

肠道菌群在血清 tIgE 水平升高的变应性鼻炎 儿童发病中的作用

林一杭¹ 芮晓清¹ 李幼瑾¹

[摘要] 目的:探究肠道菌群在血清 tIgE 水平升高的变应性鼻炎儿童发病中的作用。方法:纳入上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心收治的 5~6 级重度户尘螨过敏的变应性鼻炎患儿 17 例,收集所有受试者一般临床资料,采集外周血检测其血清 tIgE、sIgE 水平。收集发作期、控制期粪便样本进行细菌 DNA 提取,并行 16S rDNA 高通量测序。采用 R 软件、Mother 软件以及 LEfSe 软件进行肠道菌群多样性、相对丰度及差异物种分析。结果:共收集粪便样本 23 份,其中发作期 13 份(发作组),控制期 10 份(对照组)。发作期样本中血清 tIgE 阳性 6 例(阳性组),阴性 7 例(阴性组)。与控制期相比,变应性鼻炎患儿发作期肠道菌群的 Alpha 多样性、Weighted Unifrac 的 Beta 多样性无显著差异($P>0.05$)。臭杆菌科臭杆菌属相对丰度在发作期患儿中显著升高(LDA 绝对值 >2)。血清 tIgE 阳性患儿卟啉单胞菌科相对丰度下降(LDA 绝对值 >2),显著低于阴性患儿,而脱硫弧菌科 Pyramidobacter 属相对丰度增加。结论:儿童变应性鼻炎发作期和控制期具有不同的肠道菌群特征,肠道菌群与儿童变应性鼻炎血清 tIgE 水平升高有关,特定微生物改变在患儿发病中发挥潜在作用。

[关键词] 鼻炎,变应性;儿童;肠道菌群;免疫球蛋白 E

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.016

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Role of gut microbiota in children with allergic rhinitis with high serum total IgE level

LIN Yihang RUI Xiaoqing LI Youjin

(Department of Otolaryngology, Shanghai Children's Medical Center of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China)

Corresponding author: LI Youjin, E-mail: kevinliyoujin@163.com

Abstract Objective: To study the role of gut microbiota in children with allergic rhinitis with high serum total IgE level. **Method:** A total of 17 cases of children in Shanghai Children's Medical Center of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, who suffered from perennial allergic rhinitis of grade 5-6, were enrolled in this study. Baseline information were collected from all participants. Peripheral blood was collected to test the level of serum total IgE and specific IgE. Fecal samples were collected for bacterial DNA extraction and sequenced by 16S rDNA high-throughput sequencing. R, Mother and LEfSe softwares were used for diversity analysis, relative abundance calculation and differential species detection. **Result:** Twenty-three fecal samples were collected in total, including thirteen in attack period(attack group) and ten in control period(control group). In the attack group, six cases were serum total IgE positive(positive group) and seven were negative(negative group). Compared with the control group, there was no significant difference in either Alpha diversity or Beta diversity of Weighted Unifrac in the attack group($P>0.05$). The relative abundance of odoribacteraceae and odoribacter were significantly increased in the attack group(LDA score >2). The relative abundance of Porphyromonadaceae in positive group were significantly lower than that in negative group, while family Dethiosulfovibrionaceae genus Pyramidobacter was definitely higher on the contrast(LDA score >2). **Conclusion:** Children with allergic rhinitis have different characteristics of intestinal flora during the attack and control period. Gut microbiota is associated with high serum total IgE level in children with allergic rhinitis. Specific microbial alterations play a potential role in disease pathophysiology.

Key words rhinitis, allergic; child; gut microbiota; immunoglobulin E

儿童变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)为常见的儿童呼吸道疾病^[1]。儿童 AR 是吸入性变应原作用于易感儿童导致的以 II 型辅助性 T 细胞免疫反应为主、由特异性免疫球蛋白 E(specific immu-

noglobulin E, sIgE)介导的鼻黏膜非感染性炎性疾病,是影响学习和日常生活的重要因素^[2]。近年来儿童 AR 患病率逐渐上升,影响了全球 2%~25% 的儿童,且城市地区患病率常高于农村地区^[3]。卫生假说(hygiene hypothesis)认为,儿童早期接触相对卫生较差的环境,特别是易于引起感染的环境有助于防止变应性疾病的发生,提示人类微生物组对

¹上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心耳鼻咽喉科(上海,200127)
通信作者:李幼瑾, E-mail: kevinliyoujin@163.com

宿主免疫系统的成熟、活化发挥着重要作用^[4-5]。随着二代测序技术的广泛应用,有关肠道菌群与变应性疾病如哮喘、湿疹、食物过敏的发生发展的研究近年来十分活跃。肠道菌群与婴儿免疫系统共同进化,微生物群假说(microflora hypothesis)强调婴儿期共生肠道菌群的改变是免疫失调和变应性疾病发生发展的潜在原因^[6-7]。

IgE 在变应性疾病中发挥重要作用。血清总 IgE(total immunoglobulin E, tIgE)水平升高是儿童变应原致敏的危险因素^[8]。有研究发现,肠道菌群多样性下降可引起血清 tIgE 水平的上升^[9],婴儿期肠道菌群多样性更低的儿童学龄期发生 AR 的风险更大^[10]。说明肠道菌群在血清 tIgE 水平和儿童 AR 发病中均发挥作用,但三者之间的联系及作用机制尚未完全阐明。本研究采用 16S rDNA 高通量测序技术,比较 AR 患儿发作期与控制期的肠道菌群组成和结构差异,分析肠道菌群与血清 IgE 水平的相关性,进一步探讨肠道菌群失衡在 AR 的发生发展中可能的作用及机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心横断面研究,选取上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心于 2018-12—2019-06 收治并保持随访的 5~6 级重度户尘螨过敏的 AR 患儿 17 例为研究对象。所有受试者均签署书面知情同意书,并获得我院伦理委员会的批准。

依据“儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010 年,重庆)”纳入标准^[11]:①年龄:2~14 岁;②符合儿童 AR 诊断标准;③ 5~6 级重度户尘螨过敏;④未接受任何 AR 治疗或入组前 1 周内未服用抗组胺及糖皮质激素等治疗药物。排除标准:①存在变应性皮肤病或哮喘诊断史;②入组前 3 个月内使用过激素、抗生素、益生元等可能影响微生物及免疫的食物、药物;③合并有自身免疫性疾病;④合并有肿瘤等重大器质性疾病。

参考本课题组之前改良设计的 AR 自觉症状评分卡,使用不同表情的脸谱评估总体症状的严重程度,对患儿疾病状态进行分期^[12]。症状评分 0~1 分,即无症状或有轻微症状,则认为患儿症状缓解,处于控制期;症状评分 3~4 分,即有明显症状或无法耐受需要就诊,则认为患儿处于发作期。

1.2 肠道微生物检测与生物学分析

选用 MGIEasy Stool Sample Collection Kit(中国深圳华大智造科技有限公司),根据采样步骤说明分别留取符合条件的 5~6 级重度户尘螨过敏 AR 患儿处于疾病发作期或控制期的粪便标本,当日运送至深圳华大基因股份有限公司,进行粪便样本细菌 DNA 提取并检测其浓度及纯度,行 16S rDNA 基因 V3~V4 区高通量测序。

取质量合格的基因组 DNA 样品 30 ng 及对应

的融合引物进行 PCR 扩增,使用 Agencourt AM-Pure XP 磁珠对扩增产物进行纯化,完成建库。使用 Agilent 2100 Bioanalyzer 对文库片段检测合格后,根据插入片段大小选择 HiSeq 平台进行测序。对原始测序数据进行处理后获得 Clean Data,用 FLASH 软件进行序列拼接,利用重叠关系将双末端测序得到的成对 reads 组装成一条序列,得到高变区的 Tags。利用 USEARCH 软件将拼接好的 Tags 聚类为操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU),相似度 97%。得到 OTU 代表序列后,通过 RDP classifier 软件将 OTU 代表序列与数据库有比对进行物种注释,置信度阈值设置为 0.8。

使用 R 软件绘制稀释曲线、物种累积曲线、偏最小二乘法判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA)图和主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)图。使用 Mother 软件计算 Alpha 多样性指数,绘制 Alpha 多样性盒图。使用 LEfSe 软件进行线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA),默认预设值为 2,即认为组间具有显著差异。

1.3 血清 tIgE、sIgE 检测

采集患儿外周静脉血,选用 AllergyScreen™ human serum special IgE detection kit 通过荧光免疫印迹法检测患儿血清中的 tIgE、sIgE 水平。特异性变应原检测种类包括户尘螨、猫/狗毛、真菌、季节性树花粉、蟑螂、豚草、艾蒿、青霉菌、烟曲霉。根据试剂盒说明书, tIgE 测定结果 <100 IU/mL 为阴性, ≥100 IU/mL 为阳性; sIgE 测定结果 <0.35 IU/mL 为阴性, ≥0.35 IU/mL 为阳性, 1 级为 0.35~0.69 IU/mL, 2 级为 0.7~3.4 IU/mL, 3 级为 >3.5~17.4 IU/mL, 4 级为 17.5~49.9 IU/mL, 5 级为 50~100 IU/mL, 6 级为 >100 IU/mL。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料两组间比较,符合正态分布采用两独立样本 *t* 检验,不符合正态分布采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

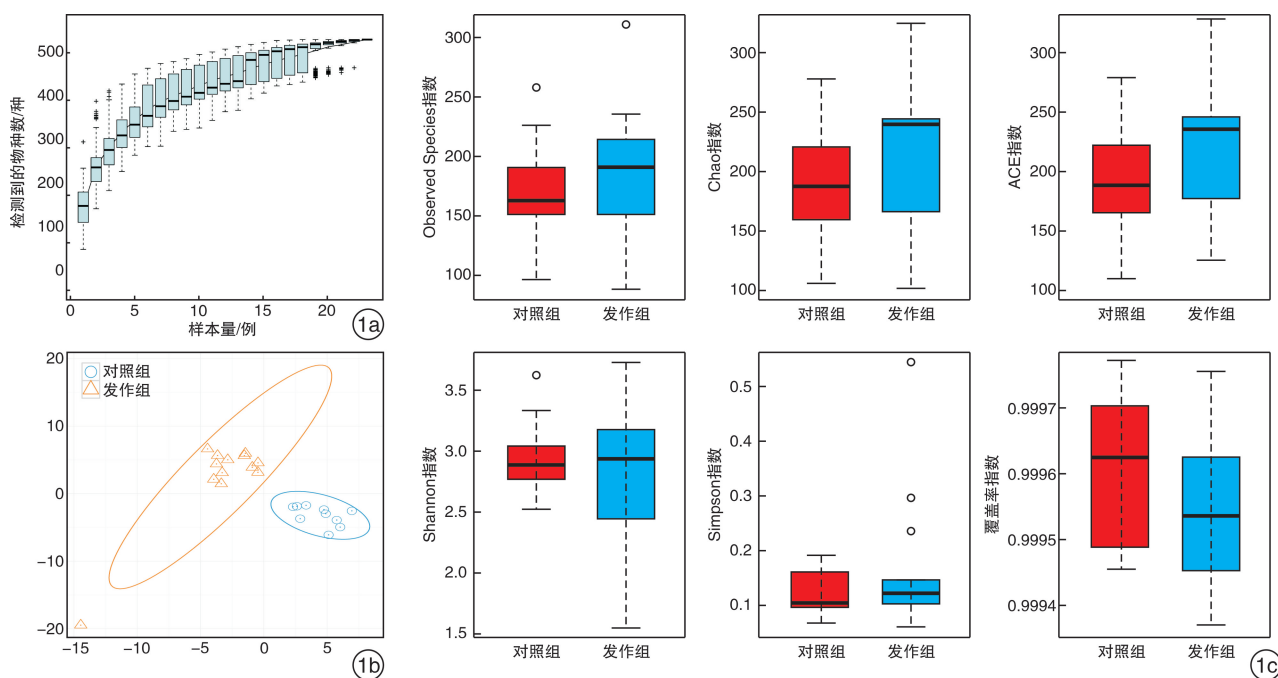
2.1 一般资料

共纳入符合条件的 5~6 级重度户尘螨过敏 AR 患儿 17 例,男 10 例,女 7 例;年龄 2~12 岁,中位年龄 7 岁。共收集粪便样本 23 份,包括发作期粪便样本 13 份(发作组)、控制期粪便样本 10 份(对照组)。17 例患儿中有 5 例分别收集到发作期和控制期粪便样本各 1 份。两组样本在性别上的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.078$, *P* = 0.297);在年龄上的差异无统计学意义(*t* = 0.225, *P* = 0.824)。发作期样本按照患儿血清 tIgE 检测结果分为阳性与阴性 2 个亚组,其中阳性组 6 例,阴性组 7 例。

2.2 Alpha 多样性分析

送检 23 份样本共获得 1 463 807 个序列,聚类为 527 OTUs,共有 13 个菌门、62 个菌科、127 个菌属。373 OTUs 为发作组与对照组共有,122 OTUs 为发作组特有。所有样本稀释曲线均趋向平坦,测序数据量渐进合理,测序深度达到预期。随样品数目的增加,物种累积曲线逐渐趋于平缓,表明采样量足够(图 1a)。OTU PLS-DA 说明发作

组与对照组之间存在组间差异,分组合理(图 1b)。Alpha 多样性分析结果显示,两组 Observed Species 指数(186.85 vs 170.2)、Chao 指数(214.85 vs 191.00)、ACE 指数(214.68 vs 193.48)、Shannon 指数(2.79 vs 2.96)、Simpson 指数(0.17 vs 0.12)、覆盖率指数(0.999 vs 0.999),差异均无统计学意义($P>0.05$)(图 1c)。



1a: 物种累积曲线图, 曲线末端上升趋势趋于平缓, 表明采样量足够; 1b: 两组间肠道菌群结构存在差异; 1c: 两组间 Alpha 多样性指数差异无统计学意义($P>0.05$)。

图 1 AR 患儿控制期和发作期肠道菌群多样性变化

2.3 微生物分类特征

门水平: 发作组与对照组排名前 5 依次为拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia), 占全部序列 99% 以上; 其中拟杆菌门相对丰度在发作组中增加(64.47 vs 58.24), 厚壁菌门相对丰度在发作组中下降(26.36 vs 31.78), 但差异均无统计学意义($P>0.05$)(图 2a)。属水平: 相对丰度排名前 10 依次为拟杆菌属(Bacteroides)、柔嫩梭菌属(Faecalibacterium)、罗斯菌属(Roseburia)、瘤胃球菌属(Ruminococcus)、副杆菌属(Parabacteroides)、普雷沃菌属(Prevotella)、萨特菌属(Sutterella)、布劳特菌属(Blautia)、毛螺菌属(Lachnospira)、梭状杆菌属(Clostridium), 两组样本的相对丰度统计见图 2b。

2.4 组间差异物种分析

PCoA 结果显示, 发作组与对照组间基于 Weighted Unifrac 的 Beta 多样性差异无统计学意义($P>0.05$)(图 3a)。LEfSe 分析显示发作组与

对照组间具有显著差异(LDA 绝对值 >2)的菌种为臭杆菌科(Odoribacteraceae)、臭杆菌属(Odoribacter)(图 3b)。对发作期样本根据血清 tIgE 分组进行 LEfSe 分析显示, 阳性组与阴性组间具有显著差异(LDA 绝对值 >2)的菌种为脱硫代弧菌科(Dethiosulfovibrionaceae)、Pyramidobacter 属和卟啉单胞菌科(Porphyromonadaceae)(图 3c)。

3 讨论

肠道菌群在宿主免疫起着调节和刺激的双重作用, 肠道菌群失衡可能导致免疫应答紊乱^[13]。宿主免疫系统的成熟和(或)变应原应答失衡导致变应性疾病发病率逐渐升高, 此过程依赖于宿主与常驻微生物群之间的相互作用^[14]。肠道菌群多样性下降可能导致变应性疾病与特应症发生的风险增加, 尤其与双歧杆菌(Bifidobacteria)和乳酸杆菌(Lactobacilli)定植减少, 而艰难梭菌(C. difficile)定植增加相关^[15]。Melli 等^[16]对 2007—2013 年关于变应性疾病的肠道微生物的研究进行系统性回顾发现, 与健康人群相比, 患有变应性疾病的

儿童肠道菌群生物多样性更低,拟杆菌科(Bacteroidiaceae)丰度增加,厌氧菌种占优势。因此,对致敏

状态下肠道菌群特征的研究有助于深入理解 AR 的病理生理机制。

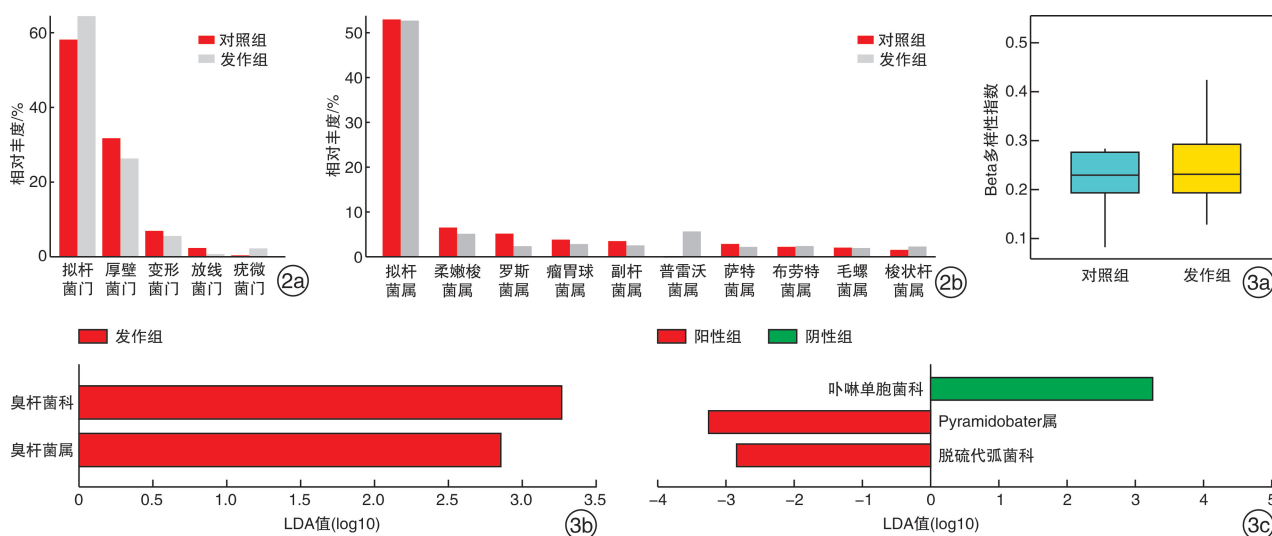


图 2 AR 患儿肠道菌群分类特征 2a:两组门水平排名前 5 相对丰度分布情况;2b:两组属水平排名前 10 相对丰度分布情况; 图 3 Beta 多样性分析及 LEfSe 分析 LDA 图 3a:基于 Weighted Unifrac 的 Beta 多样性分析差异无统计学意义($P>0.05$);3b:对照组与发作组间 LDA 分布具有统计学差异的生物指标;3c:阳性组与阴性组间 LDA 分布具有统计学差异的生物指标。

肠道菌群在 AR 的发生发展以及治疗中具有不同的结构特征。哮喘和 AR 患儿粪便中厚壁菌门相对丰度明显下降,而拟杆菌门增加;梭菌属丰度与粪便 tIgE 水平正相关,而 Dorea 属与其呈负相关^[17-18]。卵清蛋白致敏的 AR 小鼠经过乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌治疗后,可显著改善症状,促进肠道菌群结构恢复^[19]。但国内外绝大部分与 AR 相关的肠道菌群研究是基于健康人群对照得出的结论,而我们按照 AR 的不同疾病状态进行分组比较,以患儿的症状控制期作为对照得出结论,消除了疾病发生的背景差异,更关注肠道菌群在治疗中的潜在作用。本研究显示,常年性 AR 患儿在急性发作期的肠道菌群物种组成多样性与控制期相比无明显差异,不论是 Alpha 多样性还是 Beta 多样性,且拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度在两组中无明显差异。说明 AR 患儿的症状发作可能与肠道菌群多态性以及整体比例的失衡无关,而是某些特异菌种引起的,但不能排除样本量不足导致的假阴性。

本研究 LEfSe 分析结果显示,发作期患儿肠道菌群中臭杆菌科臭杆菌属相对丰度显著高于控制期。臭杆菌科臭杆菌属可参与肠道代谢生成短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)主要产物之一丁酸盐,SCFA 可在体内发挥抗炎作用^[20-21]。在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩病等自身免疫性疾病患者中,臭杆菌属相对丰度下降,SCFA 产物减少甚至消失^[22-24]。与之相反,我们发现臭杆菌属丰度在 AR 发作期增加,说明该菌种可能

与变应性疾病的发生有关,而与疾病严重程度无关,但具体机制仍需进一步研究验证。

本研究发现,血清 tIgE 水平升高的患儿卟啉单胞菌科相对丰度显著下降。已有研究证实,卟啉单胞菌可能与变应性疾病有关。Rivas 等发现,卟啉单胞菌科丰度在食物过敏小鼠中增加;采用眶后移植调节性 T 细胞提前建立免疫耐受后,其丰度可得到部分恢复^[25]。此外,卟啉单胞菌科丰度的增加也与强直性脊柱炎组织病变的严重程度相关^[26]。而一项关于哮喘严重程度与气道微生物的研究发现,卟啉单胞菌科在严重哮喘患者中显著减少^[27]。与之相符的是,我们发现卟啉单胞菌科丰度与 AR 患儿血清 IgE 水平呈负相关。因此,肠道菌群可能通过调节血清 IgE 水平而影响机体的变态反应免疫应答,且在相关的病理生理机制中,卟啉单胞菌科可能发挥重要作用。另外,本研究发现脱硫代弧菌科 Pyramidobacter 属相对丰度在阳性组中显著增加。有研究表明 Pyramidobacter 在胆结石患者的胆道菌群中大量富集^[28]。该菌属与变应性疾病的作用尚未见报道。

血清 tIgE 水平因受到变应性疾病、寄生虫感染以及一些其他因素(如种族)的影响,对儿童 AR 的诊断价值较低,但其水平的升高可能增加儿童变应原致敏的风险^[29]。研究表明,血清 sIgE/tIgE 比值与变应原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)的临床效果有关,可作为预测 AIT 有效性指标,sIgE/tIgE 比值更高的患儿接受 AIT 的治疗有效性更高^[30]。亦有研究发现,血清 tIgE 水平更低

的患儿 AIT 的治疗有效率更高^[31-32]。因此,对于血清 tIgE 检测阴性的户尘螨过敏的 AR 患儿,AIT 可能拥有更好的疗效,而对血清 tIgE 水平升高的患儿作用不佳。结合我们研究发现,血清 tIgE 水平不同的 AR 患儿肠道菌群中卟啉单胞菌科相对丰度存在显著差异,提示肠道菌群可能参与了 AIT 的部分作用机制,调节和改善肠道菌群可能会增强 AIT 的治疗效果。这一研究结果从肠道菌群角度解释了高 IgE 尘螨过敏 AIT 治疗的有效性,也为粪菌移植治疗 AR 提供了理论基础和新的研究方向。

综上,发作期和控制期的 AR 具有不同的肠道菌群特征,肠道菌群与儿童 AR 血清 tIgE 水平升高有关,特定微生物改变在患儿发病中发挥潜在作用。但本研究选取样本量较少,未对组内 AR 患儿后续的治疗情况进行追踪,肠道菌群参与 AR 治疗的具体机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(3):169—175.
- [2] Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36(2): 261—278.
- [3] Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2): 156—169.
- [4] Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(4): 860—865.
- [5] Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, et al. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2016, 27(8): 795—803.
- [6] Bridgman SL, Kozyrskyj AL, Scott JA, et al. Gut microbiota and allergic disease in children[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(2): 99—105.
- [7] Koppen I, Bosch A, Sanders E, et al. The respiratory microbiota during health and disease: a paediatric perspective[J]. Pneumonia(Nathan), 2015, 6: 90—100.
- [8] Park SC, Kim JH, Lee KH, et al. Association of serum eosinophilia and total immunoglobulin E concentration with the risk of allergic symptoms and allergic sensitization, respectively: A 2-year follow-up study[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 86: 167—171.
- [9] Kreft L, Hoffmann C, Ohnmacht C. Therapeutic Potential of the Intestinal Microbiota for Immunomodulation of Food Allergies[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1853.
- [10] Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, et al. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 946.
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010 年, 重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7—8.
- [12] 何珊, 牟喆, 彭丽, 等. 气象环境因素对儿童变应性鼻炎自觉症状影响的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(16): 1458—1462, 1466.
- [13] 许洋, 任健君, 王晶, 等. 益生菌治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(17): 1322—1327.
- [14] Jiang L, Xie M, Chen G, et al. Phenolics and Carbohydrates in Buckwheat Honey Regulate the Human Intestinal Microbiota[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 6432942.
- [15] Liang X, Liu CS, Wei XH, et al. Mahuang Fuzi Xixin Decoction Ameliorates Allergic Rhinitis in Rats by Regulating the Gut Microbiota and Th17/Treg Balance[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 6841078.
- [16] Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, et al. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(2): 177—188.
- [17] Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies[J]. World Allergy Organ J, 2019, 12(3): 100021.
- [18] McKenzie C, Tan J, Macia L, et al. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 277—295.
- [19] Kim WG, Kang GD, Kim HI, et al. Bifidobacterium longum IM55 and Lactobacillus plantarum IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance[J]. Benef Microbes, 2019, 10(1): 55—67.
- [20] Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis [J]. Circ Res, 2019, 124(1): 94—100.
- [21] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy[J]. Hypertension, 2016, 68(4): 974—981.
- [22] Wang Y, Gao X, Ghazlane A, et al. Characteristics of Faecal Microbiota in Paediatric Crohn's Disease and Their Dynamic Changes During Infliximab Therapy [J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(3): 337—346.
- [23] Luo XM, Edwards MR, Mu Q, et al. Gut Microbiota in Human Systemic Lupus Erythematosus and a Mouse Model of Lupus[J]. Appl Environ Microbiol, 2018, 84(4): e02288—17.
- [24] Sun Y, Chen Q, Lin P, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Rheumatoid Arthritis in Shanghai, China [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 369.

喉癌患者血清垂体肿瘤转化基因表达水平与临床病理特征及预后的相关性

张志轩¹ 王晓晔¹ 谭晓晔¹

[摘要] 目的:探讨喉癌患者血清垂体肿瘤转化基因(PTTG1)表达水平与临床病理特征及预后的相关性。方法:采用酶联免疫吸附法检测 80 例喉癌患者及 60 例声带息肉患者血清 PTTG1 的表达水平,分析喉癌患者临床病理特征与血清 PTTG1 表达水平的关系,Cox 回归分析影响喉癌预后的相关因素。结果:血清 PTTG1 表达水平在喉癌患者明显高于声带息肉患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期越高及分化程度越低,患者血清 PTTG1 表达水平越高($P < 0.05$)。预后生存分析中,单因素分析结果显示淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期、分化程度、肿瘤直径及 PTTG1 表达与喉癌预后有关($P < 0.01$);Cox 多因素回归分析结果显示淋巴结转移($HR = 2.651, 95\% CI 1.452 \sim 4.823, P = 0.002$)、肿瘤 TNM 分期高($HR = 2.944, 95\% CI 1.155 \sim 6.189, P = 0.026$)、分化程度低($HR = 1.620, 95\% CI 1.133 \sim 2.169, P = 0.003$)及 PTTG1 高表达($HR = 3.511, 95\% CI 1.432 \sim 7.156, P < 0.001$)均是影响喉癌患者预后的危险因素。结论:血清 PTTG1 的表达水平可能与喉癌患者的临床病理特征及预后密切相关,其高表达可能是喉癌患者预后不良的指标之一。

[关键词] 喉肿瘤;垂体肿瘤转化基因;病理特征;预后

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.017

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A

Correlation of serum PTTG1 expression level with clinicopathological features and prognosis in patients with laryngeal cancer

ZHANG Zhixuan WANG Xiaoye TAN Xiaoye

(Department of Otolaryngology, Third Affiliated Hospital of Soochow University [Changzhou First People's Hospital], Changzhou, 213003, China)

Corresponding author: TAN Xiaoye, E-mail: z11900yz@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between the expression level of serum pituitary tumor transforming gene(PTTG1) and clinicopathological characteristics and prognosis in patients with laryngeal cancer. **Method:** Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression of serum PTTG1 in 80 patients with laryngeal cancer and 60 patients with vocal cord polyps. The relationship between the clinicopathological characteristics of patients with laryngeal cancer and the expression of serum PTTG1 was analyzed. Cox regression

¹ 苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)耳鼻咽喉科(江苏常州,213003)

通信作者:谭晓晔,E-mail:z11900yz@163.com

- [25] Di Costanzo M, Carucci L, Berni Canani R, et al. Gut Microbiome Modulation for Preventing and Treating Pediatric Food Allergies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5275.
- [26] Rehaume LM, Matigian N, Mehdi AM, et al. IL-23 favours outgrowth of spondyloarthritis-associated pathobionts and suppresses host support for homeostatic microbiota[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(4):494-503.
- [27] Li N, Qiu R, Yang Z, et al. Sputum microbiota in severe asthma patients: Relationship to eosinophilic inflammation[J]. Respir Med, 2017, 131:192-198.
- [28] Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the Biliary System on Biliary Bacteria Revealed by Bacterial Communities of the Human Biliary and Upper Digestive Tracts[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150519.
- [29] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4):950-958.
- [30] Huber S, Lang R, Steiner M, et al. Does clinical outcome of birch pollen immunotherapy relate to induction of blocking antibodies preventing IgE from allergen binding? A pilot study monitoring responses during first year of AIT[J]. Clin Transl Allergy, 2018, 8:39.
- [31] Sun W, Pan L, Yu Q, et al. The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tIgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(10):2510-2515.
- [32] Karaman S, Can D, Erdem SB, et al. Is There Any Parameter Helpful for Predicting a Suitable Candidate for Mite Immunotherapy? [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(2):105-111.

(收稿日期:2020-04-28)