

• 论 著 •

IL-2、IL-10、TNF-α 与含硼替佐米方案治疗 MM 所致 带状疱疹病毒感染的关系研究*

刘 康¹, 尹亚飞², 周新伏², 朱凯波², 罗自勉^{2△}

湖南省湘潭市中心医院:1. 血液病实验室;2. 血液科, 湖南湘潭 411100

摘要:目的 检测含硼替佐米方案治疗多发性骨髓瘤(MM)所致带状疱疹病毒感染患者血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,分析其与含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的关系。**方法** 选择 2018 年 9 月至 2020 年 12 月该院收治的 113 例接受含硼替佐米方案治疗的 MM 患者为研究对象,根据是否发生带状疱疹病毒感染将患者分为感染组($n=23$)和无感染组($n=90$)。采集静脉血检测血清 IL-2、IL-10、TNF-α 水平;收集临床资料,采用 Logistic 回归分析影响含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 IL-2、IL-10、TNF-α 诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的价值。**结果** 感染组血清 IL-2 水平低于无感染组($P<0.05$),血清 IL-10、TNF-α 水平高于无感染组($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,淋巴细胞百分比降低、未使用抗病毒药物预防、低水平 IL-2、高水平 IL-10 和 TNF-α 是含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的危险因素($P<0.05$)。联合检测 IL-2、IL-10、TNF-α 诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的曲线下面积为 0.891,高于 IL-2、IL-10、TNF-α 单独检测的 0.645、0.724、0.720($P<0.05$)。**结论** IL-10、TNF-α 水平增高,IL-2 水平降低与含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染密切相关。

关键词:多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 带状疱疹病毒; 白细胞介素-2; 白细胞介素-10; 肿瘤坏死因子-α
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.009 **中图法分类号:**R551.3
文章编号:1673-4130(2022)06-0678-05 **文献标志码:**A

Correlation between IL-2, IL-10, TNF-α and bortezomib regimen on treatment of MM led to herpes zoster virus infection*

LIU Kang¹, YIN Yafei², ZHOU Xinfu², ZHU Kaibo², LUO Zimian^{2△}

1. Laboratory of Hematology; 2. Department of Hematology, Central Hospital of
Xiangtan, Xiangtan, Hunan 411100, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of serum interleukin 2 (IL-2), interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and bortezomib regimen on treatment of multiple myeloma (MM) patients with herpes zoster virus infection. **Methods** A total of 113 MM patients treated with bortezomib regimen in our hospital from September 2018 to December 2020 were selected and divided into infected group (23 cases) and non-infected group (90 cases) according to the incidence of herpes zoster virus infection. Venous blood was collected to detect serum levels of IL-2, IL-10 and TNF-α, and clinical data were collected. Logistic regression analysis was performed to analyze the influenced factors of herpes zoster virus infection caused by bortezomib regimen treatment MM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of IL-2, IL-10 and TNF-α in the treatment of herpes zoster virus infection caused by bortezomib regimen treatment of MM. **Results** The level of serum IL-2 in the infected group was lower than that in the non-infected group ($P<0.05$), and the levels of serum IL-10 and TNF-α were higher than those in the non-infected group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that lymphocytopenia, no use of antiviral drugs for prophylaxis, lower levels of IL-2, higher levels of IL-10 and TNF-α were risk factors for herpes zoster virus infection caused by bortezomib regimen treatment of MM ($P<0.05$). The area under the curve of combined

* 基金项目:湖南省湘潭市医学科研项目计划(2019xtyx—10)。
作者简介:刘康,男,副主任技师,主要从事细胞因子、多发性骨髓瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail:luo11812021@126.com。
本文引用格式:刘康,尹亚飞,周新伏,等. IL-2、IL-10、TNF-α 与含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(6): 678-682.

IL-2, IL-10 and TNF- α in the diagnosis of herpes zoster virus infection caused by bortezomib regimen treatment of MM was 0.891, which was higher than that of IL-2, IL-10 and TNF- α detected alone (0.645, 0.724 and 0.720, $P < 0.05$). **Conclusion** The increase of IL-10, TNF- α and decrease of IL-2 are closely related to herpes zoster virus infection caused by bortezomib regimen treatment of MM.

Key words: multiple myeloma; bortezomib; herpes zoster virus; interleukin-2; interleukin-10; tumor necrosis factor- α

多发性骨髓瘤(MM)是以克隆性浆细胞异常增殖为特征的血液系统恶性肿瘤,发病率仅次于淋巴瘤,位于血液肿瘤第2位^[1]。硼替佐米是目前抗MM治疗的重要组成部分,具有良好的临床疗效,不良反应发生率较低^[2],但是硼替佐米可增加MM患者带状疱疹感染风险,相关报道显示MM患者接受硼替佐米治疗后,带状疱疹感染发生率由11.0%增加到22.3%^[3]。带状疱疹病毒感染是在机体免疫力降低时潜伏在神经系统中的水痘-带状疱疹病毒重新激活后引起的病毒感染,早期感染缺乏特异的临床症状,易导致误诊,若延误治疗可遗留神经痛,严重影响患者生活和工作^[4]。带状疱疹病毒感染可引起免疫系统激活,释放促炎因子,炎症因子进一步加剧局部炎症反应,引起细胞免疫和体液免疫应答紊乱,促使病情进展,现有研究发现带状疱疹感染急性期患者血清炎症因子与后遗神经痛的发生密切相关^[5]。因此,探讨与含硼替佐米方案治疗MM所致带状疱疹病毒感染相关的炎症因子对早期发现带状疱疹病毒感染可能有重要意义,鉴于此,本研究拟探讨白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与含硼替佐米方案治疗MM所致带状疱疹病毒感染的关系,以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年9月至2020年12月本院收治的113例MM患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》^[6]诊断标准;(2)均接受含硼替佐米方案治疗;(3)年龄50~70岁;(4)能耐受抗肿瘤治疗,预期生存期3个月以上;(5)患者及其家属均知情同意并签署同意书。排除标准:(1)接受其他抗肿瘤方案治疗者;(2)合并严重肝、肾功能损伤者;(3)中途放弃治疗、恶病质者。113例患者中,23例治疗期间感染带状疱疹病毒(感染组),带状疱疹病毒感染的诊断参考文献[7];90例无带状疱疹病毒感染(无感染组)。本研究已经获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 所有MM患者均于入组后第2天清晨分别采集静脉血5 mL注入干燥试管和EDTA抗凝试管,干燥试管室温下静置30 min,待血液凝固后离心(3 000 r/min,离心半径10 cm,时间15 min),

取上清液,采用Multiskan Sky High全波长酶标仪(美国赛默飞公司)检测血清IL-2、IL-10、TNF- α 水平,试剂盒购自美国赛默飞公司。EDTA抗凝试管标本混匀后采用Mindray全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血红蛋白、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比;采用BS-280全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血肌酐水平。

1.2.2 临床资料收集 收集患者年龄、性别、东部肿瘤协作组(ECOG)评分、基础病史(糖尿病、高血压、高脂血症)、MM分型(IgG型、IgA型、IgM型、轻链型)、Durie-Salmon分期(I期、II期、III期)、化疗方案(硼替佐米+地塞米松、硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松、硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)、实验室指标(血红蛋白、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、肌酐、IL-2、IL-10、TNF- α)、是否使用抗病毒药物预防。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析影响含硼替佐米方案治疗MM所致带状疱疹病毒感染的因素,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析IL-2、IL-10、TNF- α 诊断含硼替佐米方案治疗MM所致带状疱疹病毒感染价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组和无感染组临床资料的比较 感染组年龄、化疗方案中使用环磷酰胺比例、未使用抗病毒药物预防比例高于无感染组($P < 0.05$);两组ECOG评分、淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比低于无感染组($P < 0.05$),性别、基础疾病、MM分型、Durie-Salmon分期、血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 感染组和无感染组血清IL-2、IL-10、TNF- α 水平比较 感染组血清IL-2水平低于无感染组($P < 0.05$),血清IL-10、TNF- α 水平高于无感染组($P < 0.05$),见表2。

2.3 影响含硼替佐米方案治疗MM所致带状疱疹病毒感染的因素分析 以含硼替佐米方案治疗MM是否发生带状疱疹病毒感染为自变量(赋值:0=否,1=

是),以年龄、ECOG 评分、治疗方案(赋值:0=硼替佐米+地塞米松、硼替佐米+沙利度胺+地塞米松,1=硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)、抗病毒药物预防(赋值:0=使用,1=未使用)、淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比、IL-2、IL-10、TNF-α 水平(连续性变量

原值代入方程)为自变量进行 Logistic 回归分析,最终淋巴细胞百分比降低、未使用抗病毒药物预防、低水平 IL-2、高水平 IL-10、TNF-α 是含硼替佐米方案治疗 MM 发生带状疱疹病毒感染的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 临床资料、实验室指标在感染组和无感染组间的比较

指标	感染组($n=23$)	无感染组($n=90$)	t/χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	66.12±9.13	62.15±8.15	2.034	0.044
性别[$n(\%)$]				
男	15(65.22)	51(56.67)	0.551	0.458
女	8(34.78)	39(43.33)		
ECOG 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	1.82±0.30	2.36±0.61	4.110	<0.001
基础疾病[$n(\%)$]				
糖尿病	9(39.13)	23(25.56)	1.663	0.197
高血压	10(43.48)	35(38.89)	0.161	0.688
高脂血症	8(34.78)	16(17.78)	3.167	0.075
MM 分型[$n(\%)$]				
IgG 型	8(34.78)	28(31.11)	0.284	0.963
IgA 型	4(17.39)	20(22.22)		
IgM 型	5(21.74)	19(21.11)		
轻链型	6(26.09)	23(25.56)		
Durie-Salmon 分期[$n(\%)$]				
I 期	6(26.09)	32(35.56)	3.049	0.218
II 期	15(65.22)	41(45.56)		
III 期	2(8.70)	17(18.89)		
化疗方案[$n(\%)$]				
硼替佐米+地塞米松	4(17.39)	30(33.33)	11.328	0.003
硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松	13(56.52)	19(21.11)		
硼替佐米+沙利度胺+地塞米松	6(26.09)	41(45.56)		
使用抗病毒药物预防[$n(\%)$]				
是	4(17.39)	63(70.00)	21.005	<0.001
否	19(82.61)	27(30.00)		
淋巴细胞百分比($\%,\bar{x}\pm s$)	15.06±4.10	26.52±3.42	13.758	<0.001
血红蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	94.56±6.82	97.15±7.19	1.557	0.122
中性粒细胞百分比($\%,\bar{x}\pm s$)	51.26±7.16	58.25±4.07	6.179	<0.001

表 2 感染组和无感染组血清 IL-2、IL-10、TNF-α 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	IL-2 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF-α (μg/L)
感染组	23	47.69±9.12	195.23±32.16	5.01±1.35
无感染组	90	86.35±12.08	92.31±21.08	2.65±0.42
t		14.321	18.593	14.247
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 IL-2、IL-10、TNF-α 诊断含硼替佐米方案治疗

MM 所致带状疱疹病毒感染价值分析 ROC 曲线分析结果显示,IL-2、IL-10、TNF-α 诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的截断值分别为 60.49 pg/mL、136.84 pg/mL、3.79 μg/L,曲线下面积(AUC)分别为 0.645、0.724、0.720,联合检测 IL-2、IL-10、TNF-α 诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的 AUC 为 0.891,高于 IL-2、IL-10、TNF-α 单独检测($Z=3.302、2.908、2.963,P=0.001、0.004、0.003$),见表 4。

表 3 影响含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.123	0.103	1.426	1.131(0.924~1.384)	0.426
ECOG 评分	0.089	0.085	1.096	1.093(0.925~1.291)	0.932
治疗方案	0.332	0.285	1.357	1.394(0.797~2.437)	0.517
使用抗病毒药物预防	0.609	0.201	9.180	1.839(1.240~2.726)	<0.001
淋巴细胞百分比	-0.422	0.119	12.576	0.656(0.519~0.828)	<0.001
中性粒细胞百分比	-0.195	0.174	1.256	0.823(0.582~1.157)	0.809
IL-2	0.332	0.107	9.627	0.717(0.582~0.885)	<0.001
IL-10	0.295	0.096	9.443	1.343(1.113~1.621)	<0.001
TNF- α	0.407	0.146	7.771	1.502(1.128~2.000)	0.006

表 4 IL-2、IL-10、TNF- α 单独及联合检测诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染价值的效能分析

指标	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
IL-2	0.645(0.498~0.791)	0.043	70.00	67.74	0.377 4
IL-10	0.724(0.608~0.841)	0.002	75.00	69.89	0.448 9
TNF- α	0.720(0.595~0.846)	0.002	80.00	66.67	0.466 7
IL-2+IL-10+TNF- α	0.891(0.779~1.000)	<0.001	90.00	92.47	0.824 7

3 讨 论

MM 是源自单个克隆的浆细胞恶性增殖,与体液免疫的先天性损伤有关,治疗相关免疫缺陷会增加 MM 患者发生感染的风险^[8]。硼替佐米是一种蛋白体抑制剂,可直接诱导骨髓瘤细胞凋亡,改善骨髓微环境,抑制骨髓瘤细胞结合至骨髓基质细胞,抑制细胞因子分泌和血管生成,在治疗 MM 中有显著的效果^[9]。值得注意的是,接受硼替佐米治疗的 MM 患者发生带状疱疹病毒感染的风险显著增加,与地塞米松治疗 MM 患者比较,接受硼替佐米治疗的 MM 患者发生带状疱疹病毒感染的概率增加 8%^[10]。现有研究显示,硼替佐米可降低 CD56⁺ NK 细胞、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞数量和功能^[11],导致免疫功能受损。免疫功能紊乱进一步介导细胞因子分泌异常,以及过度炎症反应,诱发带状疱疹病毒感染^[5]。

IL-2 是由活化 T 细胞分泌的具有多向性作用的细胞因子,可通过与细胞表面 IL-2 受体结合刺激 T 细胞增殖、发育和分化,参与机体免疫应答和抗病毒感染^[12]。IL-10 可抑制 IL-2、干扰素- γ 和促炎因子产生,抑制单核细胞 T 细胞增殖和 NK 细胞活性,减弱宿主对病原体和微生物的过度反应,以维持免疫平衡^[13]。TNF- α 是由活化巨噬细胞和单核细胞产生的促炎因子,可启动和触发炎症反应,诱导 IL-1 β 产生,IL-1 β 与 TNF- α 协同促使 IL-6 产生,扩大炎症反应^[14]。IL-2、IL-10、TNF- α 是否与含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染有关尚不清楚。

本研究发现,含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染患者血清 IL-2 水平低于无感染患者,

IL-10、TNF- α 水平高于无感染患者,可能与 MM 带状疱疹病毒感染患者免疫系统紊乱,细胞免疫功能受损有关。张忠奎等^[15]检测了 43 例高原地区带状疱疹病毒感染患者血清 IL-2 水平,同样发现 IL-2 水平较健康群体降低,许洁等^[16]研究也证实,IL-10 水平升高与带状疱疹病毒感染以及遗留神经疼痛有关。ZHANG 等^[17]指出,Th1/Th2 失衡与带状疱疹病毒感染有关,患者水泡液中 IL-2 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组。陈付强等^[18]报道结果显示,老年带状疱疹病毒感染患者血清 TNF- α 水平亦增高,且 TNF- α 增高与带状疱疹病毒感染进展和神经疼痛有关。本研究回归分析结果显示,IL-2 水平降低、IL-10、TNF- α 水平升高与含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染发生有关,推测含硼替佐米方案治疗可能导致 IL-2 水平降低,IL-10、TNF- α 水平升高和带状疱疹病毒感染发生。分析可能的机制为硼替佐米可抑制 CD4⁺ T 细胞增殖,引起 CD4⁺ T 细胞数量减少甚至耗竭^[19],硼替佐米还可通过抑制核因子- κ B 信号通路降低 T 细胞、树突状细胞的数量和活性引起免疫失衡,IL-10、TNF- α 合成增加,IL-2 生成减少,引起全身炎症反应和免疫功能低下,导致带状疱疹病毒感染^[20]。

本研究 ROC 曲线分析结果分析显示,IL-2、IL-10、TNF- α 诊断含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的 AUC 为 0.645、0.724、0.720,说明 IL-2、IL-10、TNF- α 可作为含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的诊断指标。联合 3 项指标后诊断效能明显提高,可见 IL-10、TNF- α 水平升高同

时 IL-2 水平降低预示更高的带状疱疹病毒感染风险,对临床更有指导意义。

综上所述,含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染患者血清 IL-10、TNF- α 水平升高,IL-2 水平降低,高水平 IL-10、TNF- α ,低水平 IL-2 是含硼替佐米方案治疗 MM 所致带状疱疹病毒感染的危险因素,这 3 项指标可用于带状疱疹病毒感染的诊断。

参考文献

[1] KAZANDJIAN D. Multiple myeloma epidemiology and survival;a unique malignancy[J]. *Semin Oncol*,2016,43(6):676-681.

[2] CENGIZ SEVAL G,BEKSAC M. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2018,17(9):953-962.

[3] KIM S J,KIM K,KIM B S,et al. Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*,2008,8(4):237-240.

[4] EHRENSTEIN B. Diagnosis, treatment and prophylaxis of herpes zoster[J]. *Z Rheumatol*,2020,79(10):1009-1017.

[5] 史海军,崔志强. 带状疱疹急性期患者血清炎性因子、免疫球蛋白含量与后遗神经痛的相关性[J]. *海南医学院学报*,2017,23(1):89-92.

[6] 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.

[7] 张学军,陆洪光,高兴华,等. *皮肤性病学*[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:65-67.

[8] YI Y S,CHUNG J S,SONG M K,et al. The risk factors for herpes zoster in bortezomib treatment in patients with multiple myeloma[J]. *Korean J Hematol*,2010,45(3):188-192.

[9] ROBAK P,ROBAK T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies;15 Years Later[J]. *Drugs RD*,2019,19(2):73-92.

[10] CHANAN-KHAN A,SONNEVELD P,SCHUSTER M W,et al. Analysis of herpes zoster events among borte-

zomib-treated patients in the phase III APEX study[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(29):4784-4790.

[11] NENCIONI A,GARUTI A,SCHWARZENBERG K,et al. Proteasome inhibitor-induced apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Eur J Immunol*,2006,36(3):681-689.

[12] ABBAS A K,TROTTA E,DIMITRE R S,et al. Revisiting IL-2:biology and therapeutic prospects[J]. *Sci Immunol*,2018,3(25):1482.

[13] SARAIVA M,VIEIRA P,O' GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. *J Exp Med*,2020,217(1):e20190418.

[14] BALZANO T,ARENAS Y M,DADSETAN S,et al. Sustained hyperammonemia induces TNF- α in Purkinje neurons by activating the TNFR1-NF- κ B pathway[J]. *J Neuroinflammation*,2020,17(1):70.

[15] 张忠奎,骆利清,冯小青,等. 高原地区带状疱疹患者血清 IL-2,sIL-2R 和 IL-6 水平的研究[J]. *成都军区医院学报*,2003,5(4):1-2.

[16] 许洁,许纲. 带状疱疹后遗神经痛与 Th1/Th2 细胞因子及血清炎性因子相关性探讨[J]. *标记免疫分析与临床*,2017,24(6):666-669.

[17] ZHANG M,WU N,YANG L,et al. Study on the T-helper cell 1/2 cytokine profile in blister fluid of patients with herpes zoster and its clinical significance[J]. *J Dermatol*,2011,38(12):1158-1162.

[18] 陈付强,常敏,王风华,等. 老年带状疱疹后神经痛与白介素和 TNF- α 水平的相关研究[J]. *中国疼痛医学杂志*,2016,22(8):603-606.

[19] HEIDER U,RADEMACHER J,KAISER M,et al. Decrease in CD4⁺ T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*,2010,10(2):134-137.

[20] MATSUSHIMA A,KAISHO T,RENNERT P D,et al. Essential role of nuclear factor (NF)- κ B-inducing kinase and inhibitor of κ B (IkappaB) kinase alpha in NF- κ B activation through lymphotoxin beta receptor,but not through tumor necrosis factor receptor I[J]. *J Exp Med*,2001,193(5):631-636.

(收稿日期:2021-08-20 修回日期:2021-12-28)

(上接第 677 页)

[27] LIN J J,FAN J J,GE X J,et al. PAG1 stimulates proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma through downregulating PTEN[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(21):11096-11104.

[28] YAO L Z,ZHU Y L,LIU J J. Inhibition of PTEN Gene Expression by Small Interfering RNA on PI3K/Akt/FoxO3a Signaling Pathway in Human Nasopharyngeal

Carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*,2020,19:1533033820917959.

[29] CAO L,QIAO J,HUANG H,et al. PI3K-AKT Signaling Activation and Icariin:The Potential Effects on the Perimenopausal Depression-Like Rat Model[J]. *Molecules*,2019,24(20):3700.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2021-11-28)