

• 论 著 •

外周血 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭 患儿疾病转归的预测价值*

郝 剑¹, 贺 杰¹, 马俊帅¹, 张 斌¹, 温翠玲²

河北北方学院附属第一医院: 1. 检验科(急诊); 2. 呼吸与危重症医学科, 河北张家口 075000

摘 要:目的 探讨外周血细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA4)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (TIM3)对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿疾病转归的预测价值。方法 选取 2021 年 5 月至 2022 年 8 月该院收治的 108 例重症肺炎合并呼吸衰竭患儿作为研究组。另选取同期来该院体检的 120 例健康儿童作为健康组。根据研究组 30 d 转归情况不同分为存活组($n=77$)和死亡组($n=31$)两个亚组。采用流式细胞仪检测外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的评估价值,多因素 Logistic 回归分析探讨重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的影响因素。结果 研究组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 CTLA4、TIM3 预测重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的曲线下面积(95%CI)分别为 0.779(95%CI:0.728~0.828)、0.842(95%CI:0.791~0.893),最佳截断值分别为 9.67%、49.22%,特异度分别为 57.14%、62.34%,灵敏度分别为 90.32%、90.32%,二者联合检测的曲线下面积(95%CI)为 0.929(0.888~0.970),特异度为 85.71%,灵敏度为 87.10%。存活组年龄、出生体质量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、合并低氧血症、合并高碳酸血症、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)与死亡组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分 ≥ 18 分($OR=2.143$,95%CI:1.503~3.055)、CTLA4 $\geq 9.67\%$ ($OR=2.497$,95%CI:1.658~3.761)、TIM3 $\geq 49.22\%$ ($OR=3.025$,95%CI:1.943~4.711)是重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的危险因素($P<0.05$)。结论 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 水平明显升高,且与疾病转归密切相关,有望作为评估患儿病情变化的生物学指标。

关键词:细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原; T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3; 重症肺炎; 呼吸衰竭; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.004 **中图法分类号:**R725.6

文章编号:1673-4130(2023)22-2706-05 **文献标志码:**A

Prognostic value of CTLA4 and TIM3 in peripheral blood of children with severe pneumonia complicated with respiratory failure*

HAO Jian¹, HE Jie¹, MA Junshuai¹, ZHANG Bin¹, WEN Cuiling²

1. Department of Clinical Laboratory (Emergency); 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of peripheral blood cytotoxic T lymphocyte-associated antigen (CTLA4) and T cell immunoglobulin mucin molecule 3 (TIM3) in the prognosis of severe pneumonia complicated with respiratory failure. **Methods** A total of 108 children with severe pneumonia combined with respiratory failure admitted to a hospital from May 2021 to August 2022 were selected as the study group. In addition, 120 healthy children who came to a hospital for physical examination during the same period were selected as the healthy group. The study group was divided into two subgroups, survival group ($n=77$) and death group ($n=31$), according to different 30 d outcomes. The expression levels of CTLA4 and TIM3 in peripheral blood T cells were detected by flow cytometry. ROC was used to evaluate the prognostic value of CTLA4 and TIM3 in children with severe pneumonia complicated with respiratory failure. The influencing factors of death in children with severe pneumonia complicated with respiratory failure were explored by multivariate Logistic regression. **Results** The levels of CTLA4 and TIM3 on peripheral blood T cells in the study group

* 基金项目:河北省 2023 年度医学科学研究课题(20231430)。

作者简介:郝剑,男,主管技师,主要从事临床医学检验与输血方面的研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20231024.1028.002\(2023-10-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20231024.1028.002(2023-10-25))

were higher than those in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). CTLA4 and TIM3 levels in peripheral blood T cells in death group were higher than those in survival group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve of serum CTLA4 and TIM3 for predicting the prognosis of severe pneumonia with respiratory failure were 0.779 (95%CI: 0.728–0.828) and 0.842 (0.791–0.893), respectively. The cut-off values were 9.67% and 49.22%, and the specificities were 57.14% and 62.34%, respectively. The sensitivity was 90.32% and 90.32%, respectively. The area under the curve, specificity and sensitivity were 0.929 (95%CI: 0.888–0.970), 85.71% and 87.10%, respectively. There were significant differences in age, birth weight, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, hypoxemia, hypercapnia, white blood cell (WBC) and C-reaction protein (CRP) between the survival group and the death group the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that APACHE II score ≥ 18 points ($OR = 2.143$, 95%CI: 1.503–3.055), CTLA4 $\geq 9.67\%$ ($OR = 2.497$, 95%CI: 1.658–3.761), and TIM3 $\geq 49.22\%$ ($OR = 3.025$, 95%CI: 1.943–4.711) were risk factors for death in children with severe pneumonia and respiratory failure ($P < 0.05$). **Conclusion** CTLA4 and TIM3 levels in peripheral blood T cells of children with severe pneumonia complicated with respiratory failure were significantly increased, which were closely related to the outcome of the disease, and were expected to be used as biological indicators to evaluate the changes of the disease in children.

Key words: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen; T cell immunoglobulin mucin molecule 3; severe pneumonia; respiratory failure; prognosis.

肺炎是一种儿童时期常见并高发的呼吸系统疾病,轻症肺炎经规范治疗后可痊愈,而重症肺炎的病情错综复杂,易并发呼吸衰竭,大大增加了患儿致死的风险,严重威胁患儿的生命安全^[1]。目前临床多通过辅助通气联合药物来治疗重症肺炎合并呼吸衰竭,疗效确切,但仍有少数患儿因诊治欠妥而导致死亡^[2]。故早期评估重症肺炎合并呼吸衰竭患儿的病情变化,有利于诊疗工作的正常开展。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA4)是一种共刺激分子,对免疫反应具有负性调控作用,可抑制 T 细胞增殖、抗原呈递细胞活性^[3]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (TIM3)是调控机体免疫应答反应的重要分子,在维持免疫系统稳态、抗病毒等方面发挥着重要的作用^[4]。既往有研究发现,CTLA4、TIM3 可作为诊断肺结核的生物标志物^[5]。但是目前关于 CTLA4、TIM3 与重症肺炎合并呼吸衰竭的关系尚不明确,且相关研究鲜有报道。因此,本次研究主要探讨外周血 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿疾病转归的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2022 年 8 月本院收治的 108 例重症肺炎合并呼吸衰竭患儿作为本次研究对象,其中男 57 例,女 51 例;年龄 1~5 岁,平均(3.04±1.32)岁。纳入标准:(1)符合重症肺炎^[6]及呼吸衰竭^[7]的相关诊断标准,均接受机械通气治疗;(2)年龄 1~5 岁;(3)患儿家属知情同意。排除标准:(1)脑、心、肾等功能障碍者;(2)合并严重恶性肿瘤者;(3)合并血液系统或自身免疫系统疾病者;(4)合并哮喘、支气管炎等呼吸系统疾病者;(5)拒绝参与本次研究者。另外选取同期至本院体检的 120 例健

康儿童作为健康组,其中男 64 例,女 56 例;年龄 1~5 岁,平均(3.12±1.35)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员研究通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集受试者临床资料,包括性别、年龄、出生体质量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、呼吸衰竭分型(I 型/II 型)、合并症(低氧血症/高碳酸血症)、免疫功能低下(是/否)、动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉氧分压(PaO₂)、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等。

1.2.2 外周血指标检测 采集受试者的空腹静脉血 4 mL,采用梯度离心法分离后收集外周血单个核细胞(PBMC)。取两份 PBMC 液(100 μL)分别注入 2 支流式管中,分别加入抗人 CD4⁺,然后其中一份加入 CTLA4 单克隆抗体,另一份加入 Tim-3 单克隆抗体,标记完成后,避光孵育 30 min,加入磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,经离心处理后,去除上清液,加入 PBS 重悬,采用安捷伦科技有限公司生产的流式细胞仪检测 CTLA4、TIM3 水平。详细的操作流程参考使用说明书。

1.2.3 预后 入院后记录患儿 30 d 疾病转归情况,根据是否发生死亡事件分为死亡组($n = 31$)和存活组($n = 77$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。采用两独立样本 t 检验比较,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述;采用 χ^2 检验,计数资料采用百分率表示;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的评估价值;采用

多因素 Logistic 回归分析探讨重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平对比 研究组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 存活组与死亡组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平比较 死亡组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 外周血 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的评估价值 外周血 CTLA4、TIM3 预测重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.779、0.842,两者联合预测的 AUC 为 0.929,见表 3。

表 1 两组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CTLA4(%)	TIM3(%)
健康组	120	0.47±0.15	21.03±4.58
研究组	108	7.28±1.64	44.19±8.13
<i>t</i>		45.289	26.835
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 存活组与死亡组外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CTLA4(%)	TIM3(%)
存活组	77	4.06±1.25	37.42±7.36
死亡组	31	15.28±3.04	61.01±12.58
<i>t</i>		27.291	12.127
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 外周血 CTLA4、TIM3 对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的评估价值					
检测指标	AUC	95%CI	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
CTLA4	0.779	0.728~0.828	9.67%	57.14	90.32
TIM3	0.842	0.791~0.893	49.22%	62.34	90.32
CTLA4+TIM3	0.929	0.888~0.970	—	85.71	87.10

注:—表示无数据。

2.4 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的单因素分析 存活组年龄、出生体质量、APACHE II 评分、合并低氧血症、合并高碳酸血症、WBC、CRP 与死亡组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的多因素 Logistic 回归分析 本研究将重症肺炎合并呼吸衰竭患

儿是否死亡作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义的指标及 CTLA4、TIM3 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,APACHE II 评分 ≥ 18 分、CTLA4 $\geq 9.67\%$ 、TIM3 $\geq 49.22\%$ 是重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的单因素分析 [<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]				
维度	存活组 (<i>n</i> =77)	死亡组 (<i>n</i> =31)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别				
男	43(55.84)	14(45.16)	1.012	0.314
女	34(44.16)	17(54.84)		
年龄(岁)				
≤ 3	22(28.57)	16(51.61)	5.145	0.023
> 3	55(71.43)	15(48.39)		
出生体质量(kg)				
< 2.5	14(18.18)	19(61.29)	19.357	<0.001
≥ 2.5	63(81.82)	12(38.71)		
APACHE II 评分(分)	15.49±3.12	24.08±4.36	11.487	<0.001
呼吸衰竭分型				
I 型	41(53.25)	16(51.61)	0.024	0.878
II 型	36(46.75)	15(48.39)		
合并低氧血症	48(62.34)	26(83.87)	4.751	0.029
合并高碳酸血症	9(11.69)	12(38.71)	10.303	<0.001
免疫功能低下	27(35.06)	18(58.06)	4.810	0.028
PaCO ₂ (mmHg)	61.58±8.05	61.94±8.07	0.210	0.834
PaO ₂ (mmHg)	54.16±7.14	54.03±7.12	0.086	0.932
WBC($\times 10^9/L$)	8.43±2.54	10.62±2.74	3.963	<0.001
CRP(mg/L)	11.65±2.47	13.41±2.69	3.265	<0.001
PCT(ng/mL)	1.74±0.26	1.84±0.68	0.714	0.477

表 5 重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
APACHE II 评分	0.762	0.181	17.724	2.143(1.503~3.055)	<0.001
CTLA4	0.915	0.209	19.167	2.497(1.658~3.761)	<0.001
TIM3	1.107	0.226	23.993	3.025(1.943~4.711)	<0.001

注:赋值为 APACHE II 评分 ≥ 18 分(平均值)=1、 < 18 分=0;CTLA4 $\geq 9.67\%$ =1、 $< 9.67\%$ =0;TIM3 $\geq 49.22\%$ =1、 $< 49.22\%$ =0。

3 讨 论

肺炎是一种主要由病原微生物引起的肺部炎症疾病,儿童因免疫功能发育未完善,是此类疾病的高发人群,如若不及时治疗,病情可进展为重症肺炎^[8]。据相关数据显示,全球每年约有 1.56 亿儿童被重症肺炎侵害,其中约有 1/3 的新生儿因重症肺炎而死亡^[9]。

重症肺炎具有病情凶险、进展快、致死率高等特点,容易并发呼吸衰竭,是导致儿童死亡的重要原因^[10]。因此,早期评估重症肺炎合并呼吸衰竭患儿的预后情况,可指导治疗方案制定,对改善疾病转归至关重要。

CTLA4 是免疫球蛋白超家族的成员之一,作为 T 细胞上的一种 I 跨膜受体,与白细胞分化抗原 28 具有高度的同源性,可竞争性结合 B 细胞激活抗原 7,激活抑制信号传导通路,阻碍 T 细胞的活化与增殖过程,进而调控机体的免疫反应^[11-12]。既往有研究发现,CTLA4 可参与乙型肝炎病毒感染后机体的免疫应答过程,且与病情严重程度呈正相关^[13]。信军等^[14]研究发现,血清 sCTLA4 表达水平异常升高与系统性红斑狼疮的发病及病情进展有关。本研究结果显示,研究组外周血 T 细胞上 CTLA4 表达水平高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组外周血 T 细胞上 CTLA4 表达水平高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示外周血 T 细胞上 CTLA4 表达水平在重症肺炎合并呼吸衰竭患儿中升高,且与预后密切相关。究其原因,CTLA4 高表达可抑制 T 细胞的活化与增殖,损害机体的免疫功能,诱发免疫耐受,促使大量的病原菌在肺部持续性复制,导致肺部炎症反应加重,病情进展,进而诱发呼吸衰竭^[15]。因此认为 CTLA4 高表达与重症肺炎合并呼吸衰竭患儿的病情进展及预后有关。

TIM3 是一种免疫负调控分子,其基因位于染色体 5q33.2,可表达于 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞等,能够通过调控辅助性 T 细胞(Th)1 及 Th2 细胞的功能,减少干扰素- γ 的合成,参与机体的免疫应答反应^[16-17]。有研究发现,TIM3 可激活相关信号通路,促使白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等多种促炎因子释放入血,参与机体的炎症反应^[18]。刘叶等^[19]报道称,抑制 TIM3 表达水平可调节支气管哮喘患者 Th17 和调节性 T(Treg)细胞的平衡,减轻气道炎症反应。高峰等^[20]研究发现,TIM3 在非小细胞肺癌患者中表达水平上调,且与预后密切相关。本研究结果显示,研究组外周血 T 细胞上 TIM3 表达水平高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组外周血 T 细胞上 TIM3 表达水平高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示重症肺炎合并呼吸衰竭患儿外周血 T 细胞上 TIM3 表达水平呈高表达,且与预后生存有关。究其原因,在重症肺炎早期,TIM3 通过与相关配体结合,损害 T 细胞功能,导致 Th1/Th2 细胞平衡紊乱,同时 TIM3 可诱导促炎因子的合成,加重肺部炎症反应,导致肺通气及换气功能异常。因此认为随着 TIM3 表达水平逐渐上调,患儿病情加重,预后不良的风险增加。

ROC 曲线结果显示,外周血 CTLA4、TIM3 预测重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的 AUC 分别为 0.779、0.842,两者联合预测的 AUC 为 0.929。提示

CTLA4、TIM3 可作为评估重症肺炎合并呼吸衰竭患儿预后的生物学指标,且两者联合预测的效能更高。多因素回归分析显示,APACHE II 评分 ≥ 18 分、CTLA4 $\geq 9.67\%$ 、TIM3 $\geq 49.22\%$ 是重症肺炎合并呼吸衰竭患儿死亡的危险因素($P < 0.05$)。提示 APACHE II 评分高、CTLA4 高表达、TIM3 高表达会增加患儿死亡风险,需加强对此类患儿病情的监测,及时优化治疗方案,进而降低致死风险。

综上所述,重症肺炎合并呼吸衰竭患儿外周血 T 细胞上 CTLA4、TIM3 表达水平明显升高,且与疾病转归密切相关,可作为评估患儿病情变化的生物学指标。

参考文献

- [1] 乔书华. 儿童重症肺炎合并脓毒症的诊治进展[J]. 海南医学,2019,30(1):106-111.
- [2] 张敏,郑贵兰. 异常表达的 PVT1 作为诊断标志物预测重症肺炎合并呼吸衰竭患儿临床结局的研究[J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(1):63-69.
- [3] 吴昊,顾敏娟,夏洪,等. 2 型糖尿病肾病患者外周血 CD28/CTLA4 共刺激分子的表达及其意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):120-122.
- [4] 王卫国,王伟伟,马黎丽. 儿童传染性单核细胞增多症患者外周血 T 细胞、血浆 PD-1 和 Tim-3 水平表达检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(2):32-34.
- [5] 张莎娜,黄成静,李旭,等. 肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 CTLA4、TIM-3 表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2022,27(5):731-735.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下)[J]. 中华儿科杂志,2013,51(11):856-862.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南·呼吸病学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:745-790.
- [8] 方晓燕,梅建刚,冯金燕,等. 小儿肺炎患者血清 PCT 和 CRP 等因子水平及临床意义分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(10):2308-2310.
- [9] FLORIN T A, AMBROGGIO L, BROKAMP C, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia[J]. Pediatrics,2020,145(6):e20193728.
- [10] 潘秋芳,孙敬. 早期 CPAP 对小儿重症肺炎合并呼吸衰竭血气指标及预后的影响[J]. 中国妇幼保健,2019,34(17):3972-3974.
- [11] 李静梅,汪维鹏. B7/CD28 家族分子的糖基化研究进展[J]. 现代免疫学,2020,40(2):153-157.
- [12] CAO H, ZHANG R, ZHANG W. CTLA-4 interferes with the HBV-specific T cell immune response (Review)[J]. Int J Mol Med,2018,42(2):703-712.
- [13] 刘梦,罗凤莲,严超,等. 血清 CD28、CTLA4 及 LAG3 在慢性重型乙型肝炎患者的表达水平及其对短期预后的预测价值[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(2):279-283.
- [14] 信军,康乐,张艺森,等. 系统性红斑狼疮患儿血清 sCTLA4、TNF- α 水平表达及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2019,16(4):198-200.

- [2] WANG M Y, QIU Y H, CAI M L, et al. Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation [J]. J Drug Target, 2020, 28(1): 1-10.
- [3] WILUSZ J E, SUNWOO H, SPECTOR D L. Long non-coding RNAs; functional surprises from the RNA world [J]. Genes Dev, 2009, 23(13): 1494-1504.
- [4] LU Z, LI Y, CHE Y, et al. The TGF β -induced lncRNA TBILA promotes non-small cell lung cancer progression in vitro and in vivo via cis-regulating HGAL and activating S100A7/JAB1 signaling [J]. Cancer Lett, 2018, 432: 156-168.
- [5] TANG J, ZHONG G, WU J, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in colorectal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8: 892-902.
- [6] BI Y Y, SHEN G, QUAN Y, et al. Long noncoding RNA FAM83H-AS1 exerts an oncogenic role in glioma through epigenetically silencing CDKN1A (p21) [J]. J Cell Physiol, 2018, 233: 8896-8907.
- [7] ZHANG J, FENG S, SU W, et al. Overexpression of FAM83H-AS1 indicates poor patient survival and knock-down impairs cell proliferation and invasion via MET/EGFR signaling in lung cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42819.
- [8] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 68(6): 394-424.
- [9] RAMMER M, WEBERSINKE G, HAITCHI-PETNEHAZY S, et al. MicroRNAs and their role for T stage determination and lymph node metastasis in early colon carcinoma [J]. Clin Exp Metastasis, 2017, 34: 431-440.
- [10] SHI X, SUN M, LIU H, et al. Long non-coding RNAs; a new frontier in the study of human diseases [J]. Cancer Lett, 2013, 339(2): 159-166.
- [11] DAN J, WANG J, WANG Y, et al. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 931-938.
- [12] CHEN Y, WEI G, XIA H, et al. Long noncoding RNA-ATB promotes cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1940-1946.
- [13] YAN L, WU X, YIN X, et al. LncRNA CCAT2 promoted osteosarcoma cell proliferation and invasion [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(5): 2592-2599.
- [14] ARNES L, LIU Z, WANG J, et al. Comprehensive characterization of compartment-specific long non-coding RNAs associated with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Gut, 2019, 68(3): 499-511.
- [15] SHIH J W, CHIANG W F, WU ATH, et al. Long non-coding RNA lncHIFCAR/MIR31HG is a HIF-1 α co-activator driving oral cancer progression [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15874.
- [16] MA Y K, SHEN T H, YANG X Y. Upregulation of lncRNA FAM83H-AS1 in hepatocellular carcinoma promotes cell proliferation, migration and invasion by Wnt/ β -catenin pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23: 7855-7862.
- [17] RADUNOVIC M, NIKOLIC N, MILENKOVIC S, et al. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer [J]. J BUON, 2016, 21(3): 597-602.
- [18] ZHANG Z, XU M, SUN X, et al. Naturally occurring glycyrrhizin triterpene exerts anticancer effects on colorectal cancer cells via induction of apoptosis and autophagy and suppression of cell migration and invasion by targeting MMP-9 and MMP-2 expression [J]. J BUON, 2020, 25(1): 188-193.
- [19] KANG H R, MOON J Y, EDIRIWEERA M K, et al. Dietary flavonoid myricetin inhibits invasion and migration of radioresistant lung cancer cells (A549-IR) by suppressing MMP-2 and MMP-9 expressions through inhibition of the FAK-ERK signaling pathway [J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(4): 2059-2067.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-06-29)

(上接第 2709 页)

- [15] HUANG Z, YAO F, LIU J, et al. Up-regulation of circRNA-0003528 promotes mycobacterium tuberculosis associated macrophage polarization via down-regulating miR-224-5p, miR-324-5p and miR-488-5p and up-regulating CTLA4 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24): 25658-25672.
- [16] 陈武奇, 谢佳佳, 杨瑶琳. 冠心病患者外周血 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 表达变化及临床意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(34): 53-56.
- [17] SOLINAS C, DE SILVA P, BRON D, et al. Significance of TIM3 expression in cancer: from biology to the clinic [J]. Semin Oncol, 2019, 46(4): 372-379.
- [18] 唐新华, 张辉宏, 吴冬梅, 等. Tim3 在慢阻肺疾病患者外周血中的表达及其与疾病转归的相关性 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(7): 1087-1090.
- [19] 刘叶, 王缚鲲, 汤菲. TIM-3 抑制对支气管哮喘患者免疫平衡功能的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(10): 43-46.
- [20] 高锋, 钱文霞, 冯一中. 非小细胞肺癌中 TIM-3、PD-1、PD-L1 的表达与临床意义 [J]. 海南医学, 2019, 30(2): 154-158.

(收稿日期: 2023-03-03 修回日期: 2023-06-11)