

· 论 著 ·

# 基于 TCGA 和 GEO 数据库探讨 VCAN 基因及其甲基化在胃癌预后判断中的价值<sup>\*</sup>

张 谦<sup>1</sup>, 梁 鱼<sup>2</sup>, 安彩艳<sup>3△</sup>

1. 内蒙古医科大学新药安全评价研究中心/内蒙古自治区新药筛选工程研究中心/内蒙古医科大学药学院, 内蒙古呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古呼和浩特 010110; 3. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心, 内蒙古呼和浩特 010050

**摘要:**目的 探讨多功能蛋白聚糖基因 (VCAN 基因) 表达和甲基化在胃癌患者预后判断中的价值。

**方法** 通过生物信息学方法分析、研究了 VCAN 基因的表达及甲基化水平, 以及其在预后和免疫方面的意义。此外, 通过 Meta 分析验证 VCAN 基因在胃癌预后判断中的作用。

**结果** VCAN 基因受到甲基化的负调控, 导致其在胃癌组织中高表达。根据癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库, VCAN 基因表达和甲基化水平均与胃癌患者的总生存率 (OS) 和无进展生存率 (PFS) 有关。Meta 分析显示, VCAN 基因低表达与较高的生存率密切相关。

**结论** VCAN 基因的表达与某些免疫细胞或分子密切相关, 尤其是 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD2、CD3D 和 CD3E。

**关键词:** 多功能蛋白聚糖基因; 胃癌; 甲基化; 存活; 免疫细胞

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.002

**中图法分类号:** R735.2

**文章编号:** 1673-4130(2022)04-0388-06

**文献标志码:** A

## Value of VCAN gene and its methylation in prognostic judgment of gastric cancer based on TCGA and GEO databases<sup>\*</sup>

ZHANG Qian<sup>1</sup>, LIANG Yu<sup>2</sup>, AN Caiyan<sup>3△</sup>

1. Research Center for New Drug Safety Evaluation of Inner Mongolia Medical University/Research Center for New Drug Screening Engineering/College of Pharmacy of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. Clinical College of Inner Mongolia of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 3. Clinical Medicine Research Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

**Abstract: Objective** To explore the value of versican (VCAN) gene expression or methylation in the prognostic judgment of the patients with gastric cancer (GC). **Methods** The expression and methylation of VCAN gene and their significance in the prognosis and immune were analyzed and studied through bioinformatics method. Moreover, the role of VCAN gene in the prognostic judgment of GC was verified by the Meta-analysis. **Results** The VCAN gene was negatively regulated by the methylation, which led to its high expression in GC tissues. Both the VCAN gene expression and methylation level were related to the overall survival rate (OS) and progression-free survival rate (PFS) of GC patients according to the TCGA database. The Meta-analysis revealed that low VCAN gene expression was closely correlated to higher survival rate. The VCAN gene expression is closely correlated with some immune cells or molecular, especially CD4<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells, CD2, CD3D and CD3E. **Conclusion** The VCAN gene plays an important role in the immune cells infiltration of GC, and can serve as a potential biomarker for GC prognosis.

**Key words:** versican gene; gastric cancer; methylation; survival; immune cells

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31960149); 内蒙古自治区高校“青年科技英才”计划项目 A 类(NJYT-20-A12); 内蒙古自治区医疗卫生科技计划项目(202202127)。

作者简介: 张谦,男,助理研究员,主要从事中药药理及肿瘤免疫研究。 △ 通信作者, E-mail: acy\_1999@163.com。

本文引用格式: 张谦,梁鱼,安彩艳. 基于 TCGA 和 GEO 数据库探讨 VCAN 基因及其甲基化在胃癌预后判断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 388-393.

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,预后相对较差,严重危害人类健康<sup>[1-5]</sup>。根治性胃切除术仍然是治疗胃癌的主要方法,但早期胃癌的诊断率不到10%,多数胃癌患者被发现时已处于晚期或转移性阶段<sup>[6-10]</sup>。50%~70%的晚期胃癌患者会经历术后复发,5年生存率低<sup>[11-13]</sup>。尽管许多致癌基因和抑癌基因被证实对胃癌的发生和发展有重要作用,一些分子靶向药物已被应用于胃癌治疗,但是目前仍较缺乏适合胃癌靶向治疗的药物<sup>[14-15]</sup>。因此,迫切需要探讨胃癌发病的分子机制并寻找可靠的生物标志物作为胃癌早期诊断的基础。

多功能蛋白聚糖基因(VCAN 基因)位于染色体5q12-14,编码产生4种蛋白聚糖亚型,体内外研究表明,VCAN 基因可以调节细胞的多种生理过程,例如细胞的黏附、增殖、迁移和肿瘤基质血管生成等<sup>[16-20]</sup>。VCAN 基因在很多肿瘤组织中异常表达都提示与肿瘤的不良预后有关。VCAN 基因在胃癌中的表达及作用已有报道<sup>[16]</sup>,然而,VCAN 基因在胃癌中的临床意义和预后价值仍不清楚。本研究通过生物信息学方法分析癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达(GEO)数据库,研究 VCAN 基因及其甲基化在胃癌中的作用及对预后的影响,为下一步研究 VCAN 基因在胃癌发生发展、诊断、预后中的作用机制提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 405 例下载于 TCGA 数据库的胃癌及癌旁正常组织数据用于分析 VCAN 基因在胃癌组织和正常胃组织中 mRNA 的表达差异,433 例下载于 GEO(GSE84437)数据库的胃癌表达谱芯片数据集用于验证 VCAN 基因在胃癌患者中的总体预后意义。

## 1.2 方法

**1.2.1 TCGA 数据下载和整理** 使用 UCSC-XENA 工具(<https://xena.ucsc.edu/>)下载 TCGA 数据,包括基因表达数据(HTSeq-FPKM)、甲基化数据(Illumina Human Methylation 450)、生存数据、临床指标、肿瘤无进展生存率(PFS)数据。根据基因表达数据(HTSeq-FPKM)提取单基因表达量;绘制 VCAN 基因高、低表达组生存曲线;绘制受试者工作特征(ROC)曲线判读 VCAN 基因预测患者 1、3、5 年生存率的准确性;绘制 VCAN 基因高、低表达组 PFS 曲线;对 VCAN 基因进行独立预后分析,以确定该基因是否可以独立于其他临床项目作为预后因子。

**1.2.2 基因表达和甲基化的相关性分析** 根据下载的甲基化数据(Illumina Human Methylation 450)获得甲基化举证,绘制该基因启动子区域甲基化箱线图;进行甲基化相关性分析、甲基化生存分析、甲基化PFS 分析,根据年龄、肿瘤分级、性别、肿瘤分期 4 个因素进行分组,统计各因素与 VCAN 基因表达和 VCAN 基因甲基化的相关性。

**1.2.3 Meta 分析** 通过 PubMed GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)和 TCGA 数据库下载有关 VCAN 基因和胃癌相关性的数据。利用 Meta 分析评估 VCAN 基因在胃癌患者中的总体预后意义。计算合并的风险比(HR)和 95% CI 以评估 VCAN 基因表达与胃癌患者预后的相关性。通过 Q 检验( $I^2$  统计)评估两个数据集之间的异质性。如果没有明显的异质性( $I^2 < 50\%$ ),则选择固定效果模型进行组合。否则,将应用随机效应模型。

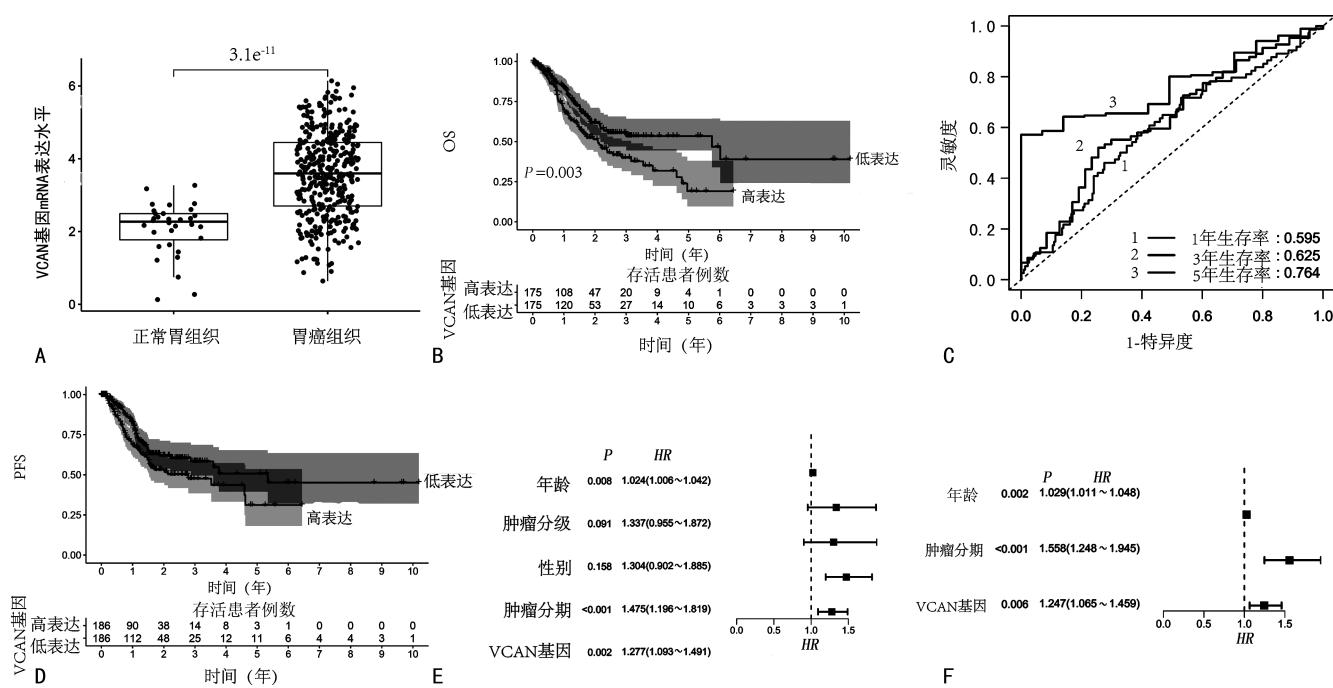
**1.2.4 TIMER 数据库分析** 通过 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)评估 VCAN 基因表达与 5 种免疫细胞或免疫分子(CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD2 分子、CD3D 分子、CD3E 分子)的相关性。

**1.2.5 GO 和 KEGG 富集分析** 将胃癌患者数据集分为高 VCAN 基因表达组和低 VCAN 基因表达组。选择两组之间差异表达的基因。 $|logFC| \geq 1$  且  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。选择 GO 和 KEGG 富集分析探讨 VCAN 基因在胃癌中的功能和主要信号通路。

**1.3 统计学处理** 采用 GraphPad Prism8.0 软件进行数据处理和分析。根据数据库中 VCAN 基因 mRNA 的表达中位数建立 VCAN 基因低、高表达组。同样,根据 TCGA 数据库胃癌数据集中 VCAN 基因 DNA 甲基化的中位数,建立了 VCAN 基因的低甲基化组和高甲基化组。通过  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法分析 VCAN 基因表达或其 DNA 甲基化与一系列分类变量之间的关系。采用单因素和多因素 Cox 回归模型来探讨 VCAN 基因表达是否为胃癌患者的独立预后指标。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 根据 TCGA 数据库评估 VCAN 基因表达的临床诊断和预后价值** 通过 TCGA 数据库 VCAN 基因 RNA 测序数据(正常胃组织 32 例、胃癌组织 373 例),发现 VCAN 基因 mRNA 在正常胃组织中的表达较低,而在胃癌组织中高度表达,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1A。绘制 VCAN 基因高、低表达组总生存曲线,两组总生存率(OS)差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1B。ROC 曲线说明,利用 VCAN 基因预测患者 1、3、5 年生存率准确性分别为 0.595、0.625、0.764(图 1C)。绘制 VCAN 基因高、低表达组 PFS 曲线,两组 PFS 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1D。对年龄、肿瘤分级、性别、肿瘤分期、VCAN 基因进行单因素分析,根据  $P < 0.05$  和  $HR > 1$  来筛选预后相关因子,分别为年龄、肿瘤分期和 VCAN 基因,然后再对年龄、肿瘤分期和 VCAN 基因进行多因素分析,发现 VCAN 基因  $P < 0.05$ ,说明 VCAN 基因可以独立于其他临床特征作为胃癌的预后因子(图 1E、F)。



注: A 为 VCAN 基因 mRNA 在胃癌组织、正常胃组织中的表达情况;B 为 VCAN 基因不同表达情况患者的 OS;C 为以 VCAN 基因表达水平预测 1、3、5 年生存率;D 为 VCAN 基因不同表达情况患者的 PFS;E 为单因素分析结果;F 为多因素分析结果。

图 1 VCAN 基因在胃癌组织和正常胃组织中的表达和生存预后分析

**2.2** VCAN 基因中 11 个 DNA 启动子 CpG 位点的分布及相关甲基化分析 VCAN 基因中 11 个 DNA 启动子 CpG 位点的分布如图 2 所示。除 cg04525496、cg15114672、cg16000227 CpG 位点以外, cg00567749 ( $r=-0.13, P<0.05$ )、cg02371408 ( $r=-0.15, P<0.05$ )、cg02551029 ( $r=-0.15, P<0.05$ )、cg05176349 ( $r=-0.13, P<0.05$ )、cg0889138 ( $r=0.23, P<0.05$ )、cg17771652 ( $r=-0.18, P<0.05$ )、cg19540689 ( $r=-0.13, P<0.05$ )、cg21810188 ( $r=-0.14, P<0.05$ ) CpG 位点甲基化均与 VCAN 基因表达具有相

关性。除 cg02551029、cg04525496、cg08891382、cg15114672、cg16000227、cg17771652 CpG 位点外, cg00567749、cg02371408、cg05176349、cg19540689、cg21810188 CpG 位点甲基化高、低表达组间 OS 比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。除 cg00567749、cg04525496、cg15114672、cg16000227、cg17771652 CpG 位点外, cg02371408、cg02551029、cg05176349、cg08891382、cg19540689、cg21810188 CpG 位点甲基化高、低表达组间 PFS 比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

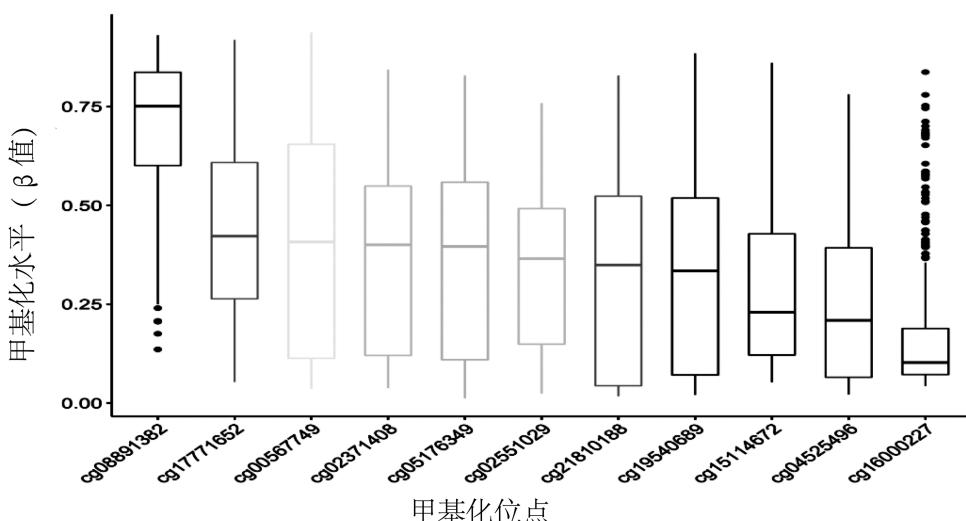


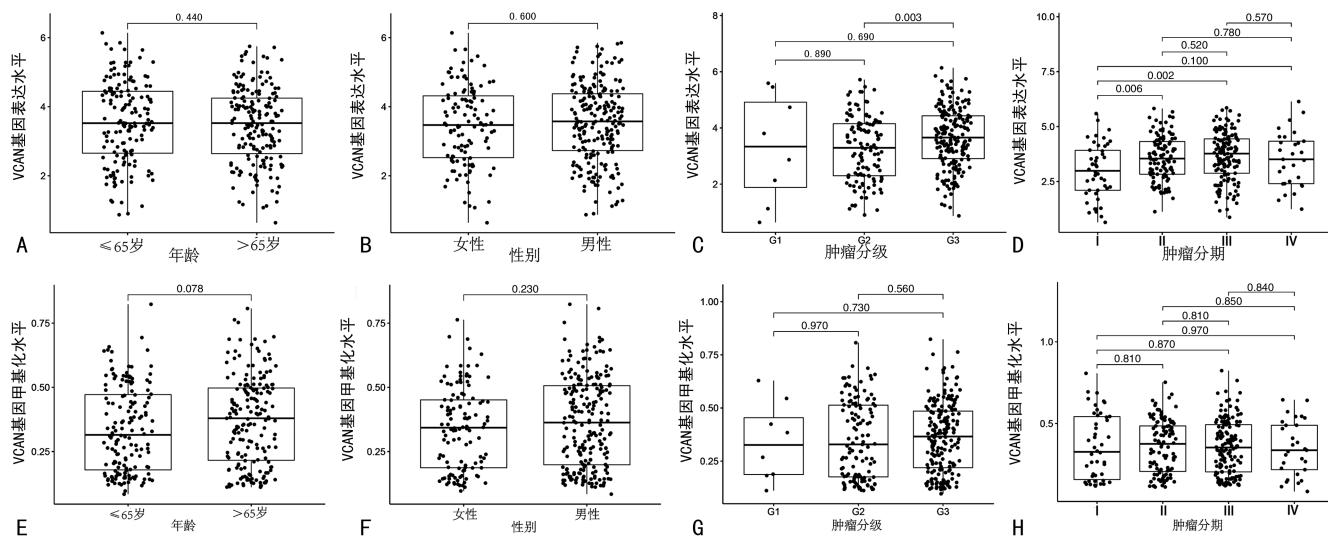
图 2 VCAN 基因中 11 个 DNA 启动子 CpG 位点的分布箱式图

**2.3** VCAN 基因表达及其甲基化与临床指标的相关性分析 根据年龄、肿瘤分级、性别、肿瘤分期 4 个因素进行分组, 统计各因素与 VCAN 基因表达和

VCAN 基因甲基化的相关性。若  $P<0.05$ , 说明该因素与 VCAN 基因表达和 VCAN 基因甲基化具有相关性, 若  $P>0.05$ , 说明该因素与 VCAN 基因表达及

VCAN 基因甲基化不具有相关性。如图 3 所示, G2/G3 肿瘤分级和 I/II、I/III 肿瘤分期与 VCAN 基因表达具有相关性( $P < 0.05$ );年龄、肿瘤分级、性

别、肿瘤分期与 VCAN 基因甲基化不具有相关性( $P > 0.05$ )。



注:A 为 VCAN 基因表达与年龄的关系;B 为 VCAN 基因表达与性别的关系;C 为 VCAN 基因表达与肿瘤分级的关系;D 为 VCAN 基因表达与肿瘤分期的关系;E 为 VCAN 基因甲基化与年龄的关系;F 为 VCAN 基因甲基化与性别的关系;G 为 VCAN 基因甲基化与肿瘤分级的关系;H 为 VCAN 基因甲基化与肿瘤分期的关系。

图 3 VCAN 基因表达及其甲基化与临床指标的关系

**2.4 VCAN 基因表达的 Meta 分析** 利用 Meta 分析从 TCGA 和 GEO 数据库中选取 806 例胃癌组织,评估 VCAN 基因在胃癌患者总体预后中的意义。计算合并的 HR 和 95%CI 以评估 VCAN 基因表达与胃癌患者预后的关系。合并的 HR 为 1.22(>1),说明该基因为胃癌发生的高风险基因,并与胃癌预后具有良好的相关性(图 4)。

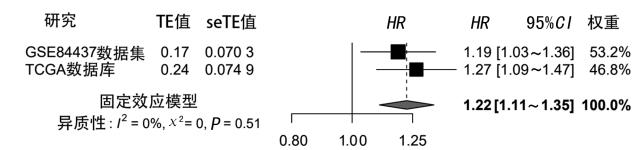


图 4 VCAN 基因与患者预后的 Meta 分析

**2.5 VCAN 基因与免疫细胞的关系** 在散点图上, VCAN 基因表达与 CD4<sup>+</sup> T 细胞的免疫浸润呈正相关( $r=0.152, P < 0.05$ ),与 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫浸润也呈正相关( $r=0.453, P < 0.05$ )。VCAN 基因表达与免疫分子 CD2 的免疫浸润呈正相关( $r=0.257, P < 0.05$ ),与免疫分子 CD3D 的免疫浸润呈正相关( $r=0.167, P < 0.05$ ),与免疫分子 CD3E 的免疫浸润也呈正相关( $r=0.193, P < 0.05$ )。

**2.6 GO 富集结果分析** 运用 R 软件将作用靶点进行 GO 富集分析(图 5),共得到 GO 条目 653 个,其中生物学过程(BP)549 个,分子功能(MF)62 个,细胞成分(CC)42 个。以  $P < 0.05$  为筛选标准进行筛选,将  $P$  值由小到大分别选取 BP、MF 和 CC 中前 10 条通路进行部分展示。

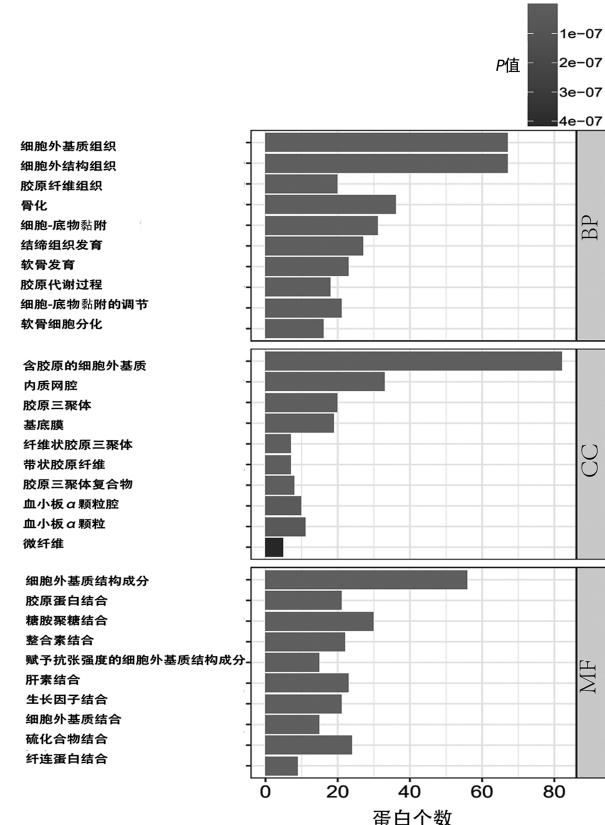


图 5 VCAN 基因 GO 富集分析

**2.7 KEGG 富集结果分析** 运用 R 语言进行 KEGG 富集分析,运行后得到 160 条通路,以  $P < 0.05$  为筛选标准进行筛选,将  $P$  值由小到大选取前 30 条通路进行部分展示(图 6)。

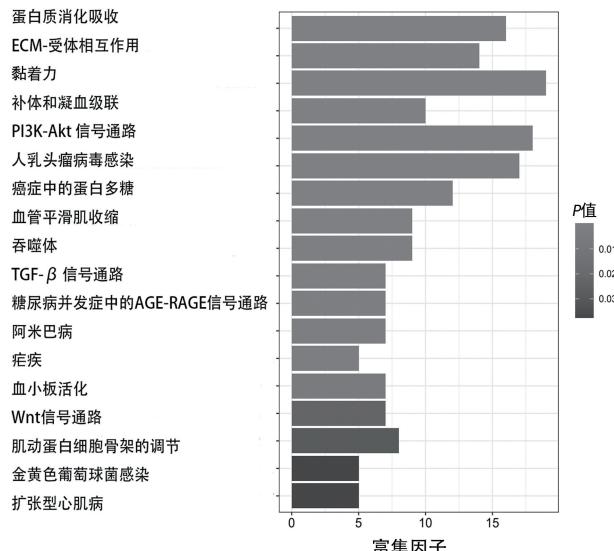


图6 VCAN基因KEGG富集分析

### 3 讨 论

在本研究中,通过TCGA数据库,笔者根据胃癌组织及正常胃组织中VCAN基因mRNA表达量及VCAN基因甲基化探讨了VCAN基因在胃癌的临床诊断和预后中的应用价值。通过一系列生物信息学分析,发现了胃癌组织中的VCAN基因mRNA高表达,且VCAN基因mRNA表达和VCAN基因甲基化均与胃癌OS密切相关。VCAN基因表达和VCAN基因甲基化均与一系列重要特征有关,包括肿瘤的组织学类型和分子类型<sup>[21-22]</sup>。Cox回归模型确定了VCAN基因高表达对于胃癌患者预示着不良的预后。此外,本研究还验证了GEO数据库中VCAN基因表达的预测作用,结果都证实了VCAN基因表达在胃癌患者预后判断中的价值。通过Meta分析选择来自2个不同数据库的806例胃癌患者,进一步证明了VCAN基因表达是胃癌患者生存的独立预后因素。本研究利用TCGA和GEO数据集,确认了VCAN基因表达与胃癌肿瘤分级、分期等临床病理特征密切相关,即VCAN基因高表达的胃癌患者临床恶性程度越高,预后较差,提示VCAN基因有望成为胃癌治疗和预后评估的新靶点。

越来越多的研究<sup>[6,9]</sup>表明:异常的DNA甲基化与胃癌的发生和发展密切相关。本研究首先鉴定了VCAN基因DNA启动子区域中的特定CpG位点,该位点发生甲基化会明显影响VCAN基因的表达。11个CpG位点中有8个CpG位点的甲基化与VCAN基因表达紧密相关。笔者还研究了VCAN基因DNA甲基化和11个选定的CpG位点对预后的意义,发现VCAN基因高甲基化与胃癌患者的OS和PFS相关。以上结果提示,VCAN基因受VCAN基因甲基化的负调控,而VCAN基因甲基化的状态可能是体现OS和PFS良好的效应指标。有研究表明,肿瘤浸润免疫细胞已经成为肿瘤生长的关键调节因子,并与患者生存率相关<sup>[3]</sup>。分析表明,VCAN基因mR-

NA表达和一系列免疫标记,如CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD2、CD3D、CD3E水平显著相关。VCAN基因表达与一些免疫抑制膜蛋白,包括T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)、细胞毒性T细胞相关蛋白4(CTLA4)、吲哚胺2,3-双加氧酶-1(IDO1)、T细胞共刺激器(ICOS)密切相关<sup>[4]</sup>。这些结果表明,VCAN基因主要通过调节胃癌细胞中CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD2、CD3D、CD3E等免疫细胞和分子来参与肿瘤免疫过程<sup>[23-25]</sup>。VCAN基因高表达对胃癌患者预后的影响很可能与免疫浸润有关。

值得注意的是,本研究也有一定的局限性,例如:只有TCGA数据库包含PFS信息,以及VCAN基因表达和PFS的关系无法在GEO数据库中进行验证。此外,本研究通过GO和KEGG富集分析,初步探讨了VCAN基因在胃癌中的作用,但是将VCAN基因表达和VCAN基因甲基化与胃癌进展联系起来的详细机制还需要进一步生物医学实验来进行验证。

综上所述,本研究通过生物信息学方法对胃癌大样本测序数据进行分析,揭示了VCAN基因在胃癌中可能发挥的在治疗和预测预后方面的价值,为接下来进一步探讨VCAN基因的生物学功能及其作用机制提供了线索和依据。

### 参 考 文 献

- [1] GANGRADE A, MANDAL B B. Drug delivery of anti-cancer drugs from injectable 3d porous silk scaffold for prevention of gastric cancer growth and recurrence[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(11):6195-6206.
- [2] LEI Z, WANG J, LI Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a multicenter propensity score-matched cohort study [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(6):794-803.
- [3] YANG L, YING X, LIU S, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors and prevention strategies [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(6):695-704.
- [4] WANG X, ZHANG Y, LI W, et al. Knockdown of circRNA PVT1 elevates gastric cancer cisplatin sensitivity via sponging miR-152-3p [J]. J Surg Res, 2021, 261:185-195.
- [5] PAN S, YIN S, ZHU Z, et al. Decision-making of adjuvant therapy in pT1N1M0 gastric cancer: Should radiotherapy be added to chemotherapy? A propensity score-matched analysis[J]. J Cancer, 2021, 12(4):1179-1189.
- [6] DIGKLIA A, WAGNER A D. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8):2403-2414.
- [7] TAN Z. Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer: a review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:3537-3541.
- [8] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.
- [9] PETRILLO A, SMYTH E C. Multimodality treatment for localized gastric cancer: state of the art and new in-

- sights[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(4): 347-355.
- [10] HO S W T, TAN P. Dissection of gastric cancer heterogeneity for precision oncology[J]. Cancer Sci, 2019, 110(11): 3405-3414.
- [11] SASAKO M. Optimizing adjuvant therapies for the treatment of gastric cancer: with a special focus on Asia[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(11): 939-945.
- [12] RUSSO A, LI P, STRONG V E. Differences in the multimodal treatment of gastric cancer: East versus west[J]. J Surg Oncol, 2017, 115(5): 603-614.
- [13] TEY J, SOON Y Y, KOH W Y, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25797-25805.
- [14] PÉREZ-HERRERO E, FERNÁNDEZ-MEDARDE A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 93: 52-79.
- [15] LORDICK F, SHITARA K, JANJIGIAN Y Y. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1767-1775.
- [16] LI T, GAO X, HAN L, et al. Identification of hub genes with prognostic values in gastric cancer by bioinformatics analysis[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 114.
- [17] JIANG K, LIU H, XIE D, et al. Differentially expressed genes ASPN, COL1A1, FN1, VCAN and MUC5AC are potential prognostic biomarkers for gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3191-3202.
- [18] CHENG Y, SUN H, WU L, et al. VUp-regulation of VCAN promotes the proliferation, invasion and migration and serves as a biomarker in gastric cancer [J]. On-
- co Targets Ther, 2020, 13: 8665-8675.
- [19] FENG L, LI J, LI F, et al. Long noncoding RNA VCAN-AS1 contributes to the progression of gastric cancer via regulating p53 expression[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4388-4398.
- [20] WANG J, DING Y, WU Y, et al. Identification of the complex regulatory relationships related to gastric cancer from lncRNA-miRNA-mRNA network[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(1): 876-887.
- [21] FAN Z Y, LIU W, YAN C, et al. Identification of a five-lncRNA signature for the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 13265-13277.
- [22] CAI W Y, DONG Z N, FU X T, et al. Identification of a tumor microenvironment-relevant gene set-based prognostic signature and related therapy targets in gastric cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(19): 8633-8647.
- [23] LI F, SUN Y, HUANG J, et al. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells, DC subsets, Foxp3, and IDO expression are predictive indicators of gastric cancer prognosis[J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7330-7344.
- [24] CUI Z, ZHANG J, ZHANG J, et al. Evaluation of IgG, IgM, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells during neoadjuvant chemotherapy with tezio and apatinib in gastric cancer patients [J]. Cell Mol Biol, 2020, 66(3): 113-118.
- [25] KAMADA T, TOGASHI Y, TAY C, et al. PD-1<sup>+</sup> regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(20): 9999-10008.

(收稿日期:2021-05-11 修回日期:2021-10-29)

(上接第 387 页)

明显低于 GeneXpert MTB/RIF, 两种方法阳性结果也无明显一致性。因此, 建议在怀疑 TBP 的胸腔积液标本中, 可以将两种方法联合应用以提高结核分枝杆菌的检出率, 这对于临床 TBP 的早期诊断和治疗有重要意义。

## 参考文献

- [1] 彭荣, 王芳, 曲浩, 等. GeneXpert MTB 技术在肺外结核诊断中的应用进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2560-2562.
- [2] LI C, LIU C, SUN B, et al. Performance of Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF in diagnosing tuberculous pleuritis using thoracoscopic pleural biopsy[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 840.
- [3] SASIKUMAR C, UTPAT K, DESAI U, et al. Role of GeneXpert in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis[J]. Adv Respir Med, 2020, 88(3): 183-188.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准: WS288-2017[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [6] ANTONANGELO L, FARIA C S, SALES R K. Tuber-
- culous pleural effusion: diagnosis & management[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(8): 747-759.
- [7] 方圆, 赵峰, 陈佩, 等. 胸腔积液结核分枝杆菌感染 T 细胞检测对结核性胸膜炎的诊断价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12): 1681-1683.
- [8] 曾路, 王曼, 刘侠, 等. Xpert MTB/RIF 在结核性胸膜炎诊断中的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 161-164.
- [9] 韩厅蓄, 周南南, 孙彬, 等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸腔积液的性能验证[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(6): 413-417.
- [10] 吴学兵, 陆彬, 桂晓虹, 等. 液体 MGIT 培养法在结核分枝杆菌检测中的应用评估[J]. 检验医学, 2013, 28(3): 211-214.
- [11] HILLEMANN D, RUSCH-GERDES S, BOEHME C, et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(4): 1202-1205.
- [12] MECHAL Y, BENAISSE E, MRIMAR N E L, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 1069.

(收稿日期:2021-03-27 修回日期:2021-09-30)