

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 15. 007

CDCA5、miR-146a、S100A7 水平与过敏性鼻炎 严重程度的关系及其临床价值*

石 昊, 薛 媛[△], 安 丽, 闫 娟, 拓明祥, 李二乐

陕西省延安市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西延安 716000

摘要:目的 检测过敏性鼻炎(AR)患者外周血中细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)、微小 RNA-146a(miR-146a)及鼻腔分泌物中 S100 钙结合蛋白 A7(S100A7)的水平,分析上述 3 项指标与 AR 病情严重程度的关系及其对 AR 的临床诊断价值。方法 回顾性选取 2019 年 7 月至 2022 年 3 月于延安市人民医院就诊的 83 例 AR 患者作为观察组,另选取同期在该院体检且无过敏性疾病和呼吸道相关疾病的健康人 50 例作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应和酶联免疫吸附试验分别检测两组受试者外周血中 CDCA5、miR-146a 水平及鼻腔分泌物中 S100A7 水平;采用 Spearman 相关分析 CDCA5、miR-146a、S100A7 与 AR 病情严重程度的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CDCA5、miR-146a、S100A7 对 AR 的诊断效能。结果 观察组患者 CDCA5 水平高于对照组,miR-146a 和 S100A7 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CDCA5 水平与 AR 病情严重程度呈正相关($r = 0.637, P < 0.05$);miR-146a、S100A7 水平与 AR 病情严重程度呈负相关($r = -0.596, -0.605, P < 0.05$)。CDCA5、miR-146a、S100A7 单独诊断 AR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.778、0.784、0.806,而 3 项指标联合诊断 AR 的 AUC 为 0.897、灵敏度为 87.9%、特异度为 83.6%。结论 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平与 AR 患者病情严重程度关系密切,3 项指标联合检测能提高对 AR 的临床诊断效能,对评估患者病情及指导临床诊治具有重要意义。

关键词:过敏性鼻炎; 细胞分裂周期相关蛋白 5; 微小 RNA-146a; S100 钙结合蛋白 A7

中图分类号:R765.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)15-2170-05

Relationship between the expression levels of CDCA5, miR-146a, S100A7 and the severity of allergic rhinitis and their clinical values*

SHI Hao, XUE Yuan[△], AN Li, YAN Juan, TUO Mingxiang, LI ErleOtolaryngology-Head and Neck Surgery, Yan'an City People's Hospital,
Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To detect the expression levels of cell division cycle associated protein 5 (CDCA5) and micro RNA-146a (miR-146a) in peripheral blood and S100 calcium-binding protein A7 (S100A7) in nasal secretion of patients with allergic rhinitis (AR), and analyze the relationship between the above three indexes and the severity of AR and their clinical diagnostic values for AR. **Methods** A total of 83 AR patients treated in Yan'an City People's Hospital from July 2019 to March 2022 were retrospectively selected as the observation group, while another 50 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of CDCA5 and miR-146a in peripheral blood and S100A7 in nasal secretion in the two groups were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction and enzyme linked immunosorbent assay, respectively. The correlations between CDCA5, miR-146a and S100A7 and the severity of AR were analyzed, and the clinical diagnostic values of their expression detection for AR were evaluated. **Results** The expression level of CDCA5 in the observation group was higher than that in the control group, and the expression levels of miR-146a and S100A7 were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The expression level of CDCA5 was positively correlated with the severity of AR ($r = 0.637, P < 0.05$), while the expression levels of miR-146a and S100A7 were negatively correlated with the severity of AR ($r = -0.596, -0.605, P < 0.05$). The area under the receiving operating curve (AUC) of CDCA5, miR-146a and S100A7 alone for the diagnosis of AR was 0.778, 0.784, and 0.806, respectively, while the AUC of the combined detection of the three indexes were

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-264)。

作者简介:石昊,男,主治医师,主要从事耳鼻咽喉头颈外科临床方面的研究。△ 通信作者,E-mail:l461726821@163.com。

0.897, with sensitivity of 87.9% and specificity of 83.6%. **Conclusion** The expression levels of CDCA5, miR-146a and S100A7 are closely related to the severity of AR patients, and the combined detection of the three indexes can improve the clinical diagnostic efficiency of AR, which is of great significance to evaluate the patient's condition and guide clinical diagnosis and treatment.

Key words: allergic rhinitis; cell division cycle associated protein 5; micro RNA-146a; S100 calcium-binding protein A7

过敏性鼻炎(AR)又称变应性鼻炎,是一种鼻黏膜非感染性炎症疾病,全球发病率较高^[1-2]。目前 AR 诊断主要依据患者临床症状、体征及过敏原检测等方法,但用于 AR 早期诊断及判断预后的客观指标很少。因此探讨 AR 的发病机制,找寻能够有效评估 AR 病情的敏感指标,对临床诊治具有重要意义。细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)是一种新的癌基因,近年来,有研究发现 CDCA5 水平升高与哮喘的发生及疾病严重程度关系密切^[3-4]。AR 在发病机制、病理改变方面很大程度上与哮喘相似,但 CDCA5 与 AR 关系的相关报道有限,探讨 CDCA5 与 AR 的关系是 AR 研究的一个新分子靶标。微小 RNA-146a(miR-146a)是可调节机体免疫系统的 miRNAs,可参与炎症调节,在炎症反应、固有免疫及癌症进展等生物学过程中发挥重要作用^[5]。研究发现,miR-146a 水平异常与 AR 病理特征及病情程度显著相关,是诊断 AR 有效的分子标志物^[6]。S100 钙结合蛋白 A7(S100A7)是近年基于蛋白质组学技术在 AR 鼻腔分泌物中发现的特异性蛋白质标志物,有研究报道 S100A7 能够特异性识别 Ca²⁺ 结合位点,趋化 CD4⁺T 淋巴细胞参与细胞炎症反应与细胞免疫功能调控,与多种炎症疾病及心血管疾病的发生有关^[7-8],为 AR 的诊治提供了新的思路。但目前有关 S100A7 与过敏性疾病关系的研究报道较少,故 S100A7 参与调控 AR 发生的作用机制需进一步研究分析。因此,本研究通过检测 AR 患者外周血中 CDCA5、miR-146a 及鼻腔分泌物中 S100A7 水平,分析了这 3 项指标与 AR 病情严重程度的关系及其对 AR 的临床诊断价值,以期对 AR 的临床诊治提供更多分子标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019 年 7 月至 2022 年 3 月本院收治的 AR 患者 83 例作为观察组,其中男 46 例、女 37 例,平均年龄(35.5±5.7)岁,平均体质指数(BMI)为(23.2±2.3)kg/m²。另选取同期在本院体检且无过敏性疾病和呼吸道相关疾病的健康人 50 例作为对照组,其中男 31 例、女 19 例,平均年龄(36.3±6.2)岁,BMI 为(22.7±2.5)kg/m²。纳入标准:年龄>18 岁;AR 诊断符合《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》^[9]中的相关标准;近 1 个月内未使用过抗过敏、抗组胺及免疫治疗等药物;未合并肝肾功能障碍、免疫系统性疾病及恶性肿瘤等;临床资料完整。排除标准:其他类型过敏性疾病;

近期患有急慢性感染性疾病;伴有鼻窦炎、鼻息肉等其他鼻部疾病;合并 HIV 感染、结核病等。两组患者性别、年龄、BMI 等一般基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者对本研究知情,并签署知情同意书。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 AR 病情评估 根据 2015 年《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[10]的相关要求,采用四分法对鼻塞、鼻痒、喷嚏、流清涕 4 个症状进行评估:0 分为无症状;1 分为症状较轻,易于忍受;2 分为症状明显,但可以忍受;3 分为症状无法忍受,影响日常生活/睡眠。各项评分之和即为总分,总分 0~12 分,总分≤6 分为轻度,>6 分为中重度。

1.2.2 外周血 CDCA5、miR-146a 水平检测 采集两组受试者外周静脉血各 4 mL,均分为 2 份,肝素抗凝,保存待测,采用实时荧光定量 PCR 进行检测。(1)CDCA5 水平:取待测血样 1 份,加入细胞分离液,2 000 r/min 离心 20 min,得到淋巴细胞。采用 Trizol 法提取细胞总 DNA,检测 RNA 水平,反转录合成 cDNA,以此为模板按照 CDCA5 检测试剂盒说明书配置 RNA 反应体系。反应条件:95 °C 60 s,65 °C 30 s,75 °C 15 s,循环 40 次。以 GAPDH 为内参基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 CDCA5 水平。(2)miR-146a 水平:取待测血样 1 份,通过密度梯度法提取单个核细胞,方法同上提取细胞悬液总 DNA,反转录合成 cDNA,按照 miR-146a 检测试剂盒说明书配置 RNA 反应体系。反应条件:95 °C 60 s,95 °C 45 s,75 °C 30 s;循环 40 次。以 β-actin 为内参基因,采用 2^{-ΔΔCT} 法计算 miR-146a 水平。CDCA5、miR-146a 引物均由上海基康公司设计合成。

1.2.3 鼻腔分泌物中 S100A7 水平检测 用无菌枪状镊夹取无菌干燥脱脂棉 2.5 cm×1.0 cm×0.5 cm,置入受试者一侧鼻腔,贴放于下鼻甲处,放置 10 min 后取出,收集患者鼻腔分泌物于低温保存待测。取鼻腔分泌物标本解冻,室温 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,严格按照试剂盒操作说明采用酶联免疫吸附试验检测鼻腔分泌物中 S100A7 水平。

1.3 观察指标 观察两组外周血 CDCA5、miR-146a 及鼻腔分泌物中 S100A7 水平,并分析其与 AR 病情严重程度的相关性及其对 AR 的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数

据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 CDCA5、miR-146a、S100A7 与 AR 病情严重程度的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CDCA5、miR-146a、S100A7 对 AR 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平比较 观察组 CDCA5 水平高于对照组,miR-146a 及 S100A7 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CDCA5	miR-146a	S100A7(ng/mL)
对照组	50	1.36±0.35	3.63±1.02	112.36±25.63
观察组	83	1.73±0.24	2.57±0.58	98.50±19.04
<i>t</i>		-7.223	7.646	3.806
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同程度 AR 患者 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平比较 入组 AR 患者病情症状得分为 2~11 分,平均(6.53±1.14)分,其中轻度组 34 例、中重度组 49 例。中重度组 AR 患者 CDCA5 水平高于轻度组,而

miR-146a、S100A7 水平低于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同程度 AR 患者 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CDCA5	miR-146a	S100A7(ng/mL)
轻度组	34	1.58±0.21	2.87±0.63	103.76±21.38
中重度组	49	1.83±0.26	2.42±0.57	93.17±18.46
<i>t</i>		-4.650	3.387	2.408
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.018

2.3 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平与 AR 病情严重程度的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,CDCA5 水平与 AR 病情严重程度呈正相关($r = 0.637, P < 0.05$),miR-146a、S100A7 水平与 AR 病情严重程度呈负相关($r = -0.596, -0.605, P < 0.05$)。

2.4 CDCA5、miR-146a、S100A7 水平对 AR 的诊断效能 ROC 曲线结果显示,CDCA5、miR-146a、S100A7 单独诊断 AR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.778、0.784、0.806,而 3 项指标联合诊断 AR 的 AUC 为 0.897、灵敏度为 87.9%、特异度为 83.6%。见表 3、图 1。

表 3 CDCA5、miR-146a、S100A7 单独及联合检测对 AR 的诊断效能

诊断方法	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)
CDCA5	1.69	0.778(0.713~0.854)	78.3	73.5
miR-146a	2.67	0.784(0.831~0.872)	79.5	80.7
S100A7	98.60 ng/mL	0.806(0.783~0.885)	77.1	81.9
CDCA5+miR-146a+S100A7	—	0.897(0.874~0.927)	87.9	83.6

注:—表示无数据。

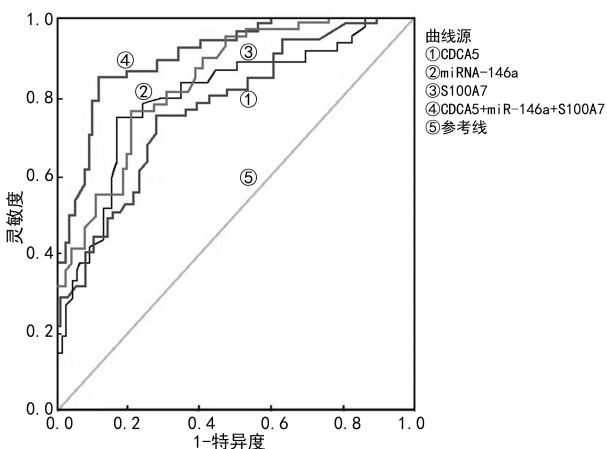


图 1 CDCA5、miR-146a、S100A7 单独及联合检测诊断 AR 的 ROC 曲线

3 讨论

AR 是常见的上呼吸道慢性疾病,以鼻黏膜慢性炎症为主要特征,目前其发病机制尚不明确,但有研

究显示其与鼻黏膜产生的过度免疫反应激活了炎症因子和免疫球蛋白 E(IgE)释放有关^[2]。AR 发病的病理基础是免疫反应,免疫失衡引起的炎症因子大量释放会加重 AR 病情^[2]。目前,AR 临床治疗方法较多,但治疗整体效果不理想,部分患者病情控制不佳。因此积极探讨 AR 发病机制及找寻有效的临床分子标志物对评估 AR 病情及指导临床治疗意义重大。

CDCA5 基因家族是调控细胞分裂周期过程的关键基因,其家族基因异常会造成细胞生长失控,通过促进肿瘤细胞增殖、调节细胞周期、减少细胞凋亡,介导肿瘤的发生^[3,11]。CDCA5 是 CDCA 基因家族成员,研究发现,CDCA5 水平在人类多种肿瘤中上调,与肿瘤恶性进展及患者预后相关^[12-13]。有研究显示,AR 进展为过敏性哮喘的发生率达 20%~30%,而哮喘患者伴 AR 的发生率高达 60%~78%^[14]。王麒淇等^[4]、黄辉等^[15]研究发现,哮喘患者及 AR 伴哮喘综

合征患者外周血中 CDCA5 水平明显升高,但 CDCA5 水平与 AR 的关系研究报道较少见。鉴于 AR 和哮喘在病因及病理改变等方面相似性较高,主要区别在于症状体征和发病部位不同,因此本研究分析了 CDCA5 在 AR 中的水平,结果发现 AR 患者外周血中 CDCA5 水平升高,且与病情严重程度呈正相关($P < 0.05$),提示 CDCA5 可能参与 AR 的发病,但其调控 AR 发生的作用机制需进一步研究。

miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的非编码小分子 RNA,大量研究表明,miRNAs 在许多生理过程中起着关键作用,参与调节多种疾病的发病机制,如肿瘤、自身免疫性疾病、炎症及其他类型疾病等^[5,16]。赵磊等^[17]发现,miRNAs 水平异常可导致免疫紊乱,激发炎症反应,为过敏性疾病的发病研究和治疗提供了新思路。相关 AR 小鼠模型中,miR-146a 能够诱导转化生长因子- β 产生,诱导 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化^[18]。miR-146a 能够降低 AR 小鼠体内 IgE 及炎症细胞因子水平,发挥抗炎作用^[19]。AR 患者中 miR-146a 水平降低,并通过调节信号转导和转录激活因子 5b 水平发挥免疫负调节反应功能,参与 Treg 细胞分化及功能维持,参与 AR 的发生、发展^[20]。而本研究发现,miR-146a 水平与 AR 病情严重程度呈负相关($P < 0.05$),与王忠勋等^[21]研究结果一致。

有研究表明,S100 蛋白与肿瘤上皮间质转换及肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等过程相关,而当其分泌到细胞外时,通过组织修复及免疫调节等途径,可影响局部炎症细胞及肿瘤细胞的活动,参与炎症反应^[8,22]。S100A7 是 S100 蛋白家族的一员,正常情况下当鼻腔受微生物病原菌刺激时,鼻腔上皮细胞会产生 S100A7 蛋白,吸引免疫功能细胞发挥抗菌防御作用。有研究发现,与健康人相比,AR 患者鼻腔灌洗液中 S100A7 水平明显降低,考虑与机体抗菌防御功能受损有关^[23]。过敏性疾病的发病可能与 S100A7 水平降低使细胞免疫能力降低,从而引起感染扩散或微生物定植有关^[24]。目前,S100A7 水平与过敏性疾病的发病关系研究尚无明确定论,但其在过敏性疾病中的表达特性为 AR 的临床诊治提供了新的研究靶点。本研究发现,中重度组 AR 患者鼻腔分泌物中 S100A7 水平明显低于轻度组($P < 0.05$),与文献^[23-24]研究结果一致,本研究还发现,S100A7 与 AR 病情严重程度呈负相关($r = -0.605, P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,CACD5、miRNA-146a、S100A7 诊断 AR 的 AUC 分别为 0.778、0.784、0.806,而 3 项指标联合诊断的 AUC 为 0.897,明显高于各指标单独检测。

综上所述,AR 患者外周血中 CDCA5、miR-146a 水平及鼻腔分泌物中 S100A7 水平与 AR 病情密切相

关,且 3 项指标联合检测能提高 AR 的临床诊断效能,对评估患者病情及指导临床诊治具有重要意义。

参考文献

- [1] INCORVAIA C, CAVALIERE C, FRATI F, et al. Allergic rhinitis[J]. Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(1): 61-66.
- [2] MENG Y, WANG C, ZHANG L. Recent advances in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3069-3076.
- [3] TAO Q, CHEN S, LIU J, et al. The roles of the cell division cycle-associated gene family in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(2): 781-794.
- [4] 王麒淇, 张旭, 王向东, 等. 过敏性鼻炎伴哮喘综合征患者细胞分裂周期相关蛋白 5 基因表达和临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(8): 441-444.
- [5] 朱嘉豪, 陈婷, 习欠云. miR-146a 参与不同疾病的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(9): 64-70.
- [6] WANG J, CUI Z Q, LIU L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway[J]. Immunotherapy, 2019, 11(13): 1095-1105.
- [7] 马元平, 李海燕. S100A7 生物学特性及其在皮肤科的研究进展[J]. 广东医学, 2018(增刊 1): 269-271.
- [8] 普晓瑜, 王晓艳, 陈艳蕾, 等. 蛋白质组学在变应性鼻炎中的应用研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(2): 153-157.
- [9] 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. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [10] 程雷, 董震, 孔维佳, 等. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [11] 陈晓萍, 吴美珠, 刘丽雅, 等. 基于 Oncomine 等数据库分析 CDCA 基因家族在胃癌中的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 691-697.
- [12] 何佩东, 李子坚. CDCA5 与肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(1): 41-44.
- [13] CHEN C, CHEN S, LUO M, et al. The role of the CDCA gene family in ovarian cancer. [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5): 190.
- [14] 崔乐, 王子熹, 关凯, 等. 局部变应性鼻炎对哮喘的影响及其免疫治疗疗效[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 535-540.
- [15] 黄辉, 蒋劲松, 周明朗, 等. 过敏性鼻炎患者外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 水平差异及意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1141-1145.
- [16] YOSHIDA K, YAMAMOTO Y, OCHIYA T. miRNA signaling networks in cancer stem cells[J]. Regen Ther, 2021, 17: 1-7.
- [17] 赵磊, 赵岩, 段文超, 等. 微小 RNA 在变应性鼻炎中的作用机制及其研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(5): 298-301.

能阻碍巨噬细胞产生促炎症细胞因子,减轻脑部炎症反应,保护患者的脑功能^[16]。乌司他丁与右美托咪定联用可强化脑组织保护效果,减轻脑神经功能损伤,提高患者的认知功能。

本研究结果还显示,两组不良反应总发生率无明显差异,说明重型颅脑损伤术后患者在常规治疗基础上加用乌司他丁联合右美托咪定治疗不会显著增加其不良反应。分析其原因在于乌司他丁是从男性尿液中分离获得的糖蛋白,可以抑制炎症介质的释放,并能减轻因手术所致的免疫力低下等症状,利于患者康复。该药物经静脉注射后血浆浓度会快速下降,几乎可从所有组织中消除,不会在人体内蓄积,安全性较高。右美托咪定可完全被机体生物转化,输注人体后 24 h 内有 85% 的放射活性物质可通过尿液排出,合理应用的情况下不会对人体产生较大的危害。

综上所述,乌司他丁联合右美托咪定可改善重型颅脑损伤术后患者的血清 S100B、NSE 水平,提高患者的认知功能,且不会增加不良反应,安全性较高。但因研究者精力有限,未对乌司他丁联合右美托咪定治疗重型颅脑损伤术患者的不良反应进行深入研究,导致研究结果可能存在局限性,未来可对此展开做进一步研究,以便为重型颅脑损伤患者的治疗提供指导。

参考文献

- [1] 甘伟雄,黄海常,农胜德,等. 亚低温辅助大骨瓣开颅术对重型颅脑损伤患者颅内压,内皮功能及预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(11):22-24.
- [2] 范宇召,李岫炜,洪军. 乌司他丁注射剂治疗老年重型颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(3):203-227.
- [3] 汪文杰,鲁厚清. 右美托咪定对 ICU 颅脑损伤术后机械通气患者血流动力学及胃肠功能恢复的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(4):677-678.
- [4] 罗杰,陈谦学. 乌司他丁辅助低温控制性减压对重型颅脑损伤手术患者预后的影响[J]. 中国医药,2018,13(9):1328-1332.
- [5] KEBAPÇI A, DIKEÇ G, TOPÇU S. Interobserver reliability of Glasgow Coma Scale Scores for intensive care unit patients[J]. Crit Care Nurse,2020,40(4):e18-e26.
- [6] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696.
- [7] 张立秀,刘雪琴. 蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究[J]. 护理研究(上旬版),2007,21(31):2906-2907.
- [8] 程小兵,李欣洁,孙佳. 右美托咪定对颅脑外伤患者术后凝血功能及神经功能水平的影响[J]. 血栓与止血学,2021,27(1):118-119.
- [9] 李欣. 腰大池持续引流术联合骨瓣减压控制术治疗重型颅脑损伤患者并发症和预后的影响[J]. 空军医学杂志,2018,34(2):101-103.
- [10] 邱治春,王恩任. 早期高压氧治疗对中重型颅脑损伤患者临床预后及血清 NSE、S100B 的影响[J]. 临床外科杂志,2018,26(7):504-506.
- [11] 梁炯芳,高峰平,刘克洪. 颅脑损伤后患者血清神经元特异性烯醇化酶与 S100B 蛋白的动态性变化及意义[J]. 中华全科医学,2021,19(5):838-850.
- [12] 高见,张华,刘国成,等. 右美托咪定对重型颅脑损伤患者术后血清炎症因子和神经细胞因子水平及预后的影响[J]. 中国医药导报,2021,18(1):111-114.
- [13] 陈元良,徐丽丽,张磊,等. 乌司他丁联合右美托咪定对幕上肿瘤切除术患者氧化应激及 S100 β 和 NSE 的影响[J]. 中华全科医学,2018,16(1):41-43.
- [14] 陈焕林,张建华. 乌司他丁注射剂联合异丙托溴铵治疗颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(16):1855-1858.
- [15] 胡雅娟,胡格吉胡. 右美托咪定改善术后早期认知功能障碍的研究[J]. 内蒙古医学院学报,2021,43(6):629-638.
- [16] 李军尧,李力军,刘利波. 乌司他丁对重型脑损伤患者中心静脉血乳酸水平及脑氧代谢的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(8):87-90.

(收稿日期:2022-11-10 修回日期:2023-04-10)

(上接第 2173 页)

- [18] LIU H J, ZHANG A F, ZHAO N, et al. Role of miR-146a in enforcing effect of specific immunotherapy on allergic rhinitis [J]. Immunol Invest,2016,45(1):1-10.
- [19] WANG J, CUI Z, LIU L, et al. MiR-146a mimics attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/ TRAF6/NF- κ B pathway [J]. Immunotherapy, 2019, 11(13):1095-1105.
- [20] ZHANG Y, YANG Y, GUO J, et al. miR-146a enhances regulatory T-cell differentiation and function in allergic rhinitis by targeting STAT5b[J]. Allergy, 2022, 77(2):550-558.
- [21] 王忠勋,杨超,曹永华. 变应性鼻炎患者外周血 PBMC 中 miR-146a 和 STAT5b 的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2022,33(7):879-882.
- [22] DONATO R, CANNON B R, SORCI G, et al. Functions of S100 proteins[J]. Curr Mol Med,2013,13(1):24-57.
- [23] KVARNHAMMAR A M, RYDBERG C, JÄRNKRANT S M, et al. Diminished levels of nasal S100A7 (psoriasin) in seasonal allergic rhinitis; an effect mediated by Th2 cytokines[J]. Respir Res,2012,13(1):2.
- [24] 黄嫣然,王明,王成硕,等. 抗菌肽和抗菌蛋白在慢性鼻窦炎中的作用[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志,2021,35(2):185-188.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-03-05)