

• 论 著 •

PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平联合检测对早期胃癌的诊断价值

赵 勇,曾玮荣,曾俊峰
武汉市第三医院检验科,湖北武汉 430060

摘 要:**目的** 探讨外周血单个核细胞(PBMCs)中非结构蛋白 5A 反式激活蛋白 9(NS5ATP9)、白细胞介素-12p40(IL-12p40)、白细胞介素 1 受体相关激酶 1(IRAK-1)的 mRNA 水平联合检测对早期胃癌的诊断价值。**方法** 将 2017 年 11 月至 2019 年 11 月该院收治的早期胃癌患者 112 例作为早期胃癌组,胃部良性疾病患者 112 例作为良性组,体检健康者 112 例作为对照组。从 3 组受试人员外周血标本提取 PBMCs 后通过实时荧光定量 PCR 检测 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)分析 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平在早期胃癌中的诊断意义。**结果** 早期胃癌患者 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平与胃部良性疾病患者和体检健康者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 水平用于鉴别早期胃癌患者与胃部良性疾病患者的灵敏度分别为 91%、87%、93%,特异度分别为 91%、88%、92%。PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 水平用于区分早期胃癌患者与体检健康者的灵敏度分别为 96%、92%、95%,特异度分别为 94%、91%、95%。PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 联合检测用于早期胃癌诊断的灵敏度为 92.86%,特异度为 93.30%,准确度为 93.15%。**结论** PBMCs 中的 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 是早期胃癌的潜在标志物。

关键词: 外周血单个核细胞; 非结构蛋白 5A 反式激活蛋白 9; 白细胞介素-12p40; 白细胞介素-1 受体相关激酶-1; 胃癌; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.018 中图法分类号:R446.19
文章编号:1673-4130(2021)04-0465-05 文献标志码:A

Diagnostic value of NS5ATP9, IL-12p40, IRAK-1 mRNA levels in PBMCs for early gastric cancer

ZHAO Yong, ZENG Weirong, ZENG Junfeng
Department of Clinical Laboratory, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of the combined detection of nonstructural protein 5A transactivator 9 (NS5ATP9), interleukin-12p40 (IL-12p40) and interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) mRNA levels in Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) for early gastric cancer. **Methods** A total of 112 patients with early gastric cancer admitted in the hospital from October 2017 to October 2019 were enrolled in the study as early gastric cancer group, during the same period 112 patients with benign gastric disease were enrolled as benign group, and 112 healthy people as the control group. PBMCs were extracted from the people of the 3 groups and the mRNA levels of NS5ATP9, IL-12p40, and IRAK-1 in those PBMCs samples were detected by real-time fluorescent quantitative PCR. The area under curve(AUC) of receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of NS5ATP9, IL-12p40, IRAK-1 mRNA levels in PBMCs for early gastric cancer. **Results** The mRNA levels of NS5ATP9, IL-12p40 and IRAK-1 in PBMCs of patients with early gastric cancer were significantly higher than those of patients with benign gastric diseases and healthy people($P<0.05$). The sensitivity of NS5ATP9, IL-12p40, and IRAK-1 mRNA levels in PBMCs to distinguish patients with early gastric cancer from patients with benign gastric diseases were 91%, 87%, and 93%, and the specificities were 91%, 88%, and 92%, respectively. The sensitivity of NS5ATP9, IL-12p40, and IRAK-1 mRNA levels in PBMCs used to distinguish early gastric cancer patients from healthy subjects were 96%, 92%, 95%, and specificity were 94%, 91%, 95%, respectively. The sensitivity

作者简介: 赵勇,男,主管技师,主要从事分子检验诊断方面的研究。
本文引用格式: 赵勇,曾玮荣,曾俊峰. PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平联合检测对早期胃癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 465-468.

ty of the combined detection of NS5ATP9,IL-12p40,and IRAK-1 mRNA in PBMCs for the diagnosis of early gastric cancer was 92. 86%, the specificity was 93. 30%, and the accuracy was 93. 15%. **Conclusion** NS5ATP9,IL-12p40 and IRAK-1 mRNA in PBMCs are potential markers of early gastric cancer.

Key words:peripheral blood mononuclear cells; nonstructural protein 5A tranactivator 9; interleukin-12p40; interleukin-1 receptor-associated kinase-1; gastric cancer; diagnosis

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一^[1]。肿瘤患者的外周血单个核细胞(PBMCs)的基因表达谱与健康志愿者相比有明显差异^[2]。非结构蛋白 5A 反式激活蛋白 9(NS5ATP9)在 DNA 复制过程中起 DNA 修复调节作用^[3]。YUAN 等^[4]发现 PBMCs 中的 NS5ATP9 mRNA 水平和蛋白水平均显著上调。白细胞介素-12p40(IL-12p40)是构成白细胞介素-12(IL-12)异源二聚体的两条链之一^[5]。白细胞介素 1 受体相关激酶 1(IRAK-1)在启动针对外来病原体的先天免疫应答中起关键作用^[6]。SIEDLAR 等^[7]发现,在胃癌患者的 PBMCs 中 IL-12p40 和 IRAK-1 的 mRNA 水平受到明显的抑制。然而,PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平联合检测对早期胃癌的诊断价值尚未见报道,故本研究对此进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 11 月至 2019 年 11 月本院收治的早期胃癌患者 112 例作为早期胃癌组;其中男 55 例、女 57 例,年龄 37~79 岁、平均(48. 05±23. 05)岁,肿瘤最大径 1. 3~6. 4 cm、平均(3. 76±2. 04)cm,TNM 分期:Ⅰ期 81 例、Ⅱ期 31 例。将同期本院收治的胃部良性疾病患者 112 例作为良性组;其中男 63 例、女 49 例,年龄 35~81 岁、平均(46. 39±

21. 04)岁,胃溃疡 54 例、浅表性胃炎 38 例、萎缩性胃炎 20 例。112 例早期胃癌患者和 112 例胃部良性疾病患者均经本院病理科证实。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能损伤者;(2)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者;(3)患有精神疾病者;(4)患有其他癌症者。另外,将同期于本院进行体检的体检健康者 112 例作为对照组;其中男 56 例、女 56 例,年龄 32~74 岁、平均(45. 70±19. 97)岁。各组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0. 05$),具有可比性。纳入研究者均签署知情同意书。

1.2 方法 抽取上述三组人群(早期胃癌和良性组患者于治疗前)肘前静脉血 15 mL。使用北京绿源伯德生物科技有限公司的 PBMC 细胞提取试剂盒提取 PBMCs,使用北京源畅致和生物科技有限公司的 RNA 提取试剂盒(RNAsimple 总 RNA 提取试剂盒)进行总 RNA 抽取。使用微克特锐生物科技(武汉)有限公司的反转录试剂盒进行 cDNA 第一链的合成。使用广州铨铵生物科技有限公司的 SYBR green 试剂和表 1 中的引物进行 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 相对水平检测。所有反应一式三份,去掉极大值和极小值,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行 mRNA 相对水平的计算。

表 1 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的引物序列(5'-3')

基因	正向引物	反向引物
NS5ATP9	ATGGTGCGGACTAAAGCAGAC	CCTCGATGAAACTGATGTCAAT
IL-12p40	ACCCTGACCATCCAAGTCAAA	TTGGCCTCGCATCTTAGAAAG
IRAK-1	GCACCCACAACCTTCTCGGAG	CACCGTGTTCCTCATCACCG

1.3 统计学处理 SPSS22. 0 软件进行统计分析,多组间比较采用 one-way ANOVA 检验,方差齐者采用 t 检验比较,方差不齐者采用 Tamhane' T_2 法比较。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下的面积(AUC)分析 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 检测早期胃癌的临床诊断价值。以 $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组间 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 相对水平的比较 三组间 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 相对水平比较,差异均有统计学意义($P<0. 05$),见表 2。

2.2 三项 PBMCs mRNA 指标用于早期胃癌与胃部良性疾病鉴别诊断的效能 NS5ATP9 的 AUC 为

0. 89(95%CI:0. 85~0. 94),以 0. 939 7 为诊断界值,灵敏度和特异度均为 91%;IL-12p40 的 AUC 为 0. 86(95%CI:0. 81~0. 91),以 0. 119 8 为诊断界值,灵敏度为 87%,特异度为 88%;IRAK-1 的 AUC 为 0. 92(95%CI:0. 88~0. 97),以 2. 095 0 为诊断界值,灵敏度为 93%,特异度为 92%。见图 1、表 3。

表 2 三组间 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 相对水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NS5ATP9	IL-12p40	IRAK-1
早期胃癌组	112	3. 41±1. 74	0. 02±0. 01	0. 03±0. 02
良性组	112	0. 11±0. 06	0. 07±0. 05	0. 24±0. 13
对照组	112	0. 04±0. 02	2. 40±1. 80	4. 03±2. 09
<i>F</i>		411. 0	191. 6	388. 3
<i>P</i>		<0. 001	<0. 001	<0. 001

2.3 三项 PBMCs mRNA 指标用于区分早期胃癌患者与体检健康者的诊断效能 NS5ATP9 的 AUC 为 0.95(95%CI:0.92~0.98),以 0.070 4 为诊断界值,灵敏度、特异度分别为 96%、94%;IL-12p40 的 AUC 为 0.91(95%CI:0.86~0.96),以 0.030 7 为诊断界值,灵敏度、特异度分别为 92%、91%;IRAK-1 的 AUC 为 0.96(95%CI:0.93~0.99),以 0.085 9 为诊断界值,灵敏度和特异度均为 95%。见图 2、表 4。

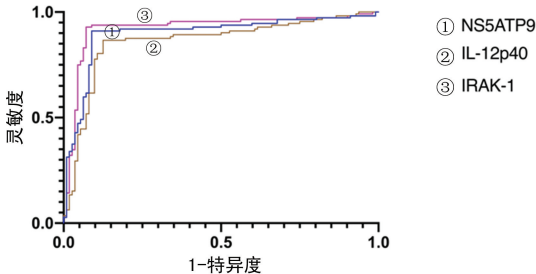


图 1 三项 PBMCs mRNA 指标用于早期胃癌与胃部良性疾病鉴别诊断的 ROC 曲线

2.4 三项 PBMCs mRNA 指标对早期胃癌的联合诊断结果 患有早期胃癌的为真阳性,未患有早期胃癌的为真阴性。NS5ATP9 以 0.939 7 为诊断界值,IL-12p40 以 0.119 8 为诊断界值,IRAK-1 以 2.095 0 为诊断界值,三项均为阳性则联合诊断阳性,反之则为联合诊断阴性。三项 PBMCs mRNA 指标联合诊断早期胃癌的灵敏度为 92.86%(104/112),特异度为 93.30%(209/224),准确度为 93.15%(313/336),见表 5。

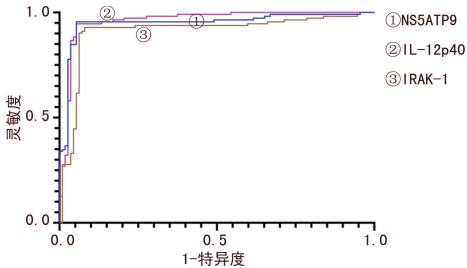


图 2 三项 PBMCs mRNA 指标用于区分早期胃癌患者与体检健康者的 ROC 曲线

表 3 三项 PBMCs mRNA 指标用于早期胃癌与胃部良性疾病鉴别诊断的效能

PBMCs mRNA 指标	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	SE	P	95%CI
NS5ATP9	91	91	0.82	0.89	0.02	<0.001	0.85~0.94
IL-12p40	87	88	0.74	0.86	0.03	<0.001	0.81~0.91
IRAK-1	93	92	0.86	0.92	0.01	<0.001	0.88~0.97

表 4 三项 PBMCs mRNA 指标用于区分早期胃癌患者与体检健康者的诊断效能

检测变量	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	SE	P	95%CI
NS5ATP9	96	94	0.90	0.95	0.02	<0.001	0.92~0.98
IL-12p40	92	91	0.84	0.91	0.02	<0.001	0.86~0.96
IRAK-1	95	95	0.89	0.96	0.01	<0.001	0.93~0.99

表 5 三项 PBMCs mRNA 指标联合对早期胃癌的诊断结果(n)

联合诊断	病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	104	15	119
阴性	8	209	217
合计	112	224	336

3 讨 论

自 2008 年以来,胃癌已被列为全球第四大最常见的恶性肿瘤,每年估计有 980 000 例新病例和 738 000 例与癌症相关的死亡病例^[8]。胃癌的发病率因国家而异,东亚国家发病率最高。胃癌的预后很差,因为许多患者确诊时已经为疾病晚期,没有手术治愈的可能。因此,迫切需要开发新的生物标志物,特别是非侵入性的替代生物标志物,用于早期胃癌的诊断,从而改善预后。此外,筛选出可用于预测胃癌患者临床结局的新型分子标志物也有助于制订更好

的治疗策略来有效控制该疾病。尽管已有几种肿瘤生物标志物,如癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9(CA19-9),用于胃癌的诊断或预后判断,但均未显示出理想的敏感性和/或特异性^[9]。因此,迫切需要更特异、敏感的肿瘤生物标志物对早期胃癌进行诊断。本研究对早期胃癌组、良性组和对照组受试人员血液中 PBMCs 的 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 表达量进行了检测,并通过 ROC 曲线分析,发现 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 的联合检测对早期胃癌诊断的灵敏度为 92.86%,特异度为 93.30%,准确度为 93.15%。

PBMCs 是免疫系统的重要组成部分,包括单核细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞。本研究中发现,早期胃癌患者、胃部良性疾病患者和体检健康者 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 水平有明显差异。与以前的血液中的标志物相比,PBMCs 中的 mRNA 能够更加稳定地存在^[10]。PBMCs 表达人类基因组编码的大约 80% 的基因,这些

基因对在宏观和微观环境中发生的机体变化做出响应^[11]。近年来,人们越来越多地探索了它们在评估人体生物学状态方面的用途。例如,已经证明 PBMCs 中基因表达的改变可反映人体的恶性肿瘤^[12]。癌细胞与 PBMCs 之间的相互作用非常复杂,涉及免疫系统对肿瘤的识别和肿瘤对免疫系统的逃避。因此,本研究创新性地使用 PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 mRNA 作为指标来评估其对早期胃癌的诊断价值。

NS5ATP9 是一种相对分子质量为 15×10^3 的蛋白质,含有保守的增殖细胞核抗原(PCNA)结合基序^[3]。NS5ATP9 用于早期胃癌与胃部良性疾病鉴别诊断的灵敏度和特异度均为 91%,用于区分早期胃癌患者与体检健康者的灵敏度和特异度分别为 96% 和 94%。NS5ATP9 蛋白在许多不同类型的人类恶性肿瘤组织中过表达,包括肝细胞癌、乳腺癌、肺癌、肾上腺和胰腺肿瘤,表达水平与患者预后不良有关^[13]。此外,体外研究表明 NS5ATP9 的过表达促进肿瘤细胞的生长,小干扰 RNA 引起的 NS5ATP9 的水平降低导致细胞活力的降低^[14],表明 NS5ATP9 在癌变和癌症的发展中起着重要的作用。

IRAK-1 是参与核因子 κ B(NF κ B)/活化蛋白-1(AP-1)/促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)依赖性促炎蛋白合成的信号转导关键激酶之一,特别是在脂多糖、脂肽、透明质酸、热休克蛋白或坏死细胞等刺激单核细胞/巨噬细胞后^[15]。本研究中用于早期胃癌与胃部良疾病的鉴别诊断,IL-12p40、IRAK-1 的灵敏度分别为 87%、93%,特异度分别为 88%、92%。用于区分早期胃癌患者与体检健康者,IL-12p40、IRAK-1 的灵敏度分别为 92%、95%,特异度分别为 91%、95%。由于 IRAK-1 是信号级联反应中必不可少的分子,因此其下调会阻碍信号转导及对肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-12p40 生成的诱导作用^[16]。用胰腺癌细胞刺激人单核细胞会导致 IRAK-1 蛋白表达的显著抑制,这与肿瘤细胞再刺激后 TNF 和 IL-12p40 的生成减少有关,但与 IL-10 的生成无关^[17]。因此,IRAK-1 蛋白表达下调导致胃癌细胞逃避免疫监控,促进了胃癌的发展。

与周丽华等^[18]报道的血清亲环素 B(CypB) 76.36% 的灵敏度,75.51% 的特异度相比,PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 联合对早期胃癌诊断的灵敏度为 92.86%,特异度为 93.30%,准确度为 93.15%,具有较高的诊断价值。与刘云云等^[19]报道的靛胭脂染色内镜诊断早期胃癌相比,本研究的联合诊断除了具有灵敏度和特异度的优势外,还具有操作简便的特点。

综上所述,PBMCs 中 NS5ATP9、IL-12p40、IRAK-1 的 mRNA 是早期胃癌诊断的潜在标志物。但本研究仍然有不足之处,如各组纳入的样本量较

少,还需继续增加样本量并进一步地进行研究。

参考文献

- [1] 盛剑秋,金鹏. 早期胃癌内镜诊断进展[J]. 中华消化杂志,2018,38(3):149-151.
- [2] BAINE M J, CHAKRABORTY S, SMITH L M, et al. Transcriptional profiling of peripheral blood mononuclear cells in pancreatic cancer patients identifies novel genes with potential diagnostic utility[J]. PLoS One, 2011, 6(2):e17014.
- [3] LU H, HAN M, YUAN X, et al. Role of IL-6-mediated expression of NS5ATP9 in autophagy of liver cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12):9312-9319.
- [4] YUAN D W, ZHU K, DANG C X, et al. NS5ATP9 mRNA levels in peripheral blood mononuclear cells predict prognosis in patients with gastric cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(8):106.
- [5] GOUNDER A P, YOKOYAMA C C, JARJOUR N N, et al. Interferon induced protein 35 exacerbates H5N1 influenza disease through the expression of IL-12p40 homodimer[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(4):e1007001.
- [6] ZHANG Q B, QING Y F, YIN C C, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):45.
- [7] SIEDLAR M, SZAFIŁSKA A, SZCZEPANIK A, et al. Depressed tumor necrosis factor alpha and interleukin-12p40 production by peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients: Association with IL-1R-associated kinase-1 protein expression and disease stage[J]. Int J Cancer, 2005, 114(1):144-152.
- [8] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [9] GUO J, CHEN S, LI S, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 and CA72-4)[J]. Oncotarget, 2018, 9(4):4814-4822.
- [10] CHANG C C, LIN C C, HSIEH W L, et al. MicroRNA expression profiling in PBMCs: a potential diagnostic biomarker of chronic hepatitis C[J]. Dis Markers, 2014, 2014:367157.
- [11] FAN Y C, WANG N, SUN Y Y, et al. TIPE2 mRNA level in PBMCs serves as a novel biomarker for predicting short-term mortality of acute-on-chronic hepatitis b liver failure: a prospective single-center study[J]. Medicine, 2015, 94(39):e1638.
- [12] ZHANG Z, LI Y, GUAN X, et al. Human leukocyte antigen class I on peripheral blood mononuclear cells as a non-invasive biomarker for esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 201225(3):273-278.
- [13] WANG Z, DANG C X, ZHANG H, et al. KIAA0101 up-regulates SERPINE-1 expression in p53 signalling pathway in gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12(9):11314-11323.

于对照组,而且 G⁻组这两项指标水平高于 G⁺组。提示 PCT 和 IL-6 水平与致病菌类型有关,可用于 G⁺和 G⁻菌感染的鉴别和血流感染的早期诊断,从而指导临床抗菌药物的使用,从而降低病死率。但本研究作为回顾性研究,纳入患者例数较少,分析的感染性指标较少,下一步将扩大样本量,并进行深入、细化、前瞻性的研究,对更多细菌性血流感染的早期炎症指标进行分析,以完善本研究的结论。

参考文献

[1] 吴文娟. 血流感染的快速诊断:从病原到宿主的整体策略[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2015, 3(2): 68-71.

[2] 郗颖,曾佳,翟连臣. 炎症指标联合检测在诊断不同病原菌血流感染中的临床价值[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(9), 1136-1138.

[3] VAN DER GALIEN H T, LOEFFEN E A H, MI EDE-MA K G E, et al. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(11): 3819-3826

[4] 颜瑶,徐进步,伏广浩,等. 血清降钙素原在终末期肾病合并细菌性脓毒症患者中的诊断价值[J]. 广东医学, 2018, 39(11):1674-1677.

[5] 凌利芬,陆学东,汤一苇. 血流感染的实验室诊断进展研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14):2234-2240.

[6] 时宇,董瑾,李少增,等. 血清白细胞介素-6 检测对血流感染诊断价值的探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11):1246-1250.

[7] 杜斌. 重症感染:准确诊断是规范抗生素治疗的前提[J/CD]. 中华重症医学电子杂志, 2015, 1(1):39-41.

[8] LUO X, CHEN S, ZHANG J, et al. Procalcitonin as a marker of Gram-negative bloodstream infections in he-

matological patients with febrile neutropenia[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(10):2441-2448.

[9] KUMAR N, DAYAL R, SINGH P, et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(2):177-179.

[10] 朱美英,曹鄂洪. 降钙素原的检测和应用:《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》解读[J]. 上海医药, 2018, 39(1):14-18.

[11] BENNERMO M, HELD C, STEMME S, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases[J]. Clin Chem, 2004, 50(11):2136-2140.

[12] REWA O, MUSCEDERE J, REYNOLDS S, et al. Coagula-se-negative Staphylococcus, catheter-related, blood-stream infections and their association with acute phase markers of inflammation in the intensive care unit:an ob-servational study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2012, 23(4):204-208.

[13] TAVARES E, MALDONADO R, OJEDA M L, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-posi-tive infections in leukopenic rats[J]. Clin Diagn Lab Im-munol, 2005, 12(9):1085-1093.

[14] BRUNO B, BUSCA A, VALLERO S, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(6):543-550.

[15] 杜利国,杨志清,许喜喜. 外周血不同感染性指标在血流细菌感染早期诊断价值的研究[J]. 中华临床感染病杂-志, 2017, 10(3):194-198.

(收稿日期:2020-04-10 修回日期:2020-09-27)

(上接第 468 页)

[14] BAI G, ZHENG W, MA W. Identification and functional analysis of a core gene module associated with hepatitis C virus-induced human hepatocellular carcinoma progres-sion[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5):6815-6824.

[15] SU Q, LV X, YE Z, et al. The mechanism of miR-142-3p in coronary microembolization-induced myocardiac injury via regulating target gene IRAK-1[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2):61.

[16] ZHONG X, GAO W, WU R, et al. Dendritic cell exo-some-shuttled miRNA146a regulates exosome-induced endothelial cell inflammation by inhibiting IRAK-1: A feedback control mechanism[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6): 5315-5323.

[17] LI H N, ZHAO X, ZHA Y J, et al. miR146a5p suppresses ATPbinding cassette subfamily G member 1 dysregula-tion in patients with refractory mycoplasma pneumoniae via interleukin 1 receptorassociated kinase 1 downregula-tion[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(6): 2003-2014.

[18] 周丽华,方家敏,徐慧,等. 早期胃癌病人血清 CypB 改变及其辅助诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(7): 946-948.

[19] 刘云云,王玉欣,赵成光,等. 靛胭脂染色内镜在早期胃癌诊断中临床价值[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(8):871-872.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-10-10)