

• 论 著 •

胃癌组织 FIBCD1、ANKRD49 表达与临床病理特征和预后的关系研究^{*}

魏浩飞,孙海滨,王 川,李新江[△]

河北医科大学第二医院普外科,河北石家庄 050000

摘 要:目的 分析胃癌组织中含纤维蛋白原 C 结构域蛋白 1(FIBCD1)及锚蛋白重复结构域 49(ANKRD49)表达及与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月该院收治的 132 例胃癌患者。以免疫组化染色法检测其胃癌组织和癌旁组织(距癌组织边缘 2 cm 以上)中 FIBCD1、ANKRD49 的表达情况。采用 Spearman 相关分析 FIBCD1 与 ANKRD49 的相关性。分析胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 的表达与临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验分析不同 FIBCD1、ANKRD49 表达情况胃癌患者生存情况。采用 COX 比例风险回归模型分析影响胃癌患者预后的危险因素。结果 胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 阳性表达率显著高于癌旁组织($P<0.05$)。胃癌组织中 FIBCD1 与 ANKRD49 表达呈正相关($r=0.522, P<0.001$)。不同 TNM 分期、肿瘤浸润深度的患者胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 阳性表达率差异均有统计学意义($P<0.05$)。FIBCD1、ANKRD49 阳性表达患者 3 年生存率均低于 FIBCD1、ANKRD49 阴性表达患者($P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、肿瘤浸润深度 T3~T4、FIBCD1 阳性表达、ANKRD49 阳性表达是影响胃癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。结论 胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 阳性表达率升高,二者与 TNM 分期、肿瘤浸润深度有关,且可影响胃癌患者预后。

关键词:胃癌; 含纤维蛋白原 C 结构域蛋白 1; 锚蛋白重复结构域 49; 病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.002 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2022)18-2182-06 **文献标志码:**A

Relationship between expression of FIBCD1 and ANKRD49 in gastric cancer tissues with clinicopathological characteristics and prognosis^{*}

WEI Haofei, SUN Haibin, WANG Chuan, LI Xinjiang[△]

Department of General Surgery, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To analyze the expressions of fibrinogen-containing C domain inclusion 1 (FIBCD1) and ankyrin repeat domain 49 (ANKRD49) in gastric cancer tissues and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 132 patients with gastric cancer treated in this hospital from January 2015 to January 2018 were selected. The immunohistochemical staining was used to detect the expressions of FIBCD1 and ANKRD49 in gastric cancer tissues and paracancerous tissues (more than 2 cm from the edge of cancer tissue). The correlation between FIBCD1 and ANKRD49 was analyzed by the Spearman correlation analysis. The relationship between the expression of FIBCD1 and ANKRD49 with the clinicopathological characteristics in gastric cancer tissues was analyzed. The Kaplan-Meier survival curve and Log-rank test were used to analyze the survival situation of gastric cancer patients with different expressions of FIBCD1 and ANKRD49. The COX proportional risk regression model was used to analyze the prognostic risk factors of gastric cancer patients. **Results** The positive expression rates of FIBCD1 and ANKRD49 in gastric cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P<0.05$). FIBCD1 in gastric cancer tissues was positively correlated with ANKRD49 expression ($r=0.522, P<0.001$). The difference in the positive expression rates of FIBCD1 and ANKRD49 in gastric cancer tissues had statistical significance among the patients with different TNM stages and different tumor infiltration depth ($P<0.05$). The 3-year survival rates of the patients with FIBCD1 and ANKRD49 positive expression were lower than those in the pa-

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究课题(20210953)。
作者简介:魏浩飞,男,主治医师,主要从事消化道肿瘤的诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:lixinjianghebei@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220721.1542.004.html\(2022-07-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220721.1542.004.html(2022-07-22))

tients with FIBCD1 and ANKRD49 negative expression ($P < 0.05$). The TNM stage III, tumor invasion depth T3—T4, positive expression of FIBCD1 and positive expression of ANKRD49 were the risk factors affecting the prognosis of the patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of FIBCD1 and ANKRD49 in gastric cancer tissues are increased, which are related to the TNM stage and tumor infiltration depth, moreover could affect the prognosis of the patients with gastric cancer.

Key words: gastric cancer; fibrinogen-containing C domain inclusion 1; ankyrin repeat domain 49; clinicopathological characteristics; prognosis

胃癌是我国发病率居第 1 位的消化道恶性肿瘤, 相关数据显示 2019 年我国胃癌发病人数约 61.2 万例, 因胃癌死亡病例约 42.1 万例^[1]。胃癌治疗以手术及化疗等方式为主, 胃癌肿瘤异质性较大, 恶性程度较高, 并且早期不易发现, 多数患者确诊时已为晚期, 丧失手术治疗的最佳时机^[2]。研究胃癌的发生机制对胃癌预后判断意义重大。含纤维蛋白原 C 结构域蛋白 1(FIBCD1)编码基因位于 9q34.12, 编码的蛋白含有 461 个氨基酸, 主要在肠上皮细胞、气道上皮细胞及唾液管上皮细胞中表达^[3]。FIBCD1 是一种乙酰胆碱识别受体, 通过纤维蛋白原样识别域结合乙酰基几丁质, 促进上皮细胞的增殖^[4]。研究发现, 乙酰胆碱能够通过结合胃癌细胞表面 M3 毒蕈碱受体, 促进肿瘤细胞发生上皮间充质转化, 以及增殖和转移^[5]。FIBCD1 作为一种乙酰胆碱受体, 可能在胃癌进展中发挥重要的作用, 影响胃癌患者的预后。锚蛋白重复结构域 49(ANKRD49)含有 30 个氨基酸残基, 编码基因位于 11q21, 包含 4 个锚蛋白重复序列。HAO 等^[6]研究表明, 胶质瘤中 ANKRD49 的高表达促进肿瘤细胞的恶性增殖, ANKRD49 是患者不良预后的重要肿瘤标志物, 在胶质瘤细胞中敲低 ANKRD49 表达后, 热休克蛋白 27(HSP27)的表达下调, 而 HSP27 参与促进胃癌的恶性进展^[7]。故推测 ANKRD49 的表达可能与胃癌的进展及患者预后有关。本文通过检测胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 的表达情况, 探讨二者对胃癌患者的临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月到 2018 年 1 月本院收治的 132 例胃癌患者。纳入标准: (1)经术后病理组织检查确诊为胃腺癌。(2)首次确诊的患者。(3)具备手术指征, 均完成胃癌根治术。排除标准: (1)合并其他恶性肿瘤。(2)伴肝、肾衰竭。(3)伴胃肠道急慢性疾病。其中男 70 例, 女 62 例; 年龄 34~77 岁, 平均(55.81±6.13)岁; 肿瘤浸润深度: T1~T2 89 例, T3~T4 43 例; 肿瘤最大径: ≤5 cm 75 例, >5 cm 57 例; 肿瘤位置: 贲门胃底部、胃体部 39 例, 幽门胃窦部 93 例; TNM 分期: I~II 期 82 例, III 期 50 例; 肿瘤分化程度: 高中分化 80 例, 低分化 52 例。本研究经本院伦理委员会批准通过, 患者及家属均知情同意。

1.2 方法 免疫组化检测: 将术后标本组织[胃癌组

织和癌旁组织(距癌组织边缘 2 cm 以上)]置于中性甲醛固定过夜, 石蜡包埋后以 CUT6062 全自动轮转式切片机(上海聚慕医疗器械有限公司)切片, 厚度 4 μm。将切片放入 60℃烘箱烤片 2 h; 二甲苯脱蜡两次; 梯度乙醇水化切片; 用微波炉在柠檬酸盐缓冲液中抗原热修复 5 min, 自然冷却至室温; 避光滴加 3%过氧化氢 30 min; 5%封闭液封闭 30 min; 一抗 4℃孵育过夜(兔抗人 FIBCD1 多克隆抗体购自美国赛默飞世尔公司, 货号 PA5-43502, 稀释比 1:1 000; 兔抗人 ANKRD49 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司, 货号 ab85726, 稀释比 1:1 000); 羊抗兔二抗孵育 30 min; 辣根过氧化物酶(HRP)标记的三抗孵育 30 min; 二氨基联苯胺(DAB)显色 2 min, 苏木素染色 30 s; 2%盐酸乙醇分化 3 s; 梯度乙醇脱水, 中性树脂封片。由 2 名高年资的病理科医生以双盲法阅片, 在 ZX-17AT 基础型倒置金相显微镜(深圳市众寻光学仪器有限公司)的高倍视野(×400)下观察切片染色情况, 以出现棕黄、棕褐色显色判断为阳性细胞。染色强度计分: 无着色、浅黄、棕黄、棕褐色分别计 0、1、2、3 分。阳性细胞占比计分: 0、>0~25%、>25%~50%、>50%~75%、>75%分别计 0、1、2、3、4 分。二者乘积为最终染色计分结果, 0~2 分为阴性, ≥3 分为阳性^[8]。

1.3 随访 患者出院后进行定期随访, 每 3 个月以电话联系或门诊复查方式随访 1 次, 随访 3 年, 随访内容为患者生存情况及疾病进展情况等, 随访截止时间为 2021 年 1 月, 随访终止事件为患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析数据。计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析胃癌组织中 FIBCD1 与 ANKRD49 表达的相关性。以 Kaplan-Meier 曲线及 Log-rank 检验分析不同 FIBCD1 和 ANKRD49 表达情况胃癌患者的生存情况。以 COX 比例风险回归模型分析影响胃癌患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织和癌旁组织 FIBCD1、ANKRD49 表达 胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 阳性表达率均高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表

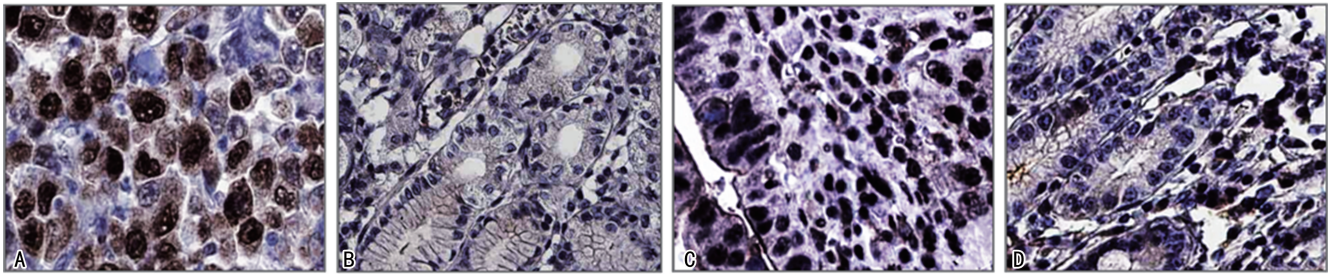
1. 免疫组化染色结果显示,胃癌组织 FIBCD1 阳性染色位于细胞核,ANKRD49 阳性染色位于细胞核和细胞质,癌旁组织中未见 FIBCD1、ANKRD49 阳性染色。见图 1。

2.2 胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 表达与临床病理特征的关系 不同 TNM 分期、肿瘤浸润深度的患者胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 的阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤最大径、肿瘤位置的患者胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 的阳性表达率差异无统计学意

义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 胃癌组织和癌旁组织 FIBCD1、ANKRD49 表达[n(%)]

项目	n	FIBCD1		ANKRD49	
		阴性	阳性	阴性	阳性
胃癌组织	132	51(38.64)	81(61.36)	55(41.67)	77(58.33)
癌旁组织	132	121(91.67)	11(8.33)	117(88.64)	15(11.36)
χ^2		81.749		64.131	
P		<0.001		<0.001	



注:A为癌组织中 FIBCD1 表达情况;B为癌旁组织中 FIBCD1 表达情况;C为癌组织中 ANKRD49 表达情况;D为癌旁组织中 ANKRD49 表达情况。

图 1 免疫组化法检测胃癌组织及癌旁组织 FIBCD1、ANKRD49 表达(×400)

表 2 胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

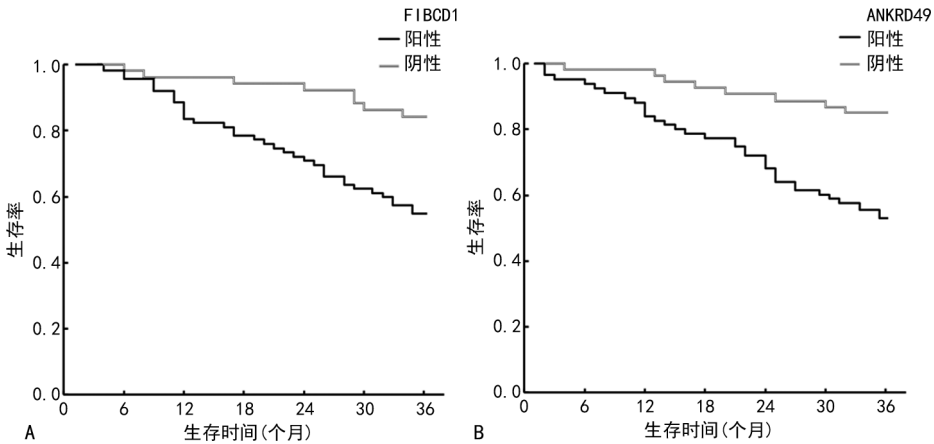
临床病理特征	n	FIBCD1(n=132)			ANKRD49(n=132)		
		阳性表达率	χ^2	P	阳性表达率	χ^2	P
年龄(岁)			0.188	0.665		0.842	0.359
<55	59	35(59.32)			37(62.71)		
≥55	73	46(63.01)			40(54.79)		
性别			1.190	0.275		1.255	0.263
男	70	46(65.71)			44(62.86)		
女	62	35(56.45)			33(53.23)		
肿瘤分化程度			2.240	0.134		0.058	0.810
高、中分化	80	45(56.25)			46(57.50)		
低分化	52	36(69.23)			31(59.62)		
肿瘤最大径(cm)			2.017	0.147		0.961	0.327
≤5	75	42(56.00)			41(54.67)		
>5	57	39(68.42)			36(63.16)		
肿瘤位置			0.248	0.618		0.758	0.384
贲门胃底部、胃体部	39	25(64.10)			25(64.10)		
幽门胃窦部	93	56(60.22)			52(55.91)		
肿瘤浸润深度			10.794	0.001		16.912	<0.001
T1~T2	89	46(51.68)			41(46.07)		
T3~T4	43	35(81.40)			36(83.72)		
TNM 分期			14.457	<0.001		12.808	<0.001
I~II 期	82	40(48.78)			38(46.32)		
III 期	50	41(82.00)			39(78.00)		

2.3 胃癌组织中 FIBCD1 与 ANKRD49 表达的相关性 Spearman 相关分析胃癌组织中 FIBCD1 与

ANKRD49 表达的相关性,结果发现 FIBCD1 与 ANKRD49 表达呈正相关($r=0.522, P<0.001$)。

2.4 不同 FIBCD1、ANKRD49 表达的胃癌患者预后情况 随访期间患者失访 2 例,死亡 43 例,总体生存率为 66.92%(87/130)。FIBCD1 阳性、阴性表达患者 3 年生存率分别为 55.70%(44/79)、84.31%(43/51),FIBCD1 阳性表达患者 3 年生存率显著低于

FIBCD1 阴性表达患者(Log-rank $\chi^2=9.338, P=0.002$)。ANKRD49 阳性、阴性表达患者 3 年生存率分别为 53.33%(40/75)、85.45%(47/55),ANKRD49 阳性表达患者 3 年生存率显著低于 ANKRD49 阴性表达患者(Log-rank $\chi^2=10.440, P=0.001$)。见图 2。



注:A 为不同 FIBCD1 表达情况胃癌患者生存曲线;B 为不同 ANKRD49 表达情况胃癌患者生存曲线。

图 2 不同 FIBCD1、ANKRD49 表达情况胃癌患者生存曲线

2.5 COX 比例风险回归模型分析影响胃癌预后的危险因素 以胃癌患者的生存结局为因变量(1=死亡,0=存活,t=生存时间),纳入年龄(1= ≥ 55 岁,0= <55 岁)、性别(1=男,0=女)、肿瘤最大径(1= >5 cm,0= ≤ 5 cm)、肿瘤位置(1=贲门胃底部、胃体部,0=幽门胃窦部)、肿瘤浸润深度(1=T3~T4,0=T1~T2)、TNM 分期(1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、肿瘤分化程度(1=低分化,0=高中分化)、FIBCD1(1=阳性,2=阴性)、ANKRD49(1=阳性,2=阴性)为自变量,纳入 COX 比例风险回归模型。结果显示 FIBCD1 阳性表达、ANKRD49 阳性表达、TNM 分期Ⅲ期及肿瘤浸润深度 T3~T4 是胃癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 胃癌患者预后危险因素的 COX 比例风险回归模型分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
常数	-0.136	0.077	3.100	0.078	0.873	0.751~1.015
年龄	0.062	0.044	1.972	0.160	1.064	0.976~1.160
性别	0.059	0.039	2.363	0.124	1.061	0.984~1.144
肿瘤最大径	-0.036	0.027	1.805	0.179	0.965	0.916~1.016
肿瘤位置	0.315	0.182	3.004	0.083	1.370	0.960~1.956
肿瘤分化程度	0.311	0.172	3.273	0.070	1.365	0.974~1.912
肿瘤浸润深度	1.657	0.735	5.075	0.024	5.243	1.240~22.163
TNM 分期	1.009	0.351	8.261	0.004	2.744	1.379~5.462
FIBCD1	0.765	0.293	6.786	0.009	2.148	1.208~3.818
ANKRD49	0.723	0.289	6.265	0.012	2.060	1.170~3.628

3 讨论

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,其发生、发展是一个多阶段、多步骤的过程,机制涉及遗传学和表观遗传学^[9]。随着分子生物学和免疫学研究的进展,临床研发出多种针对胃癌的诊断治疗策略,如分子靶向药物及免疫检查点抑制剂等,使胃癌的早期诊断和治疗得到了一定程度的改善^[10]。但目前胃癌仍缺乏有效的治疗手段,特别是晚期患者预后较差,病死率较高。因此,寻找影响胃癌发生、发展的关键机制,研究有效的治疗策略,对提高患者远期预后意义重大。

编码 FIBCD1 的基因位于人类 9 号染色体,相对分子质量为 55×10^3 ,在胃肠道、睾丸等人体组织中表达水平较高。FIBCD1 的活性形式是由二硫键结合的同源四聚体,其作为一种识别受体,具有 C 端纤维蛋白原样识别域。功能上,FIBCD1 是一种钙依赖性、高亲和力乙酰基结合受体,可结合乙酰化成分,如几丁质^[11]。以往研究发现,乙酰胆碱具有促进胃癌恶性进展的生物学作用^[5],推测作为乙酰胆碱受体的 FIBCD1 可能在胃癌发生、发展中发挥重要作用。本研究中,胃癌组织中 FIBCD1 的阳性表达率明显高于癌旁组织,表明胃癌中 FIBCD1 表达升高。目前其具体机制尚不清楚。研究表明,FIBCD1 的配体几丁质表达下调能诱导下游缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)的表达^[12]。DING 等^[13]研究发现,胃癌中 HIF1 α 的表达上调能够促进胃癌肿瘤细胞的迁移及浸润。因此,推测胃癌中 FIBCD1 的表达可能受 HIF1 α 表达的调控。FIB-

CD1 表达变化在胃癌中的临床意义值得深入研究。本研究表明,胃癌组织中 FIBCD1 的阳性表达率与患者较高的 TNM 分期及肿瘤浸润深度有关,提示 FIBCD1 的阳性表达可促进胃癌进展。分析其机制,可能与 FIBCD1 在肿瘤免疫反应中的重要作用有关。研究发现,FIBCD1 能够招募巨噬细胞、辅助性 T 细胞 2 (Th2) 等免疫细胞,并释放慢性炎症细胞因子如白细胞介素-4 等,进而在肿瘤微环境中发挥免疫抑制的效应,促进肿瘤细胞的免疫逃逸,导致肿瘤进展^[14]。本研究通过生存分析发现,FIBCD1 阳性表达的患者预后较差,并且 FIBCD1 阳性表达是胃癌患者预后的危险因素。这表明检测胃癌组织中 FIBCD1 的表达有助于判断胃癌患者的预后。

锚蛋白重复序列蛋白家族是一种在生物体中广泛存在的序列模体,具有典型的螺旋环-螺旋- β -发夹折叠结构,依靠氢键和疏水作用形成紧密的结构域^[15]。该家族介导蛋白质-蛋白质相互作用,参与精子产生、肿瘤形成等多种生理和病理过程^[16-17]。ANKRD49 包含 4 个锚蛋白重复基序。研究表明,在胶质瘤等肿瘤中 ANKRD49 表达上调,其作为一种促癌基因,促进肿瘤的发生、发展^[6]。此外,ANKRD49 表达能够影响下游多种基因的表达,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等^[6],而 MAPK 能够明显促进胃癌细胞的恶性增殖,导致肿瘤进展^[18]。本研究发现,胃癌组织中 ANKRD49 阳性表达率显著升高。目前肿瘤中 ANKRD49 表达上调的机制尚缺乏报道。有学者在精子产生方面的研究发现,微环境中营养物质缺乏、缺氧等能够激活核因子- κ B 通路,诱导 ANKRD49 的表达上调,促进细胞自噬,维持精子细胞的生存^[19]。胃癌肿瘤微环境是一个缺血、缺氧的微环境,涉及核因子- κ B 通路的过度激活^[20-21],胃癌中 ANKRD49 的表达上调可能受相似机制的调控,有待深入研究。此外,本研究还发现 ANKRD49 阳性表达与 TNM 分期及肿瘤浸润深度有关。评估不同个体胃癌患者的预后对于选择正确的治疗方案具有重要的临床意义,但目前尚缺乏有效用于判断胃癌预后的生物标志物。本研究中,ANKRD49 的阳性表达与胃癌的进展有关,推测 ANKRD49 是评估胃癌不良预后的生物标志物。生存分析结果证实,ANKRD49 阳性表达胃癌患者预后较差,并且 ANKRD49 阳性表达是患者预后的危险因素。这表明 ANKRD49 是一种潜在的预测胃癌患者预后的生物标志物。相关性分析发现,胃癌中 FIBCD1 与 ANKRD49 表达呈正相关,二者共同激活肿瘤增殖信号通路,发挥促进肿瘤进展的生物学功能,但二者在胃癌中的具体作用机制及相互调控关系有待深入研究。

综上所述,胃癌组织 FIBCD1、ANKRD49 阳性表达率升高,二者表达与 TNM 分期及肿瘤浸润深度有关,并且二者之间呈正相关,可协同发挥促癌作用。检测胃癌组织中 FIBCD1、ANKRD49 表达情况有助于判断患者预后。

参考文献

- [1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1):102-109.
- [2] HOSHI H. Management of gastric adenocarcinoma for general surgeons[J]. Surg Clin North Am,2020,100(3):523-534.
- [3] VON HUTH S,MOELLER J B,SCHLOSSER A,et al. Immunohistochemical localization of fibrinogen c domain containing 1 on epithelial and mucosal surfaces in human tissues[J]. J Histochem Cytochem,2018,66(2):85-97.
- [4] JEPSEN C S,DUBEY L K,COLMORTEN K B,et al. FIBCD1 binds aspergillus fumigatus and regulates lung epithelial response to cell wall components[J]. Front Immunol,2018,9(18):1967.
- [5] YANG T,HE W,CUI F,et al. MACC1 mediates acetylcholine-induced invasion and migration by human gastric cancer cells[J]. Oncotarget,2016,7(14):18085-18094.
- [6] HAO C,DUAN H,LI H,et al. Up-regulation of ANKRD49, a poor prognostic factor, regulates cell proliferation of gliomas[J]. Biosci Rep,2017,37(4):800-812.
- [7] 张占东,杨巍,马飞,等. 热休克蛋白 27、60 和 90 在胃癌中表达及其临床价值[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(7):1042-1049.
- [8] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2014:90.
- [9] 胡晓薇,吴瑾. miRNA 在胃癌中的作用及其在转化医学中的应用[J]. 现代生物医学进展,2012,12(18):3592-3595.
- [10] 帕孜来提·亚森,袁浩,路红,等. 胃癌靶向治疗药物临床实验研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(4):454-461.
- [11] MOELLER J B,LEONARDI I,SCHLOSSER A,et al. Modulation of the fungal mycobiome is regulated by the chitin-binding receptor FIBCD1[J]. J Exp Med,2019,216(12):2689-2700.
- [12] NING X,WANG Y,YAN W,et al. Chitin synthesis inhibitors promote liver cancer cell metastasis via interfering with hypoxia-inducible factor 1 α [J]. Chemosphere,2018,206(9):231-237.
- [13] DING X,HUANG R,ZHONG Y,et al. CTHRC1 promotes gastric cancer metastasis via HIF-1 α /CXCR4 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2020,123(4):1097-1102.

脑手术患者颅内感染的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3487-3490.

[3] XIA J, HUANG R, CHEN Y, et al. Profiles of serum soluble programmed death-1 and programmed death-ligand 1 levels in chronic hepatitis B virus-infected patients with different disease phases and after anti-viral treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(11): 1180-1187.

[4] 许梅辛, 孙兴霞, 刘洋, 等. CD64、CHE 及 sCD14 在股骨转子间骨折术后感染中的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1293-1296.

[5] LI Y T, WANG Y C, LEE H L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1, a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in ventilator-associated pneumonia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2218.

[6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[7] 赵茜, 郭慧, 吕畅, 等. 感染可能性评分及血清胆碱酯酶和淀粉样蛋白 A 与危重症感染患者生存情况的关系[J]. 中国医药, 2020, 15(12): 1891-1895.

[8] 刘正清, 罗琴. 颅内肿瘤切除术后颅内感染危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(4): 48-49.

[9] 郭亚丽, 刘冉, 齐敏克, 等. 回顾性分析颅内肿瘤患者术后感染危险因素[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1652-1655.

[10] LIU D B, ZHANG H P, YU K, et al. A study on correlations of procalcitonin and interleukin-6 with viral meningitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3474-3478.

[11] 黄亮星, 贺东红. 中枢神经系统感染患者血清和脑脊液中降钙素原、可溶性血管细胞黏附分子-1、白细胞介素-17 水平变化及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2020, 48(11): 1418-1420.

[12] 王云朋, 张文毅, 刘爱贤. 神经外科手术患者细胞因子水平变化及其与颅内感染的相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1466-1470.

[13] 何斌, 郑兵, 顾应江. 颅内肿瘤切除术后颅内感染血清 IL-8、MCP-1、WBC 变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(16): 2478-2481.

[14] 张凤香, 刘敏, 王英. NLR、PLR 及血清 MCP-1 对重度脑外伤患者并发 VAP 的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(16): 80-83.

[15] 张勤, 张帆, 崔凯, 等. LDH、CSF、 β_2 -MG 及中性粒细胞 CD64 对老年患者中枢神经系统感染诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(10): 1155-1157.

[16] 马彩燕, 赖文强, 陈小平. PCT、HNL 和 CD64 水平对细菌性感染的诊断价值[J]. 检验医学, 2019, 34(5): 433-436.

[17] 韩伟平, 肖洋, 李瑞华. 中性粒细胞 CD64 指数、PCT 及 NLR 在感染性疾病诊断中的价值[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 304-307.

[18] FENG M, ZHANG S L, LIANG Z J, et al. Peripheral neutrophil CD64 index combined with complement, CRP, WBC count and B cells improves the ability of diagnosing bacterial infection in SLE[J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 304-316.

[19] HE X W, LUO Q Z, ZHAO L L, et al. The expression and clinical significance of serum soluble programmed cell death ligand-1 in adult patients with community-acquired pneumonia[J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(3): 243-246.

[20] 张怡, 谭辉, 刘宁, 等. 血清 sPD-L1 联合 Balthazar CT 分级对急性胰腺炎患者后期胰周坏死感染的预测能效[J]. 河北医学, 2021, 27(8): 1325-1329.

[21] STORTZ J A, MURPHY T J, RAYMOND S L, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis [J]. *Shock*, 2018, 49(3): 249-258.

(收稿日期: 2021-12-19 修回日期: 2022-04-21)

(上接第 2186 页)

[14] ALI KOMI D E, SHARMA L, DELA CRUZ C S. Chitin and its effects on inflammatory and immune responses [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(2): 213-223.

[15] YOON S, PARNELL E, KASHERMAN M, et al. Usp9X controls ankyrin-repeat domain protein homeostasis during dendritic spine development [J]. *Neuron*, 2020, 105(3): 506-521.

[16] 杜海宁, 胡红雨. 锚蛋白重复序列介导的蛋白质-蛋白质相互作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(1): 6-9.

[17] LI J, MAHAJAN A, TSAI M D. Ankyrin repeat: a unique motif mediating protein-protein interactions[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(51): 15168-15178.

[18] XIANG Z, LI J, SONG S, et al. A positive feedback between IDO1 metabolite and COL12A1 via MAPK pathway to promote gastric cancer metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 314-320.

[19] WANG H L, FAN S S, PANG M, et al. The ankyrin repeat domain 49 (ANKRD49) augments autophagy of serum-starved GC-1 cells through the NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128551.

[20] 翟振胜, 张宏伟. 缺氧微环境调控肿瘤转移研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 93-95.

[21] DENG W, ZHANG Y, CAI J, et al. LncRNA-ANRIL promotes gastric cancer progression by enhancing NF- κ B signaling[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(12): 953-959.

(收稿日期: 2021-12-25 修回日期: 2022-04-29)