,除了婴幼儿组和中老年组之间的 hx2 sIgE 水平差异无统计学意义($P=0.09$),其他组两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 患者资料 and 不同年龄组的 hx2 阳性率及水平							
观察项目	总体标本 (n=2 134)	婴幼儿组 (n=294)	学龄前组 (n=246)	学龄期组 (n=186)	青壮年组 (n=603)	中老年组 (n=805)	P
hx2 阳性率(%)	41.60	30.30	63.00	79.00	47.30	26.30	<0.05
hx2 水平[M(P ₂₅ ~P ₇₅),kU/L]	0.16(0.03~4.62)	0.05(0.02~1.93)	6.42(0.08~64)	29.00(0.71~100)	0.28(0.05~3.62)	0.07(0.03~0.38)	<0.05

2.2 不同性别 hx2 阳性率及水平差异 比较总体样本男女 hx2 阳性率,其中男 1 138 例(占 53.3%)的 hx2 阳性率为 46.05%,女 996 例(占 46.7%)的阳性率为 36.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。在各年龄组分别比较不同性别 hx2 阳性率的差异,发现各年龄组男性阳性率均高于女性,婴幼儿组($\chi^2=$

0.015, $P=0.904$)、学龄前组($\chi^2=2.252, P=0.133$)、学龄期组($\chi^2=0.443, P=0.506$)、中老年组($\chi^2=0.405, P=0.524$),但是仅青壮年组的阳性率差异有统计学意义($\chi^2=6.07, P=0.014$)。总体标本中,男性的 hx2 sIgE 水平显著高于女性,男 0.23(0.04~9.78),女 0.03(0.03~1.54),差异有统计学

意义($P<0.05$)。比较各年龄组不同性别的 hx2 水平分布情况,在婴幼儿组、学龄前组和学龄期组中,男女 hx2 sIgE 水平差异没有统计学意义。青壮年组男性的 hx2 sIgE 水平显著高于女性($P=0.003$)。中老年组男性 hx2sIgE 水平明显低于女性($P=0.007$)。



注: * $P<0.005$ 。

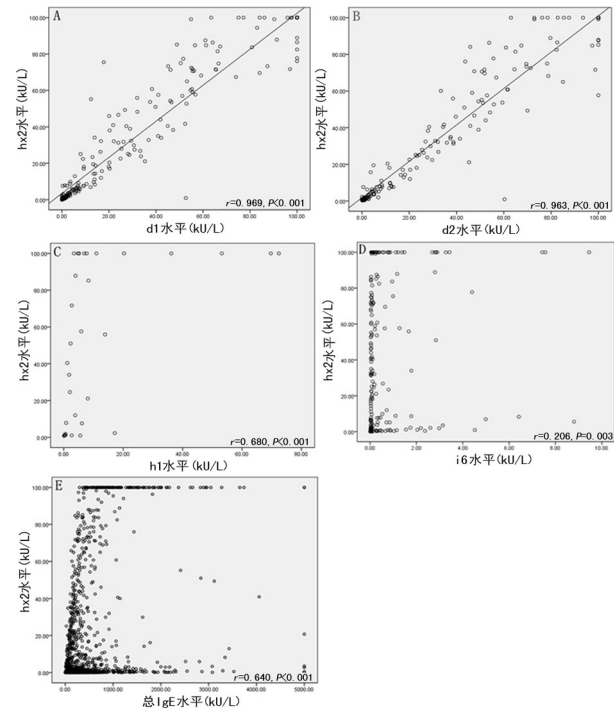
图 1 不同年龄组 hx2 sIgE 的水平分布

2.3 hx2 分别与 d1、d2、i6、h1、tIgE 的相关性分析

表 2 hx2 阳性时对应单项过敏原阳性情况和单项 sIgE 水平

hx2 级别	d1			d2			i6			h1		
	检测 阳性率		水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, kU/L]	检测 阳性率		水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, kU/L]	检测 阳性率		水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, kU/L]	检测 阳性率		水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, kU/L]
	项次	(%)		项次	(%)		项次	(%)		项次	(%)	
1 级	20	55.0	0.45(0.18~0.78)	12	50.0	0.35(0.12~0.65)	13	46.2	0.32(0.03~0.78)	0	0.0	—
2 级	39	82.1	1.41(0.70~2.09)	28	89.3	1.59(0.75~2.75)	23	47.8	0.25(0.04~1.74)	9	55.6	0.52(0.29~4.11)
3 级	40	97.5	6.50(4.35~10.20)	32	100.0	7.77(4.35~12.48)	33	42.4	0.30(0.04~0.98)	3	100.0	3.86(0.83~6.12)
4 级	39	100.0	26.20(19.90~33.30)	35	100.0	32.10(25.40~39.70)	35	14.3	0.07(0.04~0.16)	4	100.0	1.95(1.35~6.60)
5 级	49	100.0	56.20(49.70~77.40)	42	100.0	61.60(51.08~80.35)	45	24.4	0.09(0.05~0.36)	6	100.0	4.93(2.62~9.72)
6 级	55	100.0	100.00(100.00~100.00)	43	100.0	100.00(100.00~100.00)	46	56.5	0.47(0.14~2.71)	11	100.0	11.00(0.14~2.71)

注:—表示此项无数据。



注: A 表示 hx2 sIgE 与 d1 水平的相关性; B 表示 hx2 sIgE 与 d2 水平的相关性; C 表示 hx2 sIgE 与 h1 水平的相关性; D 表示 hx2 sIgE 与 i6 水平的相关性; E 表示 hx2 sIgE 与总 IgE 水平的相关性。

图 2 hx2 sIgE 与 d1、d2、i6、h1、总 IgE 水平的相关性

同时检测 hx2/d1 患者 262 例、hx2/d2 患者 193 例、hx2/i6 患者 203 例、hx2/h1 患者 33 例、hx2/总 IgE 患者 2 049 例。hx2 分别与 4 个单项过敏原 sIgE 水平比较, hx2 sIgE 和这 4 个单项过敏原 sIgE 具有线性关系, hx2 和 d1、d2 均高度相关($r=0.969/0.963$, $P<0.05$), 与 h1 中度相关($r=0.680$, $P<0.05$), 与 i6 弱相关($r=0.206$, $P=0.003$)。hx2 sIgE 和 tIgE 也有线性关系, 两者中度相关($r=0.640$, $P<0.05$)。分析在 hx2 sIgE 结果阳性的情况下, d1、d2、i6 和 h1 4 个单项过敏原的阳性分布情况, d1、d2 和 h1 过敏原的 sIgE 阳性率较高, 特别是当 hx2 sIgE 级别达到 4 级或以上, 这 3 种过敏原的阳性率都达到了 100%。而 i6 过敏原 sIgE 在 hx2 阳性情况下的阳性率则不高。见表 2、图 2。

3 讨 论

过敏原是导致过敏性疾病的要因, 若要了解过敏性疾病, 先要研究过敏原。传统上, 过敏的概念为对良性试剂(例如花粉或食物)的异常反应。sIgE 抗体的存在可以在鉴定相关的变应原和提供治疗指南中发挥重要作用^[4]。在过敏性疾病的流行病学研究中, 过敏原检测是诊断的重要证据。过敏原检测的目的是为了明确过敏原介导的疾病病因, 从而避免接触过敏原, 为特异性免疫治疗提供确切的过敏原种类^[5]。本文统计吸入过敏原 hx2 的阳性率及分析单项过敏原(d1、d2、i6 和 h1)的相关性, 探讨不同年龄组、性别的 hx2 阳性率分布差异。

本文统计分析本院检查吸入过敏原 hx2 的 2 134 例过敏原检测结果, 结果发现 hx2 的阳性率为 41.6%, 阳性率较高, 其原因可能是广东地区气候温暖潮湿, 利于螨虫、蟑螂的孳生。过敏原 hx2 筛查 4 种单项过敏原(d1、d2、i6 和 h1), 本研究没有探究屋尘 h2, 而是研究分析 h1, 而张玲等^[6]分析显示 h1 和 h2 的阳性率差异无统计学意义。本研究大致了解了屋尘过敏原与 hx2 的相关性。d1、d2 分别与 hx2 高度相关, h1 与 hx2 中度相关, i6 与 hx2 弱相关。在 hx2 sIgE 阳性达到 3 级或以上时, d1、d2 和 h1 的 sIgE 呈

现高阳性率,说明通过对屋尘过敏原 hx2 的检测,临床医生可以根据检测结果基本了解患者是否对常见的几种吸入过敏原过敏,并可以根据 hx2 sIgE 的级别选择是否进一步对相关单项过敏原进行检测。这样选择混合过敏原,可以在一定程度上减轻患者经济压力,节约医疗资源。

本文将研究人群按年龄分 5 组进行分析,一方面是为了了解不同年龄组吸入过敏原 hx2 阳性率和 sIgE 水平的差异,另一方面将儿童组细分为 3 组(婴幼儿组、学龄前组和学龄期组),可以了解 hx2 在儿童时期的阳性率发展规律。hx2 阳性率从婴幼儿时期到学龄期呈现逐渐上升的趋势,在学龄期达到高峰,然后逐渐下降。这提示对吸入过敏原的致敏情况可能会随年龄增长有所变化。儿童时期阳性率增长可能由于儿童随年龄增长户外活动增加,从而增加接触吸入性过敏原概率^[7]。性别也是影响 hx2 阳性率的一个因素,在各年龄组中男性阳性率均高于女性。

另外,本文也探究了总 IgE 与 hx2 sIgE 的关系。数据显示, hx2 sIgE 和总 IgE 水平中度相关($r = 0.640, P < 0.05$)。SALO 等^[8]研究发现经过调整大部分 sIgE 和总 IgE 的集群后,总 IgE 的增长会在初期的过敏性预测中发挥作用。提示笔者在检测 hx2 sIgE 的同时,可以结合总 IgE 结果,通过联合检测,提高诊治准确率。

除了因年龄、性别而产生的差异,其他因素如交叉反应、研究人群过敏性疾病患病情况、季节、人群生活的地理区域等也会影响过敏阳性率情况。由于交叉过敏的存在,所以当一种过敏原致敏后,再接触含有相同致敏蛋白质序列的物质也容易发生过敏。ARLIAN 等^[9]通过交叉免疫电泳和交叉放射免疫电泳等体外试验证实多种螨之间存在交叉抗原。也有研究实验表明, d1 和 d2 之间存在较大程度的交叉反应^[10]。d1、d2 和 i6 之间存在交叉反应,本研究未排除因交叉反应产生的阳性结果,是否跟罹患过敏性疾病及居室过敏原水平有关。张春梅等^[11]的研究中表明高度过敏性疾病患者血清螨虫特异性抗体水平与居室内过敏源水平呈正相关。MATSUI 等^[12]研究提示接触蟑螂过敏原与蟑螂致敏风险增加有关。不同季节对过敏原过敏有一定影响,苗青等^[13]研究显示尘螨、h1 两种过敏原阳性检出率存在季节性差异,冬季阳性检出率显著高于其他季节。ZHENG^[14]研究分析了中国九个城市的屋尘标本,量化室内过敏原水平,表明由于地理区域不同导致过敏原水平分布差异,从而影响各区域吸入过敏原阳性率。

本文资料所覆盖时间较长,相对的样本例数并不多,若能增大样本量,能更清晰地分析吸入过敏原混合项 hx2 的阳性分布规律。另外,过敏原检测资料若能扩展到全国范围,结合多中心检测结果分析研究,能更全面地了解 hx2 的在不同地理气候环境的阳性

分布情况和不同人群的致敏情况。

吸入过敏原是引发过敏性疾病的一类重要过敏原,而尘螨在吸入过敏原中占据极高的地位,尘螨呈世界性范围分布,孳生于人类居住环境,因此控制尘螨是防治过敏性疾病的重中之重^[15]。特别在如广东地区的地理区域,温湿气候适宜螨虫等孳生,一定程度上影响人群的致敏情况。临床诊治时可有优先次序选择需要筛查的过敏原进行检测,通过发现过敏原,并避免接触过敏原是治疗过敏性疾病的关键^[16]。

4 结 论

吸入过敏原 hx2 与 d1、d2、h1、i6 有不同程度的相关性,检测 hx2 能有效地筛查常见的吸入过敏原,减轻患者医疗负担,节约医疗资源。

参考文献

- [1] 荣光生,刘思文,仇煜,等. 特异性 IGE 检测在过敏性疾病诊断中的应用[J]. 安徽医学,2009,30(3):268-271.
- [2] 王瑞琦,张宏誉. 20 万项次过敏原特异性 IgE 检测结果[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2012,6(1):18-23.
- [3] 张春梅,邓云峰,赖荷,等. 过敏性疾病患者多种过敏原特异性 IgE 分析[J]. 广东医学,2015,36(7):1037-1039.
- [4] PLATTS-MILLS T A E, SCHUYLER A J, ERWIN E A, et al. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(6):1662-1669.
- [5] 皮蕾,刘海英,刘云峰,等. 广州地区 1136 例过敏患儿常见过敏原分布及尘螨交叉反应分析[J]. 临床儿科杂志, 2011,29(1):51-54.
- [6] 张玲,吴丽华,肖晗,等. 广东地区 11728 例过敏原检测结果分析[J]. 检测医学与临床,2012,9(6):657-660.
- [7] 李波,胡海艳,郭文燕,等. 万州地区 868 例儿童过敏原检测结果及意义分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(8):996-999.
- [8] SALO P M, CALATRONI A, GERGEN P J, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(5):1226-1235.
- [9] ARLIAN L G, MORGAN M S, VYSZENSKI-MOHER D L, et al. Cross-reactivity between storage and dust mites and between mites and shrimp [J]. Exp Appl Acarol, 2009,47(2):159-172.
- [10] SARIDOMICHELAKIS M N, MARSELLA R, LEE K W, et al. Assessment of cross-reactivity among five species of house dust and storage mites [J]. Vet Dermatol, 2008,19(2):67-76.
- [11] 张春梅,陈蕴光,赖荷,等. 螨特异性抗体水平与居室内过敏原浓度的相关性研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2012,23(3):225-227.
- [12] MATSUI E C, WOOD R A, RAND C, et al. Cockroach allergen exposure and sensitization in (下转第 338 页)

可能作为结直肠癌新的免疫治疗靶点。

参考文献

[1] 全诗翠,胡佳,刘畅,等. 免疫靶点 PD-1/PD-L1 的研究现状与应用进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(14): 2283-2286.

[2] 吴晶晶,刘红利. PD-1/PD-L1 信号通路在结直肠癌中的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(1): 121-125.

[3] ZHAO L W, LI C, ZHANG R L, et al. B7-H1 and B7-H4 expression in colorectal carcinoma; correlation with tumor FOXP3(+) regulatory T-cell infiltration[J]. Acta Histochem, 2014, 116(7): 1163-1168.

[4] ENKHBAT T, NISHI M, TAKASU C, et al. Programmed cell death ligand 1 expression is an independent prognostic factor in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(6): 3367-3373.

[5] 朱明,孙静,王辉,等. 负性共刺激分子 B7-H1 和 B7-H4 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(5): 528-532.

[6] 李晓凤,巴彩霞,袁海清,等. B7-H1 和 Bcl-2 在人结直肠癌中表达及其临床意义[J]. 肿瘤, 2012, 32(7): 555-558.

[7] 雷星,陈硕,单涛,等. 结肠癌中 PD-L1 的表达及其与临床病理和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2018(16): 2548-2552.

[8] 汤国军,胡丛岗,童毅,等. 程序性死亡配体 1 在结直肠癌中的表达及作用[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(6): 792-795.

[9] 熊振芳,熊秋迎,万红萍,等. PD-L1 调节结直肠癌细胞生物学行为的作用研究[J]. 江西医药, 2018, 53(9): 931-934.

[10] NI X, SUN X, WANG D, et al. The clinicopathological and prognostic value of programmed death-ligand 1 in colorectal cancer; a meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(5): 674-686.

[11] TAO L H, ZHOU X R, LI F C, et al. A polymorphism in the promoter region of PD-L1 serves as a binding-site for

SP1 and is associated with PD-L1 overexpression and increased occurrence of gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(3): 309-318.

[12] TSUKAMOTO H, FUJIEDA K, MIYASHITA A, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2018, 78(17): 5011-5022.

[13] SHAABANI S, HUIZINGA H P S, BUTERA R, et al. A patent review on PD-1/PD-L1 antagonists: small molecules, peptides, and macrocycles (2015-2018)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2018, 28(9): 665-678.

[14] LE B S, CHAMPIAT S, ROUTIER E, et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(3): 468-470.

[15] SU Q, ZHANG X, SHEN X, et al. Risk of immune-related colitis with PD-1/PD-L1 inhibitors vs chemotherapy in solid tumors: systems assessment[J]. J Cancer, 2018, 9(9): 1614-1622.

[16] 阿茹娜. 胰腺癌和结直肠癌的免疫治疗及其生物标志物的反应[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(7): 798.

[17] WANG W, LIAO P, HE Y. A gene polymorphism in PD-L1 promoter region is not associated with PD-L1 expression and patients' survival in gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(10): 1379-1381.

[18] 李政,周天义,贺小会,等. 脂联素基因 rs2241766 位点多态性与结直肠癌风险相关性的 meta 分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(5): 592-601.

[19] KOCARNIK J D, HUTTER C M, SLATTERY M L, et al. Characterization of 9p24 risk locus and colorectal adenoma and cancer: gene-environment interaction and meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(12): 3131-3139.

(收稿日期:2019-06-12 修回日期:2019-10-19)

(上接第 334 页)

suburban middle-class children with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112: 87-92.

[13] 苗青,刘永革,王燕,等. 3160 例住院儿童敏筛过敏原检测结果分析及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1632-1637.

[14] ZHANG Y W, LAI X X, ZHAO D Y, et al. Indoor allergen levels and household distributions in nine cities across

china[J]. Biomed Environ Sci, 2015, 28(10): 709-717.

[15] 武其文,蔡鹏程,陈治中,等. 武汉地区支气管哮喘患儿过敏原特异性 IgE 分析[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(2): 65-67.

[16] 闭雄杰,覃正学,玉兰清,等. 118 例过敏性疾病过敏原检测分析[J]. 检测医学, 2011, 26(8): 555-557.

(收稿日期:2019-07-21 修回日期:2019-10-28)