

• 论 著 •

原发性喉癌患者血清 TXNIP、BIRC5 水平在临床分期判断及疗效监测中的价值

魏媛媛¹, 熊浪², 周林^{1△}

鄂州市中心医院: 1. 耳鼻喉科; 2. 手术麻醉科, 湖北鄂州 436000

摘要:目的 探讨原发性喉癌(PLC)患者血清硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP), 凋亡抑制因子 5(BIRC5)水平在临床分期判断及疗效监测中的价值。方法 选取本院 2020 年 6 月至 2023 年 1 月期间收治的 68 例 PLC 患者为 PLC 组, 将 80 例良性病变患者设为良性肿瘤组, 患者治疗 6 个月后根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准将 PLC 组患者分为治疗有效组(50 例)和治疗无效组(18 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 TXNIP、BIRC5 水平; TXNIP、BIRC5 对 PLC 分期诊断效能及 PLC 患者疗效预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。结果 PLC 组和良性肿瘤组患者血清 TXNIP、BIRC5 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗有效组血清 TXNIP 水平 $[(99.52 \pm 14.12) \text{ pg/mL}]$ 显著高于治疗无效组 $[(85.19 \pm 15.17) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义($t = 3.621, P < 0.05$), BIRC5 水平 $[(15.26 \pm 3.65) \text{ pg/mL}]$ 显著低于治疗无效组 $[(19.13 \pm 3.74) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义($t = 3.833, P < 0.05$)。早期 PLC 患者血清 TXNIP 水平 $[(101.39 \pm 12.85) \text{ pg/mL}]$ 显著高于晚期患者 $[(91.27 \pm 13.36) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义($t = 3.154, P < 0.05$), BIRC5 水平 $[(14.43 \pm 3.07) \text{ pg/mL}]$ 显著低于晚期患者 $[(17.74 \pm 3.04) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义($t = 4.439, P < 0.05$)。血清 TXNIP、BIRC5 诊断 PLC 分期的线下面积(AUC)分别为 0.829(95%CI: 0.718~0.909)、0.795(95%CI: 0.679~0.883), 灵敏度分别为 81.58%、89.47%, 且 TXNIP、BIRC5 联合诊断 PLC 分期的 AUC 为 0.899(95%CI: 0.802~0.959), 灵敏度为 94.74%; 血清 TXNIP、BIRC5 预测 PLC 患者疗效的 AUC 分别为 0.818(95%CI: 0.705~0.901)、0.761(95%CI: 0.642~0.856), 二者联合 AUC 为 0.921(95%CI: 0.830~0.973), 具有更高的预测效能($P < 0.05$)。结论 TXNIP 在 PLC 患者血清中呈低表达, BIRC5 PLC 患者血清中呈高表达, TXNIP 和 BIRC5 二者联合检测对 PLC 分期的诊断和 PLC 患者疗效的预测具有一定效能。

关键词:原发性喉癌; 硫氧还蛋白结合蛋白; 凋亡抑制因子 5; 临床分期; 疗效预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.021

中图法分类号:R739.65

文章编号:1673-4130(2024)10-1253-05

文献标志码:A

Value of serum TXNIP and BIRC5 levels in clinical staging and efficacy monitoring in patients with primary laryngeal cancer

WEI Yuanyuan¹, XIONG Lang², ZHOU Lin^{1△}

1. Department of Ear, Nose and Throat; 2. Department of Surgical Anesthesiology, Ezhou Central Hospital, Ezhou, Hubei 436000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of expression levels of serum thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and baculoviral IAP repeat-containing protein 5 (BIRC5) in clinical staging and efficacy monitoring in patients with primary laryngeal cancer (PLC). **Methods** From June 2020 to January 2023, a total of 68 patients with PLC accepted by the hospital were collected as PLC group, and 80 patients with benign lesions were set as the benign tumors group. After six months of treatment, patients in the PLC group were separated into the treatment effective group (50 cases) and the treatment ineffective group (18 cases) according to the RECIST solid tumor efficacy evaluation criteria. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of TXNIP and BIRC5 in serum of each group; the diagnostic efficacy of TXNIP and BIRC5 in staging PLC and the predictive efficacy of PLC patients were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were statistically significant differences in the expression levels of TXNIP and BIRC5 in the serum between the PLC group and the benign tumors group ($P < 0.05$). The level of serum TXNIP in the treatment effective group $[(99.52 \pm 14.12) \text{ pg/mL}]$ was obviously higher than that in the treatment ineffective group $[(85.19 \pm 15.17) \text{ pg/mL}]$, and the difference was statistically significant ($t = 3.621, P < 0.05$), while the BIRC5 expression level $[(15.26 \pm 3.65) \text{ pg/mL}]$ was obviously lower than that in the

treatment ineffective group $[(19.13 \pm 3.74) \text{ pg/mL}]$, and the difference was statistically significant ($t = 3.833, P < 0.05$). The serum TXNIP expression level in early PLC patients $[(101.39 \pm 12.85) \text{ pg/mL}]$ was obviously higher than that in late stage patients $[(91.27 \pm 13.36) \text{ pg/mL}]$, and the difference was statistically significant ($t = 3.154, P < 0.05$), while the BIRC5 expression level $[(14.43 \pm 3.07) \text{ pg/mL}]$ was obviously lower than that in late stage patients $[(17.74 \pm 3.04) \text{ pg/mL}]$, and the difference was statistically significant ($t = 4.439, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum TXNIP and BIRC5 in diagnosing PLC staging was 0.829 (95%CI: 0.718–0.909) and 0.795 (95%CI: 0.679–0.883), respectively, with sensitivity of 81.58% and 89.47%, and the AUC of TXNIP combined BIRC5 in diagnosing PLC staging was 0.899 (95%CI: 0.802–0.959), with sensitivity of 94.74%. The AUC of serum TXNIP and BIRC5 in predicting the efficacy of PLC patients was 0.818 (95%CI: 0.705–0.901) and 0.761 (95%CI: 0.642–0.856), respectively, the AUC of the combination of the two was 0.921 (95%CI: 0.830–0.973), which had higher predictive efficiency ($P < 0.05$). **Conclusion** TXNIP is lowly expressed in the serum of patients with PLC, while BIRC5 is highly expressed in the serum of patients with PLC. The combination detection of TXNIP and BIRC5 has certain efficacy in the diagnosis of PLC staging and predicting the efficacy of PLC patients.

Key words: primary laryngeal cancer; thioredoxin-interacting protein; baculoviral IAP repeat-containing protein 5; clinical staging; efficacy prediction

喉癌是一种常见的头颈部恶性肿瘤,主要分为四种类型,分别是声门上、声门下、声门型或贯声门型喉癌,约三分之二的患者喉癌类型为声门型喉癌,声门上型喉癌约占 30% 左右,声门下和贯声门型喉癌型患者较少^[1]。原发性喉癌(PLC)发生的危险因素主要包括吸烟、过量饮酒、电离辐射、病毒感染等,临床主要表现为声音嘶哑、喉咙疼痛、吞咽困难、咽痛等^[2]。目前,PLC 的临床诊断主要以患者原发病灶的活检作为金标准,在此过程中,对肿瘤严重程度的判断主要通过肿瘤 TNM 分期进行确定,但是活检对患者具有一定创伤性,不易被患者接受,且检查时间较长,易使患者错过最佳治疗时间^[3]。因此寻找与 PLC 临床分期诊断有关的指标对患者的治疗和预后疗效预测具有重要意义。硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)是 α -抑制素蛋白家族的成员,作为氧化应激和炎症反应的关键调节剂,广泛参与细胞内氧化还原反应,在多种癌症的发生、发展中起重要的调控作用^[4]。有研究显示 TXNIP 可能与喉癌的发展有关^[5]。凋亡抑制因子 5(BIRC5)属于凋亡抑制因子蛋白家族,在抑制细胞凋亡和促进癌细胞生长方面发挥作用,与胃癌、肝癌、喉癌等多种癌症的发生和发展有关^[6-8]。本研究对比了 PLC 及其良性病变患者、不同分期的 PLC 患者、不同疗效的 PLC 患者血清中 TXNIP 和 BIRC5 水平,探讨了血清 TXNIP、BIRC5 对 PLC 分期诊断效能和 PLC 患者疗效预测价值,以期寻找与 PLC 患者的分期判断和疗效检测有关的指标提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 6 月至 2023 年 1 月期间收治的 68 例 PLC 患者为 PLC 组,其中男 39 例,女 29 例;年龄 39~75 岁,平均 (58.38 ± 10.29) 岁;肿瘤最大径 $< 2 \text{ cm}$ 者 33 例; $\geq 2 \text{ cm}$ 者 35 例;发生淋巴结转移者 25 例,未发生淋巴结转移者 43 例;

低分化者 37 例,中-高分化者 31 例;肿瘤分期参照 TMN 分期^[9],分为早期组(I+II)30 例,晚期组(III+IV 期)38 例。患者治疗 6 个月后根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准^[10]将 PLC 组患者分为治疗有效组(50 例)和治疗无效组(18 例)。另将 80 例喉部组织良性病变患者设为良性肿瘤组,良性肿瘤组年龄 35~72 岁,平均 (59.43 ± 11.72) 岁;治疗有效患者年龄 39~70 岁,平均 (57.84 ± 11.24) 岁;治疗无效患者年龄 41~75 岁,平均 (59.89 ± 10.75) 岁。纳入标准:(1)患者经临床和病例组织诊断确诊为 PLC 和良性病变;(2)患者入院前未接受治疗;(3)患者存在咽痛、咽部异物感、呼吸困难、声音嘶哑等临床症状;(4)所有患者均进行保守治疗。(5)研究对象或家属详知此项研究内容,并自愿签署同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并自身免疫性疾病者;(3)合并肝肾功能不全者;(4)临床资料不全或缺失者。本研究经本院伦理委员会审核、批准同意后实施。

1.2 方法 收集 PLC 组和良性肿瘤组空腹静脉血 5 mL,在 3 000 r/min 下离心 15 min,血清分离后置于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清 TXNIP、BIRC5 水平,人 TXNIP ELISA 试剂盒和人 BIRC5 ELISA 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司,具体操作按照试剂盒说明书进行,试剂盒检测均通过原理为双抗夹心法,并通过酶标仪(型号:800 TS,购自美国 Bio Tek 公司)检测 450 nm 处吸光度值,根据标准曲线计算血清 TXNIP、BIRC5 水平。

患者治疗后疗效评价参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准^[11],时间为患者接受治疗 6 个月后,随访主要以电话随访方式进行。治疗有效:患者全部病灶消失或肿瘤最大径与最大垂直直径乘积与基线病灶的比值缩小超过 30%;治疗无效:患者治疗后肿瘤最大

径与最大垂直直径乘积与基线病灶的比值增大或出现新病灶。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用配对 t 检验进行组间计量资料比较,TXNIP、BIRC5 对 PLC 分期诊断效能及 PLC 患者疗效预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PLC 组和良性肿瘤组血清 TXNIP、BIRC5 水平比较 与良性肿瘤组相比,PLC 组患者血清 TXNIP 水平显著低于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 BIRC5 水平显著高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PLC 组和良性肿瘤组血清 TXNIP、BIRC5 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	TXNIP	BIRC5
PLC 组	68	95.73±15.40	16.28±3.16
良性肿瘤组	80	112.46±14.19	12.44±2.58
<i>t</i>		6.873	8.138
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 治疗有效组和治疗无效组血清 TXNIP、BIRC5 水平比较 PLC 组随访 6 个月期间无病例缺失,治疗有效组为 50 例,治疗有效率为 73.53%,治疗无效组为 18 例,治疗无效率为 26.47%。治疗无效组血清 TXNIP 水平显著低于治疗有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 BIRC5 水平显著高于治疗有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同 PLC 分期患者血清 TXNIP、BIRC5 水平比较 对比不同分期的 PLC 患者血清 TXNIP、BIRC5 水平,结果显示,TXNIP 在早期 PLC 患者血清中呈高水平($P < 0.05$),BIRC5 在晚期 PLC 患者血清中呈高

水平($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 TXNIP、BIRC5 水平对 PLC 分期的诊断效能 ROC 曲线分析血清 TXNIP、BIRC5 水平对 PLC 分期的诊断价值,结果显示,血清 TXNIP 的 AUC 为 0.829(95%CI:0.718~0.909),灵敏度为 81.58%,血清 BIRC5 的 AUC 为 0.795(95%CI:0.679~0.883),灵敏度为 89.47%,二者联合 AUC 为 0.899(95%CI:0.802~0.959),灵敏度为 94.74%,二者联合优于血清 TXNIP、BIRC5 各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-TXNIP}} = 0.104$ 、 $Z_{\text{二者联合-BIRC5}} = 0.070$, $P = 0.025$ 、 0.043)。见表 4。

2.5 血清 TXNIP、BIRC5 水平对 PLC 患者疗效的预测效能 血清 TXNIP、BIRC5 以及二者联合预测 PLC 患者疗效的 AUC 分别为 0.818(95%CI:0.705~0.901)、0.761(95%CI:0.642~0.856)、0.921(95%CI:0.830~0.773),二者联合优于血清 TXNIP、BIRC5 各自单独预测($Z_{\text{二者联合-TXNIP}} = 0.103$ 、 $Z_{\text{二者联合-BIRC5}} = 0.160$, $P = 0.032$ 、 0.023)。见表 5。

表 2 治疗有效患者和治疗无效患者血清 TXNIP、BIRC5 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	TXNIP	BIRC5
治疗有效组	50	99.52±14.12	15.26±3.65
治疗无效组	18	85.19±15.17	19.13±3.74
<i>t</i>		3.621	3.833
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 不同 PLC 分期患者血清 TXNIP、BIRC5 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	TXNIP	BIRC5
早期	30	101.39±12.85	14.43±3.07
晚期	38	91.27±13.36	17.74±3.04
<i>t</i>		3.154	4.439
<i>P</i>		0.002	<0.001

表 4 血清 TXNIP、BIRC5 水平对 PLC 分期的诊断效能

变量	AUC	截断值(pg/mL)	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TXNIP	0.829	96.326	0.718~0.909	81.58	76.67	0.583
BIRC5	0.795	15.649	0.679~0.883	89.47	66.67	0.561
二者联合	0.899	—	0.802~0.959	94.74	63.33	0.581

注:—表示无数据。

表 5 血清 TXNIP、BIRC5 水平对 PLC 患者疗效的预测效能

变量	AUC	截断值(pg/mL)	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TXNIP	0.818	97.024	0.705~0.901	88.89	82.00	0.701
BIRC5	0.761	16.181	0.642~0.856	55.56	96.00	0.516
二者联合	0.921	—	0.830~0.973	89.89	72.00	0.619

注:—表示无数据。

3 讨 论

PLC 患者病情初期表现为声音嘶哑、咳嗽等症

状,随着疾病的加重逐渐变为失声、吞咽困难、呼吸困

难甚至发生吸入性肺炎,最终导致死亡^[12-13]。根治性放疗是早期喉癌患者标准治疗的方法,但对于晚期喉癌患者,经全喉切除术等手术治疗后仍需长期进行放、化疗辅助治疗,极大的影响患者预后水平^[14]。目前已有垂体瘤转化基因 1、胸苷激酶 1、长链非编码 RNA H19 等血清标志物用于 PLC 患者治疗后疗效的评估^[3],但仍需要寻找更多的与 PLC 患者分期及疗效相关的灵敏度高、特异度强的生物标志物,这对 PLC 患者的临床治疗及预后的改善具有积极意义。

TXNIP 作为一种 α -阻遏蛋白,可以与硫氧蛋白进行特异性结合,进而抑制 TRX 活性半胱氨酸残基的抗氧化功能,另外 TXNIP 还可以调节活性氧系统和线粒体代谢通路进一步诱导细胞发生凋亡^[15]。研究表明, TXNIP 在肝癌、乳腺癌和肺癌等癌症中呈低表达,提高 TXNIP 的表达水平可以抑制癌细胞增殖和迁移,甚至诱导癌细胞发生凋亡,其主要发挥肿瘤抑制因子的作用^[16-17]。杨婕琳等^[16]发现 TXNIP 在结直肠癌患者癌组织中呈低表达, TXNIP 可能与结直肠癌患者病情有关;王莹琼等^[18]研究结果表明,非小细胞肺癌组织 TXNIP 相对表达水平低于正常组织,与非小细胞肺癌患者淋巴结转移有关。本研究发现 TXNIP 在 PLC 患者血清中呈低水平,表明 TXNIP 同样在 PLC 患者中发挥抑癌因子作用。BIRC5 在多种肿瘤组织中呈高表达,可能作为促癌因子参与了多种癌症的发生和发展,已有研究证实 BIRC5 参与了多种肿瘤细胞的恶变及抗细胞凋亡生理代谢过程,表明 BIRC5 可能是抗肿瘤治疗的一个重要靶点^[19]。林怡彤等^[6]研究结果显示, BIRC5 在胃癌组织中呈高水平,且与患者术后生存期有关;齐锐等^[7]等研究发现肝细胞癌患者血清 BIRC5a 抗体相对水平高于健康对照组, BIRC5 可能参与了肝细胞癌的发展。且有研究显示 BIRC5 在喉鳞状细胞癌组织中呈高水平,抑制 BIRC5 表达会诱导喉鳞状细胞癌细胞凋亡和细胞周期停滞,进而抑制细胞增殖^[8]。本研究结果同样显示 BIRC5 在 PLC 患者血清中呈高水平,提示 BIRC5 同样参与了 PLC 的发生和发展。

寻找与 PLC 分期有关的标志指标对减轻快速诊断患者病情具有重要意义。有研究发现细胞角蛋白 18 和肝细胞生长因子与喉癌的临床分期、病情严重程度有关^[20];屈慧等^[9]同样发现了细胞角蛋白 18 和骨桥蛋白与 PLC 临床分期之间的相关性。TXNIP 和 BIRC5 对肝细胞癌、胃癌等癌症患者的预后中具有一定的预测价值^[7,19]。本研究发现 TXNIP 和 BIRC5 在不同分期的 PLC 患者血清中异常表达,且 TXNIP 和 BIRC5 联合预测 PLC 分期的 AUC 为 0.899,提示 TXNIP 和 BIRC5 与 PLC 的 TNM 分期有关。本研究结果显示, PLC 治疗有效组血清 TXNIP 水平高于治疗无效组, BIRC5 水平低于治疗无效组,说明 PLC

患者疗效与血清 TXNIP、BIRC5 水平可能存在联系,而二者联合预测 PLC 患者疗效的 ROC 曲线结果显示,血清 TXNIP、BIRC5 二者联合检测应用对 PLC 患者疗效具有一定预测价值,提示 TXNIP、BIRC5 可能与垂体瘤转化基因 1、胸苷激酶 1、长链非编码 RNA H19 同样有望成为 PLC 患者预后预测的重要血清标志物^[3]。

综上所述, TXNIP 在 PLC 患者血清中呈低水平,且在治疗无效组和 PLC 晚期患者血清中均呈低水平; BIRC5 在 PLC 患者、治疗无效组和 TNM 分期为晚期的患者血清中呈高水平。TXNIP 和 BIRC5 联合检测对 PLC 患者分期具有一定的诊断价值,对 PLC 患者预后具有较高的预测价值。后续本研究将继续扩大样本量,并延长患者随访时间,深入分析血清 TXNIP、BIRC5 与常见血清标志物的关系以及其与患者生存时间的关系,为二者作为患者预后标志物提供参考依据。

参考文献

[1] NOCINI R, MOLTENI G, MATTIUZZI C, et al. Updates on larynx cancer epidemiology[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(1): 18-25.

[2] BAIRD B J, SUNG C K, BEADLE B M, et al. Treatment of early-stage laryngeal cancer: a comparison of treatment options[J]. Oral Oncol, 2018, 87(1): 8-16.

[3] 杨荣松, 杨琛, 魏璐璐. 血清 PTTG1 TK1 LncRNA 水平在原发性喉癌临床诊断及疗效预测中的价值[J]. 安徽医学, 2023, 44(3): 284-288.

[4] QIAN S, LIU J, LIAO W, et al. METTL14 drives growth and metastasis of non-small cell lung cancer by regulating pri-miR-93-5p maturation and TXNIP expression[J]. Genes Genomics, 2023, 8(18): 1-17.

[5] YU F, LIN Y, TAN G, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-15b-5p augments laryngeal cancer by targeting TXNIP[J]. Cell Cycle, 2022, 21(7): 730-740.

[6] 林怡彤, 宋高臣. 基于生物信息学分析 BIRC5 基因在胃癌中的表达及临床价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(2): 39-43.

[7] 齐锐, 王何斌, 李劲, 等. 肝细胞癌患者血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平及在预后判断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(3): 306-310.

[8] WANG N, HUANG X, CHENG J. BIRC5 promotes cancer progression and predicts prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Peerj, 2022, 10(1): e12871-e12889.

[9] 屈慧, 皇海, 张蕊. 血清细胞角蛋白 18、骨桥蛋白水平与原发喉癌患者临床分期相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(11): 1452-1456.

[10] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.

[11] LI N, YU J, LUO A, et al. LncRNA and mRNA signatures associated with neoadjuvant chemoradiotherapy downstaging effects in rectal cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5207-5217.

- [4] YAZICI O, GULEN S T, YENISEY C, et al. Comparison of inflammation biomarkers among chronic obstructive pulmonary disease groups; a cross sectional study[J]. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(6): 817-824.
- [5] 江璇, 叶焰, 丘梅清, 等. 支气管哮喘患者血清 CCR5、eotaxin 水平变化及其对免疫 Th17、Treg 细胞平衡的影响[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1001-1006.
- [6] 赵冲, 王长君, 张倩怡, 等. 妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、血管细胞黏附分子-1 水平及意义[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(11): 1129-1132.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [8] 郝倩, 王利芳. 3 种评分系统在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后评估中应用的比较[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(10): 1315-1319.
- [9] 袁梦鑫, 陈雨莎, 欧雪梅, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺康复研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1): 92-95.
- [10] 代岩, 金博, 姜乐. 糖皮质激素联合特布他林治疗对慢阻肺急性加重期外周血单核细胞 PD-1/PD-L1 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(13): 1621-1626.
- [11] 夏君燕, 张英, 高永红. 老年 COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p, Six1 水平及其临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(14): 1737-1742.
- [12] 韦安猛. 慢阻肺急性加重期患者血清 IL-6、PCT 表达的意义及对预后的影响[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(29): 5427-5429.
- [13] DAVID B, BAFADHEL M, KOENDERMAN L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait[J]. *Thorax*, 2021, 76(2): 188-195.
- [14] 何宏媛, 楚世峰, 陈乃宏. CCR5 在神经系统疾病中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 760-764.
- [15] 赵霞, 杨倩, 刘志何, 等. 糖皮质激素治疗对 ITP 患者外周血趋化因子受体 CCR3、CCR5、CXCR3 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(15): 1883-1886.
- [16] YU W, YE T, DING J, et al. miR-4456/CCL3/CCR5 pathway in the pathogenesis of tight junction impairment in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 551839.
- [17] CHEN Z, XIE X, JIANG N, et al. CCR5 signaling promotes lipopolysaccharide-induced macrophage recruitment and alveolar developmental arrest[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 184.
- [18] SAES J L, SCHOLS SEM, MOLITOR K F, et al. Thrombin and plasmin generation in patients with plasminogen or plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency[J]. *Haemophilia*, 2019, 25(6): 1073-1082.
- [19] 苏垠旭, 吴丹, 李婧, 等. 补肾益肺消痰方治疗老年 COPD 合并 PIF 的疗效及对患者血清 VEGF、PAI-1、VCAM-1 和肺功能的影响[J]. *海南医学*, 2023, 34(10): 1388-1392.
- [20] SUNNETCIOGLU A, BERKOZ M, YILDIRIM M, et al. PAI-1 and tPA gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in a sample of Turkish population[J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(12 B): 2310-2315.
- [21] 李红, 朱丽娟, 马宣. AT1R、ACE 及 PAI-1 基因多态性的表达与 AECOPD 并发肺心病的相关性研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(9): 773-776.
- [22] 许昕, 王易中, 周凯. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 B 型利钠肽、颗粒蛋白前体、同型半胱氨酸、皮质醇水平与病情严重程度的关系研究[J/CD]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(2): 109-112.

(收稿日期: 2023-08-10 修回日期: 2024-02-10)

(上接第 1256 页)

- [12] 黄海涛, 耿旭, 尚艳秋, 等. 2005—2016 年中国喉癌发病及死亡趋势分析[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(5): 608-614.
- [13] PURAM S V, BHATTACHARYYA N. Surgery versus radiation for T1 glottic carcinoma: second primary considerations[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(12): 2713-2715.
- [14] 张政, 葛晓峰. 喉癌治疗策略及进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(11): 2090-2093.
- [15] CHEN Y, NING J, CAO W, et al. Research progress of TXNIP as a tumor suppressor gene participating in the metabolic reprogramming and oxidative stress of cancer cells in various cancers[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(1): 568574-568586.
- [16] 杨婕琳, 王晓媛, 李海霞. TRX 和 TXNIP 在结直肠癌组织中的表达及其交互作用[J]. *检验医学*, 2023, 38(4): 330-336.
- [17] MASUTANI H. Thioredoxin-Interacting protein in cancer and diabetes[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(13-15): 1001-1022.
- [18] 王莹琼, 陈建欧, 应晓媚, 等. RAGE、Hsp90AB1、TXNIP 在非小细胞肺癌患者中的表达及与淋巴结转移的相关性[J]. *广东医学*, 2022, 43(4): 407-411.
- [19] 李雪菲, 张丁丁, 董丹丹, 等. BIRC5 高表达在胃癌中增强细胞活力、抑制凋亡并与预后不良相关[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(11): 2013-2019.
- [20] 徐赛赛, 李亚彪, 贾晓卉. CK18、HGF 血清水平变化与喉癌患者临床分期的关联性及动态监测临床意义[J]. *中国疗养医学*, 2021, 30(10): 1098-1100.

(收稿日期: 2023-11-02 修回日期: 2024-01-22)