

· 论 著 ·

# 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能和 Th17 相关细胞因子的相关性分析\*

王国茗<sup>1</sup>, 尹照萍<sup>1</sup>, 潘巍巍<sup>1</sup>, 刘国峰<sup>1</sup>, 符一宁<sup>2</sup>

辽油宝石花医院: 1. 呼吸及危重症医学科; 2. 肿瘤科, 辽宁盘锦 124010

**摘要:**目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺癌患者血清微小 RNA(miR)-210 相对表达水平与肺功能和辅助性 T 细胞 17(Th17)相关细胞因子的关系。方法 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的 COPD 合并肺癌患者(COPD 合并肺癌组,  $n=60$ )、单纯肺癌患者(肺癌组,  $n=60$ )、单纯 COPD 患者(COPD 组,  $n=80$ )以及同期健康体检者(健康对照组,  $n=100$ )为研究对象。检测血清 miR-210 相对表达水平、肺功能指标及 Th17 相关细胞因子指标水平;采用 Pearson 相关分析 miR-210 相对表达水平与 COPD 合并肺癌患者肺功能指标、Th17 相关细胞因子指标的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-210 相对表达水平诊断 COPD 合并肺癌的价值。结果 健康对照组、COPD 组、肺癌组、COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平、Th17 相关细胞因子指标[白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-23、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ]水平逐渐升高,肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)、FEV1 预计值百分比(FEV1%pred)、呼气流量峰值(PEF)]逐渐降低,组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平与 FEV1/FVC、FEV1%pred、PEF 呈负相关( $P<0.05$ ),与 IL-17、IL-21、IL-23、TNF- $\alpha$  水平呈正相关( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-210 相对表达水平诊断 COPD 合并肺癌的截断值为 2.8,灵敏度为 66.67%,特异度为 75.00%,曲线下面积(AUC)为 0.704(95% CI:0.525~0.944)。结论 COPD 合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能、Th17 相关细胞因子指标有相关性,可一定程度反映患者病情严重程度,血清 miR-210 可作为辅助诊断 COPD 合并肺癌的分子标志物。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 微小 RNA-210; 肺功能; 辅助性 T 细胞 17; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.006

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2022)06-0664-05

文献标志码:A

## Correlation analysis of serum miR-210 relative expression level with pulmonary function and Th17-related cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicating with lung cancer\*

WANG Guoming<sup>1</sup>, YIN Zhaoping<sup>1</sup>, PAN Weiwei<sup>1</sup>, LIU Guofeng<sup>1</sup>, FU Yining<sup>2</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Oncology, Baoshihua Hospital of Liaoyou, Panjin, Liaoning 124010, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship of serum microRNA (miR)-210 relative expression level with pulmonary function and T helper 17 cells (Th17)-related cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicating with lung cancer. **Methods** From January 2017 to December 2020, patients with COPD complicating lung cancer (COPD complicating lung cancer group, 60 cases), patients with lung cancer (lung cancer group, 60 cases), patients with COPD (COPD group, 80 cases), and healthy persons (healthy control group, 100 cases) during the same period in our hospital were selected as the research objects. The serum miR-210 relative expression level, pulmonary function indexes values and Th17-related cytokines indexes level were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-210 relative expression and pulmonary function indexes and Th17-related cytokines indexes of patients with COPD complicating lung cancer. The value of serum miR-210 relative expression level in the diagnosis of COPD complicating lung cancer was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve).

\* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划项目(20170319)。

作者简介:王国茗,女,主治医师,主要从事呼吸系统疾病方面的研究。

本文引用格式:王国茗,尹照萍,潘巍巍,等.慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能和 Th17 相关细胞因子的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(6):664-667.

**Results** The relative expression level of serum miR-210, Th17-related cytokines indexes [interleukin (IL)-17, IL-21, IL-23, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ] levels in the healthy control group, COPD group, lung cancer group and COPD complicating lung cancer group were increased gradually, and the pulmonary function indexes [forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV1/FVC), FEV1% predicted (FEV1% pred), peak expiratory flow (PEF)] values were decreased gradually, the differences between any two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that serum miR-210 relative expression level was negatively correlated with FEV1/FVC, FEV1% pred, PEF ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with IL-17, IL-21, IL-23, TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis results determined that the threshold of miR-210 was 2.8, sensitivity was 66.67%, specificity was 75.00%, and area under the curve (AUC) was 0.704 (0.95CI: 0.525–0.944). **Conclusion** Serum miR-210 relative expression level in patients with COPD complicating lung cancer is correlated with pulmonary function and Th17-related cytokines, which can reflect the severity of patients' disease to a certain extent. Serum miR-210 has the potential to be used as an auxiliary diagnostic molecule of COPD complicating lung cancer.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; miR-210; pulmonary function; T helper 17 cells; diagnosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)及肺癌为全球性高发疾病率、高病死率的疾病,均为重大公共健康问题<sup>[1]</sup>。流行病学研究证实,吸烟致 COPD 患者合并肺癌的概率远远大于非吸烟 COPD 患者,COPD 是诱发肺癌的危险因素,且肺癌是导致 COPD 患者最常见的死亡原因<sup>[2]</sup>。COPD 合并肺癌的发病率呈逐年增加趋势,临床工作中,COPD 合并肺癌的诊治情况仍不乐观,早期诊断、判断病情进展对提高疗效、改善患者预后至关重要。

微小 RNA(miR)-210 作为重要的缺氧敏感型微小 RNA 分子,在实体肿瘤缺氧微环境中变化显著,促使细胞发生凋亡逃逸,导致细胞增殖失控并发生癌变倾向<sup>[3]</sup>。研究证实,COPD 对肺癌免疫微环境产生影响,且在免疫治疗中 COPD 合并肺癌患者能够获益,提示 COPD 异常炎症免疫状态在肺癌诱发、恶性进展过程中发挥作用<sup>[4]</sup>。辅助性 T 细胞 17(Th17)是体内重要的免疫细胞,在调节炎症免疫方面发挥重要作用,尤其在慢性炎症继发肿瘤过程中更为明显<sup>[5]</sup>。

鉴于此,本研究拟探讨血清 miR-210 表达水平与患者肺功能、Th17 相关细胞因子的关系及其诊断 COPD 合并肺癌的价值,旨在为该病的诊治提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 COPD 合并肺癌患者(COPD 合并肺癌组,  $n=60$ )、单纯肺癌患者(肺癌组,  $n=60$ )、单纯 COPD 患者(COPD 组,  $n=80$ ),以及同期体检健康者(健康对照组,  $n=100$ )为研究对象,COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》中的诊断标准<sup>[6]</sup>,肺癌符合文献<sup>[7]</sup>中的诊断标准,排除未完成肺功能检测、合并其他恶性肿瘤、合并自身免疫性疾病、合并支气管哮喘、肺结核等肺部疾病患者。

COPD 合并肺癌组患者中男 43 例,女 17 例;年

龄 52~81 岁,平均(67.52±10.41)岁;36 例患者有吸烟史,24 例患者无吸烟史;吸烟指数(1 036.2±323.5);病理类型:鳞癌 31 例,腺癌 18 例,其他 11 例。肺癌组中男 45 例,女 15 例;年龄 50~80 岁,平均(65.24±9.46)岁;38 例患者有吸烟史,22 例患者无吸烟史;吸烟指数(937.9±315.3);病理类型:鳞癌 29 例,腺癌 19 例,其他 12 例。COPD 组中男 57 例,女 23 例;年龄 51~81 岁,平均(66.43±9.02)岁;45 例患者有吸烟史,35 例患者无吸烟史;吸烟指数(995.3±306.3)。健康对照组中男 71 例,女 29 例;年龄 53~79 岁,平均(65.62±9.23)岁。4 组研究对象性别构成、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究患者及其家属签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清标本收集** 以普通采血试管于清晨采集所有研究对象静脉血 4~5 mL,以 2 000 r/min 在 -5 °C 环境下离心 10 min,收集上层血清 2 mL,分装于两个试管,每个试管 1 mL。其中一个即刻送实验室进行 miR-210 检测。另一个则置于 -80 °C 冰箱保存备用,保存期为 6 个月。使用前,从 -80 °C 冰箱转移至 -5 °C 冰箱放置 30 min,再放置室温下至缓慢融解,即刻送实验室进行 miR-210 检测。

**1.2.2 miR-210 检测** 采用 RNA 提取试剂盒(51028-M,常州百代生物科技股份有限公司)提取血清 RNA;采用逆转录试剂盒(K1652,美国 Thermo Fisher 公司)、PCR 仪(ABI9700,美国 ABI 公司)合成 cDNA;采用荧光定量 PCR 仪(Rotor-Gene 3000,德国 Qiagen 公司)进行定量检测,定量引物(上海生工生物工程公司设计和合成)序列如下,miR-210-F: 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; miR-210-R: 5'-TAT CTG TGC GTG TGA CAG CGG CT-3'。U6-F: 5'-CTC GCT TCG GCA GCA C-3'; U6-R: 5'-AAC

GCT TCA CGA ATT TGC G-3'。反应条件如下：95 °C 预变性 10 min, 40 个循环；95 °C, 15 s；60 °C, 60 s。以 U6 为 miR-210 内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-210 相对表达量。

**1.2.3 肺功能检测** 采用肺功能检测仪 (Master Screen PFT System, 德国耶格公司) 检测受试者的用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、FEV1 预计值百分比 (FEV1% pred) 及呼气流量峰值 (PEF) 等肺功能指标。

**1.2.4 Th17 相关细胞因子检测** 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测外周血 Th17 相关细胞因子指标水平。具体步骤如下: 收集受试者晨起空腹外周血 10 mL, 低温 2 000 r/min 离心 10 min, 收集上清液, ELISA 试剂盒 (上海臻科生物科技有限公司) 检测白细胞介素 (IL)-17、IL-21、IL-23、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因

素方差分析, 组间两两对比采用 LSD- $t$  检验。计数资料以百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析血清 miR-210 诊断 COPD 合并肺癌的效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组血清 miR-210、肺功能及 Th17 相关细胞因子比较** 各组血清 miR-210 相对表达水平、肺功能指标及 Th17 相关细胞因子指标水平差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。健康对照组、COPD 组、肺癌组、COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平逐渐升高, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。健康对照组、COPD 组、肺癌组、COPD 合并肺癌组患者肺功能指标水平逐渐降低, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。健康对照组、COPD 组、肺癌组、COPD 合并肺癌组患者 Th17 相关细胞因子指标水平逐渐升高, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组血清 miR-210 相对表达水平、肺功能指标及 Th17 相关细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清 miR-210 相对表达水平	肺功能指标		
			FEV1/FVC (%)	FEV1% pred (%)	PEF (L/min)
健康对照组	100	1.126 ± 0.168	85.61 ± 8.76	89.34 ± 20.57	462.19 ± 56.24
COPD 组	80	1.968 ± 0.363*	61.94 ± 8.21*	68.19 ± 14.92*	297.36 ± 35.69*
肺癌组	60	2.463 ± 0.339*#	58.32 ± 7.61*#	64.83 ± 12.85*#	243.74 ± 33.49*#
COPD 合并肺癌组	60	3.163 ± 0.526*#▽	54.76 ± 7.59*#▽	60.46 ± 10.34*#▽	216.37 ± 31.58*#▽
F		357.918	272.588	39.597	662.023
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

  

组别	n	Th17 相关细胞因子			
		IL-17 (pg/mL)	IL-21 (pg/mL)	IL-23 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
健康对照组	100	15.95 ± 1.86	12.91 ± 2.12	23.17 ± 1.78	3.44 ± 1.16
COPD 组	80	18.71 ± 1.95*	14.25 ± 2.36*	28.27 ± 3.09*	6.73 ± 1.21*
肺癌组	60	20.32 ± 1.99*#	18.42 ± 2.54*#	32.43 ± 3.98*#	7.54 ± 1.38*#
COPD 合并肺癌组	60	23.23 ± 2.67*#▽	21.93 ± 2.24*#▽	40.54 ± 5.14*#▽	8.87 ± 1.79*#▽
F		76.799	114.387	542.424	325.53
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 COPD 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与肺癌组比较, ▽  $P < 0.05$ 。

**2.2 COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能指标、Th17 相关细胞因子指标的相关性** Pearson 相关分析显示, COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平与 FEV1/FVC、FEV1% pred、PEF 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与 IL-17、IL-21、IL-23、TNF- $\alpha$  呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 血清 miR-210 相对表达水平对 COPD 合并肺癌的诊断价值** ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-210 相对表达水平诊断 COPD 合并肺癌的曲线下面积 (AUC) 为 0.704 (95% CI: 0.525 ~ 0.944); 血清 miR-

210 相对表达水平的截断值为 2.8 时, 具有较高的灵敏度 (66.67%) 和特异度 (75.00%), 约登指数为 0.417。

表 2 COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能指标、Th17 相关细胞因子指标的相关性 (n = 60)

指标	r	P
FEV1/FVC	-0.421	0.011
FEV1% pred	-0.358	0.023
PEF	-0.469	0.008

续表 2 COPD 合并肺癌组患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能指标、Th17 相关细胞因子指标的相关性 (n=60)

指标	r	P
IL-17	0.521	<0.001
IL-21	0.378	0.018
IL-23	0.492	<0.001
TNF-α	0.519	<0.001

### 3 讨论

吸烟、烟雾暴露、慢性炎症及遗传易感性等均为 COPD 合并肺癌的易感因素,具体发病机制尚无统一结论。近年来有学者提出,肺癌可能是 COPD 的最终结局<sup>[8]</sup>。COPD 合并肺癌多发于 60 岁以上男性长期吸烟人群,且 COPD 呼吸道症状可能掩盖肺癌患者早期临床症状,导致患者漏诊、误诊,COPD 合并肺癌确诊时多为晚期,受自身肺功能限制的原因,无法接受根治性治疗,治疗难度大,预后差<sup>[9]</sup>。高危人群定期检查肺功能、检测血清诊断标志物,有助于早期诊断,提高治疗效果,改善生活质量和提高预后。

COPD 是一种慢性炎症性肺部疾病,肺组织反复的损伤、修复引发瘢痕,导致肿瘤发生<sup>[10]</sup>,可见异常炎症反应在 COPD 疾病进展、恶化为肺癌的过程中发挥重要作用。miR-210 已被证实在急性脑梗死、肝炎、脓毒症等疾病的炎症病理过程中发挥作用,且与 IL-6、TNF-α 等炎症因子间存在相关性<sup>[11]</sup>;缺氧是 COPD、COPD 合并肺癌患者的重要特征,而对缺氧敏感的 miR-210 可能在 COPD 在发生、发展过程中发挥调节功能<sup>[12]</sup>。

本研究发现健康体检者、单纯 COPD 患者、单纯肺癌患者、COPD 合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平逐渐升高,初步证明 miR-210 高表达可能与 COPD 异常炎症、肺部癌变有关;研究证实 VEGF 与肺癌血管生成关系紧密<sup>[13]</sup>,miR-210 作为实体瘤在缺氧条件下变化最显著的 miRNA 分子,笔者推测,miR-210 可能通过调节 VEGF 表达促进肿瘤血管新生、协助肿瘤细胞免疫逃逸,诱发肺癌<sup>[14]</sup>。

肺功能检查是诊断 COPD 的“金标准”。本研究发现,与健康体检者比较,单纯 COPD 患者、单纯肺癌患者的肺功能下降,且 COPD 合并肺癌患者肺功能损伤较单纯 COPD 患者、单纯肺癌患者更加严重,笔者推测 COPD 患者肺功能下降,黏膜清除能力下降,可能是导致肺部肿瘤形成的机制之一;此外,COPD 合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与 FEV1/FVC、FEV1% pred、PEF 呈负相关,表明监测血清 miR-210 相对表达水平,可在一定程度上评估患者肺功能损伤情况。

Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-21、IL-23、TNF-α 等促炎因子。研究表明,肺癌患者外周血 Th17 细胞水平升高<sup>[15]</sup>;临床研究发现,Th17 相关细胞因子水平升高可增加 COPD 患者罹患肺癌发生的风险<sup>[16-17]</sup>;Th17 细胞促进炎症反应,在 COPD 合并肺癌疾病发生、发展中发挥关键调控作用<sup>[15]</sup>。本研究发现,健康体检者、COPD 患者、COPD 合并肺癌患者的外周血 IL-17、IL-21、IL-23、TNF-α 水平逐渐增加,且 COPD 合并肺癌患者血清 miR-210 水平与 Th17 相关细胞因子水平呈正相关,以上结果表明 miR-210 可在一定程度上预测患者炎症程度。

ROC 曲线分析结果发现,血清 miR-210 相对表达水平对诊断 COPD 合并肺癌有一定价值(AUC 为 0.704),但存在灵敏度偏低的局限。此外,COPD 合并肺癌确诊患者多为晚期,本研究纳入 COPD 合并肺癌的病例较少,后续将收集更多的样本从而进一步探讨 miR-210 作为诊断 COPD 合并肺癌标志物的可能。

综上所述,COPD 合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平增加,且与患者肺功能及 Th17 相关细胞因子指标水平有关,可一定程度上反映患者病情严重程度,血清 miR-210 可作为辅助诊断 COPD 合并肺癌的分子标志物。

### 参考文献

- [1] LUCKETT T, SAN MARTIN A, CURROW D C, et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing burden from lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Palliat Med, 2020, 34(10):1291-1304.
- [2] GONZALEZ J, MARÍN M, SÁNCHEZ-SALCEDO P, et al. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(8):160.
- [3] HUI X, AL-WARD H, SHAHER F, et al. The Role of miR-210 in the Biological System: A Current Overview [J]. Hum Hered, 2019, 84(6):233-239.
- [4] VELIKOVA T V, MITEVA L, STANILOV N, et al. Interleukin-6 compared to the other Th17/Treg related cytokines in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(16):1912-1925.
- [5] ZHANG L, ZHANG M, XU J, et al. The role of the programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1 pathway, regulatory T cells and T helper 17 cells in tumor immunity: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(22):1526.
- [6] 王辰,迟春花,陈荣昌,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [7] 肖建峰,余红梅,张勇.多原发性肺癌诊断与治疗的研究进展[J].山东医药,2021,61(17):104-107. (下转第 671 页)

推广。贾兴真等<sup>[18]</sup>研究了 84 消毒液作用于经反复冻融后的金黄色葡萄球菌的杀菌率,结果显示用菌种保藏管保存的菌株抗力未见显著变化。而本文通过杀菌试验研究两种不同的菌种保藏方法对金黄色葡萄球菌抗力的影响,结果表明冷冻真空干燥保藏法保存效果更理想。

菌种保存温度越低,微生物的代谢越不活跃,生物活性越稳定<sup>[19]</sup>。但本研究结果表明在超低温条件下菌种保藏管瓷珠的保存效果不如在普通低温条件下冷冻真空干燥保藏法的冻干粉。采用冷冻真空干燥保藏法-80℃保存菌株效果如何,其对消毒液的抗力变化情况仍需进一步研究。

综上所述,冷冻真空干燥保藏法保存金黄色葡萄球菌的效果优于菌种保藏管法。工作人员应根据实验室的具体条件和工作的实际要求选择一种行之有效的菌种保藏方法,以保证实验室质量控制、日常检验和科学研究等顺利开展。

## 参考文献

- [1] 马海霞,梁慧刚,黄翠,等.我国菌种保藏机构的现状与未来[J].军事医学,2018,42(4):304-308.
- [2] 穆婷,封艳艳,宋珉,等.药品微生物检验用菌种保藏方法简论[J].母婴世界,2015,3(6):361-362.
- [3] 贾俊涛,梁成珠,马维兴.食品微生物检测工作指南[M].北京:中国标准出版社,2012:69-73.
- [4] 梁宁利.微生物菌种保藏方法概述[J].农产品加工,2012(4):117-118.
- [5] 米翠平,黄周阳.工业生产中菌种的常用保藏方法[J].山东化工,2017,46(2):76-78.
- [6] 常金梅,蔡芷荷,吴清平,等.菌种冷冻干燥保藏的影响因

素[J].微生物学通报,2008,35(6):959-962.

- [7] 张甜.微生物菌种保藏方法及标准菌种管理[J].中国城乡企业卫生,2014(1):139-141.
- [8] 李华,骆艳娥,刘延琳.真空冷冻干燥微生物的研究进展[J].微生物学通报,2002,29(3):78-82.
- [9] 孙葳.浅谈微生物菌种保藏方法[J].轻工标准与质量,2021(1):95-96.
- [10] 陈露露.食源性致病菌标准菌株保藏管法保藏条件探究及优化[D].上海:上海交通大学,2015.
- [11] 陈晓燕,林光.微生物实验菌种保存方式探讨[J].临床合理用药,2014,7(10):129-130.
- [12] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局.一次性使用卫生用品卫生标准:GB15979-2002[S].北京:中国标准出版社,2002.
- [13] 孙炜.微生物实验室菌种的保管与保存[J].医学理论与实践,2002,15(10):1231-1232.
- [14] 王秀茹.预防医学微生物学及检验技术[M].北京:人民卫生出版社,2002:975-980.
- [15] 杨文君.食品微生物实验室标准菌株的瓷珠保藏方法[J].现代食品,2020(12):47-48.
- [16] 王凯.不同方法对金黄色葡萄球菌的保藏效果研究[J].中国医药指南,2012,10(26):452-453.
- [17] 罗成富.不同方法对常见葡萄球的保藏效果研究[J].临床合理用药,2013,6(12):17.
- [18] 贾兴真,张倩,银燕,等.反复冻融对金黄色葡萄球菌抗力影响的研究[J].中国消毒学杂志,2013,30(12):1138-1139.
- [19] 中华人民共和国卫生部.中华人民共和国药典(2010年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2010.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-12-08)

(上接第 667 页)

- [8] 周雯敏,郭乔如,王会,等.慢性阻塞性肺疾病转化为肺癌的研究进展[J].药学报,2020,55(7):1410-1418.
- [9] 吴漫,徐兴祥.慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的研究进展[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(5):646-649.
- [10] PARRIS B A, O' FARRELL H E, FONG K M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(S17): S2155-S2172.
- [11] REN C X, LENG R X, FAN Y G, et al. MicroRNA-210 and its theranostic potential[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(11): 1325-1338.
- [12] WANG L Q, WANG C L, XU L N, et al. The expression research of miR-210 in the elderly patients with COPD combined with ischemic stroke[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(22): 4756-4760.
- [13] 马晓春,张玲,马红,等.肺癌血管内皮生长因子表达及其与血管新生和肿瘤细胞增殖关系的研究[J].中华内科杂

志,2001,40(1):32-35.

- [14] FAN J, XU G, CHANG Z, et al. miR-210 transferred by lung cancer cell-derived exosomes may act as proangiogenic factor in cancer-associated fibroblasts by modulating JAK2/STAT3 pathway[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(7): 807-825.
- [15] DUAN M C, HAN W, JIN P W, et al. Disturbed Th17/Treg Balance in Patients with Non-small Cell Lung Cancer[J]. Inflammation, 2015, 38(6): 2156-2165.
- [16] SONG L, MA S, CHEN L, et al. Long-term prognostic significance of interleukin-17-producing T cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(7): 2100-2109.
- [17] 周金花,王伟,刘瑞娟. Treg/Th17 在慢性阻塞性肺疾病合并肺癌中的相关研究进展[J].中国肺癌杂志,2019,22(12):794-797.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2021-12-18)