

· 论 著 ·

## 可溶性 ST2 在结直肠癌中的表达及临床意义

王 洁<sup>1</sup>, 张广慧<sup>2</sup>, 杨 蓉<sup>2</sup>, 杜 坤<sup>2△</sup>

(1. 上海市瑞金康复医院检验科, 上海 200023; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092)

**摘要:**目的 探讨可溶性 ST2(sST2)在结直肠癌中的表达情况及其与肿瘤分期和远处转移的关系。方法 选取经消化道肠镜、影像学及病理确诊的结直肠癌患者 182 例作为试验组。选择同期进行肠镜检查并确诊为结直肠息肉良性病变的 86 例患者作为对照组。分别测定两组患者血清中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)及 sST2 的水平,并分析其与肿瘤分期和远处转移的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 sST2 联合血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 检测对结直肠癌的诊断效能。结果 试验组患者 sST2 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结直肠癌患者中的 sST2 表达水平不受性别、年龄、病理分型和肿瘤大小影响,有淋巴转移和远处转移的结直肠癌患者 sST2 表达水平高于未转移的患者,不同 TNM 分期和肿瘤分化程度结直肠癌患者 sST2 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示,血清 sST2 水平与结直肠癌的分期和转移呈明显正相关。ROC 曲线分析显示,sST2 联合 CEA、CA19-9、CA125 诊断结肠癌的 ROC 曲线下面积( $AUC = 0.917$ )高于 sST2 单独诊断( $AUC = 0.770$ )及 CEA 联合 CA19-9、CA125( $AUC = 0.874$ )。结论 sST2 能在一定程度上反映结直肠癌的恶性程度及肿瘤转移能力,sST2 和血清肿瘤标志物联合检测可以有效提高结直肠癌的诊断效能。

**关键词:** 结直肠癌; 肿瘤标志物; 肿瘤分期; 肿瘤转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.021

中图法分类号:R735.3

文章编号:1673-4130(2020)19-2384-04

文献标识码:A

### Expression and clinical significance of soluble ST2 in colorectal cancer

WANG Jie<sup>1</sup>, ZHANG Guanghui<sup>2</sup>, YANG Rong<sup>2</sup>, DU Kun<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Ruijin Rehabilitation Hospital, Shanghai 200023, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression level of soluble ST2 (sST2) in colorectal cancer and to analyze the relationship with tumor staging and distant metastasis. **Methods** A total of 182 patients with colorectal cancer diagnosed by colonoscopy, imageological diagnosis and pathology were selected as the experimental group. In addition, 86 patients with benign colorectal polyps confirmed by colonoscopy at the same time were selected as the control group. Levels of CEA, CA19-9, CA125 and sST2 were tested, and their correlation with tumor stage and distant metastasis were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of sST2 combined with serum tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 for colorectal cancer. **Results** The level of sST2 in the experimental group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). sST2 expression level in patients with colorectal cancer was not affected by gender, age, pathological type and tumor size, and the expression level of sST2 in colorectal cancer patients with lymph node metastasis and distant metastasis was higher than that in patients without metastasis. The level of sST2 in colorectal cancer patients with different TNM stages and tumor differentiation degree also had significant difference ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum sST2 level was positively correlated with colorectal cancer staging and metastasis. According to The ROC curve analysis, the area under the ROC curve of sST2 combined with CEA, CA19-9 and CA125 ( $AUC = 0.917$ ) in the diagnosis of colon cancer was higher than that of sST2 alone ( $AUC = 0.770$ ) and CEA combined with CA19-9 and CA125 ( $AUC = 0.874$ ). **Conclusion** sST2 could represent the malignant degree of colorectal cancer and the ability of tumor metastasis to a certain extent. The combined detection of

作者简介:王洁,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验方面研究。△ 通信作者, E-mail: dukun@xinhumed.com.cn.

本文引用格式:王洁,张广慧,杨蓉,等.可溶性 ST2 在结直肠癌中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(19):2384-2387.

sST2 and serum tumor markers could effectively improve the diagnostic efficacy of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer; tumor markers; neoplasm staging; neoplasm metastasis

结直肠癌是导致死亡的常见肿瘤之一。目前,手术是结直肠癌主要的治疗手段,早期发现并行结直肠癌根治术,患者治愈率较高,大约为 90%<sup>[1]</sup>,但是结直肠癌起病较为隐匿,早期可无明显症状,多数患者发现时病情已发展至中、晚期,甚至有远处转移,其中有大约 60% 的患者发生肝转移,发生转移后患者的 5 年生存率大大降低,为 10% 以下<sup>[2]</sup>。因此,寻找参与结直肠癌远处转移的关键因素显得尤为重要。结直肠癌的发生和发展是由多种因素共同作用,有研究表明,结直肠癌的进展与肠道慢性炎症密切相关,炎症性肠病如溃疡性结肠炎发展成结直肠癌的风险较高,各种细胞因子可以伴随或者加速结直肠癌的发展,炎症因素在结直肠癌微环境中发挥了重要的作用<sup>[3]</sup>。

可溶性 ST2(sST2)为近年来发现的白细胞介素 1(IL-1)受体家族成员之一,可以与配体 IL-33 结合而发挥生物学作用,IL-33/ST2L 信号通路主要与诱导辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)免疫应答有关,参与多种炎症性和过敏性疾病,包括哮喘、类风湿关节炎、心血管疾病<sup>[4-6]</sup>。此外,有研究表明,IL-33/ST2L 信号通路与包括结直肠癌在内的多种肿瘤进展有关<sup>[7]</sup>。

本研究旨在检测结直肠癌患者血清 sST2 水平,分析 sST2 与癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)等传统血清肿瘤标志物与肿瘤分期和转移的相关性,探讨血清 sST2 检测在结直肠癌中的临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 7 月上海交通大学医学院附属新华医院肛肠外科收治的新发结直肠癌患者 182 例作为试验组。所有患者均经组织病理检查确诊,术前均未经化疗、靶向药物治疗等抗肿瘤治疗,其中男 104 例,女 78 例,年龄(51.56±9.19)岁。根据美国癌症联合委员会(AJCC)第 7 版结直肠癌分期系统进行 TNM 临床分期,其中 I 期 32 例,II 期 44 例,III 期 43 例,IV 期 63 例。另选取同期在上海交通大学医学院附属新华医院进行肠镜检查,组织病理学检查确诊为良性息肉的患者 86 例作为对照组,其中男 51 例,女 35 例,年龄

(48.37±7.35)岁。排除标准:(1)无明确诊断结果;(2)合并其他肿瘤;(3)既往有结直肠癌肿瘤史,并接受抗肿瘤治疗;(4)存在严重心、肝、肾等其他重要脏器疾病患者。

**1.2 方法** 于患者入院后第 2 天清晨,采集空腹静脉全血 3~5 mL(无抗凝剂),4℃、4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置-80℃冰箱保存待测。采用罗氏 cobas e 801 全自动化学发光免疫分析仪进行 CEA、CA19-9、CA125 检测,试剂为罗氏公司原装试剂。采用酶联免疫吸附试验进行 sST2 检测,Presage ST2 检测试剂盒由 Critical Diagnostics 公司提供。所有操作均严格按相关标准操作进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)判断生物标志物的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血清生物标志物表达水平** 试验组血清生物标志物 CEA、CA19-9、CA125、sST2 表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者血清生物标志物表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	sST2(ng/mL)
试验组	32.82±7.35 <sup>a</sup>	42.21±8.23 <sup>a</sup>	37.24±9.48 <sup>a</sup>	103.2±33.0 <sup>a</sup>
对照组	6.71±4.46	21.71±6.45	19.39±2.35	55.9±16.2

注:与对照组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

**2.2 不同病理特征的结直肠癌患者血清生物标志物表达水平比较** 不同性别、年龄、病理分型和肿瘤大小的结直肠癌患者 sST2 表达水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);有淋巴转移、远处转移的结直肠癌患者 sST2 表达水平高于未转移患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),而肿瘤发生与未发生淋巴转移患者血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);结直肠癌患者 TNM 分期和肿瘤分化程度不同,其 sST2 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同病理特征结直肠癌患者血清生物标志物表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	<i>n</i>	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	sST2(ng/mL)
性别					
男	104	32.46±7.45	43.36±7.08	37.28±8.22	102.16±21.17
女	78	33.35±6.12	41.54±7.59	38.12±7.19	104.87±30.28
年龄(岁)					
<40	51	30.63±6.55	40.07±6.22	36.70±6.89	102.37±26.34
≥40	131	33.21±6.43	42.43±5.97	38.99±6.15	104.04±35.86

续表 2 不同病理特征结直肠癌患者血清生物标志物表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	sST2(ng/mL)
肿瘤部位					
结肠	76	35.67 $\pm$ 5.33 <sup>a</sup>	58.11 $\pm$ 8.64 <sup>a</sup>	51.53 $\pm$ 8.85 <sup>a</sup>	182.11 $\pm$ 71.65
直肠	106	21.37 $\pm$ 3.56	26.02 $\pm$ 4.28	24.30 $\pm$ 6.32	84.94 $\pm$ 25.73
肿瘤大小(cm)					
<5	48	31.54 $\pm$ 5.05	28.53 $\pm$ 7.47 <sup>b</sup>	35.25 $\pm$ 6.34 <sup>b</sup>	101.41 $\pm$ 23.19
$\geq$ 5	134	33.27 $\pm$ 3.43	51.33 $\pm$ 8.51	49.93 $\pm$ 6.73	105.12 $\pm$ 30.66
病理分型					
管状腺癌	78	34.1 $\pm$ 3.38	39.53 $\pm$ 7.53	37.36 $\pm$ 7.21	104.56 $\pm$ 34.22
黏液腺癌	104	33.6 $\pm$ 4.52	41.26 $\pm$ 6.84	38.44 $\pm$ 6.10	103.48 $\pm$ 30.94
淋巴转移					
有	64	29.5 $\pm$ 4.26	41.22 $\pm$ 7.05	37.83 $\pm$ 8.34	156.25 $\pm$ 56.14 <sup>c</sup>
无	118	28.8 $\pm$ 6.34	39.49 $\pm$ 6.74	38.39 $\pm$ 5.39	68.42 $\pm$ 35.84
远处转移					
有	29	40.2 $\pm$ 4.46 <sup>d</sup>	73.43 $\pm$ 12.40 <sup>d</sup>	86.08 $\pm$ 13.51 <sup>d</sup>	198.74 $\pm$ 78.12 <sup>d</sup>
无	153	17.0 $\pm$ 2.84	30.87 $\pm$ 7.43	22.70 $\pm$ 6.75	64.25 $\pm$ 28.66
TNM 分期					
I~II 期	76	11.38 $\pm$ 1.54 <sup>e</sup>	39.74 $\pm$ 7.99 <sup>e</sup>	30.91 $\pm$ 4.59 <sup>e</sup>	62.41 $\pm$ 36.15 <sup>e</sup>
III~IV 期	106	39.19 $\pm$ 4.05	56.16 $\pm$ 11.16	57.48 $\pm$ 9.83	144.47 $\pm$ 48.33
分化					
低	85	37.67 $\pm$ 3.46 <sup>f</sup>	64.52 $\pm$ 7.28 <sup>f</sup>	37.32 $\pm$ 9.30	203.25 $\pm$ 93.57 <sup>f</sup>
中、高	97	19.81 $\pm$ 4.78	36.10 $\pm$ 7.87	36.68 $\pm$ 7.42	75.36 $\pm$ 33.85

注:与肿瘤部位为直肠患者比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肿瘤大小 $\geq 5$  cm 患者比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与有淋巴转移患者比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与有远处转移患者比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与 TNM 分期为 III~IV 期患者比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ;与中、高分化患者比较,<sup>f</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 血清 sST2 水平与结直肠癌病理特征相关性分析** Pearson 相关性分析结果显示,血清 sST2 水平与结直肠癌的分期、淋巴转移、远处转移及分化程度呈正相关,见表 3。

表 3 血清 sST2 与肿瘤病理特征相关性

病理特征	r	P
TNM 分期	0.442	0.001
淋巴转移	0.384	0.001
远处转移	0.542	0.001
分化程度	0.237	0.001

**2.4 多指标联用对结直肠癌诊断价值比较** CEA 联合 CA19-9、CA125, sST2 联合 CEA、CA19-9、CA125 诊断结肠癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.874

和 0.917,均高于 sST2 单独检测(AUC=0.777)。见图 1、表 4。

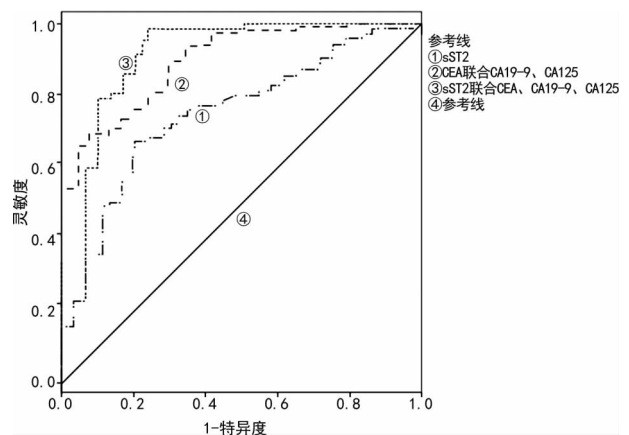


图 1 sST2 及多指标联合诊断结直肠癌的 ROC 曲线

表 4 多指标联合检测对结直肠癌诊断价值比较

检测指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度	特异度
sST2	0.770	0.708~0.852	80.8 ng/mL	0.680	0.825
CEA 联合 CA19-9、CA125	0.874	0.862~0.936	—	0.796	0.842
sST2 联合 CEA、CA19-9、CA125	0.917	0.878~0.956	—	0.942	0.867

注:—表示此项无数据。

### 3 讨 论

全球范围内,结直肠癌发病率不断升高,流行病学调查结果显示,近几年我国结直肠癌发病也呈现逐渐升高的趋势<sup>[8]</sup>。结直肠癌早期易发生淋巴结及血行转移,结直肠癌一般起病较为隐匿,早期可无明显临床症状,多数患者发现时已发展至晚期,甚至伴有远处转移。目前,临床上主要通过侵入性电子肠镜检查对结直肠癌进行筛查,但是检查前的准备工作较为复杂,患者接受程度较低,具有一定的局限性。血清肿瘤标志物检测因具有操作简便、风险因素低、灵敏度高特点,目前已在临床上广泛应用于多种肿瘤的早期诊断,但是肿瘤标志物特异性较差,且其水平与肿瘤淋巴和远处转移无确切相关性,选用单一肿瘤标志物用于肿瘤的早期诊断存在一定的局限性<sup>[9]</sup>。

近年来研究发现,IL-1 细胞因子家族成员 IL-33 可以与包含受体 ST2 的 Toll-白介素 1 受体(TIR)结合并诱导核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活<sup>[10]</sup>。有研究证实,IL-33/ST2 信号通路参与肿瘤的发生、发展及转移,并通过促进肿瘤内的固有淋巴细胞免疫抑制作用来促进乳腺癌细胞的生长和转移<sup>[11]</sup>。另外有研究证实,血清 IL-33 表达水平是诊断和评估预后非小细胞肺癌和肝细胞癌的重要指标<sup>[12-14]</sup>。AKIMOTO 等<sup>[15]</sup>最新研究发现,IL-33/ST2 信号通路也参与构建结直肠癌的肿瘤微环境,与结直肠癌的发生、发展密切相关。因此,研究和检测血清中的 sST2 水平,并联合血清肿瘤标志物检测对于结直肠癌的诊断和评估具有一定的临床应用价值。

本研究结果显示,试验组患者 sST2 水平较对照组明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。按照性别、年龄及病理特征对 182 例结直肠癌患者进行分类,结果发现结直肠癌患者 sST2 表达水平不受性别、年龄、病理分型和肿瘤大小影响,而有淋巴转移、远处转移的结直肠癌患者 sST2 表达水平高于未转移的患者,结直肠癌患者 TNM 分期和肿瘤分化程度不同,其 sST2 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ );结直肠癌患者肿瘤有、无淋巴结转移,血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Pearson 相关分析显示,血清 sST2 水平与结直肠癌的分期和转移呈明显正相关,提示随着肿瘤的不断进展,患者体内 sST2 表达水平逐渐增高,与近年来国外相关研究结果相符<sup>[16-18]</sup>。采用 ROC 曲线对生物标志物诊断价值进行分析发现,单独使用 sST2 诊断结直肠癌效果不佳,sST2 联合 CEA、CA19-9、CA125 诊断结肠癌的 AUC 为 0.917,优于仅使用 CEA 等血清肿瘤标志物或 sST2 单独检测对结直肠癌的诊断。

### 4 结 论

血清 sST2 在结直肠癌患者中表达明显上升,与

传统血清肿瘤标志物比较,sST2 与结直肠癌的分期和转移密切相关,但是仅使用 sST2 表达水平用于诊断结直肠癌,效果不佳,联合多种肿瘤标志物检测有助于提高结直肠癌的诊断,具有较高的推广应用价值。本研究尚缺少 sST2 的表达与结直肠癌患者预后的相关性分析,需在今后的工作中进一步研究。

### 参考文献

- [1] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927):1490-1502.
- [2] ZHAO H, XU Z, QIN H, et al. miR-30b regulates migration and invasion of human colorectal cancer via SIX1[J]. *Bio Chem J*, 2014, 460(1):117-25.
- [3] LONG A G, LUNDSMITH E T, HAMILTON K E. Inflammation and colorectal cancer [J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2017, 13(4):341-351.
- [4] CAYROL C, GIRARD J. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):154-168.
- [5] DIEPLINGER B, BOCKSRUCKER C, EGGER M, et al. Prognostic value of inflammatory and cardiovascular biomarkers for prediction of 90-day all-cause mortality after acute ischemic stroke: results from the Linz Stroke Unit Study[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(6):1101-1109.
- [6] 杜坤, 张梦情, 邓琳, 等. 心力衰竭患者血清 NT-proBNP 和 sST2 水平变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(1):49-53.
- [7] AKIMOTO M, MARUYAMA R, TAKAMARU H, et al. Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13589.
- [8] ZHANG S, LI J, CAI S, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1):117-134.
- [9] DAS V, KALITA J, PAL M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: a systematic review of recent advances and challenges[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87:8-19.
- [10] MILOVANOVIC M, VOLAREVIC V, RADOSAVLJEVIC G, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology[J]. *Immunol Res*, 2012, 52(1/2):89-99.
- [11] JOVANOVIC I P, PEJNOVIC N N, RADOSAVLJEVIC G D, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(7):1669-1682.
- [12] YIGITBASI M R, GUNTAS G, ATAK T, et al. The role of interleukin-33 as an inflammatory marker in differential diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer[J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(4):272-276.
- [13] HU L A, FU Y, ZHANG D N, et al. (下转第 2391 页)

种可有效降低流感病毒的感染率。

#### 4 结 论

综上所述,本地区儿童流感病毒的流行主要集中于冬春季,无第 2 个流行高峰,3~<6 岁的儿童为高发组,男女童感染阳性率相近。因此,在冬春季节需对该年龄段儿童加强流感病毒的监测,尤其要重点关注儿童流动人口,定期进行预防接种管理,同时还要对家长做好宣传教育工作,强调科学预防的重要性,切断传播途径,控制好传染源,从而有效降低流感的发病率。

#### 参考文献

[1] 祖正虎,许晴,张斌,等.基于计算实验的流感大流行预防策略[J].系统工程理论与实践,2015,35(10):2513-2522.

[2] IULIANO A D, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a model-ling study[J]. Lancet, 2018, 391(10127):1285-1300.

[3] 李兰娟,任红.传染病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:55-57.

[4] 张王梅,付迎新,赵淑清,等.511例5岁以下儿童严重急性呼吸道感染流感病毒监测结果分析[J].热带病与寄生虫学,2017,15(1):46-47.

[5] 姜正好,杨卫,张凤,等.六安市2010至2015年流感病原学检测及流行病学分析[J].安徽医学,2018,39(5):617-621.

[6] 高燕,方立群,张勇,等.中国大陆季节性流感活动的时空分布特征[J].中华流行病学杂志,2009,30(11):1097-1110.

[7] 何翠,张磊,李科,等.北京地区2009-2010年乙型流感病毒的流行特征及HA1基因片段特性分析[J].中国预防医学杂志,2010,11(10):995-999.

[8] 杨余,王梅英,张林,等.甲型H1N1流感外周血检查特点分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(12):1454-1455.

[9] 裴兵,李续亮,吴辉,等.甲型(H1N1)流感患者外周血细胞免疫水平的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2010,

31(11):1240-1241.

[10] 李娟,赵苗苗,马雪瀛,等.流行性感音发病初期利用流式细胞仪检测相关细胞因子的临床应用价值探讨[J].国际检验医学杂志,2017,38(24):3396-3400.

[11] 陈涛,杨静,王立杰,等.2016-2017年度中国大陆流行性感音检测分析[J].中国人兽共患病学报,2018,34(3):193-199.

[12] 罗东玉,薛春宜,曹永长.流感通用疫苗的研究现状与展望[J].病毒学报,2013,29(6):616-650.

[13] TAMURA S, TANIMOTO T, KURATA T. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines[J]. Jpn J Infect Dis, 2005, 58(4):195-207.

[14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.全国流感监测方案(2017年版)[EB/OL].(2017-03-30)[2020-02-03].<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/201704/ed1498d9e64144738cc7f8db61a39506.shtml>.

[15] FOX T G, CHRISTENSON J C. Influenza and parainfluenza viral infections in children[J]. Pediatr Rev, 2014, 35(6):217-227.

[16] 孙宇,朱汝南,王芳,等.北京地区2014-2015年和2015-2016年流感流行季儿童流感流行特征分析[J].中华儿科杂志,2016,54(8):582-586.

[17] 王鑫姝,苏润刚,孙丽静.2009-2014年本溪市儿童流感流行特征分析[J].中国临床研究,2014,27(10):1302-1304.

[18] WANG L D, CHEN H G, GUO J G, et al. A strategy to control transmission of Schistosoma japonicum in China [J]. N Engl J Med, 2009, 360(2):121-128.

[19] NAIR H, JADHAV S S. An evaluation of the emerging vaccines against influenza in children [J]. BMC Public Health, 2013, 13(Suppl 3):S14.

[20] 王璐璐,孙海波,孙佰红,等.辽宁省2014-2017监测年度流感流行特征及变化趋势[J].中国公共卫生,2019,35(3):352-354.

(收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-06-11)

(上接第 2387 页)

Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013,14(4):2563-2566.

[14] BERGIS D, KASSIS V, RANGLACK A, et al. High serum levels of the interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma [J]. Transl Oncol, 2013, 6(3):311-318.

[15] AKIMOTO M, TAKENAGA K. Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression[J]. Cell Immunol, 2019, 343:103740.

[16] CUI G, QI H, GUNDERSEN M D, et al. Dynamics of the

IL-33/ST2 network in the progression of human colorectal adenoma to sporadic colorectal cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(2):181-190.

[17] LIU X, ZHU L, LU X, et al. IL-33/ST2 pathway contributes to metastasis of human colorectal cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 453(3):486-492.

[18] LI Y, SHI J, QI S, et al. IL-33 facilitates proliferation of colorectal cancer dependent on COX2/PGE 2 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):196.

(收稿日期:2019-11-12 修回日期:2020-06-05)