

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.09.005

神经系统疾病专题

# 脑胶质瘤组织中 GLP-1R 和 DPP4 表达及临床预后价值

周雪琴,罗志华,黄从刚,康丽,黄乔春



基金项目:湖北省卫生健康委联合基金项目(WJ2019H174)

作者单位:430022 武汉市第一医院神经外科

通信作者:黄乔春,E-mail:hqiaochun@163.com

**【摘要】**目的 研究脑胶质瘤组织中胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)、二肽基肽酶 4(DPP4) 的表达和临床意义。方法 选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月武汉市第一医院神经外科手术治疗的脑胶质瘤患者 88 例的胶质瘤组织及癌旁组织石蜡包埋切片。应用免疫组织化学检测组织中 GLP-1R、DPP4 蛋白的表达。Spearman 秩相关分析脑胶质瘤组织中 GLP-1R 与 DPP4 表达的相关性。统计分析 GLP-1R、DPP4 蛋白表达与脑胶质瘤患者临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验) GLP-1R、DPP4 表达与患者生存预后的关系。多因素 Cox 回归分析影响脑胶质瘤患者预后的危险因素。结果 脑胶质瘤组织中 GLP-1R、DPP4 蛋白表达阳性率高于癌旁组织( $\chi^2/P = 34.680 / < 0.001, 24.908 / < 0.001$ )。脑胶质瘤组织中 GLP-1R 与 DPP4 蛋白表达呈显著正相关( $r/P = 0.604 / < 0.001$ )。Kamofsky 功能状态(KPS)评分 < 70 分及 WHO 分级 III 级脑胶质瘤患者 GLP-1R、DPP4 蛋白表达阳性率高于 KPS 评分  $\geq 70$  分、WHO 分级 I ~ II 级患者(GLP-1R:  $\chi^2/P = 8.005 / 0.005, 7.883 / 0.005$ ; DPP4:  $\chi^2/P = 7.062 / 0.008, 6.471 / 0.011$ )。GLP-1R、DPP4 阳性表达脑胶质瘤患者 5 年总体生存率分别低于 GLP-1R、DPP4 阴性表达者( $\chi^2/P = 10.128 / < 0.001, 9.670 / 0.003$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示,脑胶质瘤组织中 GLP-1R 阳性表达、DPP4 阳性表达、WHO 分级 III 级及 KPS 评分 < 70 分是影响患者生存预后的独立危险因素[HR(95% CI) = 2.427(1.426 ~ 4.569), 1.740(1.121 ~ 2.568), 2.671(1.160 ~ 6.012), 1.628(1.017 ~ 2.592)]。结论 脑胶质瘤组织中 GLP-1R、DPP4 表达升高,是影响脑胶质瘤患者生存预后的独立危险因素。

**【关键词】** 脑胶质瘤;胰高血糖素样肽-1 受体;二肽基肽酶 4;预后**【中图分类号】** R739.41 **【文献标识码】** A

The expression and clinical prognostic value of GLP-1R and DPP4 in glioma tissue Zhou Xueqin, Luo Zhihua, Huang Conggang, Kang Li, Huang Qiaochun. Department of Neurosurgery, Wuhan First Hospital, Hubei Province, Wuhan 430022, China. Corresponding author: Huang Qiaochun, E-mail: hqiaochun@163.com

Funding program: Hubei Provincial Health Commission Joint Fund Project (WJ2019H174)

**【Abstract】** Objective To study the expression and clinical significance of Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in glioma. Methods From January 2016 to January 2018, 88 cases of glioma tissues and paracancerous tissues of brain glioma patients who were treated by Neurosurgery of Wuhan First Hospital were selected, and paraffin embedded sections were made. Apply immunohistochemistry to detect the expression of GLP-1R and DPP4 proteins in tissues. Spearman rank correlation analysis of the correlation between GLP-1R and DPP4 expression in glioma tissue. Statistical analysis of the relationship between the expression of GLP-1R and DPP4 proteins and the clinical and pathological characteristics of glioma patients. Kaplan Meier survival analysis (Log rank test): The relationship between GLP-1R, DPP4 expression and patient survival prognosis. Multivariate Cox regression analysis of risk factors affecting the prognosis of glioma patients. Results The positive rates of GLP-1R and DPP4 protein expression in glioma tissues are significantly higher than those in adjacent tissues ( $\chi^2/P = 34.680 / < 0.001, 24.908 / < 0.001$ ). There is a significant positive correlation between GLP-1R and DPP4 protein expression in glioma tissue ( $r/P = 0.604 / < 0.001$ ). The positive rates of GLP-1R and DPP4 protein expression in patients with Kamofsky functional status (KPS) score < 70 and WHO grade III glioma were higher than those in

patients with KPS score  $\geq 70$  and WHO grade I-II glioma ( GLP-1R:  $\chi^2/P=8.005/0.005$ ,  $7.883/0.005$ ; DPP4:  $\chi^2/P=7.062/0.008$ ,  $6.471/0.011$ ). The overall 5-year survival rate of glioma patients with GLP-1R and DPP4 positive expression is lower than that of GLP-1R and DPP4 negative expression, respectively ( $\chi^2/P=10.128/0.001$ ,  $9.670/0.003$ ). The results of multivariate Cox regression analysis showed that GLP-1R positive expression, DPP4 positive expression, WHO grade III, and KPS score  $<70$  in glioma tissue were independent risk factors affecting patient survival and prognosis [HR (95% CI) = 2.427 (1.426–4.569), 1.740 (1.121–2.568), 2.671 (1.160–6.012), 1.628 (1.017–2.592)]. Conclusion The increased expression of GLP-1R and DPP4 in glioma tissue is an independent factor affecting the survival and prognosis of glioma patients.

【Key words】 Brain glioma; Glucagon like peptide 1 receptor; Dipeptidyl peptidase-4; Prognosis

胶质瘤是常见的原发性颅内恶性肿瘤,占颅脑肿瘤的80%以上<sup>[1]</sup>。胶质瘤的治疗包括手术、放化疗等,但治疗后肿瘤易复发或形成耐药性,患者预后不佳<sup>[2]</sup>。深入研究胶质瘤发病机制,有助于胶质瘤早期诊断及预后判断。胰高血糖素样肽-1受体(glucagon like peptide 1 receptor, GLP-1R)是一种胰高血糖素样肽1激素的受体,参与胰岛素分泌的信号级联反应<sup>[3]</sup>。研究表明,在前列腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤中均存在GLP-1R异常表达的现象,GLP-1R能够通过激活核因子 $\kappa$ B信号通路,促进肿瘤细胞增殖、转移,导致肿瘤进展<sup>[4-5]</sup>。二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)是一种II型跨膜糖蛋白和丝氨酸外肽酶,参与葡萄糖和胰岛素代谢过程。研究表明,DPP4在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中表达升高,其能激活雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭<sup>[6-7]</sup>。研究发现,鼠热惊厥动物模型中,DPP4能够通过调节GLP-1/GLP-1R信号通路,调节 $\gamma$ -氨基丁酸能信号传递<sup>[8]</sup>。胶质瘤中DPP4及GLP-1R可能存在相似的作用机制。现通过研究GLP-1R、DPP4在脑胶质瘤中的表达,探讨两者的临床预后意义,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年1月—2018年1月武汉市第一医院神经外科手术治疗的脑胶质瘤患者88例为研究对象,留取脑胶质瘤组织和癌旁组织,常规石蜡包埋切片处理。其中男55例,女33例,年龄35~78(57.37 $\pm$ 6.22)岁;Kamofsky功能状态(Kamofsky performance status, KPS)评分: $\geq 70$ 分42例, $< 70$ 分46例;肿瘤直径 $\geq 5$  cm 49例, $< 5$  cm 39例;侵犯脑叶数 $< 2$ 个38例, $\geq 2$ 个50例;世界卫生组织(WHO)分级,I~II级39例,III级49例。本研究经医院伦理委员会审核通过(J201506034),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经病理组织检查明确诊断为脑胶质瘤;②首次诊治,既往无放化疗等治疗史;③患者及家属能够配合随访,病例资料和随访资料完整。(2)排除标准:①合并其他器官系统的恶

性肿瘤;②近3个月有心肌梗死、脑卒中等急危重症疾病;③伴脑积水或脑部手术史。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 GLP-1R、DPP4蛋白检测:将术中获取的脑胶质瘤组织和癌旁组织置于10%中性甲醛固定过夜,行石蜡包埋,组织切片,厚度4 $\mu$ m,37 $^{\circ}$ C温水中展片后烘干2 h。PV9000两步法免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥公司。显微镜下(日本OLYMBUS, BX53型)观察阳性表达部位的染色强度和范围,进行免疫组化染色评分<sup>[9]</sup>,评分根据染色强度(0分:无染色,1分:染色浅,2分:染色深)和染色面积(0分: $< 25\%$ ,1分: $25\% \sim 50\%$ ,2分: $> 50\%$ )的乘积评估。评分 $< 2$ 分为阴性表达, $\geq 2$ 分为阳性表达。

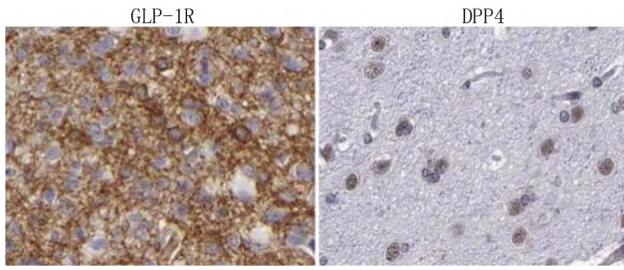
1.3.2 随访:患者自出院后进行随访,每3个月电话随访1次,随访5年,随访截至2021年1月或患者死亡。主要了解患者生存情况和疾病复发进展情况等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;生存资料的分析采用Kaplan-Meier生存曲线法(Log-Rank检验);相关性检验采用Spearman秩相关分析;多因素Cox回归分析影响脑胶质瘤患者生存预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脑胶质瘤中GLP-1R、DPP4蛋白表达 脑胶质瘤组织中GLP-1R阳性表达主要位于细胞浆和细胞膜,DPP4阳性表达主要位于细胞核,见图1。脑胶质瘤组织中GLP-1R的阳性表达率为69.32%(61/88),明显高于癌旁组织的25.00%(22/88),差异有统计学意义( $\chi^2=34.680$ ,  $P < 0.001$ );脑胶质瘤组织中DPP4的阳性表达率为72.73%(64/88),明显高于癌旁组织的35.23%(31/88),差异有统计学意义( $\chi^2=24.908$ ,  $P < 0.001$ )。相关分析结果显示,脑胶质瘤中GLP-1R与DPP4表达呈显著正相关( $r=0.604$ ,  $P < 0.001$ )。

2.2 脑胶质瘤组织中GLP-1R、DPP4蛋白表达在不同



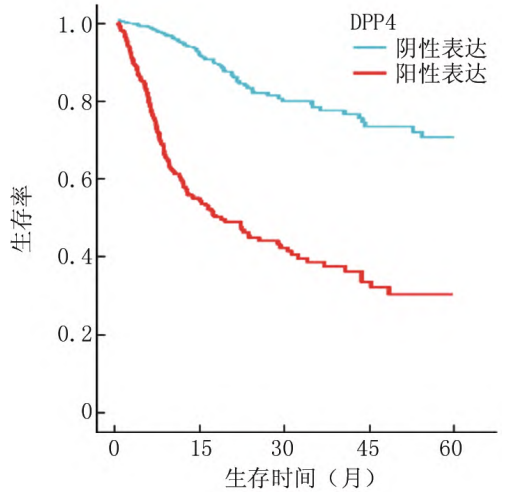
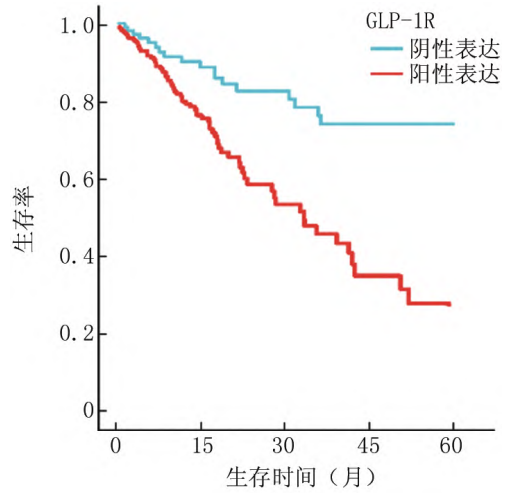
注: GLP-1R. 胰高血糖素样肽-1 受体; DPP4. 二肽基肽酶 4。

图 1 脑胶质瘤中 GLP-1R、DPP-4 蛋白表达(免疫组化染色, × 200)

Fig. 1 GLP-1R and DPP-4 protein expression in glioma ( immunohistochemical staining , × 200)

临床参数中比较 脑胶质瘤组织中 GLP-1R、DPP4 蛋白表达在不同性别、年龄、肿瘤直径、侵犯脑叶数间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); KPS 评分  $< 70$  分、WHO 分级 III 级脑胶质瘤患者 GLP-1R、DPP4 蛋白表达阳性率高于 KPS 评分  $\geq 70$  分、WHO 分级 I ~ II 级,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.3 GLP-1R、DPP4 蛋白表达对脑胶质瘤患者预后的影响 88 例脑胶质瘤患者随访 4 ~ 60 个月,生存时间为  $(23.57 \pm 3.76)$  个月。随访期间失访 4 例,死亡 49 例 5 年总体生存率为 41.67% (35/84)。GLP-1R 阳性表达组 5 年总体生存率为 26.32% (15/57),明显低于阴性表达组的 74.07% (20/27),差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 10.128, P < 0.001$ ); DPP4 阳性表达组 5 年总体生存率为 31.15% (19/61),明显低于阴性表达组的 69.57% (16/23),差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.670, P = 0.003$ ),见图 2。



注: GLP-1R. 胰高血糖素样肽-1 受体; DPP4. 二肽基肽酶 4。

图 2 GLP-1R、DPP4 蛋白表达对脑胶质瘤患者预后的影响

Fig. 2 The impact of GLP-1R and DPP4 protein expression on the prognosis of glioma patients

表 1 脑胶质瘤组织中 GLP-1R、DPP4 的表达在不同临床参数中差异比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of differences in the expression of GLP-1R and DPP4 in glioblastoma tissues among different clinical parameters

项目	例数	GLP-1R			DPP4		
		阳性率	$\chi^2$ 值	P 值	阳性率	$\chi^2$ 值	P 值
性别	男	40 (72.73)	0.801	0.371	39 (70.91)	0.244	0.621
	女	21 (63.64)			25 (75.76)		
年龄	$< 60$ 岁	30 (73.17)	0.536	0.464	28 (68.29)	0.761	0.383
	$\geq 60$ 岁	47			31 (65.96)		
KPS 评分	$< 70$ 分	38 (82.61)	8.005	0.005	39 (84.78)	7.062	0.008
	$\geq 70$ 分	42			23 (54.76)		
肿瘤直径	$\geq 5$ cm	49	0.232	0.630	36 (73.47)	0.031	0.861
	$< 5$ cm	39			28 (71.79)		
侵犯脑叶数	$< 2$ 个	38	0.599	0.439	24 (69.23)	3.088	0.079
	$\geq 2$ 个	50			40 (83.33)		
WHO 分级	I ~ II 级	39	7.883	0.005	20 (51.28)	6.471	0.011
	III 级	49			44 (89.80)		

注: GLP-1R. 胰高血糖素样肽-1 受体; DPP4. 二肽基肽酶 4。

2.4 Cox 回归分析影响脑胶质瘤患者预后的危险因素 以脑胶质瘤患者预后为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,脑胶质瘤组织中 GLP-1R 阳性表达、DPP4 阳性表达、WHO 分级Ⅲ级及 KPS 评分  $< 70$  分是影响患者生存预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ) ,见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归模型分析影响脑胶质瘤患者预后的危险因素

Tab.2 Multivariate Cox regression model analysis of risk factors affecting the prognosis of glioma patients

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
WHO 分级Ⅲ级	0.982	0.414	5.476	0.014	2.671	1.160 ~ 6.012
KPS 评分 $< 70$ 分	0.479	0.230	4.363	0.031	1.628	1.017 ~ 2.592
GLP-1R 阳性	0.910	0.268	9.553	0.002	2.427	1.426 ~ 4.569
DPP4 阳性	0.569	0.221	6.867	0.004	1.740	1.121 ~ 2.568

注: GLP-1R, 胰高血糖素样肽-1 受体; DPP4, 二肽基肽酶 4。

### 3 讨论

胶质瘤是原发于颅内神经上皮的恶性肿瘤。胶质瘤恶性程度高,增殖迅速且呈浸润性生长,肿瘤治疗后易出现复发或转移,具有较高的致残率和致死率,严重威胁人民健康<sup>[10]</sup>。近年来分子病理学研究证明,胶质瘤的发生发展与癌基因的激活、端粒酶的丢失及非整倍体等因素有关,为胶质瘤患者早期诊断、临床预后判断及治疗方案的选择提供理论基础<sup>[11]</sup>。但目前尚无有效预测胶质瘤预后的肿瘤标志物。

胰高血糖素样肽-1 是一种由肠道 L 细胞分泌的多肽激素,在受到营养物质如葡萄糖、脂肪等刺激下释放<sup>[12]</sup>。胰高血糖素样肽-1 通过其受体 GLP-1R 发挥作用。GLP-1R 属于 G 蛋白偶联受体家族成员,胞外 N 端由 3 个二硫键形成球状结构域,GLP-1R 激活后具有葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌的作用<sup>[13]</sup>。另有研究发现,GLP-1R 激活后能够调节肿瘤细胞的内分泌、生长及分化等重要作用<sup>[4]</sup>。本研究中,胶质瘤组织中 GLP-1R 的表达显著升高,与胶质瘤患者 WHO 分级及 KPS 评分有关,表明 GLP-1R 的表达上调促进胶质瘤的恶性进展。胶质瘤中 GLP-1R 升高的机制尚不清楚。研究表明,胶质瘤中 G 蛋白偶联受体激酶 2 (G-protein coupled receptor kinase 2, GRK2) 能够促进肿瘤细胞增殖,抑制凋亡<sup>[14]</sup>。研究表明,GRK2 还能够激活并促进 GLP-1R 的表达<sup>[15]</sup>。因此,胶质瘤中 GLP-1R 表达升高可能与调控其表达的 GRK2 升高有关。研究发现,GLP-1R 的表达能够通过激活下游乙酰化酶 3 的表达,促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,导致肿瘤的侵

袭和转移能力增强,在动物实验中予以 GLP-1R 抑制剂治疗后,肿瘤细胞增殖及转移明显受到抑制<sup>[16]</sup>。本研究发现,胶质瘤中 GLP-1R 的阳性表达胶质瘤患者生存预后较差,提示 GLP-1R 是评估胶质瘤预后的肿瘤标志物。有学者报道,GLP-1R 的活化能够促进化疗耐药基因多药耐药相关蛋白 1 和 P-糖蛋白的表达,促进肿瘤细胞对顺铂等化疗药物耐药性形成<sup>[17]</sup>。因此, GLP-1R 可能是作为一种促癌因子,通过调控下游癌基因信号途径的传导,参与胶质瘤的肿瘤进展,导致患者的不良生存预后。

DPP4 是一种 II 型跨膜蛋白,又称为 CD26。结构上, DPP4 具有短的 6 个氨基酸胞质尾,属于丝氨酸蛋白酶 S9B 家族,广泛表达于骨髓衍生细胞、骨骼肌细胞、血管平滑肌细胞和脂肪细胞等。功能上, DPP4 能与多种细胞表面分子相互作用,参与 T 细胞信号转导,调节 CD4<sup>+</sup> T 细胞的分化、成熟及迁移,并影响细胞因子的分泌等多种生物学功能<sup>[18]</sup>。近年来发现,膀胱癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 DPP4 表达上调,其通过调节机体免疫功能、炎症反应、细胞黏附和细胞凋亡等过程,促进肿瘤的发生发展<sup>[6, 19]</sup>。本研究中,胶质瘤中 DPP4 表达显著上调,这与既往学者在低级别胶质瘤中报道的结果一致<sup>[20]</sup>。胶质瘤中 DPP4 表达上调与非编码 RNA 调控异常有关。有研究报道,miR-152 能够结合并抑制 DPP4 的表达,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,肿瘤发生时 miR-152 表达下调,导致 DPP4 过度表达,促进肿瘤的恶性增殖和迁移<sup>[21]</sup>。本研究中, DPP4 表达与胶质瘤不良临床病理特征有关,提示 DPP4 作为一种促癌基因,其表达升高促进胶质瘤的疾病进展。既往研究表明,肿瘤抑制因子 p53 的表达能够促进 DPP4 的蛋白降解,导致细胞膜脂质过氧化及铁死亡发生,发挥肿瘤抑制效应,胶质瘤发生时 p53 基因突变导致 DPP4 蛋白积累,导致肿瘤细胞铁死亡减少<sup>[22]</sup>。此外,胶质瘤发生时 DPP4 还能够促进组蛋白甲基转移酶的表达,进而激活 p62/Keap1/Nrf2 信号通路的信号传导,进而促进肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[23]</sup>。本研究中, DPP4 阳性表达是影响胶质瘤患者不良生存预后的独立危险因素,表明 DPP4 是评估胶质瘤患者预后的肿瘤标志物。分析其原因,可能是 DPP4 的表达上调能降低肿瘤细胞对化疗药物治疗的敏感性。有学者报道,高表达 DPP4 的肿瘤细胞能够抑制肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup> T 细胞,介导肿瘤免疫逃逸,同时通过分泌促炎性细胞因子,增强肿瘤细胞对顺铂等化疗药物的耐药性,导致患者不良预后<sup>[18]</sup>。同时,本研究显示, GLP-1R 与 DPP4 在胶质瘤组织中表达呈显著正相关,两者

之间的相互作用机制尚不清楚。研究报道 ,DPP4 通过裂解激活 GLP1 ,生成肽酪氨酸和神经肽 Y ,两者能够结合 GLP-1R 等配体 ,促进下游信号传递<sup>[24]</sup>。因此 ,笔者推测 ,胶质瘤中 DPP4 和 GLP-1R 可能发挥协同促进肿瘤进展的生物学作用 ,值得临床深入研究 ,以探索胶质瘤的新治疗靶点。

综上所述 ,胶质瘤中 GLP-1R、DPP4 蛋白表达上调 ,两者表达与 WHO 分级及 KPS 评分有关 ,共同参与促进胶质瘤的发生发展。胶质瘤组织中 GLP-1R、DPP4 阳性表达是患者不良生存预后的独立危险因素 ,可能是新的胶质瘤预后评估的肿瘤标志物 ,值得临床深入探讨。但本研究缺乏深入的机制探索 ,有待今后扩大样本量及基础细胞实验进行研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周雪琴: 设计研究方案 ,实施研究过程 ,论文撰写; 罗志华: 提出研究思路 ,资料搜集整理; 黄从刚: 分析试验数据 ,论文审核; 康丽: 进行统计学分析 ,论文修改; 黄乔春: 课题设计 ,论文撰写

参考文献

[1] Davis ME. Epidemiology and overview of gliomas [J]. *Semin Oncol Nurs* ,2018 ,34 ( 5 ) : 420-429. DOI: 10. 1016/j. soncn. 2018. 10. 001.

[2] Nayak L ,Reardon DA. High-grade gliomas [J]. *Continuum ( Minneap Minn )* , 2017 , 23 ( 6 ) : 1548-1563. DOI: 10. 1212/CON. 0000000000000554.

[3] Doggrell SA. Do glucagon-like peptide-1 receptor ( GLP-1R) agonists have potential as adjuncts in the treatment of type 1 diabetes [J]. *Expert Opin Pharmacother* ,2018 ,19( 15 ) : 1655-1661. DOI: 10. 1080/14656566. 2018. 1519547.

[4] Yue Y ,Xu Y ,Huang L ,et al. Evaluation of a novel GLP-1R ligand for PET imaging of prostate cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem* , 2019 ,19( 4 ) : 509-514. DOI: 10. 2174/1871520618666180801101730.

[5] Zhao HJ ,Jiang X ,Hu LJ ,et al. Activation of GLP-1 receptor enhances the chemosensitivity of pancreatic cancer cells [J]. *J Mol Endocrinol* 2020 ,64( 2 ) : 103-113. DOI: 10. 1530/JME-19-0186.

[6] Yang F ,Takagaki Y ,Yoshitomi Y ,et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 accelerates epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR axis [J]. *Cancer Res* ,2019 ,79 ( 4 ) : 735-746. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-18-0620.

[7] Kamarudin M ,Sarker M ,Zhou JR ,et al. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism ,preclinical and clinical aspects [J]. *J Exp Clin Cancer Res* ,2019 ,38 ( 1 ) : 491-499. DOI: 10. 1186/s13046-019-1495-2.

[8] Zhang Y ,Liu Y ,Xu J ,et al. Inhibition of DPP4 enhances inhibitory synaptic transmission through activating the GLP-1/GLP-1R signaling pathway in a rat model of febrile seizures [J]. *Biochem Pharmacol* 2018 ,15( 6 ) : 78-85. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2018. 08. 004.

[9] Vokuda RS ,Srinivas BH ,Madhugiri VS ,et al. The expression of leptin and its receptor during tumorigenesis of diffuse gliomas such as astrocytoma and oligodendroglioma-grade II ,III and IV ( NOS ) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019 ,20( 2 ) : 479-485. DOI: 10. 31557/APJCP. 2019. 20. 2. 479.

[10] 张裕 ,段虎斌 ,杨鑫. 髓细胞促进胶质瘤恶性进程的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床* 2021 ,33( 8 ) : 637-640. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115355-20200222-00067.

Zhang Y ,Duan HB ,Yang X. Research progress on myeloid cells promoting the malignant progression of glioma [J]. *Cancer Research and Clinical* 2021 ,33( 8 ) : 637-640. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115355-20200222-00067.

[11] Choi S ,Yu Y ,Grimmer MR ,et al. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas [J]. *Neuro Oncol* ,2018 ,20( 10 ) : 1300-1309. DOI: 10. 1093/neuonc/now016.

[12] Muller TD ,Finan B ,Bloom SR ,et al. Glucagon-like peptide 1 ( GLP-1 ) [J]. *Mol Metab* ,2019 ,30( 5 ) : 72-130. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2019. 09. 010.

[13] Smith NK ,Hackett TA ,Galli A ,et al. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system [J]. *Neurochem Int* , 2019 ,128( 4 ) : 94-105. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2019. 04. 010.

[14] Pathanta AS ,Ren X ,Mahdi MY ,et al. GRK2 promotes growth of medulloblastoma cells and protects them from chemotherapy-induced apoptosis [J]. *Sci Rep* ,2019 ,9( 1 ) : 13902-13909. DOI: 10. 1038/s41598-019-50157-5.

[15] Arcones AC ,Vila-Bedmar R ,Mirasierra M ,et al. GRK2 regulates GLP-1R-mediated early phase insulin secretion in vivo [J]. *BMC Biol* 2021 ,19( 1 ) : 40-51. DOI: 10. 1186/s12915-021-00966-w.

[16] Nie Z ,Zhang Y ,Chang Y ,et al. Exendin-4 inhibits glioma cell migration , invasion and epithelial-to-mesenchymal transition through GLP-1R/sirt3 pathway [J]. *Biomed Pharmacother* , 2018 ,106( 5 ) : 1364-1369. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 07. 092.

[17] Zhang Y ,Cheng J ,Li J ,et al. The GLP-1R agonist exendin-4 attenuates hyperglycemia-induced chemoresistance in human endometrial cancer cells through ROS-mediated mitochondrial pathway [J]. *Front Oncol* 2021 ,11( 7 ) : 7935-7944. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 793530.

[18] Shao S ,Xu Q ,Yu X ,et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions [J]. *Pharmacol Ther* 2020 ,209 ( 8 ) : 107503-107514. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2020. 107503.

[19] 冯德翔 ,杨潇 ,吕建成 ,等. 二肽基肽酶-4 基因表达促进膀胱癌进展并抑制顺铂化疗敏感性 [J]. *中华实验外科杂志* 2021 ,38( 10 ) : 1967-1970. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421213-20201216-01459.

Feng DX ,Yang X ,Lyu JC ,et al. Dipeptidyl peptidase-4 gene expression promotes the progression of bladder cancer and inhibits the chemosensitivity of cisplatin [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery* 2021 ,38( 10 ) : 1967-1970. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421213-20201216-01459.

[20] Han Y ,Sun Y ,Zhang Y ,et al. High DPP4 expression predicts poor prognosis in patients with low-grade glioma [J]. *Mol Biol Rep* 2020 , 47( 3 ) : 2189-2196. DOI: 10. 1007/s11033-020-05321-w.

( 下转 933 页 )

- lergy Asthma Immunol Res 2021 ,13( 2) : 167-170. DOI: 10. 4168/ aair. 2021. 13. 2. 167.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013 ,36( 5) : 331-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 05. 007.
- Asthma Group of the Respiratory Disease Branch of the Chinese Medical Association ,Chinese Medical Association General Medicine Branch. Guidelines for the prevention and treatment of bronchial asthma in China ( primary version) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases ,2013 ,36( 5) : 331-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 05. 007.
- [8] 姚萍丽,嵇利芳,孟鲁司特钠联合复方异丙托溴铵治疗老年支气管哮喘急性发作患者的疗效及对肺功能和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2020 ,40( 11) : 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 11. 023.
- Yao PL ,Ji LF. Effect of Montelukast sodium combined with compound ipratropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors in elderly patients with acute attack of bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Gerontology 2020 ,40( 11) : 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 11. 023.
- [9] 辛月. 多索茶碱联合异丙托溴铵雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效及对肺功能和 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. 解放军医药杂志,2018 ,30( 10) : 73-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2018. 10. 019.
- Xin Y. Effect of Doxofylline combined with ipratropium bromide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of bronchial asthma and its effect on lung function and Th1/Th2 cytokines [J]. Chinese Journal of PLA Medicine 2018 ,30( 10) : 73-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2018. 10. 019.
- [10] Agache I ,Eguiluz-Gracia I ,Cojanu C ,et al. Advances and highlights in asthma in 2021 [J]. Allergy 2021 ,76( 11) : 3390-3407. DOI: 10. 1111/all. 15054.
- [11] 蒋伟,毛娅. 布地奈德联合复方异丙托溴铵治疗支气管哮喘急性发作的临床效果[J]. 临床误诊误治 2019 ,32( 12) : 33-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2019. 12. 008.
- Jiang W ,Mao Y. Budesonide combined compound isopropyl Joe bromide treatment of bronchial asthma acute attack clinical effect [J]. Journal of Clinical Disease 2019 ,32( 12) : 33-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2019. 12. 008.
- [12] 唐甦. 支气管舒张剂联合抗胆碱药治疗慢阻肺的临床效果分析[J]. 陕西医学杂志,2017 ,46( 4) : 490-491. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2017. 04. 036.
- Tang S. Joint bronchi relaxation resistance of choline medicine in the treatment of copd effect analysis [J]. Journal of Shanxi Medical Journal ,2017 ,46( 4) : 490-491. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2017. 04. 036.
- [13] 孙姝玲,严静琪,郭利涛,等. 重症哮喘患者血清白介素-36 $\gamma$ 、骨膜蛋白水平与无创正压通气效果的相关性[J]. 疑难病杂志,2021 ,20( 7) : 685-689. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 009.
- [14] 陈倩. 沙丁胺醇、异丙托溴铵联合硫酸镁治疗儿童支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 儿科药学杂志,2020 ,26( 7) : 31-34. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 07. 010.
- Chen Q. Curative effect of salbutamol ,ipratropium bromide combined with magnesium sulfate on acute attack of bronchial asthma in children [J]. Journal of Pediatric Pharmacy 2020 ,26( 7) : 31-34. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 07. 010.
- [15] 朱乔波,吴春红,肖佳荔,等. 加用异丙托溴铵对哮喘患儿肺功能、炎症因子及 VEGF 表达的影响[J]. 实用药物与临床,2019 ,22( 6) : 625-628. DOI: 10. 14053/j. cnki. pper. 201906016.
- [16] 张玉,布拉力·热西提,许珺,等. 血清 IL-10、IL-22 水平对老年重症支气管哮喘患者气道重构程度预测价值[J]. 疑难病杂志,2021 ,20( 12) : 1197-1200. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 003.
- [17] 董淑红,刘艳薇,魏锋,等. 布地奈德联合不同药物雾化吸入疗法在儿童哮喘急性发作期的疗效评价[J]. 中国妇幼保健,2019 ,34( 3) : 571-574. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 03. 29.
- [18] Hopp RJ ,Wilson MC ,Pasha MA. Small airway disease in pediatric asthma: the Who ,What ,When ,Where ,Why and How to Remediate [J]. Clin Rev Allergy Immunol ,2022 ,62( 1) : 145-159. DOI: 10. 1007/ s12016-020-08818-1.
- [19] Postma DS ,Brightling C ,Baldi S ,et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma ( ATLANTIS) : Baseline data from a prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med 2019 ,7( 5) : 402-416. DOI: 10. 1016/S2213-2600( 19) 30049-9.
- [20] 李爽. 儿童肺炎支原体肺炎的临床特点及小气道功能研究[D]. 大连: 大连医科大学,2018.

( 收稿日期: 2023 - 05 - 23)

( 上接 923 页)

- [21] Tang M ,Wang Q ,Wang K ,et al. Mesenchymal stem cells-originated exosomal microRNA-452 impairs proliferation ,invasion and migration of thyroid carcinoma cells by interacting with DPP4 [J]. J Endocrinol Invest ,2020 ,43( 12) : 1787-1796. DOI: 10. 1007/s40618-020-01406-2.
- [22] Xie Y ,Zhu S ,Song X ,et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. Cell Rep ,2017 ,20( 7) : 1692-1704. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 07. 055.
- [23] Du J ,Fu L ,Ji F ,et al. FosB recruits KAT5 to potentiate the growth and metastasis of papillary thyroid cancer in a DPP4-dependent manner [J]. Life Sci 2020 ,259( 6) : 118374-118382. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118374.
- [24] Elmansi AM ,Awad ME ,Eisa NH ,et al. What doesn't kill you makes you stranger: Dipeptidyl peptidase-4 ( CD26) proteolysis differentially modulates the activity of many peptide hormones and cytokines generating novel cryptic bioactive ligands [J]. Pharmacol Ther 2019 ,198( 7) : 90-108. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2019. 02. 005.

( 收稿日期: 2023 - 04 - 09)