

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.035

育龄期 I - II 期 BOT 患者 PDCD5 表达情况及预后分析 *

亢姝娇 崔丽燕 刘小宁 张立君 特日格勒

(内蒙古医科大学临床教学医院(内蒙古自治区妇幼保健院)病理科 内蒙古 呼和浩特 010020)

摘要 目的:探讨与分析育龄期 I - II 期卵巢交界性肿瘤(borderline Ovarian Tumor, BOT)患者程序化死亡因子 5(programmed cell death 5, PDCD5)表达情况及预后。**方法:**选取 2012 年 1 月到 2020 年 1 月在本医院诊治的育龄期 BOT 患者 98 例作为研究对象,其中临床 I - II 期 78 例(早中期组), III 期 20 例(晚期组)。取所有患者的术中病理组织标本,采用免疫组化法检测 PDCD5 表达情况。跟踪随访患者的预后并进行相关性分析。**结果:**早中期组的 PDCD5 表达阳性率为 28.2%, 显著低于晚期组的 80.0% ($P < 0.05$)。两组随访到 2020 年 5 月, 早中期的存活率为 97.4%, 显著高于晚期组的 65.0% ($P < 0.05$)。在早中期组, Pearson 分析显示随访生存与组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性存在相关性 ($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性都为影响患者预后生存的主要因素 ($P < 0.05$)。**结论:**育龄期 I - II 期 BOT 患者伴随有 PDCD5 的低表达状况, 且预后相对比较好, 组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性都为影响育龄期 I - II 期 BOT 患者预后生存的主要因素。

关键词:育龄期; 卵巢交界性肿瘤; 程序化死亡因子 5; 预后; 相关性

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-360-04

Analysis of PDCD5 Expression and Prognosis in BOT Patients of Childbearing Age I - II *

KANG Shu-jiao, CUI Li-yan, LIU Xiao-ning, ZHANG Li-jun, Terigele

(Department of Pathology, Clinical Teaching Hospital of Inner Mongolia Medical University (Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region), Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China)

ABSTRACT Objective: To explore and analysis the expression and prognosis of programmed cell death 5 (PDCD5) in borderline Ovarian Tumor (BOT) patients of childbearing age. **Methods:** From January 2012 to January 2020, 98 cases of BOT patients of childbearing age diagnosed and treated in our hospital were selected as the research objects, included 78 cases in clinical stage I - II (early and mid-term group) and 20 cases in stage III (late group). Intraoperative pathological tissue samples of all patients were collected to detect the expression of PDCD5 by immunohistochemistry. Followed up the prognosis of patients and given correlation analysis. **Results:** The positive rates of PDCD5 expression in the early and middle group were 28.2%, which were significantly lower than that in the late group (80.0%, $P < 0.05$). The two groups were followed up to June 2020, the early and mid-term group survival rate were 97.4%, which were significantly higher than that of the late group (65.0%, $P < 0.05$). In the early and mid-term groups, Pearson analysis showed that follow-up survival of early and mid-term group were associated with histological differentiation, distant metastasis, and positive PDCD5 expression ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that histological differentiation, distant metastasis, and positive PDCD5 expression were the main factors affected the prognosis and survival of patients of the early and mid-term group ($P < 0.05$). **Conclusion:** BOT patients of childbearing age I - II are accompanied by low expression of PDCD5, and the prognosis are relatively good. Histological differentiation, distant metastasis, and positive expression of PDCD5 are the main factors affect the prognosis of BOT patients of childbearing age factor.

Key words: Childbearing age; Borderline ovarian tumors; Programmed death factor 5; Prognosis; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-360-04

前言

卵巢交界性肿瘤(borderline Ovarian Tumor, BOT)也被称为卵巢上皮低度恶性肿瘤,是一种介于明显良性和明显恶性的肿

瘤之间、无损毁性间质浸润的肿瘤。BOT 好发于生育年龄的女性,多数患者合并不孕。BOT 的预后相对比较好,但是复发率比较高,且 1/3 左右的复发患者有恶性转移情况^[1]。该病的发生机制还不明确,但是其发生是一个长期的过程,细胞遗传学

* 基金项目:内蒙古自治区卫生计生委科研计划项目(201702094)

作者简介:亢姝娇(1978-),女,本科,副主任医师,研究方向:妇产科病理,电话:18686087785, E-mail: kang1978sj@163.com

(收稿日期:2020-06-04 接受日期:2020-06-28)

异常与患者的预后显著相关^[2,3]。由于卵巢的体积小,而且位于盆腔的深部,因此对 BOT 的早期诊断比较困难^[4]。由此可见,探究诊断治疗 BOT 的新靶点,寻求更简单、有效的诊疗方式,对改善患者预后具有重要价值^[5,6]。程序化死亡因子 5(programmed cell death 5, PDCD5)是北京大学从白血病细胞株细胞中克隆的新基因,包括 6 个外显子和 5 个内含子,基因全长约 6 kb, cDNA 全长为 559 bp^[7,8]。PDCD5 为高度保守的基因,在机体组织中(肾上腺、心脏、睾丸、肾脏、胎盘)呈广泛表达^[9,10]。PDCD5 可以降低肿瘤细胞对小鼠的致病性、可以提高肿瘤细胞对射线、化学药物的敏感性,抑制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞的凋亡^[11,12]。本文具体探讨了育龄期 I - II 期 BOT 患者 PDCD5 表达情况及其与预后的相关性,为改善患者预后提供参考。现总结报道如下。

1 资料与方法

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of two sets of general information

Groups	n	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Maximum tumor diameter (cm)	Pathological type (serous/mucous)	Histological differentiation (high / medium / low)	Distal transfer
Early medium stage	78	38.92± 3.10	22.76± 2.14	9.21± 0.15	58/20	46/17/15	11(14.1)
Late stage	20	38.30± 1.99	23.87± 1.77	9.33± 0.18	15/5	3/4/13*	9(45.0)*

Note: Compared with the early medium stage group, * $P < 0.05$.

1.2 PDCD5 表达检测

取所有患者的术中病理组织标本,采用免疫组化 Envision 两步法进行检测,以磷酸液缓冲液代替一抗为阴性对照,以已知的阳性组织切片为阳性对照。每张切片由两名病理医师分别判断在双盲法下进行,两者不一致时由第三名病理医师(副主任医师及其以上职称)进行判定。以细胞核和(或)细胞浆染色为阳性,观察染色强度并计算阳性率,把阳性细胞百分率分数与阳性细胞染色强度分数相加得出阳性积分,阳性判断标准:总积分 ≥ 3 分。免疫组化试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司, PDCD5 一抗购自美国 BD 公司。

1.3 随访预后

以月作为随访时间单位,随访截止时间为 2020 年 5 月或截止至患者死亡,记录患者的生存数据。

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月至 2020 年 1 月在本院诊治的育龄期 BOT 患者 98 例作为研究对象,纳入标准:研究得到了所有患者的知情同意,也取得了本院伦理委员会的批准书;病理诊断为 BOT($\geq 10\%$ 的肿瘤组织达到交界性,其上皮细胞细胞核外观不典型,有一定异型性,无明显间质浸润);有相对完整的临床及病理资料;均未进行治疗的初诊患者;年龄在 20~45 岁之间。排除标准:治疗后失访者;曾确诊其他恶性肿瘤病史者,治疗后随访跟踪资料不完全者;精神系统疾病或长期心理压力过大患者。

其中临床 I - II 期 78 例(早中期组), III 期 20 例(晚期组),两组患者的年龄、体重指数、肿瘤最大直径、病理类型等对比差异无统计学意义($P > 0.05$),两组组织学分化、远端转移等对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

1.4 统计方法

选择 SPSS 20.00 软件对本研究所有数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示(对比为 t 检验),计数资料则用例数来表示(对比为卡方 χ^2 分析),相关性分析使用 Pearson 分析,多因素分析采用二元 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PDCD5 表达阳性率对比

早中期组的 PDCD5 表达阳性率为 28.2%, 晚期组的 PDCD5 表达阳性率为 80.0%, 两组经过分析早中期组的 PDCD5 表达阳性率显著低于晚期组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 PDCD5 表达阳性率对比(例, %)

Table 2 Comparison of positive rate of PDCD5 expression between two groups (n, %)

Groups	n	PDCD5 expression positive	PDCD5 expression positive rate
Early medium stage	78	22	28.2
Late stage	20	16	80.0*

Note: Compared with the early medium stage group, * $P < 0.05$.

2.2 预后情况对比

两组随访到 2020 年 5 月,早中期的存活率为 97.4%, 晚期组的存活率为 65.0%, 两组经过对比,早中期的存活率显著高于晚期组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 相关性分析

在早中期组, Pearson 分析显示随访生存与组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性存在相关性($P < 0.05$),见表 4。

2.4 影响因素分析

在早中期组,以随访生存作为因变量,以组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性作为自变量,二元 Logistic 回归分析显

示组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性都为影响患者预后 生存的主要因素($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组随访预后情况对比(例,%)

Table 3 Comparison of the prognosis of the two groups during follow-up (n,%)

Groups	n	Survival	Survival rate
Early medium stage	78	70	89.7
Late stage	20	13	65.0*

Note: Compared with the early medium stage group, * $P<0.05$.

表 4 育龄期 I - II 期 BOT 患者随访生存与 PDCD5 表达阳性等指标的相关性(n=78)

Table 4 Correlation between follow-up survival and positive expression of PDCD5 in BOT patients of childbearing age I - II (n=78)

Indicators	Organizational credit	Distal transfer	PDCD5 expression positive
r	0.522	0.498	0.511
P	0.010	0.013	0.011

表 5 影响育龄期 I - II 期 BOT 患者随访生存的多因素分析(n=78)

Table 5 Multivariate analysis affecting the follow-up survival of BOT patients of childbearing age I - II (n=78)

Factors	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
Organizational credit	0.451	0.196	28.175	0.000	2.041(1.885-2.786)
Distal transfer	0.653	0.234	7.997	0.015	3.544(1.812-6.774)
PDCD5 expression positive	0.875	0.421	7.187	0.017	2.287(1.120-4.600)

3 讨论

BOT 是常见的女性生殖系统肿瘤,也是引起女性死亡的重要原因之一。BOT 的临床表现与良性卵巢肿瘤相似,早期无明显症状,随着肿瘤直径的增加可逐渐出现腹部包块、压迫、腹痛等表现^[13]。早期诊断主要依赖影像学方法,但敏感性和准确率均不高、已有研究显示 BOT 发病率逐年增加不仅是因为过度诊断,还与一些风险因素相关。BOT 预后较好,5 年存活率 >90 %,但是可严重影响患者的生存质量,增加了生活压力^[14,15]。

PDCD5 开始为在细胞发生程序性细胞死亡时诱导产生的凋亡相关基因^[16]。主要是由 α 螺旋环组成,包括 1 个核区域和 2 个末端区域。N-末端的 26 个残基可以形成一个独立于核区域的稳定螺旋,表面具有独特的静电势特性;C-末端区由 19 个亲水性和 5 个疏水性残基组成,代表了一个可以移动的非结构域^[17,18]。PDCD5 蛋白的氨基端和羧基端各有一个基本的核定位信号的结构域,PDCD5 可通过阻止 cIF4A 和 cIF4G 的结合来抑制降解螺旋酶活性,从而抑制蛋白质翻译^[19]。有学者认为 PDCD5 在正常组织中表达在细胞核中,而在肿瘤组织中主要表达在细胞浆中。核定位信号结构域,可能参与介导了 PDCD5 从胞浆到胞核的转运^[20]。本研究显示早中期组的 PDCD5 表达阳性率为 28.2 %,显著低于晚期组的 80.0 %,表明 PDCD5 在 BOT 患者中发挥抑癌的作用。与朱峥艳^[21]等学者的研究类似,探究 PDCD5 在卵巢浆液性交界性肿瘤中的表达与两种类型的诊断、鉴别诊断的关联性及其与预后的关系,分析结果显示:PDCD5 蛋白的表达值在卵巢良性肿瘤组织中阳性率是 86.9 %、卵巢浆液性交界性肿瘤组织是 61 %,卵巢上皮性癌组织是 35.7 %。分析其原因为 PDCD5 基因缺陷能够产生恶性的 B 细胞淋巴瘤,PDCD5 表达缺失的患者肿瘤恶性级别较高,PDCD5

表达缺失的患者生存率显著低于 PDCD5 正常表达的患者^[22,23]。

BOT 其已知的预后因素是术后有无浸润性种植、有无癌灶残留等^[24]。临床上对于 BOT 的治疗主要方法为手术,但是很多患者的术后复发率比较高,并且复发患者的死亡率一直居高不下^[25]。本研究两组病例跟踪随访到 2020 年 5 月,早中期的存活率为 97.4 %,显著高于晚期组的 65.0 %,宋光耀^[26]等学者的研究与本研究类似,发现卵巢交界性浆液性肿瘤 I 期 20 例,随访 3~36 个月,平均 13.6 个月,均未见复发和转移,表明临床分期能够影响患者的预后。

BOT 的发生发展是多因素、多阶段,多种癌基因相互作用的复杂过程,但是具体的机制还不明确。肿瘤相关信号通路调节异常、表观遗传学修饰等因素均参与了 BOT 的发生发展过程^[27]。PDCD5 是与肿瘤发生相关的一个抑癌基因,PDCD5 高表达不仅能降低恶性肿瘤的发生率,而且能阻滞良性肿瘤的恶性转化^[28]。PDCD5 在人类组织中广泛表达,主要定位于细胞核,具有高度的保守型,在真核生物的进化过程中保持稳定^[29]。有研究显示当细胞核受到损伤时,机体发生自我保护,从而避免其发展为肿瘤细胞,从而导致 PDCD5 表达升高^[30,31]。本研究 Pearson 分析显示育龄期 I - II 期 BOT 患者的随访生存与组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性存在相关性;二元 Logistic 回归分析显示组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性都为影响患者预后生存的主要因素。当前有研究表明 PDCD5 在细胞的凋亡过程中表达上调,能促进肿瘤细胞凋亡的发生,且 PDCD5 的细胞核转位是细胞凋亡的早期现象^[32,33]。同时朱兰芬^[34]等人的也发现,通过探讨卵巢交界性肿瘤患者疾病的影响因素,结果显示,家庭收入,医疗支付方式,是否熟悉自己的病情,以及应对方式中面对,回避,屈服是患者不确定感的影响因素,因此,影响育龄期 I - II 期 BOT 患者的随访生存的影响因素还

与不确定因素,需要医师的重视。不过本研究也有一定的不足,没有进行基础细胞学分析与实验动物模型分析,临床数据收集存在差异,可能也会影响结果的准确性,存在一定的研究偏倚,将在后续研究中深入分析。

综上所述,育龄期 I - II 期 BOT 患者伴随有 PDCD5 的低表达状况,且预后相对比较好,组织学分化、远端转移、PDCD5 表达阳性都为影响育龄期 I - II 期 BOT 患者预后生存的主要因素。

参考文献(References)

- [1] 丁淳,高勇,黄海鸣,等.彩色多普勒超声血流阻力指数联合 CA125 检测对卵巢肿瘤的诊断价值 [J]. 川北医学院学报, 2017, 32(5): 788-790
- [2] 黄敬华,张丰萍.克罗米芬联合补佳乐与来曲唑用于多囊卵巢综合征促排卵助孕的临床研究 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34(6): 791-793
- [3] Cai SQ, Li Y, Li YA, et al. A rat model of serous borderline ovarian tumors induced by 7,12-dimethylbenz [a]anthracene [J]. Exp Anim, 2019, 68(3): 257-265
- [4] Yoshida A, Tavares BVG, Sarian LO, et al. Clinical Features and Management of Women with Borderline Ovarian Tumors in a Single Center in Brazil[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(3): 114-118
- [5] Yüksel D. Uncommon borderline ovarian tumours: A clinicopathologic study of seventeen patients[J]. J Oncol, 2019, 20(4): 224-230
- [6] Zhang S, Yu S, Hou W, et al. Diagnostic extended usefulness of RMI: comparison of four risk of malignancy index in preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and benign ovarian tumors[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): e87
- [7] Li P, Fei H, Wang L, et al. PDCD5 regulates cell proliferation, cell cycle progression and apoptosis [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (1): 1177-1183
- [8] Ma Z, Guo D, Wang Q, et al. Lgr5-mediated p53 Repression through PDCD5 leads to doxorubicin resistance in Hepatocellular Carcinoma [J]. Theranostics, 2019, 9(10): 2967-2983
- [9] Aslani FS, Maleknasab M, Akbarzadeh-Jahromi M. Fallopian Tube Epithelial Changes in Ovarian Serous Tumors Compared with Control Group: A Single-Center Study[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2019, 60(2): 47-52
- [10] Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, et al. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019, 3(15): e100053
- [11] Park SY, Seo J, Choi HK, et al. Protein serine/threonine phosphatase PPEF-1 suppresses genotoxic stress response via dephosphorylation of PDCD5[J]. Sci Rep, 2017, 7(14): e39222
- [12] Qiao F, Gong P, Song Y, et al. Downregulated PITX1 Modulated by MiR-19a-3p Promotes Cell Malignancy and Predicts a Poor Prognosis of Gastric Cancer by Affecting Transcriptionally Activated PDCD5 [J]. Orthop Surg, 2018, 46(6): 2215-2231
- [13] Shah JS, Mackelvie M, Gershenson DM, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors by Hospital Type[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(1): 87-93
- [14] Wang Y, Hong S, Mu J, et al. Tubal Origin of "Ovarian" Low-Grade Serous Carcinoma: A Gene Expression Profile Study [J]. J Oncol, 2019, 2019: 8659754
- [15] Yilmaz E, Sahin N, Koleli I, et al. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS: OUTCOMES AT A SINGLE CENTER[J]. Acta Clin Croat, 2019, 58(1): 29-36
- [16] Cheasley D, Wakefield MJ. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): e3935
- [17] Chui MH, Kjaer SK, Frederiksen K, et al. BRAF (V600E) -mutated ovarian serous borderline tumors are at relatively low risk for progression to serous carcinoma [J]. Oncotarget, 2019, 10 (64): 6870-6878
- [18] Dîjmărescu AL, Gheorman V, Manolea MM, et al. Serological and immunohistochemical biomarkers for discrimination between benign and malignant ovarian tumors [J]. Rom J Morphol Embryol, 2019, 60 (4): 1163-1174
- [19] Gupta N, Yadav M, Gupta V, et al. Distribution of various histopathological types of ovarian tumors: A study of 212 cases from a tertiary care center of Eastern Uttar Pradesh[J]. Nat Commun, 2019, 11(1): 75-81
- [20] Kim S, Choi MC, Jeong JY, et al. Serum exosomal miRNA-145 and miRNA-200c as promising biomarkers for preoperative diagnosis of ovarian carcinomas[J]. J Cancer, 2019, 10(9): 1958-1967
- [21] 朱峰艳,李文才. PDCD5 蛋白在卵巢浆液性交界性肿瘤中的表达与其诊断、鉴别诊断及预后的关系[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(2): 60-63
- [22] Lu Z, Li B, Gu C. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage II and III serous borderline ovarian tumors [J]. J Int Med Res, 2019, 47 (10): 4895-4903
- [23] Lundberg FE, Johansson ALV. Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: a population-based cohort study [J]. Eur J Epidemiol, 2019, 34(11): 1093-1101
- [24] Mărginean CO, Mărginean C, Chinceșan M, et al. Pediatric ovarian tumors, a challenge for pediatrician and gynecologist: Three case reports (CARE compliant)[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(16): e15242
- [25] Montavon C, Stricker GR, Schoetzau A, et al. Outcome in serous ovarian cancer is not associated with LATS expression [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 145(11): 2737-2749
- [26] 宋光耀,王亚萍,李广慧,等. 卵巢交界性浆黏液性肿瘤的临床病理学特征[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(1): 10-13
- [27] Sadlecki P, Grabiec M, Grzanka D, et al. Expression of zinc finger transcription factors (ZNF143 and ZNF281) in serous borderline ovarian tumors and low-grade ovarian cancers [J]. Eur J Epidemiol, 2019, 12(1): e23
- [28] Cui H, Wang Q, Lei Z, et al. DTL promotes cancer progression by PDCD4 ubiquitin-dependent degradation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 38 (1): e350
- [29] Fu X, He Y, Wang X, et al. Overexpression of miR-21 in stem cells improves ovarian structure and function in rats with chemotherapy-induced ovarian damage by targeting PDCD4 and PTEN to inhibit granulosa cell apoptosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): e187

(下转第 315 页)

- [15] 丁元华. 健脾补肺法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 117-118
- [16] 滑宸, 何明. 从虚、痰、气、瘀论治慢性阻塞性肺病经验[J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 753-755
- [17] 吴兆寰, 李亚, 李素云. 从痰论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 962-964
- [18] 闫香桂, 吴国芳, 黄芬, 等. 中医药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病研究进展[J]. 中医学报, 2016, 31(9): 1284-1288
- [19] 吴龙传, 汪为民, 叶春晖, 等. 慢性阻塞性肺病稳定期(肺肾气虚证)辨治现状[J]. 四川中医, 2018, 10(4): 195-198
- [20] 许树相. 张锡纯运用山药治疗老年病经验[J]. 浙江中医杂志, 1998, 4: 181-181
- [21] 赵秀君. 玄参为主治疗急性结膜炎 [J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 150-150
- [22] 徐红, 朱佳, 王跃锋. 二陈汤合三子养亲汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子及肺功能的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(11): 1889-1892
- [23] 邱岳, 潘雪, 孟林凤, 等. 三子养亲汤治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效的 Meta 分析[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 57-62
- [24] 郑文江, 彭紫荆, 陈淑婉, 等. 三子养亲汤加味治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(10): 2171-2178
- [25] Mingotti C, Sarinho J, Stanigher K, et al. Evaluating the FEV₁/FVC ratio in the lower range of normality as a marker of worse clinical outcomes in asthmatic subjects without airway obstruction[J]. Respiratory Med, 2020, 162: e105880
- [26] Wendong H, Manxiang L, Yunqing Z, et al. Severity of chronic obstructive pulmonary disease with 'exacerbator with emphysema phenotype' is associated with potential biomarkers [J]. Postgraduate Med J, 2020, 96(1131): 28-32
- [27] 刘颖. 平喘固本汤联合补肺汤对稳定期 COPD 患者肺功能, 中医证候积分及免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(6): 985-989
- [28] Abdallah FCB, Bachouch I, Belloumi N, et al. Correlation between COPD assessment test (CAT) and mMRC dyspnea scale in evaluating COPD symptoms [C]// ERS International Congress 2019 abstracts, 2019
- [29] Shih-Lung C, Ching-Hsiung L, Chin-Chou W, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(1-3): 429-435
- [30] 田建霞, 陈晓香, 王继革. CAT 和 mMRC 评分指导治疗影响 COPD 稳定期患者预后的大样本临床研究[J]. 河北医药, 2018, 40(15): 2288-2291
- [31] 楼艳, 王晓宇, 陈敏华. 清燥润肺汤加味联合西药治疗气阴两虚证慢性阻塞性肺疾病伴肺炎的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 243-246, 263

(上接第 363 页)

- [30] Li C, Du L, Ren Y, et al. SKP2 promotes breast cancer tumorigenesis and radiation tolerance through PDCD4 ubiquitination[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): e76
- [31] Matsuhashi S, Manirujjaman M. Control Mechanisms of the Tumor Suppressor PDCD4: Expression and Functions[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 113-118
- [32] Wang Q, Zhu J, Wang YW, et al. Tumor suppressor Pcd4 attenuates Sin1 translation to inhibit invasion in colon carcinoma[J]. Oncogene, 2017, 36(45): 6225-6234
- [33] Wu Y, Hu L, Liang Y, et al. Up-regulation of lncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): e150
- [34] 朱兰芬, 汪期明, 范文静. 卵巢交界性肿瘤患者疾病不确定感现状及影响因素分析 [J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(36): 4782-4786