

• 论 著 •

MDA5 在非小细胞肺癌中的表达及其预测间质性肺疾病发生风险的研究*

陶 韬¹, 鲍晓利¹, 李 月², 唐 楠^{1△}

重庆大学附属涪陵医院: 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 病理科, 重庆 408000

摘要:目的 探讨黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其预测在治疗过程中发生间质性肺疾病的风险。方法 收集该院 2020 年 1 月至 2023 年 6 月手术切除的 NSCLC 组织 49 例和经肺穿刺活检或纤支镜活检 NSCLC 组织 99 例,同时取正常组织(距病变组织 5 cm 以上)148 例作为对照。应用免疫组织化学法分别检测 MDA5 的表达情况,分析 MDA5 表达情况与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。对 95 例后期进行综合治疗的 NSCLC 患者进行随访,分析其发生间质性肺疾病的风险因素。结果 148 例 NSCLC 组织的 MDA5 阳性表达率为 66.22%,而在正常肺组织中仅在Ⅱ型肺泡细胞及巨噬细胞可见较弱非特异性着色;腺癌患者的 MDA5 阳性表达率明显高于鳞癌患者(73.63% vs. 54.39%, $P < 0.05$);吸烟患者的 MDA5 阳性表达率明显高于非吸烟患者(73.12% vs. 54.55%, $P < 0.05$);吸烟患者间质性肺疾病发生率明显高于非吸烟患者(27.94% vs. 7.41%, $P < 0.05$);Ⅲ~Ⅳ期患者间质性肺疾病发生率亦明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,MDA5 预测 NSCLC 治疗过程中发生间质性肺病的曲线下面积为 0.6,灵敏度为 77.3%,特异度为 57.5%。结论 MDA5 在 NSCLC 发生中起着重要的作用,对预测肺癌患者治疗过程中可能出现间质性肺疾病有一定作用,同时吸烟和分期较晚是发生间质性肺疾病的高风险因素。

关键词:非小细胞肺癌; 黑色素瘤分化相关基因 5; 治疗; 间质性肺疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.015

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2024)23-2894-05

文献标志码:A

Expression of MDA5 in non-small cell lung cancer and prediction of the risk of developing interstitial lung disease*

TAO Tao¹, BAO Xiaoli¹, LI Yue², TANG Nan^{1△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Pathology, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its value in predicting the development of interstitial lung disease during treatment. **Methods** A total of 49 cases of surgically resected NSCLC tissues and 99 cases of NSCLC tissues by lung needle biopsy or fiberoptic bronchoscopy from January 2020 to June 2023 in the hospital were collected, and 148 cases of normal tissues (more than 5 cm from the lesion tissue) were taken as controls. The expression of MDA5 was detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of MDA5 and the clinicopathological characteristics of NSCLC patients was analyzed. A total of 95 NSCLC patients who received comprehensive treatment were followed up, and the risk factors of interstitial lung disease were analyzed. **Results** The positive expression rate of MDA5 in 148 NSCLC tissues was 66.22%, but in normal lung tissues, only type II alveolar cells and macrophages showed weak non-specific staining. The positive expression rate of MDA5 in patients with adenocarcinoma was significantly higher than that in patients with squamous cell carcinoma (73.63% vs. 54.39%, $P < 0.05$). The positive expression rate of MDA5 in smoking patients was significantly higher than that in non-smoking patients (73.12% vs. 54.55%, $P < 0.05$). The incidence rate of interstitial lung disease in smoking patients was significantly higher than that in non-smoking patients (27.94% vs. 7.41%, $P < 0.05$). The incidence rate of interstitial lung disease in patients with stage III-IV was also significantly higher than that in patients with stage I-II ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of MDA5 in predicting interstitial lung dis-

* 基金项目:重庆市公共卫生重点专科慢性呼吸系统疾病防治建设项目(渝卫办发[2023]81号);重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目(2022KWLH010)。

作者简介:陶韬,女,主治医师,主要从事肺癌分子生物学方向的研究。△ 通信作者,E-mail:tangzhixuan@163.com。

ease during treatment of NSCLC was 0.6, the sensitivity was 77.3% and the specificity was 57.5%. **Conclusion** MDA5 plays an important role in the development of NSCLC, and may play a certain role in predicting the possible occurrence of interstitial lung disease in lung cancer patients during treatment. Smoking and advanced stage are high risk factors for the development of interstitial lung disease.

Key words: non-small cell lung cancer; melanoma differentiation associated gene 5; treatment; interstitial lung disease

肺癌是当前发病率和死亡率很高的恶性肿瘤之一,它的治疗手段主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗、中医中药治疗等^[1]。然而,在治疗的过程中,难免会出现各种治疗相关的不良反应。其中,药物相关间质性肺疾病(DI-ILD)是化疗、靶向治疗及免疫治疗的不良反应之一^[1-4]。抗黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)抗体为肌炎特异性抗体的一种,其在皮炎(DM)患者中表达增高,与间质性肺疾病(ILD)尤其是急进性 ILD(RP-ILD)高度相关^[5]。在肿瘤方面,MDA5 亦与多种肿瘤相关^[6-9]。但是,目前国内外鲜见 MDA5 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的研究报道。对此,本课题检测了 MDA5 在 NSCLC 组织中的表达,并探讨了其能否成为 NSCLC 治疗过程中预测发生 ILD 的风险因子。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2020 年 1 月至 2023 年 6 月手术切除的 NSCLC 组织 49 例和经肺穿刺活检或纤支镜活检 NSCLC 组织 99 例,同时取正常组织(距病变组织 5 cm 以上)148 例作为对照。本研究已获本院学术委员会和伦理委员会批准(批件号:2023CDFSLYEC-037),同时取得患者知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)有明确病理学依据诊断为 NSCLC。排除标准:(1)患有严重的呼吸系统、肝脏、肾脏和心脏疾病;(2)妊娠期及哺乳期女性;(3)治疗前已存在 ILD。NSCLC 组织标本中,男 95 例,女 53 例;年龄 40~90 岁,平均 65.04 岁;病理类型:57 例鳞癌,91 例腺癌;TNM 分期^[10]: I~II 期 47 例,III~IV 期 101 例;淋巴结转移 96 例。所有标本均由 10%的甲醛水溶液常规固定,石蜡包埋,4 μm 切片,用于免疫组织化学法染色。

治疗相关 ILD 定义:确诊肺癌后经化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗后出现肺部影像学间质性改变,需经 2 名临床医生和 2 名影像医生共同明确诊断。

1.2 免疫组织化学

1.2.1 主要试剂 兔抗人多克隆抗体 MDA5 购自 Invitrogen 公司,DAB 显色液购自 Dako 公司,抗体稀释液、免疫染色封闭液购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2.2 主要步骤 采用免疫组织化学 Elivision 法,切片常规脱蜡水化,0.01 mol/L 枸橼酸热修复,自然冷却至室温后放入 3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶

活性 15 min,PBS 浸洗 3 min $\times 2$ 次,山羊血清封闭,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 10 min,甩去封闭液,PBS 浸洗 3 min $\times 2$ 次,滴加一抗(一抗 MDA5 工作液浓度为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$),置 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 1 h,PBS 浸洗 3 min $\times 3$ 次,滴加二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 15 min,PBS 浸洗 3 min $\times 3$ 次,DAB 显色,苏木精复染,反蓝,盐酸乙醇分化,脱水,封片。以 0.01 mol/L PBS 代替一抗为阴性对照。

1.2.3 结果判定 MDA5 判断标准:随机选 5 个不重复的高倍镜视野(400 $\times$),计数 200 个以上细胞,根据阳性细胞率和染色强度进行判断。染色强度积分:不染色记 0 分,轻度染色(淡黄色)记 1 分,中度染色(黄色)记 2 分,强染色(棕黄色或黄褐色)记 3 分。阳性细胞率 0% 记 0 分, $> 0\% \sim 25\%$ 记 1 分,在 $> 25\% \sim 75\%$ 记 2 分, $> 75\%$ 记 3 分。两项积分相加,积分 ≥ 3 分为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MDA5 在预测 NSCLC 治疗过程中发生 ILD 的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

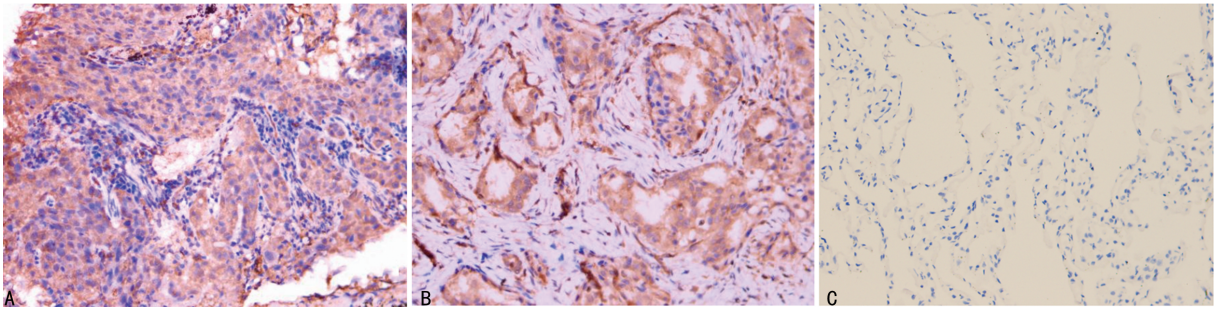
2 结果

2.1 MDA5 在 NSCLC 组织中的表达 MDA5 阳性表达于癌细胞细胞质,呈弥漫性棕色颗粒,也表达于细胞膜,呈中-强度表达,而在正常肺组织中仅在 II 型肺泡细胞及巨噬细胞可见较弱非特异性着色。148 例 NSCLC 组织中 MDA5 阳性表达 98 例,阳性表达率为 66.22%,见图 1。

2.2 NSCLC 患者 MDA5 表达与临床病理特征的关系 不同年龄、性别、TNM 分期、淋巴结转移情况 NSCLC 患者间 MDA5 阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);腺癌患者的 MDA5 阳性表达率明显高于鳞癌患者(73.63% vs. 54.39%, $P < 0.05$);吸烟患者的 MDA5 阳性表达率明显高于非吸烟患者(73.12% vs. 54.55%, $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NSCLC 患者发生 ILD 与临床病理特征的关系 148 例 NSCLC 患者中有 95 例后期进行综合治疗,21 例发生 ILD,其中放射性肺炎 14 例,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)相关 2 例,免疫相关 5 例;不同年龄、性别、组织学类型、淋巴结转移情况 NSCLC 患者 ILD 发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);吸烟患者 ILD 发生率明显高于非吸烟患者(27.94% vs.

7.41%, $P<0.05$);Ⅲ~Ⅳ期患者 ILD 发生率明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.05$)。见表 2。



注:A 为 MDA5 在鳞癌中的表达(200×);B 为 MDA5 在腺癌中的表达(400×);C 为 MDA5 在正常肺组织中的表达(400×)。

图 1 MDA5 在肺癌中的表达

表 1 NSCLC 患者 MDA5 表达与临床病理特征的关系(<i>n</i>)					
临床病理特征	<i>n</i>	阳性	阴性	χ^2	<i>P</i>
性别					
男	95	63	32	0.001	0.973
女	53	35	18		
年龄(岁)					
<60	52	37	15	0.874	0.350
≥60	96	61	35		
吸烟					
是	93	68	25	5.329	0.021
否	55	30	25		
组织学类型					
腺癌	91	67	24	5.800	0.016
鳞癌	57	31	26		
TNM 分期					
Ⅰ~Ⅱ期	47	33	14	0.492	0.483
Ⅲ~Ⅳ期	101	65	36		
淋巴结转移					
N0	52	37	15	5.970	0.051
N1~2	63	45	18		
N3	33	16	17		

表 2 ILD 与 NSCLC 临床病理特征之间的关系(<i>n</i>)					
临床病理特征	<i>n</i>	未发生 ILD	发生 ILD	χ^2	<i>P</i>
性别					
男	73	54	19	2.816	0.093
女	22	20	2		
年龄(岁)					
<60	33	25	8	0.134	0.900
≥60	62	49	13		
吸烟					
是	68	49	19	4.732	0.030
否	27	25	2		

续表 2 ILD 与 NSCLC 临床病理特征之间的关系(<i>n</i>)					
临床病理特征	<i>n</i>	未发生 ILD	发生 ILD	χ^2	<i>P</i>
组织学类型					
腺癌	52	42	10	0.551	0.458
鳞癌	43	32	11		
TNM 分期					
Ⅰ~Ⅱ期	17	17	0	5.875	0.015
Ⅲ~Ⅳ期	78	57	21		
淋巴结转移					
N0	26	23	3	5.105	0.078
N1~2	45	36	9		
N3	24	15	9		

2.4 MDA5 在 NSCLC 治疗过程中发生 ILD 的价值 95 例后期进行治疗的患者中 MDA5 阳性表达 62 例,ILD 发生率为 24.19%(15/62),稍高于 MDA5 阴性组的 18.18%(6/33)。ROC 曲线结果显示,MDA5 预测 NSCLC 治疗过程中发生 ILD 的曲线下面积为 0.6,灵敏度为 77.3%,特异度为 57.5%。见图 2。

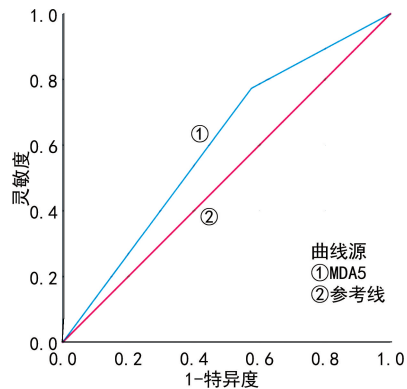


图 2 MDA5 预测 NSCLC 治疗过程中发生 ILD 的 ROC 曲线

3 讨 论

众所周知,吸烟是肺癌和特发性肺纤维化(IPF)的共同风险因素^[11]。ILD 特别是 IPF 常伴发于肺癌,其发生率为 7%~20%^[11-12]。然而,在肺癌的治疗过程中,难免会出现各种治疗相关的不良反应,这不仅

会增加患者的经济负担,还会增加其死亡风险。其中,DI-ILD 是肺癌化疗、靶向治疗及免疫治疗的不良反应之一^[1-4]。一项日本回顾性队列研究显示,在接受吉西他滨化疗的患者中,有高达 20% 的患者因发生 DI-ILD 而需住院治疗^[4]。表皮生长因子受体(EGFR)-TKI 抑制剂在 NSCLC 中导致 DI-ILD 的发生率为 0.7%~6.5%,5 级事件发生率为 0.1%~1.8%^[13]。厄洛替尼导致 DI-ILD 的病死率高达 35.54%^[3]。HENNING 等^[13]报道,免疫检查点抑制剂(ICI)导致 DI-ILD 的发生率为 1.3%~18.6%,5 级事件发生率为 0.3%~3.9%。本研究 ILD 的发生率高于既往研究,可能与本研究纳入的患者有放疗患者,且有联合治疗有关。故如何预测并早期发现肺癌治疗相关 ILD 已成为目前肺癌治疗过程中不可忽视的一个问题。

目前,DI-ILD 的发病机制尚不完全清楚。有学者认为其与细胞毒性肺损伤和免疫介导的肺损伤相关^[14]。细胞毒性肺损伤的发病机制可能包括直接损伤肺上皮细胞和毛细血管内皮细胞,随后释放细胞因子和募集炎症细胞,导致毛细血管渗漏;免疫介导的肺损伤可能由 T 细胞介导^[14]。在接受 ICI 治疗的患者中,这些机制可能因免疫治疗而引发自身免疫过程放大^[15]。EGFR-TKI 抑制剂可阻断 EGFR 磷酸化,从而阻止受损上皮的再生和增殖^[16]。尽管 DI-ILD 发生机制不明,但既往肺部疾病史、肺功能下降、一般状况差、吸烟、年龄大于 60 岁和男性均是发生 DI-ILD 的高危因素^[13]。然而,HORIUCHI 等^[17]在一项回顾性研究中并没有发现肺间质异常与 DI-ILD 之间的联系,他们发现吸烟史可能是 ICI 相关性肺炎的独立危险因素。目前学者对肺癌治疗所致 ILD 的危险因素的分析大多是在患者的临床特征方面,并未找到特异性较好的生物标志物。有研究发现,中性粒细胞百分比、中性粒细胞/淋巴细胞百分比、血小板/淋巴细胞百分比和血清球蛋白水平增高,或淋巴细胞百分比、淋巴细胞计数绝对值降低的患者在肺癌治疗时更容易发生 ILD。结节影、中性粒细胞/淋巴细胞百分比是肺癌治疗所致 ILD 的独立危险因素^[18]。本研究结果显示,吸烟患者 ILD 的发生率明显高于非吸烟患者,Ⅲ~Ⅳ期患者 ILD 的发生率明显高于 I~II 期患者,提示吸烟和分期较晚是 NSCLC 发生 ILD 的危险因素。

抗 MDA5 抗体为肌炎特异性抗体的一种,其在 DM 患者中表达增高,与 ILD 尤其是 RP-ILD 高度相关^[5]。肺癌与 ILD 关系密切,目前有研究发现,抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者疾病过程中可能并发肺癌及快速进展型间质性肺炎^[19]。相关研究发现,肿瘤可诱发抗 MDA5 抗体呈阳性,并被高度表达,诱发肿瘤相关性 DM,并通过触发模式识别受体途径而诱发干扰素(IFN)-1 信号通路激活,使 T 细胞和抗原递呈细

胞过度活化,使免疫系统长期暴露于 IFN-1,最终破坏耐受性并导致 RP-ILD。MDA5 通过免疫识别作用增强细胞反应对肿瘤细胞的直接杀伤作用,而死亡的肿瘤细胞会持续诱导抗 MDA5 抗体的产生,并引发抗 MDA5 抗体相关性免疫损伤,而肺部作为肺癌治疗后相关损伤的直接靶器官,更容易出现 RP-ILD^[6-9,20]。本研究结果显示,MDA5 在 NSCLC 组织癌细胞的阳性表达率高于癌旁正常组织,与其他癌细胞一样可能与多种机制刺激 MDA5 的表达,MDA5 表达上调将增强抗肿瘤免疫和/或癌细胞凋亡。本研究结果显示,腺癌患者 MDA5 阳性表达率明显高于鳞癌患者,吸烟患者 MDA5 阳性表达率明显高于非吸烟患者,提示 MDA5 与腺癌和吸烟存在一定关系。95 例后期进行治疗的患者中 MDA5 阳性表达 62 例,ILD 发生率为 24.19%,稍高于 MDA5 阴性组的 18.18%,进一步的 ROC 曲线分析显示,MDA5 预测 NSCLC 治疗过程中发生 ILD 的灵敏度为 77.3%,特异度为 57.5%,AUC 为 0.6,可能与本研究为单中心、标本量较小有一定关系。综上所述,MDA5 可能成为后期在肺癌治疗过程中发现 ILD 的一个预测因子,这也需要更进一步的深入研究来验证这一观点。

本研究亦存在一定的局限性。首先,本研究因是回顾性研究,未收集新鲜标本从 mRNA 水平进行验证;其次,本研究对于发生 ILD 的 NSCLC 患者未在治疗过程中进行实时动态监测;另外,本研究为单中心研究,样本量相对较少,且未对每种治疗情况进行分层分析。综上所述,MDA5 在 NSCLC 发生中起着重要的作用,在预测肺癌患者治疗过程中发生 ILD 时有一定作用,其具体机制还需进一步的研究,在以后研究中还需要扩大样本量并在各种治疗方式上进行研究,进一步探索 MDA5 与 NSCLC 及 ILD 的联系。

参考文献

- [1] ABU R F, SINGHI E K, SRIDHAR A, et al. Lung cancer treatment advances in 2022[J]. Cancer Invest, 2023, 41 (1):12-24.
- [2] ALTAN M, SOTO F, ZHONG L L, et al. Incidence and risk factors for pneumonitis associated with checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a single center experience[J]. Oncologist, 2023, 28 (11): e1065-e1074.
- [3] MA Z, PEI J, ZHANG Y, et al. Interstitial pneumonitis associated with EGFR/ALK tyrosine kinase inhibitors used in non-small cell lung cancer: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(3): 237-242.
- [4] HAMADA T, YASUNAGA H, NAKAI Y, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: a Japanese retrospective cohort study[J]. Respirology, 2016, 21: 338-343.
- [5] XU L, YOU H, WANG L, et al. Identification of three

different phenotypes in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis patients; implications for prediction of rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(4):609-619.

[6] DUEWELL P, BELLER E, KIRCHLEITNER SV, et al. Targeted activation of melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) for immunotherapy of pancreatic carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(10):e1029698.

[7] KAWAGUCHI S, SAKURABA H, HAGA T, et al. Melanoma differentiation-associated gene 5 positively modulates TNF- α -induced CXCL10 expression in cultured HuH-7 and HLE cells[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6):2095-2104.

[8] MATSUMIYA T, HAYAKARI R, NARITA N, et al. Role of type I- and type II-interferon in expression of melanoma differentiation-associated gene-5 in HSC-3 oral squamous carcinoma cells[J]. *Biomed Res*, 2014, 35(1):9-16.

[9] HAYAMI T, TERAMURA K, TANAKA T, et al. Anti-MDA5 antibody-positive bullous dermatomyositis with thyroid carcinoma[J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28(3):418-419.

[10] 叶波, 赵珩. 第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6):337-342.

[11] BALLESTER B, MILARA J, CORTIJO J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer; mechanisms and molecular targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):593.

[12] LEE H Y, LEE J, LEE C H, et al. Risk of cancer incidence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study[J]. *Respirology*, 2021, 26(2):180-187.

[13] HENNING J W, BREZDEN-MASLEY C, GELMON K, et al. Managing the risk of lung toxicity with trastuzumab deruxtecan (T-DXd): a Canadian perspective[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(9):8019-8038.

[14] MATSUNO O. Drug-induced interstitial lung disease: Mechanisms and best diagnostic approaches[J]. *Respir. Res*, 2012, 13(1):39.

[15] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700050.

[16] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):792.

[17] HORIUCHI K, IKEMURA S, SATO T, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities and immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in solid tumors: a retrospective analysis. *oncologist*[J]. 2024, 29(1):e108-e117.

[18] 孙宪艳. 肺癌治疗所致间质性肺疾病的相关危险因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[19] FUJITA Y, HIRANO S, YONESHIM Y, et al. A case of acute exacerbation of interstitial pneumonia complicated with dermatomyositis during treatment for lung cancer, and literature review[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2011, 49(2):108-115.

[20] JIN R, CAO X, LU M, et al. The intersection molecule MDA5 in cancer and COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:963051.

(收稿日期: 2024-02-15 修回日期: 2024-07-18)

(上接第 2893 页)

[11] HIDAYATI H B, IMANIA H, OCTAVIANA D S, et al. Vestibular rehabilitation therapy and corticosteroids for vestibular neuritis; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(9):1221.

[12] 赵东, 姜子刚. 评估前庭神经炎患者前庭上下神经损伤的检测方法对比研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(10):829-831.

[13] 沈友进, 戚晓昆. 前庭性偏头痛的诊断及鉴别诊断研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(20):91-93.

[14] 马艳敏, 张道培, 张怀亮. 前庭性偏头痛与良性阵发性位置性眩晕的鉴别和共病机制[J]. *中华耳科学杂志*, 2023, 21(3):410-414.

[15] PSILLAS G, PETROU I, PRINTZA A, et al. Video head impulse test (vHIT): value of gain and refixation saccades in unilateral vestibular neuritis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12):3467.

[16] NOWACZEWSKA M, STRABURZYŃSKI M, MEDER G, et al. Changes in cerebral blood flow after erenumab treatment in good and non-responders-a pilot study of migraine patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11):2523.

[17] 尹兴苗, 郑柳英, 杨家红, 等. 血清 TRPV1 和 CGRP 水平联合 ABCD2 评分对孤立性眩晕患者并发脑梗死的临床价值[J]. *卒中与神经疾病*, 2023, 30(5):506-509.

[18] 包泽岩, 胡琼力, 庄思典, 等. 偏头痛病人血清内皮素-1、降钙素基因相关肽、神经降压素水平变化及其与继发缺血性脑卒中的关系[J]. *安徽医药*, 2023, 27(9):1809-1814.

[19] PIECZARKA C, ANDRADE F A, CATARINO S J, et al. Ficolin-1 and ficolin-3 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(7):400-407.

[20] DE BLASIO D, FUMAGALLI S, ORSINI F, et al. Human brain trauma severity is associated with lectin complement pathway activation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5):794-807.

[21] 崔晓鸽. 血清 Hcy、Ficolin-3 水平与老年血管性眩晕的相关性[J]. *黑龙江医药科学*, 2023, 46(4):182-183.

(收稿日期: 2024-03-10 修回日期: 2024-07-28)