

• 论 著 •

可溶性 Tim-3 及 Galectin-9 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及意义^{*}

孙 霞,王 丽,李庭毅

(湖北省孝感市中心医院神经内科二病区,湖北孝感 432000)

摘 要:**目的** 探讨可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)及半乳糖凝集素-9(Galectin-9)在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及意义。**方法** 选择该院收治的结核性脑膜炎患者 86 例为病例组,选择同期以头痛症状为主,但神经系统查体、脑脊液及相关辅助检查均正常的患者 76 例为对照组,测定两组研究对象脑脊液 Tim-3、Galectin-9、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-8、IL-10、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、早期分泌性靶抗原 6(ESAT-6)水平,并进行比较,分析 Tim-3、Galectin-9 与其他指标的的相关性。**结果** 病例组 Tim-3、Galectin-9、IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 水平高于对照组,IFN- γ 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Tim-3、Galectin-9 与 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 呈正相关($P < 0.05$),与 IFN- γ 呈负相关($P < 0.05$);高水平的 Tim-3、Galectin-9、ESAT-6 均为结核性脑膜炎患者发生死亡事件的危险因素($P < 0.05$);Tim-3、Galectin-9 单独检测诊断结核性脑膜炎的灵敏度、特异度相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),均小于 Tim-3 联合 Galectin-9,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 结核性脑膜炎患者脑脊液中 Tim-3、Galectin-9 水平升高,高水平的 Tim-3、Galectin-9 可能与核性脑膜炎病情严重程度关系密切;Tim-3 与 Galectin-9 联合诊断结核性脑膜炎具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床上推广应用。

关键词: T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 半乳糖凝集素-9; 结核性脑膜炎; 脑脊液

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.009

中图法分类号: 446.9

文章编号: 1673-4130(2020)22-2721-05

文献标识码: A

Expression and significance of soluble Tim-3 and Galectin-9 in cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients^{*}

SUN Xia, WANG Li, LI Tingyi

(Second Ward of Department of Neurology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression and significance of soluble T cell immunoglobulin domain and mucin domain protein-3 (Tim-3) and Galectin-9 in cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis. **Methods** A total of 86 cases of tuberculous meningitis (case group) and 76 cases of headache patients with normal neurological signs and cerebrospinal fluid (control group) in Xiaogan Central Hospital during the same period were selected. The levels of Tim-3, Galectin-9, interleukin (IL)-2, IL-4, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and early secretory target antigen 6 (ESAT-6) in the cerebrospinal fluid were measured. **Results** The levels of Tim-3, Galectin-9, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α , hs-CRP, ESAT-6 in case group were higher than those in control group, meanwhile the IFN- γ in case group was lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Tim-3, Galectin-9 had positive correlations with IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α , hs-CRP and ESAT-6, and had negative correlations with IFN- γ ($P < 0.05$). High levels of Tim-3, Galectin-9 and ESAT-6 were risk factors for death of tuberculous meningitis ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of Tim-3 and Galectin-9 in the diagnosis of tuberculous meningitis were similar ($P > 0.05$), which were less than Tim-3 combined Galectin-9 ($P < 0.05$). **Conclusion** The high levels of Tim-3 and Galectin-9 in the cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients might positively correlate with the severity of nuclear meningitis. The combined detection of Tim-3 and Galectin-9 has higher sensitivity and specificity in the diagnosis of tuberculous meningitis, which is worthy of clinical application.

^{*} 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2017MB023)。

作者简介:孙霞,女,主治医师,主要从事脑血管病诊治的相关研究。

本文引用格式:孙霞,王丽,李庭毅.可溶性 Tim-3 及 Galectin-9 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及意义[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2721-2724.

Key words:T cell immunoglobulin domain and mucin domain protein-3; Galectin-9; tuberculous meningitis; cerebrospinal fluid

结核性脑膜炎是一种中枢神经系统的传染病^[1-2]。结核性脑膜炎临床表现复杂,临床诊断比较困难^[3]。目前,结核性脑膜炎的诊断主要基于脑脊液分析,但灵敏度和特异度均较低,且耗时长^[4]。因此,有必要寻找灵敏度和特异度均较高的生物标志物用于快速诊断或排除结核性脑膜炎。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)特异性表达于终末分化的 CD4⁺ Th1 细胞^[5]。有研究证明了 Tim-3 在适应性免疫细胞及先天性免疫细胞上的表达,包括树突状细胞、巨噬细胞和肥大细胞^[6-7]。Tim-3 的天然配体是半乳糖凝集素-9(Galectin-9),后者是一种结合 β-半乳糖苷的凝集素。Tim-3 与 Galectin-9 的相互作用在免疫调节中起着至关重要的作用^[8-9]。本研究拟探讨可溶性 Tim-3、Galectin-9 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及意义,为结核性脑膜炎的早期诊断及治疗提供理论及临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2018 年 9 月本

院收治的结核性脑膜炎患者 86 例为病例组,病程(9.93±5.64)年,均符合《临床诊疗指南结核病学分册》的诊断标准^[10]。选择同期以头痛症状为主,但神经系统查体、脑脊液及相关辅助检查均正常的患者 76 例为对照组。病例组及对照组在血压、年龄、性别比例、吸烟比例、饮酒比例等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。研究对象排除标准:(1)妊娠期或近 3 个月有手术史、创伤史;(2)存在冠心病以外的其他心脏病、心功能不全,合并未控制的严重高血压、瓣膜性心脏病,接受过急诊冠状动脉介入治疗;(3)由于其他因素而导致的中枢或周围神经病变;(4)严重高血压、呼吸道疾病、周围血管性疾病或栓塞性疾病。研究对象终止、退出标准:(1)患者依从性差;(2)出现严重不良事件及其他原因致使继续试验困难。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准后进行(伦理获批号:NO2019 伦审-43 号)。

表 1 对照组与病例组基础资料的比较

组别	n	性别(n)		吸烟(n)		饮酒(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
		男	女	是	否	是	否			
对照组	76	40	36	34	42	30	46	57.35±19.87	123.55±22.56	66.56±12.65
病例组	86	45	41	40	46	35	51	56.37±21.44	122.74±19.85	67.74±14.91
χ^2/t		1.365		0.978		0.847		1.547	1.654	1.324
P		0.574		0.598		0.654		0.551	0.541	0.578

1.2 仪器与试剂 MK3-3 酶标仪购自美国热电仪器公司;Tim-3、Galectin-9、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-8、IL-10、干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、早期分泌性靶抗原 6(ESAT-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.3 脑脊液标本采集 所有患者均在就诊后 24 h 内接受腰椎穿刺术,获取脑脊液标本 3 mL,将脑脊液标本立即以 1 300×g 离心 10 min,并将上清液置入 1.5 mL 微量离心管中在-80℃冰箱储存。

1.4 检测方法 ELISA 法检测脑脊液 Tim-3、Galectin-9、IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、IFN-γ、TNF-α、hs-CRP、ESAT-6 水平。以检测 Tim-3 为例,根据厂家的说明书,向每个孔中加入 100 μL 标本稀释剂,然后向孔中加入 10 μL 标准品、标本。将微量滴定板在 37℃下孵育 20~24 h。洗涤后,每孔加入 100 μL 的抗人 Tim-3 过氧化物酶缀合的单克隆抗体,在室温下温育 2 h。洗涤后,向每个孔中加入色原 3,3',5,5'-四甲基联苯胺。在室温下进行 30 min 酶反应。通过加入终止溶液(0.35 mol/L Na₂SO₄)终止显色底物反

应,并在 450 nm 处读取吸光度值。使用由标准品绘制的校准曲线计算结果。

1.5 统计学处理 采用 Epidata、SPSS19.0 统计软件对数据进行录入、处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;Tim-3、Galectin-9 与 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、IFN-γ、TNF-α、hs-CRP、ESAT-6 的相关分析采用 Pearson 相关分析法;采用多因素 Logistic 逐步回归模型($\alpha_{\text{入}}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$)探讨影响结核性脑膜炎发生死亡事件的危险因素,各指标预测结核性脑膜炎的价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间 Tim-3、Galectin-9 水平比较 病例组 Tim-3、Galectin-9 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组间 IL 水平比较 病例组 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组间 IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 水平的比较 病例组 TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 均明显高于对照组,IFN- γ 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组间 Tim-3、Galectin-9 水平的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	Tim-3	Galectin-9
对照组	76	125.33 $\pm$ 26.39	268.46 $\pm$ 49.09
病例组	86	313.69 $\pm$ 85.96	579.89 $\pm$ 175.12
<i>t</i>		154.365	213.365
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组间 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10 水平的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)					
组别	<i>n</i>	IL-2	IL-4	IL-8	IL-10
对照组	76	2.57 $\pm$ 0.86	14.37 $\pm$ 6.26	2.09 $\pm$ 0.42	5.49 $\pm$ 0.92
病例组	86	22.30 $\pm$ 6.33	87.30 $\pm$ 9.33	3.23 $\pm$ 0.23	10.23 $\pm$ 2.23
<i>t</i>		63.325	59.654	10.254	34.547
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组间 IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 水平的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)					
组别	<i>n</i>	IFN- γ	TNF- α	hs-CRP	ESAT-6
对照组	76	45.45 $\pm$ 2.34	4.35 $\pm$ 2.46	328.16 $\pm$ 10.15	8.65 $\pm$ 2.36
病例组	86	16.36 $\pm$ 5.40	39.32 $\pm$ 5.90	367.12 $\pm$ 12.19	63.36 $\pm$ 23.65
<i>t</i>		41.259	69.968	79.254	129.635
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 Tim-3、Galectin-9 与各变量的相关分析 Tim-3、Galectin-9 与 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 呈正相关($P<0.05$),与 IFN- γ 呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

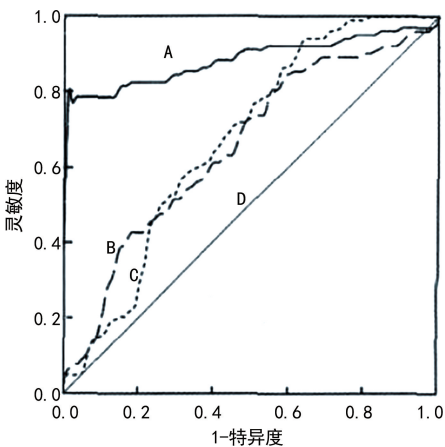
表 5 Tim-3、Galectin-9 与各变量的相关分析			
变量 1	变量 2	<i>r</i>	<i>P</i>
Tim-3	IL-2	0.651	0.018
	IL-4	0.572	0.028
	IL-8	0.483	0.039
	IL-10	0.494	0.039
	IFN- γ	-0.747	0.012
	TNF- α	0.438	0.044
	hs-CRP	0.523	0.031
	ESAT-6	0.591	0.023
Galectin-9	IL-2	0.636	0.019
	IL-4	0.718	0.014
	IL-8	0.509	0.036
	IL-10	0.520	0.034
	IFN- γ	-0.763	0.009
	TNF- α	0.414	0.046
	hs-CRP	0.447	0.041
	ESAT-6	0.509	0.036

2.5 结核性脑膜炎患者发生死亡事件的多元 Logistic 回归分析 对结核性脑膜炎患者进行 1 年随访,发生死亡 18 例。以结核性脑膜炎患者是否发生死亡事件为因变量(是=1,否=0),单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果发现高水平的 Tim-3、Galectin-9、ESAT-6 均为结核性脑膜炎患者发生死亡事件的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 6 结核性脑膜炎患者发生死亡事件的多元 Logistic 回归分析					
项目	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
Tim-3	0.81	0.39	7.453	0.015	2.43 (1.13~5.23)
Galectin-9	0.79	0.37	7.090	0.017	2.20 (1.06~4.55)
ESAT-6	1.61	0.38	9.572	0.012	5.02 (2.36~10.68)

2.6 Tim-3 及 Galectin-9 诊断结核性脑膜炎的性能分析 ROC 曲线分析显示, Tim-3、Galectin-9 两者单独检测诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积(AUC)相近,均小于 Tim-3 联合 Galectin-9; Tim-3、Galectin-9 单独检测诊断结核性脑膜炎的灵敏度、特异度相近,差异无统计学意义($\chi^2=1.219, 1.695, P>0.05$),均小于 Tim-3 联合 Galectin-9,差异有统计学意义($\chi^2=16.249, 17.023, 20.325, 19.587, P<0.05$)。见表 7、图 1。

表 7 Tim-3 及 Galectin-9 诊断结核性脑膜炎的性能分析			
指标	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
Tim-3 联合 Galectin-9	0.832(0.799~0.893)	0.821	0.824
Tim-3	0.801(0.758~0.868)	0.729	0.719
Galectin-9	0.793(0.735~0.852)	0.722	0.712



注:A 为 Tim-3 联合 Galectin-9;B 为 Tim-3;C 为 Galectin-9;D 为参考线。

图 1 Tim-3 及 Galectin-9 诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线

3 讨论

结核性脑膜炎感染仍然是一个全球性的健康问题。根据世界卫生组织的报告,全球结核性脑膜炎的发病率每年增长 0.4%,特别是在发展中国家该病发病率增长更快^[11]。结核分枝杆菌感染是患者发病和

死亡的主要原因,延迟或不治疗会增加患者发生不可逆的神经系统后遗症和死亡的风险^[12]。

Tim-3、Galectin-9 是免疫细胞因子,其产生可能与结核性脑膜炎病理学的发展有关,包括组织坏死和恶病质^[13-14]。在中枢神经系统中, Tim-3、Galectin-9 已被证明可诱导发热反应,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,并触发其他细胞因子的释放,包括 IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP 等^[15-16]。Tim-3、Galectin-9 在中枢神经系统中还可能依赖于由常驻细胞群或浸润的白细胞(例如 T 细胞)产生的其他细胞因子的存在。由于 Tim-3、Galectin-9 可以从免疫细胞中主动分泌,或者从垂死细胞被动释放到细胞外空间, Tim-3、Galectin-9 的释放作为一种危险信号,代表一种压力状态和对某些刺激的炎症反应。一项前瞻性研究表明,脑缺血患者血清 Tim-3、Galectin-9 水平升高^[17]。在 Tim-3、Galectin-9 过表达的转基因小鼠海马中表现出明显的小胶质细胞增多,表明 Tim-3、Galectin-9 能诱导神经元细胞损伤^[18];用 Tim-3、Galectin-9 处理少突胶质细胞,这些细胞对 Fas 介导的细胞凋亡更敏感。Tim-3、Galectin-9 可调控免疫细胞的定向转移和趋化性,并激活淋巴细胞、内皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞上相应的趋化因子受体。在大鼠肝纤维化试验中, Tim-3、Galectin-9 促进淋巴细胞、巨噬细胞凋亡,并抑制淋巴细胞、巨噬细胞从脾脏向肝脏的转移,参与炎症反应^[19-20]。本研究结果显示,病例组 Tim-3、Galectin-9、IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 水平均高于对照组, IFN- γ 水平低于对照组; Tim-3、Galectin-9 与 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、ESAT-6 呈正相关,与 IFN- γ 呈负相关。这与上述讨论符合,结合 Logistic 回归分析,高水平的 Tim-3、Galectin-9、ESAT-6 均为结核性脑膜炎患者发生死亡事件的危险因素,说明结核性脑膜炎患者脑脊液中 Tim-3、Galectin-9 水平升高,高水平的 Tim-3、Galectin-9 可能与结核性脑膜炎病情严重程度关系密切。研究表明, Tim-3、Galectin-9 通过碱基互补配对与靶 RNA 的编码区特异性结合抑制 RNA 的翻译,激活淋巴细胞锚定融合血管内壁,促进免疫细胞束缚病变靶细胞,而一些细胞免疫活性因子(MCP-1、TNF- α 、IL-2、IL-8)与 Tim-3、Galectin-9 表达呈正相关^[21],这也证实了本研究的观点。本研究同时发现 Tim-3、Galectin-9 两者单独检测诊断结核性脑膜炎的 AUC、灵敏度、特异度相近,均小于 Tim-3 联合 Galectin-9。这提示 Tim-3、Galectin-9 联合诊断结核性脑膜炎具有较高的灵敏度、特异度。

4 结 论

结核性脑膜炎患者脑脊液中 Tim-3、Galectin-9 水平升高,高水平的 Tim-3、Galectin-9 水平与结核性脑膜炎病情严重程度关系密切; Tim-3、Galectin-9 联合诊断结核性脑膜炎具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] CRESSWELL F V, TUGUME L, BAHR N C, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 308-317.
- [2] NAKATANI Y, SUTO Y, FUKUMA K, et al. Intrathecal isoniazid for refractory tuberculous meningitis with cerebral infarction[J]. *Intern Med*, 2017, 56(8): 953-957.
- [3] JOSEPH D, DO D A T, NGUYEN H P, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 299-307.
- [4] 杨泽伟, 冯飞, 杨颖, 等. 脑脊液 ESAT-6、ADA、INF- γ 、MMP-9 检测在结核性脑膜炎诊断及转归中的应用价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(18): 56-58.
- [5] ZHUO Y, ZHANG Y F, WU H J, et al. Interaction between Galectin-9/TIM-3 pathway and follicular helper CD4(+) T cells contributes to viral persistence in chronic hepatitis C[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94(3): 386-393.
- [6] 林道浚, 薛战雄, 蔡振寨, 等. T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白 3 基因多态性与溃疡性结肠炎的关系[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(9): 612-618.
- [7] ZHOU J, JIANG Y, ZHANG H, et al. Clinicopathological implications of TIM3 + tumor-infiltrating lymphocytes and the miR-455-5p/Galectin-9 axis in skull base chordoma patients[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2019, 68(7): 1157-1169.
- [8] DAMA P, TANG M, FULTON N, et al. Gal9/Tim-3 expression level is higher in AML patients who fail chemotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 175-181.
- [9] MARAIS B J, HEEMSKERK A D, MARAIS S S, et al. Standardized methods for enhanced quality and comparability of tuberculous meningitis studies[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(4): 501-509.
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 58-61.
- [11] 钟剑峰, 沈斌, 邱佳, 等. 利奈唑胺联合左氧氟沙星在结核性脑膜炎强化期应用的疗效和安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(2): 215-219.
- [12] GONÇALVES S I, YASINSKA I M, SAKHNEVYCH S S, et al. The tim-3-galectin-9 secretory pathway is involved in the immune escape of human acute myeloid leukemia cells[J]. *EBioMed*, 2017, 22: 44-57.
- [13] 庞盼, 李明, 段亚楠. 布鲁氏菌病患者血清中可溶性 Tim-3/Galectin-9 与相关细胞因子的变化[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(1): 54-58.
- [14] KURSUNEL M A, ESENDAGLI G. A Co-Inhibitory alliance in myeloid leukemia: TIM-3/galectin-9 complex as a new target for checkpoint blockade therapy[J]. *EBioMed*, 2017, 23: 6-7.
- [15] LUO L H, LI D M, WANG Y L, et al. (下转第 2731 页)

参考文献

- [1] 刘检,邓海峰,徐斌,等.趋化因子受体 6 在食管癌组织的表达及对食管癌细胞上皮-间充质转化的影响[J].中华实验外科杂志,2018,35(1):141-144.
 - [2] 王澜,梁健,韩春,等.同期整合加量调强放疗与常规分割放射治疗食管鳞癌的生存获益分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(11):965-970.
 - [3] 许潇月,沈波,冯继锋.重组人血管内皮抑制素的作用机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(8):156-163.
 - [4] RE J L, WU H F, WANG W J, et al. C-met as a potential novel prognostic marker in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus: evidence from a Meta-analysis[J]. Panminerva Med, 2017, 59(1): 97-106.
 - [5] 柳硕岩,周智锋,郑庆丰,等.食管癌中 MICA 的表达及其意义[J].中国肿瘤临床,2013,40(3):32-36.
 - [6] 李晓宁.三维适形放疗和放疗联合化疗对中晚期食管癌患者预后影响的比较[J].中国肿瘤临床,2016,43(3):111-115.
 - [7] 郝延璋,刘长民,纪洪,等.局部晚期直肠癌重组人血管内皮抑制素联合新辅助放化疗临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(19):1383-1386.
 - [8] 苏杭,胡冰,季楚舒,等.重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期胃癌近期疗效的 Meta 分析[J].肿瘤,2015,35(3):322-332.
 - [9] 赖军明,胡爽,林红,等.重组人血管内皮抑制素联合 TA-CE 治疗中晚期原发性肝癌近期疗效的荟萃分析[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(5):358-362.
 - [10] GAO H, ZHU J, LI Y, et al. Inhibitory effect of endostatin gene therapy combined with phosphorus-32 colloid on tumour growth in Wistar rats[J]. Biosci Rep, 2016, 36(3):353-359.
 - [11] 张曲,徐姣珍,张弛,等. Stattic 抑制 STAT3 和 HIF-1 α 途径对食管癌裸鼠移植瘤放射敏感性的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2018,38(11):815-818.
 - [12] LIU Y, GUO X, XING M, et al. Prognostic value of serum levels of soluble MICA (sMICA) in patients with prostate cancer[J]. Br J Biomed Sci, 2018, 75(2): 98-100.
 - [14] ZHAO Y, CHEN N, YU Y, et al. Prognostic value of MICA/B in cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2015, 8(56): 96384-96395.
 - [15] SUZUKI S, YOKOBORI T, ALTAN B, et al. High stathmin1 expression is associated with poor prognosis and chemoradiation resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2017, 50(4): 1184-1190.
 - [16] 韩改净,颜露,牛芳斐,等. Stathmin 表达与食管鳞癌细胞对紫杉醇敏感性的机制研究[J].医学研究生学报,2016,29(7):677-682.
 - [21] SEILER M, YOSHIMI A, DARMAN R, et al. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers[J]. Nat Med, 2018, 24(4): 497-504.
 - [18] YUAN H, ZHOU W, YANG Y, et al. ISG15 promotes esophageal squamous cell carcinoma tumorigenesis via c-MET/Fyn/ β -catenin signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 47-55.
 - [19] 梁晶,贾新风,韩福才.肺癌患者外周血中 MMP-7 mRNA、sMICA、VEGF 的表达及其与侵袭转移的关系[J].肿瘤防治研究,2016,43(6):508-512.
 - [20] LI G, DONG T, YANG D, et al. Progranulin promotes lymphangiogenesis through VEGF-C and is an independent risk factor in human esophageal cancers[J]. Hum Pathol, 2018, 75(18): 116-124.
 - [21] SEGATTO I, ZOMPIT M, VINCIGUERRA G, et al. Stathmin regulates mammary gland morphogenesis and tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2018, 78(13 Suppl): 1460-1467.
 - [22] 蒋晨雪,顾飞英,许亚萍,等. c-Met 与食管癌放疗敏感性的相关性研究进展[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(12):962-964.
- (收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-06-25)

(上接第 2724 页)

- Tim3/galectin-9 alleviates the inflammation of Tao patients via suppressing Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(4): 966-972.
- [16] 刘亚男,余追,姚兰,等. Galectin-9/Tim-3 信号通路在 HBV 感染中对机体固有免疫及适应性免疫调控的研究进展[J].中国免疫学杂志,2018,34(10):1590-1595.
- [17] LAJKO A, MEGGYES M, POLGAR B, et al. The immunological effect of Galectin-9/TIM-3 pathway after low dose Mifepristone treatment in mice at 14.5 day of pregnancy[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194870.
- [18] 吴培,刘军,张放. Tim-3 对人 Jurkat T 细胞 NFAT 信号通路的调控[J].免疫学杂志,2019,35(1):83-89.
- [19] 赵鑫,唐亚萍,陈琳琳,等. Galectin-9 调控 SHH 信号通路影响结直肠癌 HT29 细胞凋亡[J].中国病理生理杂志,2019,35(3):459-465.
- [20] 孙亚丽,王瑞,邓丽,等. 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清半乳糖凝集素-3 水平变化及其意义[J].中国临床研究,2019,32(3):335-339.
- [21] 刘洋,王新有,王秀娟,等. ITP 患者血清中可溶性 Tim3/ Galectin9 水平及其临床意义[J].免疫学杂志,2019,35(9):799-804.
- (收稿日期:2020-01-05 修回日期:2020-06-16)