·短篇论著·

KDM6A、PTCH1 在多发性骨髓瘤患者中的表达及预后意义*

李长琴[1],彭　碧[1],党　好[1],吴　娟[2],黄章云[2],况小红[3△]

1.绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心检验科,四川绵阳 621000;2.绵阳市游仙区中医医院检验科,四川绵阳 621000;3.绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心检验科血液科,四川绵阳 621000

摘　要:目的　研究多发性骨髓瘤(MM)患者赖氨酸去甲基化酶 6A(KDM6A)、跨膜蛋白受体 Ptched1(PTCH1)表达及与预后的关系。**方法**　回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于绵阳市第三人民医院就诊的 104 例 MM 患者为病例组,另选取同期 60 例经骨髓穿刺排除血液疾病的患者为对照组。应用实时荧光定量 PCR 检测两组骨髓中 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 的表达。采用免疫印迹检测病例组和对照组骨髓中 KDM6A、PTCH1 蛋白表达。采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 与 MM 预后的关系。**结果**　病例组 KDM6A mRNA(1.15±0.31 *vs*. 2.81±0.43)低于对照组,PTCH1 mRNA(3.15±0.61 *vs*. 0.81±0.20)高于对照组,差异具有统计学意义(t=28.571,28.802,均 P<0.001)。病例组骨髓中 KDM6A 蛋白相对灰度值(0.45±0.12 *vs*. 1.21±0.33)低于对照组,PTCH1 蛋白相对灰度值(0.95±0.21 *vs*. 0.25±0.04)高于对照组,差异具有统计学意义(t=21.218,25.522,P=0.020,0.005)。相比于国际分期系统(ISS)分期Ⅰ～Ⅱ期,ISS 分期Ⅲ期 MM 骨髓中 KDM6A mRNA 表达较低,PTCH1 mRNA 表达较高,差异有统计学意义(均 P<0.05)。KDM6A mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 81.48%(44/54),60.00%(30/50),差异有统计学意义(Log-Rankχ^2=6.991,P=0.001)。PTCH1 mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 60.78%(31/51),81.13%(43/53),差异有统计学意义(Log-Rankχ^2=5.289,P=0.022)。ISS 分期Ⅲ期,PTCH1 mRNA 高表达是影响 MM 预后的危险因素,KDM6A mRNA 高表达是保护因素。**结论**　MM 中 KDM6A 表达降低,PTCH1 表达升高,均与 ISS 分期有关,是影响 MM 患者预后的危险因素。

关键词:多发性骨髓瘤骨病;　赖氨酸去甲基化酶 6A;　跨膜蛋白受体 Ptched1;　预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.18.016　　**中图法分类号:**R733.3

文章编号:1673-4130(2026)18-2275-06　　**文献标识码:**A

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞克隆性肿瘤,占血液系统恶性肿瘤的 10%,全世界每年发病例数达 58.8 万例[1]。虽然目前 MM 的治疗如蛋白酶体抑制剂、自体造血干细胞移植等延长了患者的生存时间,但患者仍然存在肿瘤复发和(或)耐药,导致患者预后不佳[2]。赖氨酸去甲基化酶 6A(KDM6A) 是去甲基酶 KDM6 家族成员,能与转录因子及染色质修饰酶相互作用,去除组蛋白 H3 的甲基化修饰,参与细胞分化及个体发育过程[3]。研究表明,膀胱癌[4]、肺癌[5]等恶性肿瘤中 KDM6A 表达下调,其能降低神经内分泌基因增强子处的组蛋白甲基化修饰水平,促进癌细胞的恶性增殖及侵袭,导致肿瘤进展。跨膜蛋白受体(PTCH1) 作为 Hedgehog 信号通路的重要受体,参与激活 Hedgehog 信号通路及 G-蛋白偶联信号通路等,参与胚胎发育和肿瘤发生过程[6]。研究表明,乳腺癌中 PTCH1 能够磷酸化激活肽基酪氨酸和蛋白激酶 C,促进癌细胞增殖,增加肿瘤复发及不良预后的风险[7]。目前 MM 患者 KDM6A、PTCH1 的表达及预后价值尚不清楚。本研究旨在分析 MM 骨髓中 KDM6A、PTCH1 表达与 MM 临床预后的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于绵阳市第三人民医院就诊的 104 例 MM 患者为病例组。其中,男 64 例,女 40 例;年龄 39～79 岁,平均(56.12±6.37)岁;免疫球蛋白分型:IgG 型 50 例,IgD 型 24 例,轻链型 30 例;国际分期系统(ISS)分期[8],Ⅰ期 46 例,Ⅱ期 36 例,Ⅲ期 22 例;骨髓中瘤细胞比例:<0.3 者 44 例,≥0.3 者 60 例;骨病分级:0～1 级 36 例,2～3 级 50 例,4 级 18 例。另选取同期 60 例经骨髓穿刺排除血液疾病的患者为对照组,其中

* **基金项目:**四川省医学(青年创新)科研课题 (s22086)。

△ **通信作者**,E-mail:30280042@qq.com。

男 35 例，女 25 例；年龄 37～79 岁，平均（55.91±6.22）岁。两组性别、年龄比较，差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。纳入标准：（1）均行骨髓穿刺活检，符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2015 年修订）》MM 的标准[9]；（2）初诊患者，既往未进行任何治疗；（3）均接受包含硼替佐米的 VDT（硼替佐米＋沙利度胺＋地塞米松）方案化疗，≥4 个疗程；（4）临床资料完整，患者及家属均能配合研究。排除标准：（1）复发性 MM；（2）合并其他恶性肿瘤；（3）合并急性感染、风湿性疾病及自身免疫性疾病；（4）合并急慢性肝病、肾功能不全。本研究获得患者和家属的知情同意，通过伦理委员会审核（批号：2022-01-003）。

1.2　仪器与试剂　总 RNA 提取试剂盒购自北京索莱宝生物科技公司（货号 R1200）。一步法实时荧光定量 PCR（qPCR）试剂盒购自广州白鲨生物科技公司（货号 BL1026A）。qPCR 仪器购自美国赛默飞公司（型号：Thermo Q5）。采用 Primer5.0 软件设计引物，由深圳华大科技公司合成。勤翔化学发光成像系统购自上海勤翔科技公司（型号 ChemiScope 6000 系列）。

1.3　方法

1.3.1　KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 表达　取病例组和对照组通过骨髓穿刺获取的骨髓组织约 2 mL，加入裂解液，4 ℃裂解 10 min，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液。按照总 RNA 提取试剂盒实验步骤提取 RNA，然后进行 qPCR 反应。引物序列：KDM6A mRNA 上游：5′-TTCCTCGGAAGGTGCTATTCA-3′，下游：5′-GAGGCTGGTTGCAGGATTCA-3′；PTCH1 mRNA 上游：5′-TACAGGCTCAGTTGTGTAACCT-3′，下游：5′-CTGCGGGAATTGGTAGGCTC-3′；内参 GAPDH 上游：5′-CTCCTGTTGGTCTCATTTGGTG-3′，下游：5′-GGACATGCTGTGTCACATCCT-3′的表达。总体系 10 μL，包括：RNA 模板 1 μL，One-Step Enzyme Mix 2 μL，上下游引物（10 μmol/L）各 0.5 μL，2×One-Step qPCR Buffer 3 μL。程序：95 ℃ 5 min，一个循环；95 ℃ 30 s，62 ℃ 34 s，70 ℃ 30 s，35 个循环。采用 $2^{-\Delta Ct}$ 法表示 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 的相对表达量。根据 KDM6A mRNA，PTCH1 mRNA 的平均值 1.15、3.15，将病例组分为 KDM6A mRNA 高表达组（>1.15，54 例）和低表达组（≤1.15，50 例）；PTCH1 mRNA 高表达组（>3.15，51 例）和低表达组（≤3.15，53 例）。

1.3.2　KDM6A、PTCH1 表达　取病例组和对照组通过骨髓穿刺获取的骨髓组织约 2 mL，加入 RIPA 裂解液，4 ℃裂解 10 min，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液，采用常规免疫印迹实验（湿转法）检测骨髓 KDM6A、PTCH1 表达。KDM6A、PTCH1 兔多克隆抗体均购自美国 abcam 公司（货号：ab300513，ab53715）。ECL 发光法显影曝光后，采用 Image J 软件计算各蛋白条带的相对灰度值，以 GAPDH 为内参，计算各母的条带的相对灰度值。

1.3.3　治疗及随访　采用 VTD 方案化疗：第 1、4、8、11 天皮下注射硼替佐米，1.3 mg/m^2；地塞米松的推荐剂量为治疗周期的第 1、2、4、5、8、9、11、12 天静脉滴注 20 mg；第 1～21 天连续每日口服沙利度胺 100 mg。每个化疗周期为 28 d，每疗程 21 d，停药 7 d，化疗≥4 个疗程。出院后每 3～6 个月进行门诊随访，共 3 年。随访截至 2024 年 2 月 1 日。随访内容为患者生存情况。随访终点为患者随访期内死亡或到达终止时间。

1.4　统计学处理　采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较用 t 检验。Kaplan-Meier 曲线分析 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 与 MM 患者生存预后的关系。多因素分析 Cox 回归分析 MM 预后影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　病例组和对照组骨髓 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 表达　病例组 KDM6A mRNA（1.15±0.31 *vs*. 2.81±0.43）低于对照组，PTCH1 mRNA（3.15±0.61 *vs*. 0.81±0.20）高于对照组，差异具有统计学意义（t=28.571、28.802，均 $P<0.001$）。

2.2　病例组和对照组骨髓 KDM6A、PTCH1 表达　病例组骨髓中 KDM6A 相对灰度值（0.45±0.12 *vs*. 1.21±0.33）低于对照组，PTCH1 相对灰度值（0.95±0.21 *vs*. 0.25±0.04）高于对照组，差异具有统计学意义（t=21.218、25.522，P=0.020、0.005）。见图 1。

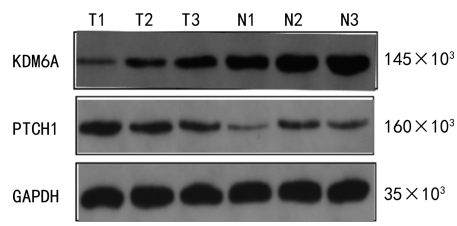

图 1　MM 组和对照组骨髓 KDM6A、PTCH1 表达

2.3　KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 表达与 MM 临床病理特征的关系　相比于 ISS 分期Ⅰ～Ⅱ期，ISS 分期Ⅲ期 MM 骨髓中 KDM6A mRNA 表达较低，PTCH1 mRNA 表达较高，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。见表 1。

2.4　KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 与 MM 患者预后的关系　MM 患者随访中共死亡 30 例,3 年总生存率为 71.15%(74/104)。KDM6A mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 81.48%(44/54)、60.00%(30/50),差异有统计学意义(Log-Rankχ^2=6.991,P=0.001)。PTCH1 mRNA 高、低表达组 3 年总生存率分别为 60.78%(31/51)、81.13%(43/53),差异有统计学意义(Log-Rankχ^2=5.289,P=0.022)。见图 2。

2.5　影响 MM 预后的因素分析　以 MM 患者随访中的生存情况为因变量(赋值:1=死亡,0=生存),以表 1 中 P<0.05 的变量为自变量,并经共线性检测,方差膨胀因子 VIF 均在 2～4,即共性性很弱,可纳入回归。多因素 Cox 回归证实,校正 ISS 分期后,PTCH1 mRNA 是影响 MM 患者预后的独立危险因素,KDM6A 高表达是保护因素(均 P<0.05)。见表 2、3。

表 1　KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 表达与 MM 临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	n	KDM6A mRNA			PTCH1 mRNA		
		水平	t/F	P	水平	t/F	P
性别			1.556	0.123		0.649	0.518
男	64	1.19±0.33			3.18±0.63		
女	40	1.09±0.30			3.10±0.58		
年龄(岁)			0.957	0.341		0.901	0.370
≤60	65	1.17±0.29			3.11±0.58		
>60	39	1.11±0.34			3.22±0.64		
骨病分级			0.470	0.626		0.071	0.930
0～1 级	36	1.17±0.28			3.12±0.56		
2～3 级	50	1.16±0.30			3.17±0.62		
4 级	18	1.09±0.33			3.15±0.63		
免疫球蛋白分型			0.481	0.623		0.391	0.681
IgG 型	50	1.18±0.30			3.20±0.58		
IgD 型	24	1.14±0.32			3.13±0.62		
轻链型	30	1.11±0.34			3.08±0.63		
ISS 分期			56.121	<0.001		99.881	<0.001
Ⅰ期	46	1.42±0.27			2.41±0.57		
Ⅱ期	36	1.11±0.33			3.17±0.64		
Ⅲ期	22	0.65±0.21			4.66±0.66		
骨髓中瘤细胞比例			1.941	0.055		0.824	0.412
<0.3	44	1.22±0.35			3.09±0.57		
≥0.3	60	1.10±0.28			3.19±0.64		

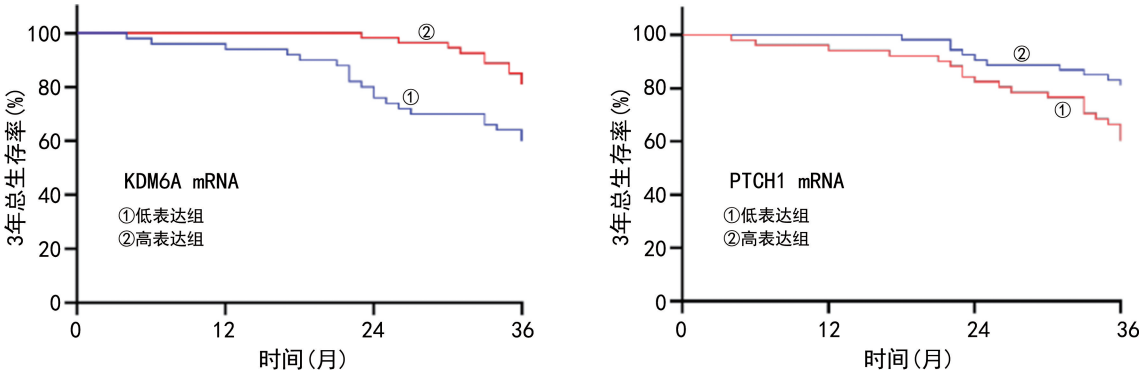

图 2　K-M 曲线分析 KDM6A mRNA、PTCH1 mRNA 对 MM 患者预后的影响

表 2　单因素 Cox 回归分析

变量	赋值	β	SE	$Wald\chi^2$	P	HR	95%CI
性别	1=男,0=女	0.213	0.142	2.250	0.145	1.237	0.937～1.634
年龄	1=>60 岁,0=≤60 岁	0.235	0.181	1.686	0.420	1.265	0.887～1.804
骨病分级	1=0～1 级,2=2～3 级,3=4 级	0.242	0.182	1.768	0.332	1.274	0.892～1.820
免疫球蛋白分型	1=IgG 型,2=IgD 型,3=轻链型	0.205	0.166	1.525	0.332	1.228	0.887～1.700
骨髓中瘤细胞比例	1=≥0.3,0=<0.3	0.216	0.171	1.596	0.302	1.241	0.888～1.735
ISS 分期	Ⅲ期=1,Ⅰ～Ⅱ期=0	0.347	0.106	10.716	<0.001	1.415	1.149～1.741
KDM6A mRNA	1=高表达,0=低表达	−0.276	0.123	5.035	<0.001	0.759	0.596～0.967
PTCH1 mRNA	1=高表达,0=低表达	0.298	0.125	5.683	<0.001	1.347	1.054～1.721

表 3　多因素 Cox 回归分析

影响因素	赋值	β	SE	$Wald\chi^2$	P	HR	95%CI
ISS 分期	Ⅲ期=1,Ⅰ～Ⅱ期=0	0.471	0.138	11.649	<0.001	1.602	1.222～2.099
KDM6A mRNA	1=高表达,0=低表达	−0.582	0.195	8.908	<0.001	0.559	0.381～0.819
PTCH1 mRNA	1=高表达,0=低表达	0.511	0.158	10.460	<0.001	1.667	1.223～2.272

3　讨　　论

MM 是一种系统性血液系统恶性肿瘤,表现为贫血、骨病和肾功能不全等症状,导致靶器官损害。近年来随着免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、自体造血干细胞移植和单克隆抗体的应用,MM 患者的生存预后得到显著的提高,但因耐药的发生,仍然难以完全避免 MM 复发进展的发生[10]。目前临床上常采用 ISS 分期,D-S 分期等评估 MM 的严重程度、治疗方案及预后情况,但它们仍有一定的局限性[11]。因此,寻找新的 MM 标志物,可为 MM 的风险分层、治疗和预后提供有力的指导证据。

KDM6A 是一种组蛋白去甲基化酶,包含 JMJC 结构域和 TPR 结构域,去除组蛋白 H3 赖氨酸 27 位点的二甲基化和三甲基化修饰,维持细胞正常的增殖及分化过程[12]。研究表明,膀胱癌、肾癌中 KDM6A 表达下调,抑制 Rho-GDP 解离抑制因子 β 的转录,上调 Rac1 的表达,促进癌细胞侵袭和转移[13]。本研究中,MM 中 KDM6A 表达下调,这与既往研究报道结果一致[14],提示 KDM6A 的表达缺失参与 MM 的肿瘤发生。研究表明,MM 中 KDM6A 的表达缺失导致 CD38 启动子上 H3K27me3 水平升高,下调 CD38 的表达,可增强癌细胞对 Daratumumab 介导的抗体依赖细胞毒效应的耐药性[14]。体外细胞实验证实,MM 细胞中 KDM6A 的缺失或失活能够激活 MM 细胞中干扰素调节因子 4 及癌基因 c-Myc 的表达,促进癌细胞的克隆增殖、侵袭和转移能力,导致肿瘤进展[15]。本研究中,KDM6A 的表达与 ISS 分期有关,提示 KDM6A mRNA 的表达下调促进 MM 的疾病进展。分析其机制,KDM6A 作为一种抑癌基因,其能结合免疫识别和细胞因子信号传导相关的基因,增强肿瘤细胞的免疫原性,提高机体抗肿瘤免疫能力。研究表明,MM 中 KDM6A 的表达缺损导致主要组织相容性复合体相关基因,如 NLRC5,MHCⅡ类反式激活蛋白等基因 H3K27 的乙酰化水平降低,MM 肿瘤细胞的免疫原性降低,肿瘤微环境中 T 细胞浸润减少,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤恶性进展[16]。本研究发现,KDM6A mRNA 低是影响 MM 患者预后的危险因素,提示以 KDM6A 为靶点的治疗可能有助于改善 MM 患者的预后。有学者通过用果蝇 Zesle 基因增强子 2 抑制剂阻断 KDM6A 下调引起 H3K27me3 修饰,上调 CD38 的表达,恢复 MM 细胞对 Daratumumab 的敏感性,以 KDM6A 为靶点的治疗是潜在的 MM 治疗及预后改善的策略[14]。

PTCH1 是 Hedgehog 信号通路的重要受体,能够结合 Hh 配体,激活 Hedgehog 信号通路,调控机体正常发育过程,其异常表达与多发性硬化、阿尔兹海默病及肿瘤等疾病密切相关[17]。本研究中 MM 中 PTCH1 mRNA 和蛋白表达均显著升高,与既往学者在 MM 细胞中报道的结果一致[18],提示 PTCH1 参与 MM 的疾病发生。MM 中 PTCH1 的表达受非编码 RNA 的调控。研究表明,长链非编码 RNA SNHG16 能够作为微小 RNA-802 的分子海绵,增加 PTCH1 mRNA 的稳定性,上调 PTCH1 的蛋白表达,激活 Hedgehog 通路,促进食管癌细胞的恶性增殖和

干细胞特性形成[19]。本研究中,PTCH1 表达与 ISS 分期有关,提示 PTCH1 的表达上调促进 MM 的肿瘤进展。有学者在髓母细胞瘤中报道,癌细胞中甲基转移酶 3 的表达能够促进 PTCH1 mRNA 和 GLI2 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,激活 Hedgehog 信号通路的信号传导,促进肿瘤的侵袭和转移[20]。研究发现,结直肠癌中 PTCH1 的表达上调能够抑制机体的抗肿瘤免疫,抑制肿瘤微环境中 $CD8^+$ T 细胞、活化的 NK 细胞和 M1 型巨噬细胞的浸润,癌细胞的增殖和侵袭能力显著增强[21]。本研究发现,PTCH1 mRNA 高是 MM 患者预后的危险因素,表明以 PTCH1 是新的评估 MM 预后的肿瘤标志物。分析其原因,PTCH1 的表达能够通过激活 Hedgehog 信号通路,上调 ABC 转运蛋白超家族成员的表达,促进化疗药的细胞外排,介导癌细胞的化疗耐药性的形成,降低患者化疗疗效,导致患者不良预后[22]。另有学者发现,对于 PTCH1 基因突变的结直肠癌患者,肿瘤微环境中免疫细胞浸润增加,患者对免疫检查点阻断治疗疗效较好,患者远期生存预后明显延长,因此 PTCH1 是新的评估免疫检查点治疗疗效及预后的标志物[23]。

综上所述,MM 中 KDM6A 表达降低,PTCH1 表达升高,KDM6A、PTCH1 可能通过影响 ISS 分期从而影响 MM 患者预后。本研究得到了一些初步成果,但还不尽完整。首先,本研究中临床样本量较少,后续研究需设计多中心、大样本临床实验进一步研究。其次,KDM6A、PTCH1 对 MM 调控的具体作用机制未在 MM 细胞系中得到验证,后续实验将继续探索 MM 中 KDM6A、PTCH1 的详细分子机制。

参考文献

[1] Cowan A J, Green D J, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464.

[2] Wallington-Beddoe C T, Mynott R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 151.

[3] Tran N, Broun A, Ge K. Lysine demethylase KDM6A in differentiation, development, and cancer[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(20): e00341-e00320.

[4] Matar M, Prince G, Hamati I, et al. Implication of KDM6A in bladder cancer[J]. Pharmacogenomics, 2023, 24(9): 509-522.

[5] Duplaquet L, Li Y, Booker M A, et al. KDM6A epigenetically regulates subtype plasticity in small cell lung cancer [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(9): 1346-1358.

[6] Peng X, Chen M, Wang D, et al. Mutations of PTCH1 gene in two pedigrees with bifid rib-basal cell nevus-jaw cyst syndrome[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2023, 52(2): 223-229.

[7] Wang C Y, Chang Y C, Kuo Y L, et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16359.

[8] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26): 2863-2869.

[9] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.

[10] van de Donk N W C J, Pawlyn C, Yong K L. Multiple myeloma[J]. Lancet, 2021, 397(10272): 410-427.

[11] Bustoros M, Mouhieddine T H, Detappe A, et al. Established and novel prognostic biomarkers in multiple myeloma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017(37): 548-560.

[12] Özden-Yilmaz G, Savas B, Bursali A, et al. Differential occupancy and regulatory interactions of KDM6A in bladder cell lines[J]. Cells, 2023, 12(6): 836.

[13] Liu L, Cui J, Zhao Y, et al. KDM6A-ARHGDIB axis blocks metastasis of bladder cancer by inhibiting Rac1 [J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 77.

[14] Liu J, Xing L, Li J, et al. Epigenetic regulation of CD38/CD48 by KDM6A mediates NK cell response in multiple myeloma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1367.

[15] Ezponda T, Dupéré-Richer D, Will C M, et al. UTX/KDM6A loss enhances the malignant phenotype of multiple myeloma and sensitizes cells to EZH2 inhibition [J]. Cell Rep, 2017, 21(3): 628-640.

[16] Dupere-Richer D, Riva A, Maji S, et al. KDM6A Regulates Immune Response Genes in Multiple Myeloma[J]. bioRxiv, 2024, 12(4): 5719-5726.

[17] Nagao K, Kato C, Ikemoto Y, et al. PTCH1-null induced pluripotent stem cells exclusively differentiate into immature ectodermal cells with large areas of medulloblastoma-like tissue[J]. Discov Oncol, 2022, 13(1): 36.

[18] Zhang Z, Zhang R, Hao C, et al. GANT61 and valproic acid synergistically inhibited multiple myeloma cell proliferation via hedgehog signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920541.

[19] Zhang L, Liang H, Zhang J, et al. Long non-coding RNA SNHG16 facilitates esophageal cancer cell proliferation and self-renewal through the microRNA-802/PTCH1 axis[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(39): 6084-6099.

[20] Zhang Z W, Teng X, Zhao F, et al. METTL3 regulates M6A methylation of PTCH1 and GLI2 in Sonic hedgehog signaling to promote tumor progression in SHH-medulloblastoma[J]. Cell Rep, 2022, 41(4): 111530.

[21] Wang Y, Chen H, Jiao X, et al. PTCH1 mutation promotes antitumor immunity and the response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(1): 111-120.

[22] Kovachka S, Malloci G, Simsir M, et al. Inhibition of the drug efflux activity of Ptch1 as a promising strategy to overcome chemotherapy resistance in cancer cells[J]. Eur J Med Chem, 2022, 236: 114306.

[23] Deng S, Gu H, Chen Z, et al. PTCH1 mutation as a potential predictive biomarker for immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancer[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(5): 351-357.

（收稿日期：2026-01-11　修回日期：2026-03-24）

· 短篇论著 ·

血清 Galectin-7、SIRT3、CCL22 水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值*

卜　军，李　强，刘　婷，季文峰，卢　一△

南京市栖霞区医院呼吸内科，江苏南京 210046

摘　要：目的　探究血清半乳糖凝集素 7（Galectin-7）、沉默信息调节因子相关酶 3（SIRT3）、CC 类趋化因子 22（CCL22）水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期（AECOPD）的诊断价值。**方法**　选取该院 2022 年 1 月至 2024 年 12 月收治的 110 例 AECOPD 患者为 AECOPD 组，同期稳定期慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者 110 例为 COPD 组，另选取本院同期体检健康者 110 例为对照组。采用 Pearson 法分析血清 Galectin-7、CCL22 与 AECOPD 的相关性，Logistic 回归分析 AECOPD 的影响因素，受试者工作特征（ROC）曲线分析诊断价值。**结果**　对照组、COPD 组、AECOPD 组患者血清 Galectin-7、CCL22 水平依次升高，呼气峰流速（PEF）、1 秒用力呼气容积占预计的比率（FEV_1%）、FEV_1 和用力肺活量（FVC）的比值（FEV_1/FVC）、血清 SIRT3 水平依次降低（$P<0.05$）。血清 Galectin-7、SIRT3、CCL22 水平均与 PEF、FEV_1%、FEV_1/FVC 有关（$P<0.05$）。Logistic 回归分析得知 Galectin-7、CCL22 是患者发生 AECOPD 的危险因素，SIRT3、PEF、FEV_1%、FEV_1/FVC 是保护因素（$P<0.05$）。ROC 曲线得知，血清 Galectin-7、SIRT3、CCL22 水平单独及联合诊断 AECOPD 的曲线下面积（AUC）分别为 0.746、0.706、0.697、0.864，三者联合诊断效能优于各自单独诊断（均 $P<0.05$）。**结论**　AECOPD 患者血清 Galectin-7、CCL22 水平升高，血清 SIRT3 水平降低，且与患者肺功能具有密切关系，三者联合检测可有效提高对 AECOPD 的诊断效能。

关键词：半乳糖凝集素 7；　沉默信息调节因子相关酶 3；　CC 类趋化因子 22；　慢性阻塞性肺疾病；　急性加重期；　诊断价值

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2026.18.017　　**中图法分类号：**R563.9；R446.1

文章编号：1673-4130(2026)18-2280-05　　**文献标识码：**A

慢性阻塞性肺疾病（COPD）为常见的呼吸系统疾病，主要症状为咳痰、呼吸不畅等，主要特征为气流受限和呼吸系统症状，由于环境污染问题日益加重，COPD 的发生率逐年升高[1]。COPD 急性加重期（AECOPD）为病程中患者病情恶化的表现，发作后会损伤肺功能，虽然针对性治疗可减轻肺功能损伤，但是随着疾病的进展，气道阻力增高会降低肺功能，加重病情，增加患者死亡风险[2-3]。半乳糖凝集素结合β-半乳糖苷后可调节胞吐过程，并调节炎症反应的反复发作[4]。半乳糖凝集素 7（Galectin-7）特异性表达于气管等外胚层上皮上，当其水平升高时会对上皮屏障造成损伤，有研究表明，哮喘患儿 Galectin-7 的蛋白和基因呈高表达状态，且在支气管上皮细胞的凋亡中发挥重要作用[5]。沉默信息调节因子相关酶 3（SIRT3）为线粒体脱乙酰酶的一员，在线粒体功能和细胞代谢中具有重要作用，有研究表明，当 SIRT3 水平降低时会刺激肺泡上皮细胞凋亡、损伤，从而刺激肺功能降低[6]。CC 类趋化因子 22（CCL22）是主要表

* **基金项目：**2024 年度省中医药科技发展计划项目（MS2024050）。

△ **通信作者，**E-mail：119449060@qq.com。