

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.024

支气管哮喘患儿血清半乳糖凝集素 3、类胰蛋白酶、25-羟维生素 D₃ 与肺功能和生活质量的相关性分析*

杨明新¹ 姚 梦¹ 魏名一¹ 杨丽艳¹ 周乐山^{2Δ}

(1 香港大学深圳医院儿科 广东 深圳 518000; 2 中南大学湘雅医学院 湖南 长沙 410013)

摘要 目的:探讨支气管哮喘(简称“哮喘”)患儿血清半乳糖凝集素 3(Gal-3)、类胰蛋白酶、25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]与肺功能和生活质量的相关性。方法:选取我院 2018 年 2 月~2021 年 3 月收治的 136 例哮喘患儿为研究组,行肺功能检测,将其按照病情严重程度分作轻度组 63 例、中度组 41 例及重度组 32 例。另取同期健康体检儿童 40 例作为对照组。检测并比较各组血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平。对比各组哮喘患儿肺功能指标,以中文版儿科哮喘生命质量调查问卷(PAQLQ)对哮喘患儿进行生活质量评估。并以 Pearson 相关性分析哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与肺功能和生活质量的关系。结果:研究组的血清 Gal-3、类胰蛋白酶水平均高于对照组,且轻度组、中度组、重度组逐渐升高;血清 25(OH)D₃ 水平均低于对照组,轻度组、中度组、重度组逐渐下降($P<0.05$)。中度组及重度组第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、呼吸峰流速占预计值百分比(PEF%pred)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)以及 PAQLQ 各项评分均低于轻度组,且重度组低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶水平与各项肺功能指标以及 PAQLQ 各项评分均呈负相关,而血清 25(OH)D₃ 水平与各项肺功能指标以及 PAQLQ 各项评分均呈正相关(均 $P<0.05$)。结论:血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与哮喘患儿的肺功能以及生活质量密切相关,可能成为评估其病情及生活质量的可靠指标。

关键词: 支气管哮喘;半乳糖凝集素 3;类胰蛋白酶;25-羟维生素 D₃;肺功能;生活质量

中图分类号: R562.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)06-1112-04

Correlation Analysis of Serum Galectin 3, Tryptase, 25-Hydroxyvitamin D₃ and Lung Function and Quality of Life in Children with Bronchial Asthma*

YANG Ming-xin¹, YAO Meng¹, WEI Ming-yi¹, YANG Li-yan¹, ZHOU Le-shan^{2Δ}

(1 Department of Pediatrics, Shenzhen Hospital of the University of Hong Kong, Shenzhen, Guangdong, 518000, China;

2 Xiangya Medical College of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum galectin 3 (Gal-3), tryptase, 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] and lung function and quality of life in children with bronchial asthma (asthma for short). **Methods:** A total of 136 children with asthma who were admitted to our hospital from February 2018 to March 2021 were selected as the study group, after pulmonary function test, they were divided into mild group with 63 cases, moderate group with 41 cases and severe group with 32 cases according to the severity of the disease. Another 40 healthy children during the same period were taken as the control group. The serum Gal-3, tryptase and 25(OH)D₃ levels were detected and compared among groups. The lung function indexes of asthmatic children in each group were compared, and the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) was used to evaluate the quality of life of asthmatic children in each group. The relationship between the serum Gal-3, tryptase, 25(OH)D₃ levels and lung function and quality of life were analyzed by Pearson correlation. **Results:** The levels of serum Gal-3 and tryptase in the study group were higher than those in the control group, and gradually increased in the mild group, moderate group and severe group; The levels of serum 25(OH)D₃ were lower than those in the control group, and gradually decreased in the mild group, moderate group and severe group ($P<0.05$). The percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁%pred), the percentage of respiratory peak flow rate in the predicted value (PEF%pred), forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) and PAQLQ scores in the moderate and severe groups were lower than those in the mild group, and the severe group was lower than those in the moderate group, the differences were statistically significant($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum Gal-3 and tryptase levels were negatively correlated with lung function indexes and PAQLQ scores, while the serum 25(OH)D₃ level was positively correlated with lung function indexes and PAQLQ scores (all $P<0.05$). **Conclusions:** Serum Gal-3, tryptase and 25(OH)D₃ levels are closely related to lung function and quality of life in children

* 基金项目:广东省科技计划项目(2016A020215010)

作者简介:杨明新(1982-),女,硕士研究生,研究方向:儿科疾病诊治,E-mail: ymx13510333381@163.com

Δ 通讯作者:周乐山(1967-),女,博士,教授,研究方向:儿童保健,E-mail: 961470414@qq.com

(收稿日期:2021-07-23 接受日期:2021-08-18)

with asthma, and which may be a reliable index for assessing the disease condition and quality of life.

Key words: Bronchial asthma; Galectin 3; Tryptase; 25-hydroxyvitamin D₃; Lung function; Quality of life

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)06-1112-04

前言

支气管哮喘(简称“哮喘”)属于儿童中较为常见的一种呼吸道疾病,患儿往往会出现咳嗽、气促、胸闷以及喘息等症状,且具有反复发作的特点,不仅会对患儿身心健康产生损害,同时可能引起终身痼疾,已受到国内外临床工作者的广泛关注^[1-3]。因此,如何有效诊断并评估患儿病情严重程度,对临床治疗方案的制定和实施具有重要的意义^[4]。半乳糖凝集素 3(Gal-3)主要是由 β 半乳糖苷结合而来的凝集素,介导了多系统病理过程,和免疫状态密切相关^[5,6]。类胰蛋白酶属于肥大细胞特有的一种蛋白酶,其在血清中的表达升高和机体过敏、炎症反应等密切相关^[7,8]。25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]属于维生素 D 活性代谢产物之一,具有调控机体钙磷代谢作用,且可发挥一定的免疫调节作用,该物质的缺乏在过敏性疾病发生、发展过程中起着至关重要的作用^[9,10]。而免疫状态、炎症反应均与哮喘的发生和发展密切相关。鉴于此,本文通过研究哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 与肺功能和生活质量的相关性,旨在为此类患儿的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取我院 2018 年 2 月~2021 年 3 月收治的 136 例哮喘患儿为研究组。我院伦理委员已批准本研究。其中包括男性 74 例,女性 62 例;年龄 6 岁~13 岁,平均(7.76 $\pm$ 1.18)岁;病程 5 个月~5 年,平均(1.35 $\pm$ 0.22)年。纳入标准:(1)患儿能够配合完成肺功能检查;(2)参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[11];(3)入组前未接受相关治疗。排除标准:(1)合并自身免疫缺陷疾病者;(2)伴有甲状腺疾病或(和)恶性肿瘤者;(3)心、肝、肾等脏器发生严重病变者;(4)近期接受过糖皮质激素治疗者。另取同期健康体检儿童 40 例作为对照组。女性 17 例,男性 23 例;年龄 6~12(7.80 $\pm$ 1.21)岁。两组年龄、性别比较无明显差异($P>0.05$),临床基本资料均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 (1)血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平检测:采集研究组就诊次日(对照组体检当日)清晨空腹静脉血 3 mL,实施 10 min 的离心处理(离心半径 10 cm,离心速率 3500 r/min),获取血清保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 Gal-3 水平,试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司;采用 UniCAP 100 全自动过敏原检测仪(购自西安百德仪器设备有限公司)检测血清类胰蛋白酶水平,所用试剂盒为仪器原装;采用电化学发光法检测血清 25(OH)D₃ 水平,试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。(2)肺功能检测:采用 S-980AI 型肺功能检测仪(购自四川思科达有限公司)检测患儿呼吸峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),计算呼吸峰流速占预计值百分比(PEF%pred)、第 1 秒用力呼气容

积占预计值百分比(FEV₁%pred)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)。(3)生活质量评估:通过中文版儿科哮喘生命质量调查问卷(PAQLQ)^[12]对患儿的生活质量进行评估,该问卷共有症状、活动受限以及情感功能 3 个项目,共 23 个问题,每个问题得分 1~7 分,各项目评分为该项平均得分,得分越高提示生活质量越好。

1.2.2 分组方法与标准 将 136 例哮喘患儿根据病情严重程度分作轻度组 63 例、中度组 41 例及重度组 32 例。其中(1)轻度:日间症状 $\geq$ 1 次/周,但不是每日都有症状,发作时可能影响活动,夜间症状 >2 次/月,FEV₁%pred 或 PEF%pred $\geq$ 80%,PEF 变异率 20%~30%;(2)中度:每日都有日间症状,影响活动,夜间症状 >1 次/周,60%<FEV₁%pred 或 PEF%pred<80%,PEF 变异率 $>30\%$;(3)重度:持续有日间症状,体力活动受限,夜间症状频繁,FEV₁%pred 或 PEF%pred $\leq$ 60%,PEF 变异率 $>30\%$ ^[13]。

1.3 统计学处理

数据处理工具选择 SPSS 22.0 软件。计数资料如性别以例数及率表示,行 χ^2 检验。血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 等计量资料经检验符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间对比行 LSD-t 检验及单因素方差分析,两组间对比行独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关性分析哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与肺功能和生活质量的相关性。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 对比

研究组的血清 Gal-3、类胰蛋白酶水平均高于对照组,且轻度组、中度组、重度组逐渐升高;血清 25(OH)D₃ 水平均低于对照组,轻度组、中度组、重度组逐渐下降($P<0.05$)。见表 1。

2.2 肺功能对比

中度组及重度组的 FEV₁%pred、PEF%pred、FEV₁/FVC 值均低于轻度组,且重度组低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 PAQLQ 对比

中度组及重度组的 PAQLQ 各项评分均低于轻度组,且重度组低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与肺功能和生活质量的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶水平与各项肺功能指标以及 PAQLQ 各项评分均呈负相关,而 25(OH)D₃ 水平与与各项肺功能指标以及 PAQLQ 各项评分均呈正相关(均 $P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

迄今为止,关于哮喘的具体发病机制仍存在一定的争议,

表 1 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Gal-3, trypsin and 25 (OH)D₃($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Gal-3($\mu\text{g/L}$)	Trypsin($\mu\text{g/L}$)	25 (OH)D ₃ (ng/mL)
Severe group	32	46.83 $\pm$ 6.23 ^{##&}	4.43 $\pm$ 0.31 ^{##&}	15.47 $\pm$ 3.01 ^{##&}
Moderate group	41	40.92 $\pm$ 5.83 [*]	3.78 $\pm$ 0.25 [*]	20.55 $\pm$ 3.34 [*]
Mild group	63	30.66 $\pm$ 5.24 [#]	3.12 $\pm$ 0.20 [#]	26.04 $\pm$ 4.15 [#]
Control group	40	20.44 $\pm$ 5.19	1.67 $\pm$ 0.14	43.25 $\pm$ 5.29
F	-	36.934	44.571	17.386
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [#] $P < 0.05$. Compared with mild group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with the moderate group, [&] $P < 0.05$.

表 2 肺功能对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lung function ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FEV ₁ %pred	PEF%pred	FEV ₁ /FVC
Severe group	32	56.79 $\pm$ 4.76 ^{&}	54.66 $\pm$ 4.28 ^{&}	60.94 $\pm$ 3.54 ^{&}
Moderate group	41	68.87 $\pm$ 5.34 [*]	67.22 $\pm$ 5.23 [*]	72.17 $\pm$ 4.23 [*]
Mild group	63	82.04 $\pm$ 6.24	79.12 $\pm$ 6.51	83.22 $\pm$ 5.12
F	-	15.385	20.377	24.873
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with the moderate group, [&] $P < 0.05$.

表 3 PAQLQ 对比(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of PAQLQ (scores, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Symptom	Activity	Emotion
Severe group	32	3.15 $\pm$ 0.14 ^{&}	3.18 $\pm$ 0.12 ^{&}	3.22 $\pm$ 0.16 ^{&}
Moderate group	41	4.35 $\pm$ 0.22 [*]	4.40 $\pm$ 0.23 [*]	4.28 $\pm$ 0.24 [*]
Mild group	63	5.52 $\pm$ 0.18	5.64 $\pm$ 0.17	5.70 $\pm$ 0.15
F	-	8.394	7.172	7.553
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with the moderate group, [&] $P < 0.05$.

表 4 哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与肺功能和生活质量的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum Gal-3, trypsin and 25 (OH) D₃ levels and lung function and quality of life in children with asthma

Relevant indexes	Gal-3		Trypsin		25 (OH)D ₃	
	r	P	r	P	r	P
FEV ₁ %pred	-0.583	0.000	-0.562	0.001	0.601	0.000
PEF%pred	-0.526	0.006	-0.583	0.000	0.616	0.000
FEV ₁ /FVC	-0.536	0.004	-0.544	0.003	0.633	0.000
Symptom score	-0.623	0.000	-0.593	0.000	0.572	0.000
Activity score	-0.617	0.000	-0.578	0.000	0.543	0.003
Emotion score	-0.604	0.000	-0.551	0.002	0.519	0.008

目前普遍认为免疫、炎症、环境、遗传等因素可能与其发病有关^[13-15]。随着人们生活环境的日益恶化以及生活方式的不断改变,哮喘的发病率正呈逐年攀升趋势,不仅可影响患者身心健康,还增加了患者家庭以及社会的经济负担,已成为全球关注的健康问题之一^[16-18]。哮喘可发生于各个年龄阶段,其中儿童因

免疫系统尚未彻底发育完全,加之其处于生长发育期,受到病毒感染或变应原刺激的风险较高,是哮喘的高发人群^[19,20]。因此,对哮喘患儿早期明确诊断显得尤为重要,可为临床规范化治疗提供参考依据。既往,临床上针对哮喘的诊断以及病情评估主要是依靠肺功能检查、中性粒细胞计数以及血清生物标记

物水平等,但应用于小儿时,以上方法普遍存在操作难度较大以及特异性较差等不足之处,具有一定局限性^[21-23]。

本文结果发现,哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶水平存在明显升高,而 25(OH)D₃ 水平存在异常下降,且随着病情的加重,上述指标变化程度越明显,提示了检测上述三项血清学指标水平可能有利于哮喘患儿病情严重程度的评估。考虑原因, Gal-3 可通过嗜酸性粒细胞和呼吸道上皮细胞紧密黏合,继而促进大量炎症因子的合成、释放,为哮喘的发生、发展起到促进作用^[24,25]。类胰蛋白酶属于肥大细胞脱颗粒独有产物,是反映肥大细胞活性的重要标志物,可通过激活上皮细胞及内皮细胞表面受体刺激细胞因子、黏附因子表达,从而刺激嗜酸性粒细胞以及嗜中性粒细胞在气道的积聚,进一步损害气道黏膜,导致气道高反应的发生,最终引发咳嗽、呼吸困难等症状^[26-28]。维生素 D 及其受体对 Th1/Th2 平衡具有双向调控作用,可对 Th2 反应优势起到抑制作用,以维持 Th1/Th2 平衡状态。而 25(OH)D₃ 属于维生素 D 生物活性代谢产物,可发挥维持单核细胞对病原体杀伤的作用,其表达水平的降低可能导致机体对病原体的抵御能力下降,继而诱发细菌感染^[29,30]。此外,哮喘患儿生活质量降低,且病情越重,生活质量水平越低。分析其原因,哮喘发作时的恐惧以及活动受限等因素会导致其心理、生理压力增大,同时,随着病情的加重,患儿哮喘发作频率增加,持续时间延长,继而导致相关呼吸道症状的发生,最终进一步影响生活质量。另外,哮喘患儿的肺功能明显下降,且病情越重,肺功能下降越明显。究其原因,随着病情的加重,患儿肺脏损伤加重,呼吸道炎症反应加剧,加之患儿普遍免疫系统尚未成熟,极易受到各种变应原的刺激,最终导致病情的加重,势必会导致肺功能的下降。经 Pearson 相关性分析可得,哮喘患儿血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平与肺功能及生活质量均密切相关,提示了在临床实际工作中可能通过联合检测上述三项血清学指标水平,继而实现对患儿肺功能以及生活质量的评估。

综上所述,临床实际工作中可以通过检测血清 Gal-3、类胰蛋白酶、25(OH)D₃ 水平,从而实现对患儿病情严重程度以及生活质量的评估。本研究不足之处在于研究样本量较小,数据准确性仍有一定提升空间,在今后的研究中宜增大样本量,开展多中心对照试验,以获取更为可靠的数据。

参考文献(References)

- [1] Mandlik DS, Mandlik SK. New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42 (6): 521-544
- [2] 张砚敏,王旭荣,马艳侠,等.血清中 IL-17 和 Eotaxin 水平检测在支气管哮喘患儿中的应用价值[J].现代生物医学进展,2020,20(23): 4556-4560
- [3] Asayama K, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance[J]. Allergy, 2020, 75(9): 2267-2278
- [4] Langer S, Horn J, Kluttig A, et al. Occurrence of bronchial asthma and age at initial asthma diagnosis-first results of the German National Cohort [J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2020, 63(4): 397-403
- [5] 崔建坡,冶鹏娟,韩雪,等.支气管哮喘患儿血清 Galectin-3 水平与维生素 D 浓度及肺功能的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(10): 1570-1574
- [6] 刘敏,李承红,刘双,等.诱导痰 Galectin-3BP 及相关炎症因子水平检测在中性粒细胞型哮喘诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 56-58
- [7] 牛青霞,何韶衡.肥大细胞类胰蛋白酶与支气管哮喘 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(8): 1125-1128
- [8] 朱丽君,邵莉,姚苏杭,等.哮喘青春期自然缓解者血嗜酸粒细胞阳离子蛋白、类胰蛋白酶和吸入性过敏原特异性 IgE 的变化[J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(7): 375-376
- [9] Plesa M, Gaudet M, Mogas A, et al. Action of 1,25 (OH)(2)D (3) on Human Asthmatic Bronchial Fibroblasts: Implications for Airway Remodeling in Asthma[J]. J Asthma Allergy, 2020, 12(13): 249-264
- [10] Demir MG. Comparison of 1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ and IgE Levels between Allergic Rhinitis Patients and Healthy People[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2018, 22(4): 428-431
- [11] 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. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181
- [12] 吴谨淮,张健民,徐琳玲,等.应用儿科哮喘生命质量调查问卷评估儿童哮喘吸入疗法[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(4): 301-302
- [13] 费凡,吉宁飞,黄茂.支气管哮喘发病机制的新认识 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(12): 955-960
- [14] Al-Zayadneh E, Alnawaiseh NA, Ajarmeh S, et al. Vitamin D deficiency in children with bronchial asthma in southern Jordan: a cross-sectional study[J]. J Int Med Res, 2020, 48(12): 4242-4243
- [15] Sueda S. Bronchial Asthma and Rest Angina: Is It Safe to Perform Acetylcholine Spasm Provocation Tests in These Patients [J]. Intern Med, 2020, 59(24): 3117-3122
- [16] Gnoevykh VV, Smirnova AY, Shorokhova YA, et al. The risk of bronchial asthma exacerbations among smokers with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap after inpatient treatment [J]. Ter Arkh, 2020, 92(3): 25-29
- [17] Teragawa H. Spasm Provocation Test Using Acetylcholine in Patients with Bronchial Asthma: An Important Step Forward [J]. Intern Med, 2020, 59(24): 3115-3116
- [18] Borta SM, Dumitra S, Miklos I, et al. Clinical Relevance of Plasma Concentrations of MBL in Accordance with IgE Levels in Children Diagnosed with Bronchial Asthma [J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56 (11): 954-955
- [19] Böll S, Ziemann S, Ohl K, et al. Acid sphingomyelinase regulates T (H) 2 cytokine release and bronchial asthma[J]. Allergy, 2020, 75(3): 603-615
- [20] Soliman NA, Abdel Ghafar MT, El Kolale RM, et al. Cross talk between Hsp72, HMGB1 and RAGE/ERK1/2 signaling in the pathogenesis of bronchial asthma in obese patients [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47 (6): 4109-4116
- [21] 史广林,马珺,严伟,等.外周血中性粒细胞和淋巴细胞计数比值、血小板平均体积与支气管哮喘的相关性研究 [J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2407-2410
- [22] Xie X, Xu D, Zhuang L, et al. Sanfu herbal patch applied at acupoints in patients with bronchial asthma: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2020, 21(1): 684-686 (下转第 1120 页)

- Mol Sci, 2012, 13(4): 4367-4387
- [9] Dong SY, Chen H, Lin LZ, et al. MFAP2 s a Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker That Correlates with the Progression of Papillary Thyroid Cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 7(12): 12557-12567
- [10] Sun T, Wang D, Ping Y, et al. Integrated profiling identifies SLC5A6 and MFAP2 as novel diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer patients[J]. Int J Oncol, 2020, 56(2): 460-469
- [11] Wang JK, Wang WJ, Cai HY, et al. MFAP2 promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by activating TGF-beta/SMAD2/3 signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2018, 12(11): 4001-4017
- [12] Yao LW, Wu LL, Zhang LH, et al. MFAP2 is overexpressed in gastric cancer and promotes motility via the MFAP2/integrin alpha5beta1/FAK/ERK pathway[J]. Oncogenesis, 2020, 9(2): 17-18
- [13] 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
- [14] Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 389-403
- [15] Xue L, Hyman NH, Turaga KK, et al. Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer: Biology and Barriers[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(3): 720-727
- [16] 杨娟, 李亚飞, 宋晓燕, 等. 血清 CA72-4、CA199 对结直肠癌的诊断价值及与肿瘤进展的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4743-4746
- [17] 李诚, 兰莉, 杨超, 等. 2015-2017 年哈尔滨市恶性肿瘤发病与死亡特征分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 62-66
- [18] 孙惠昕, 陈王洋, 张茂祥, 等. 2014 年黑龙江省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病死亡分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(20): 1407-1412
- [19] Leong E, Ong SK, Madli F, et al. Survival Rates and Associated Factors of Colorectal Cancer Patients in Brunei Darussalam[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(1): 259-265
- [20] Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, et al. Survival Rate of Colorectal Cancer in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(1): 13-21
- [21] Magaji BA, Moy FM, Roslani AC, et al. Survival rates and predictors of survival among colorectal cancer patients in a Malaysian tertiary hospital[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 339-340
- [22] Tyagi A, Sharma AK, Damodaran C. A Review on Notch Signaling and, Colorectal, Cancer[J]. Cells, 2020, 9(6): 1549-1550
- [23] Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(11): 1178-1189
- [24] Huang D, Sun W, Zhou Y, et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(1): 173-187
- [25] Tian S, Hu J, Tao K, et al. Secreted AGR2 promotes invasion of colorectal cancer cells via Wnt11-mediated non-canonical Wnt signaling [J]. Exp Cell Res, 2018, 364(2): 198-207
- [26] Dahal Lamichane B, Jung SY, Yun J, et al. AGR2 is a target of canonical Wnt/beta-catenin signaling and is important for stemness maintenance in colorectal cancer stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(4): 600-606
- [27] Martisova A, Sommerova L, Kuricova K, et al. AGR2 silencing contributes to metformin-dependent sensitization of colorectal cancer cells to chemotherapy[J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 4964-4973
- [28] 肖红梅. MFAP2 在头颈部肿瘤中高表达的临床意义[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 56-60
- [29] Chen Z, Lv Y, Cao D, et al. Microfibril-Associated Protein 2 (MFAP2) Potentiates Invasion and Migration of Melanoma by EMT and Wnt/ β -Catenin Pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 28(26): e923808
- [30] 颜轶麟, 黄正楠, 蔡金明, 等. 微纤维相关蛋白 5 调控上皮-间质转化相关基因促进膀胱癌细胞迁移和侵袭 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(6): 653-660
- [31] 谭婉燕, 李凝旭. 微纤维相关蛋白 2 在结直肠癌中的表达及其对病人预后的影响[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(3): 258-262

(上接第 1115 页)

- [23] Toubi E, Vadasz Z. Semaphorin3A is a promising therapeutic tool for bronchial asthma[J]. Allergy, 2020, 75(2): 481-483
- [24] 司绒, 程明涵, 高建. 呼吸系统疾病潜在治疗靶点半乳糖凝集素-3 的研究进展[J]. 药科学报, 2020, 55(7): 1401-1409
- [25] Gao P, Gibson PG, Baines KJ, et al. Anti-inflammatory deficiencies in neutrophilic asthma: reduced galectin-3 and IL-1RA/IL-1beta[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 5-6
- [26] 陆超, 殷莲华, 金惠铭. 类胰蛋白酶与疾病 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(6): 718-721
- [27] Fazio NF, Russell MH, Flinders SM, et al. A natural product bioflavonoid scaffold with anti-tryptase activity [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(1): 107-115
- [28] Gao S, Fan J, Wang Z. Diagnostic Value of Serum Baseline Tryptase Levels in Childhood Asthma and Its Correlation with Disease Severity [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 171(3-4): 194-202
- [29] Szymczak-Pajor I, Kleniewska P, Wiczfinska J, et al. Wide-Range Effects of 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ on Group 4A Phospholipases Is Related to Nuclear Factor kappa-B and Phospholipase-A2 Activating Protein Activity in Mast Cells [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181(1): 56-70
- [30] 杨云, 焦德清, 周利. 血清 1,25- (OH) $_2$ D $_3$ 和 MMP-9 对哮喘患儿病情发生发展的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 86-90