

• 短篇论著 •

布鲁氏菌病患者 sPD-1 与 CD4⁺CD45RA⁺T 和 CD4⁺CD45RO⁺T 细胞的相关性分析*

古丽沙提·海米提¹, 黄睿², 王玲玲², 王倩², 卢佩佩², 潘君瑶³,
柳叶子², 范慧⁴, 早克然·阿力肯⁴, 李智伟^{2△}

1. 新疆维吾尔自治区人民医院白鸟湖医院/西安交通大学第二附属医院新疆医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 3. 克拉玛依市中心医院检验科, 新疆克拉玛依 834000; 4. 沙湾市人民医院检验科, 新疆沙湾 832100

摘要:目的 探讨布鲁氏菌病(简称布病)患者血清中可溶性程序性死亡蛋白 1(sPD-1)水平与初始 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD45RA⁺T)、记忆 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD45RO⁺T)、CD4⁺CD45RA⁺T/CD4⁺CD45RO⁺T 的相关性。方法 选取 2022 年 12 月至 2025 年 5 月新疆维吾尔自治区人民医院(下称该院)收治的 92 例布病患者为病例组,根据感染情况将布病患者分为急性期组 43 例,慢性期组 49 例。另选取同期在该院接受健康体检的 40 例体检健康者为对照组。采用流式细胞术检测外周血中 CD4⁺CD45RA⁺T 和 CD4⁺CD45RO⁺T 细胞的比例,并使用流式液相多重蛋白定量技术(CBA)检测 sPD-1 水平。采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对急、慢性期布病的诊断价值。结果 与健康对照组比较,急性期组 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞比例降低($P < 0.05$),CD4⁺CD45RO⁺T 细胞比例、CD4⁺CD45RO⁺T/CD4⁺CD45RA⁺T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$);与健康对照组比较,慢性期组 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞比例降低,CD4⁺CD45RO⁺T 细胞比例、CD4⁺CD45RO⁺T/CD4⁺CD45RA⁺T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$);与急性组比较,慢性期组 CD4⁺CD45RA⁺T 比例降低,CD4⁺CD45RO⁺T 细胞比例、CD4⁺CD45RO⁺T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$)。相关性分析显示,sPD-1 水平与 CD4⁺CD45RA⁺T 呈负相关($\rho = -0.638, P < 0.01$),与 CD4⁺CD45RO⁺T、CD4⁺CD45RO⁺T/CD4⁺CD45RA⁺T 呈正相关($\rho = 0.533, 0.722$, 均 $P < 0.01$)。患者 SAT 滴度与 CD4⁺CD45RA⁺T 呈负相关($\rho = -0.235, P = 0.02$),与 CD4⁺CD45RO⁺T、CD4⁺CD45RO⁺T/CD4⁺CD45RA⁺T 呈正相关($\rho = 0.265, 0.370$, 均 $P < 0.01$)。ROC 曲线结果表明,CD4⁺CD45RA⁺T、CD4⁺CD45RO⁺T、CD4⁺CD45RO⁺T/CD4⁺CD45RA⁺T、sPD-1 单独及四者联合诊断急、慢性期布病的曲线下面积分别为 0.639、0.732、0.767、0.692、0.793。结论 sPD-1 可能通过抑制 CD4⁺CD45RA⁺T 活化并促进 CD4⁺CD45RO⁺T 转化,导致 T 细胞亚群失衡,从而影响布病的发生和发展。

关键词:布鲁氏菌病; 可溶性程序性死亡蛋白 1; 初始 CD4⁺T 细胞; 记忆 CD4⁺T 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.021

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2026)04-0500-05

文献标志码:A

布鲁氏菌病(简称布病),在国际上亦被称为马耳他热,是全球范围内由布鲁氏菌引起的人畜共患传染病^[1]。布病全球年发病病例数超过 50 万例^[2],在中国,布病发病率也呈上升趋势,尤其是在内蒙古、新疆、青海等畜牧业发达地区,发病率逐年升高^[3]。新疆地区布病流行形势严峻,呈现持续扩散态势,疫情分布呈现“北高南扩”特征,发病具有明显季节性和职业聚集性。高峰期集中于 5~7 月(牲畜接羔及屠宰旺季),感染者以牧民、兽医、屠宰及乳制品加工人员为主^[4]。该病以发热、多汗、关节痛、肝脾肿大为典型症状^[5],易转为慢性感染并累及多器官系统,导致劳动力丧失,给当地居民的生活和经济带来沉重负担。尽管抗菌药物治疗可缓解其症状,但布病的免疫病理

机制尚未完全阐明。

CD4⁺T 淋巴细胞在抗布鲁氏菌免疫中发挥核心作用。CD45RA 和 CD45RO 作为 T 细胞分化标志物,分别标识初始 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD45RA⁺T)和记忆 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD45RO⁺T)^[6]。初始 T 细胞在抗原刺激下活化、增殖,分化为不同功能的效应 T 细胞,参与免疫应答的启动;记忆 T 细胞则能够在再次接触相同抗原时迅速活化,产生更强的免疫反应,对病原体的再次入侵起到快速防御作用^[7]。研究表明,布鲁氏菌感染可诱导 T 细胞耗竭^[8],但不同分化阶段 CD4⁺T 细胞在急慢性病程中的变化规律及其调控机制尚未明确。

近年来,随着对免疫调节机制的深入研究,免疫

* 基金项目:新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划项目(2022TSYCCX0102);新疆维吾尔自治区科技支疆计划项目(2022E02118);新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目(2022D01E30);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2023D01C83;2023D01C84;2024D01C86);新疆维吾尔自治区人民医院内项目(20240203);克拉玛依市中心医院内项目(20240103)。

△ 通信作者, E-mail:13899994455@163.com。

检查点分子在感染性疾病中的作用逐渐受到关注。程序性死亡蛋白 1(PD-1)作为一种免疫抑制受体,主要表达于活化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的表面^[9],通过与特异性配体程序性死亡蛋白配体 1(PD-L1)和程序性死亡蛋白配体 2(PD-L2)发生相互作用,能够有效调控 T 淋巴细胞的生物学功能^[10]。sPD-1 作为 PD-1 的可溶性形式^[11],在多种感染性疾病和肿瘤中发挥着重要的免疫调节作用^[12]。有研究提示,sPD-1 在慢性病毒感染及自身免疫性疾病中具有双重作用:一方面可能抑制 T 细胞功能,促进免疫逃逸;另一方面或通过阻断膜型 PD-1 信号恢复 T 细胞活性^[13]。在布鲁氏菌慢性感染过程中,机体的免疫平衡被打破,sPD-1 水平可能发生改变,进而影响 T 细胞的功能和活性,导致免疫逃逸和疾病的慢性化。然而,sPD-1 在布病中与 CD4⁺ T 细胞亚群分化的关系仍未见报道。

基于上述背景,本研究系统分析不同病程阶段患者血清 sPD-1 水平、CD4⁺ CD45RA⁺ T 及 CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例的变化趋势,探讨 sPD-1 与 CD4⁺ T 细胞亚群间的相关性。研究结果有望为解析布病的免疫发病机制提供新视角,并为开发基于免疫检查点调控的治疗策略奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 12 月至 2025 年 5 月新疆维吾尔自治区人民医院(下称本院)收治的 92 例布病患者为病例组,其中男 58 例、女 34 例,平均年龄(41.9±4.3)岁。根据感染情况将布病患者分为急性期组 43 例,慢性期组 49 例。急性期组中男 27 例、女 16 例,平均年龄(41.8±4.5)岁。慢性期组中男 31 例、女 18 例,平均年龄(41.9±4.1)岁。另选取同期在本院接受健康体检的 40 例体检健康者为对照组,其中男 28 例、女 12 例,平均年龄(41.8±6.2)岁。纳入标准:(1)依据《布鲁氏菌病诊断》(WS 269-2019)确诊为布鲁氏菌感染病例^[14],病程短于 3 个月判定为急性期,超过 6 个月归为慢性期;(2)健康对照组选自同期体检中心健康人群;(3)受试者年龄在 18~70 周岁;(4)具有完整的临床诊疗记录及实验室检测数据。排除标准:(1)合并自身免疫系统异常或免疫功能低下(含长期或近期接受免疫调节/抑制治疗);(2)现患或既往有结核、伤寒等传染性疾病史;(3)伴有恶性肿瘤或重大器官功能障碍;(4)罹患风湿热、类风湿关节炎等伴发热症状的疾病;(5)临床资料不完整或拒绝签署知情同意书。所有研究对象入院后,对其年龄、性别及实验室指标等相关信息进行记录。本研究经本院医学伦理学委员会批准(KY2023060171),所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 FACS Lyric 流式细胞仪购自美国 BD 公司,BD BACTEC™ FX 全自动微生物培养系统购自美国 BD 公司,VITEK MS 全自动微生物质谱检测系统购自法国梅里埃公司,CD3-Alexa 700 购自美国 BD 公司(货号:557943),CD4-PE Cy7 购自郑州

凯普瑞生物(货号:S004PE24),CD45RA-FITC 购自美国 BD 公司(货号:662840),CD45RO-PE 购自美国 BD 公司(货号:663530),人布氏杆菌免疫球蛋白(Ig)G/IgM 抗体检测试剂盒购自北京中检安泰公司(胶体金法),布病虎红平板凝集抗原购自北京赛诺利康公司,布鲁氏菌抗体检测试剂购自北京赛诺利康公司(试管凝集法),sPD-1 试剂盒购自北京旷博生物公司。

1.3 方法

1.3.1 标本处理 采用 EDTA 抗凝管采集所有受试者的全血标本。其中,取 1 mL 全血用于流式细胞术(FCM)试验,剩余 3 mL 全血经 3 000 r/min 离心 5 min 后取上层血浆至 Ep 管,并于-80 °C 超低温冰箱保存备用,以备后续进行 sPD-1 的流式液相多重蛋白定量技术(CBA)检测。

1.3.2 试管凝集试验(SAT) 布病 SAT 应在 18~25 °C 的室温下进行。试剂、标本和用具需提前在室温下平衡至少 30 min。试剂使用前需摇匀,随后用 0.5%生理盐水按 1:10 稀释抗原备用。准备 5 支试管,第 1 管加 2.3 mL 生理盐水,其余各管加 0.5 mL 生理盐水。将 0.2 mL 待检血清加入第 1 管,混匀后依次取 0.5 mL 转入下一管进行 1:1 稀释,第 1 管弃去 1.5 mL,后续各管弃去 0.5 mL,最终各管保留 0.5 mL 稀释血清,对应稀释度分别为 1:25、1:50、1:100、1:200、1:400。然后向各管加入 0.5 mL 稀释抗原液,混匀后置于 37 °C 水箱孵育 24 h。次日取出后在室温下静置 2 h,通过观察凝集程度判断结果,以“++”(50%凝集)的最高血清稀释度作为最终滴度。

1.3.3 流式细胞术检测 采用 EDTA 抗凝管移取 50 μL 外周血标本至流式管底部,严格依据试剂说明书要求加入荧光抗体。经涡旋振荡混匀后,进行 15 min 避光室温孵育。随后加入 2 mL 溶血素裂解红细胞,混匀后避光孵育 8 min,孵育完成后离心,再加入 PBS 缓冲液洗涤去除细胞碎片(此步骤进行两次),最终以 200 μL PBS 重悬制备单细胞悬液,立即进行流式细胞检测。应用 FlowJo V10 软件分析具体操作流程如下:(1)通过前向散射面积与高度参数(FSC-A vs FSC-H)排除细胞粘连体;(2)基于 FSC-A 与侧向散射(SSC-A)特征界定淋巴细胞群;(3)依据 SSC-A 与 CD3 划分 T 淋巴细胞亚群;(4)筛选 CD3⁺ CD4⁺ 双阳性群体作为 CD4⁺ T 细胞;(5)最终通过 CD45RA 与 CD45RO 表面标记分别筛选 CD45RA⁺ T 和 CD45RO⁺ T 亚群。

1.3.4 细胞因子检测 运用 CBA 技术检测受试者血浆标本中 sPD-1 水平。实验全程严格参照 Human sPD-1 CBA 检测试剂说明书建立标准化操作流程及质控要求。通过荧光微球信号强度与标准品浓度梯度关系构建定量检测模型,最终依据研究对象标本的荧光信号值进行 sPD-1 浓度定量分析及组间统计学对比。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件对数据进行统计学分析。呈正态分布且方差齐的计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;不呈正态分布或参差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验,两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计量资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对急、慢性期布病的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CD4⁺ T 细胞分化亚群水平及 sPD-1 水平

表 1 各组 CD4⁺ T 细胞分化亚群水平及 sPD-1 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	CD4 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ CD45RO ⁺ T/ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T	sPD-1(pg/mL)
	CD45RA ⁺ T(%)	CD45RO ⁺ T(%)		
健康对照组	40.4(28.1,51.9)	35.8(26.8,46.5)	1.0(0.7,1.3)	29.36±12.34
急性期组	21.1(17.1,28.2)	46.8(39.0,56.2)	2.1(1.6,2.7)	59.56±19.98
慢性期组	18.6(13.9,24.2)	57.8(52.4,61.0)	2.9(2.3,3.8)	73.46±19.54

2.2 相关性分析 结果显示,sPD-1 水平与 CD4⁺ CD45RA⁺ T 呈负相关($\rho = -0.638, P < 0.01$),与 CD4⁺ CD45RO⁺ T、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD4⁺ CD45RA⁺ T 呈正相关($\rho = 0.533, 0.722$, 均 $P < 0.01$)。患者 SAT 滴度与 CD4⁺ CD45RA⁺ T 呈负相关($\rho = -0.235, P = 0.02$),与 CD4⁺ CD45RO⁺ T、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD4⁺ CD45RA⁺ T 呈正相关($\rho = 0.265,$

比较 结果显示,与健康对照组比较,急性期组 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例降低($P < 0.05$),CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD4⁺ CD45RA⁺ T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$);与健康对照组比较,慢性期组 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例降低,CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD4⁺ CD45RA⁺ T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$);与急性期组比较,慢性期组 CD4⁺ CD45RA⁺ T 比例降低,CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD45RA⁺ T、sPD-1 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

0.370,均 $P < 0.01$)。

2.3 各指标对急、慢性期布病的诊断价值分析 ROC 曲线结果表明,CD4⁺ CD45RA⁺ T、CD4⁺ CD45RO⁺ T、CD4⁺ CD45RO⁺ T/CD4⁺ CD45RA⁺ T、sPD-1 单独及四者联合诊断急、慢性期布病的曲线下面积(AUC)分别为 0.639、0.732、0.767、0.692、0.793。见表 2。

表 2 各指标对急、慢性期布病的诊断价值分析

项目	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T	0.639	0.526~0.752	18.7%	51.0	72.1	0.231
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ T	0.732	0.623~0.841	48.1%	89.9	55.8	0.456
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ /CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T	0.767	0.669~0.865	2.3	79.6	67.4	0.470
sPD-1	0.692	0.584~0.800	61.95 pg/mL	71.4	62.8	0.342
四者联合	0.793	0.696~0.889	—	79.6	79.1	0.587

注:—为此项无数据。

3 讨 论

布鲁氏菌作为胞内寄生菌,具有逃避和塑造宿主免疫的能力^[8],广泛分布在全球,尤其在卫生条件、食品安全和兽医保健标准相对较低的发展中国家,对公共卫生构成重大威胁^[15]。该菌感染人体后可长期存活,引发涉及固有免疫和适应性免疫的复杂免疫反应,导致疾病的慢性化和反复发作。因此,寻找调控免疫应答的关键细胞或分子至关重要。

CD4⁺ T 细胞在布鲁氏菌感染的免疫防御中起核心作用。初始 T 细胞是未接触过抗原的细胞^[16],激活后可分化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞。研究表明,布鲁氏菌感染会导致宿主细胞免疫应答失衡,其特征为 T 淋巴细胞亚群比例失调和免疫细胞功能耗竭,这与布鲁氏菌逃逸宿主免疫监视的致病机制密切相关^[17]。本研究发现,布病患者 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例降低,慢性期患者 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例低于急性期患者,提示布鲁氏菌感染后,CD4⁺

CD45RA⁺ T 被大量激活并分化,导致其数量相对减少,机体试图通过激活 CD4⁺ CD45RA⁺ T 来清除病原体。慢性期患者 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例的进一步降低,表明 CD4⁺ CD45RA⁺ T 的消耗更为严重,可能削弱了机体对布鲁氏菌的免疫反应。同时,布病患者 CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例、CD4⁺ CD45RO⁺ /CD4⁺ CD45RA⁺ T 升高,慢性期患者上述指标更高。研究发现,非酒精性脂肪性肝病患者外周血 CD4⁺ CD45RA⁺ T 比例降低,而 CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例代偿性升高^[18];操明等^[19]发现年轻原发性高血压患者较健康者外周血中 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例降低,而 CD4⁺ CD45RO⁺ T 淋巴细胞比例代偿性升高,表明存在 T 淋巴细胞过度活化的免疫失衡现象。CD4⁺ CD45RO⁺ T 在免疫保护中具有重要作用,但布鲁氏菌可能通过诱导 CD4⁺ CD45RO⁺ T 形成,使机体免疫反应陷入低效循环,有利于其长期存活。

PD-1/PD-L1 通路传递抑制信号并减少 T 细胞

的增殖,以防止过度的免疫反应^[20]。sPD-1 是 PD-1 的可溶性形式,它在免疫调节中发挥着重要作用。本研究发现,布病患者血清中 sPD-1 水平高于体检健康者,且慢性期患者更高,与卢佩佩等^[21]、庞盼等^[22] 的研究结果一致。最新研究揭示,PD-1/PD-L1 信号轴在感染进程中呈现双相免疫调节特性,在疾病急性期通过抑制炎症组织损伤发挥保护作用,慢性期则因持续性抗原刺激导致免疫稳态失衡,形成病理性免疫耐受^[23]。因此,推测 sPD-1 水平升高可能涉及 PD-1/PD-L1 通路介导的胞内信号转导抑制,下调 T 细胞免疫应答效能,进而促进布鲁氏菌免疫检查点逃逸,成为其逃避免疫清除的关键分子机制,导致病原体在宿主体内持续性感染。

相关性分析显示,布病患者 sPD-1 水平与 CD4⁺CD45RO⁺ T 细胞比例、CD4⁺CD45RO⁺/CD4⁺CD45RA⁺ T 呈正相关,与 CD4⁺CD45RA⁺ T 细胞比例呈负相关。之前的研究发现,sPD-1/sPD-L1 可能参与慢性乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭病程中肝功能的异常及 T 细胞的失调,其可作为新型的治疗靶点,改善 HBV-ACLF 患者的病情状况^[24]。这表明 sPD-1 可能在 CD4⁺CD45RO⁺ T 形成和维持中起重要作用,同时抑制 CD4⁺CD45RA⁺ T 活化和效应 T 细胞功能,实现免疫逃逸。sPD-1 水平与 CD4⁺CD45RA⁺ T 细胞比例呈负相关,进一步证实了其对 CD45RA⁺ T 的抑制作用,可能削弱机体对布鲁氏菌的免疫清除能力。sPD-1 在布鲁氏菌感染后异常表达,参与疾病免疫逃逸过程,与 CD4⁺ T 细胞亚群的密切联系为理解疾病免疫逃逸机制提供了新视角。

本研究通过 ROC 曲线分析,评估了 CD4⁺CD45RA⁺ T 细胞、CD4⁺CD45RO⁺ T 细胞、CD4⁺CD45RO⁺ T/CD4⁺CD45RA⁺ T、sPD-1 及其联合检测在区分急性期与慢性期布病中的诊断价值。结果显示,各指标均具有一定的区分效能,但单独应用时,CD4⁺CD45RO⁺ T/CD4⁺CD45RA⁺ T 表现最佳(AUC = 0.767),提示 CD4⁺CD45RO⁺ T 与 CD4⁺CD45RA⁺ T 的动态平衡可能在布病慢性化过程中发挥关键作用。此外,联合模型的 AUC 达到 0.793,明显大于单一指标,表明多参数整合可弥补单一生物标志物的局限性,提高分期准确性。

综上所述,本研究通过分析 sPD-1 水平与 CD4⁺ T 细胞亚群比例的相关性,揭示了 sPD-1 可能通过抑制初始 CD4⁺ T 细胞活化、促进记忆 CD4⁺ T 细胞转化,导致 CD4⁺ T 细胞亚群失衡,影响布病的发生发展。这一发现为深入理解布鲁氏菌的免疫逃逸机制提供了新的视角,丰富了对布病免疫学发病机制的认识,也为后续的研究和临床治疗提供了更有针对性的理论依据。未来的研究将进一步探索 sPD-1 在布病中的具体作用机制,为开发新的治疗策略提供理论支持。

尽管本研究获得了一些有意义的发现,但也存在一定局限性。本研究样本量规模不大,这可能会对研

究结果的统计学效力造成干扰,并且可能也会使研究结论在更普遍情况下的适用性受到一定影响。所以,后续有必要开展更大样本量的研究,进一步验证 sPD-1 与 CD4⁺ T 细胞亚群的相关性及患者各种临床症状与研究指标的关联性。此外,本研究主要关注了 sPD-1 和 CD4⁺ T 细胞亚群,而布病的免疫逃逸机制可能涉及多种细胞和分子的相互作用。因此,未来的研究可以结合其他免疫指标,更全面地揭示布病的免疫机制。

参考文献

- [1] HAN K, DONG H, PENG X, et al. Transcriptome and the gut microbiome analysis of the impacts of *Brucella abortus* oral infection in BALB/c mice [J]. *Microb Pathog*, 2023, 183: 106278.
- [2] ZHANG H, SUN T, CAO X, et al. Scanning iron response regulator binding sites using Dap-seq in the *Brucella* genome [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023, 17(7): e0011481.
- [3] 丁海涛, 陈悦彤, 王波, 等. 布鲁氏菌病实验室诊断研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(8): 1395-1398.
- [4] LIU Z, LI B, XUE C, et al. The continuous expansion and spread of human brucellosis in the Xinjiang Uygur Autonomous Region: evidence from epidemiological and strains' genotyping-based analysis [J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 181.
- [5] KONYA P, DEMIRTURK N, GÜRBÜZ M, et al. Comparison of the characteristics of *Brucella* patients diagnosed with blood culture positivity and/or serology [J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43758.
- [6] CORNMAN H L, ALPHONSE M P, DYKEMA A, et al. Targeted dual biologic therapy for erythroderma of unknown etiology guided by high-parameter peripheral blood immunophenotyping [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1298.
- [7] WOLTMAN A M, VAN DER KOOIJ S W, DE FIJTER J W, et al. Maturation-resistant dendritic cells induce hyporesponsiveness in alloreactive CD45RA⁺ and CD45RO⁺ T-cell populations [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2580-2591.
- [8] PELLEGRINI J M, GORVEL J P, MÉMET S. Immunosuppressive mechanisms in brucellosis in light of chronic bacterial diseases [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(7): 1260.
- [9] CHEN X, CHEN L J, PENG X F, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: clinical implications and future considerations [J]. *Transl Oncol*, 2024, 40: 101851.
- [10] NICLAUSS N, GÜTGEMANN I, DOHMEN J, et al. Novel biomarkers of gastric adenocarcinoma: current research and future perspectives [J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5660.
- [11] JIANG A, LIU N, WANG J, et al. The role of PD-1/PD-L1 axis in idiopathic pulmonary fibrosis: friend or foe? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1022228.
- [12] MARIOTTI F R, INGEGNERE T, LANDOLINA N, et al. Analysis of the mechanisms regulating soluble PD-1 production and function in human NK cells [J]. *Front Im-*

munol, 2023, 14: 1229341.

- [13] JUBEL J M, BARBATI Z R, BURGER C, et al. The role of PD-1 in acute and chronic infection[J]. Front Immunol, 2020, 11: 487.
- [14] 中华人民共和国国家健康委员会. 布鲁氏菌病诊断标准: WS 269-2019[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [15] QURESHI K A, PARVEZ A, FAHMY N A, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review[J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2295398.
- [16] DI DOMENICO M, SERRETIELLO E, SMIMMO A, et al. Monitoring of immune memory by phenotypical lymphocyte subsets identikit: an observational study in a blood donors' cohort[J]. J Pers Med, 2024, 14(7): 733.
- [17] ZHU Y, SHI L, ZENG Y, et al. Key immunity characteristics of diverse stages of brucellosis in rural population from Inner Mongolia, China[J]. Infect Dis Poverty, 2022, 11(1): 63.
- [18] YING D, HE Q, TIAN W, et al. Urine is a viral antigen reservoir in hepatitis E virus infection[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1722-1734.

- [19] 操明, 阮磊, 吴晓芬, 等. 年轻原发性高血压患者 T 淋巴细胞活化状态及炎症因子表达的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(11): 1044-1046.
- [20] LI H, ZHENG C, HAN J, et al. PD-1/PD-L1 axis as a potential therapeutic target for multiple sclerosis: a T cell perspective[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 716747.
- [21] 卢佩佩, 李智伟, 王玲玲, 等. 布鲁菌感染患者血清中 sPD-1 与 Th17/Treg 细胞因子改变的相关性[J]. 中国热带医学, 2018, 18(11): 1111-1113.
- [22] 庞盼, 朱玥洁, 贾斌, 等. 布鲁菌病患者血清中可溶性程序性死亡蛋白 1 及配体的水平升高[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(12): 1675-1678.
- [23] R BONAM S, HU H, BAYRY J. Role of the PD-1 and PD-L1 axis in COVID-19[J]. Future Microbiol, 2022, 17: 985-988.
- [24] 古丽沙提·海米提, 朱玥洁, 谢忻汝, 等. HBV 相关慢急性肝衰竭患者 sPD-1/sPD-L1 与 T 细胞的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(11): 817-823.

(收稿日期: 2025-07-12 修回日期: 2025-11-08)

• 短篇论著 •

上皮性卵巢癌组织 miR-542-3p、SLC1A5 水平变化及与临床病理特征和预后的关系

付英, 朱秀娟, 张蓝之

四川省巴中市中医院病理科, 四川巴中 636000

摘要:目的 探讨上皮性卵巢癌(EOC)组织微小 RNA-542-3p(miRNA-542-3p)、溶质载体家族 1 成员 5 (SLC1A5)水平变化及其与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治的 EOC 患者 89 例为研究对象, 收集术中切除的 EOC 组织及相应癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-542-3p、SLC1A5 水平, 免疫组织化学法检测 EOC 及癌旁组织 SLC1A5 表达, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-542-3p、SLC1A5 水平与预后的关系, 采用 Cox 回归分析 EOC 患者预后的影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-542-3p、SLC1A5 mRNA 对 EOC 患者预后不良的预测价值。结果 EOC 组织 miR-542-3p 水平低于癌旁组织($P < 0.05$), SLC1A5 mRNA 水平高于癌旁组织($P < 0.05$)。EOC 组织中 SLC1A5 阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$)。Pearson 相关结果显示, EOC 组织 miR-542-3p 水平与 SLC1A5 呈负相关($r = -0.483, P < 0.05$)。EOC 组织中 miR-542-3p、SLC1A5 表达与国际妇产科联盟分期、分化程度、淋巴结转移、淋巴结清扫有关($P < 0.05$)。miR-542-3p 高表达患者 3 年生存率高于低表达患者($\chi^2 = 8.136, P < 0.05$); SLC1A5 阳性患者 3 年生存率低于阴性患者($\chi^2 = 8.124, P < 0.05$)。与预后良好组比较, 预后不良组 miR-542-3p 水平降低, SLC1A5 mRNA 水平升高($P < 0.05$)。Cox 回归分析结果显示, SLC1A5、FIGO 分期、分化程度、淋巴结转移、淋巴结清扫是影响 EOC 患者预后的危险因素($P < 0.05$), miR-542-3p 是保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, miR-542-3p、SLC1A5 mRNA 单独及二者联合预测 EOC 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.829、0.881、0.924, 二者联合检测的 AUC 大于各指标单独检测($Z = 2.685, 2.732, P < 0.05$)。结论 EOC 组织 miR-542-3p 水平明显降低, SLC1A5 水平明显升高, 二者均与患者临床病理特征和预后有关, 联合检测对预测患者预后不良有一定的临床价值。

关键词: 上皮性卵巢癌; 微小 RNA-542-3p; 溶质载体家族 1 成员 5; 临床病理特征; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.022

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2026)04-0504-05

文献标志码: A

卵巢癌是一种常见妇科恶性肿瘤, 死亡率在妇科恶性肿瘤中占比最高, 全世界每年新发病例约有 24

万例, 死亡病例约有 15 万例^[1], 其发病机制复杂, 内分泌紊乱、致癌因子异常表达等都是影响卵巢癌发生