

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.015

论著 · 临床

肺癌化疗合并肺部感染患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 水平变化及其临床意义

胡志萍, 胡齐欣, 付皓云, 王奥维

基金项目: 湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2023F025)

作者单位: 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院中西医结合科

通信作者: 胡志萍, E-mail: tcmhzp1175@163.com



【摘要】目的 分析肺癌化疗患者血清 miR-146a、Toll 样受体 2 (TLR2) mRNA、核因子 κ B (NF- κ B) mRNA 水平与肺部感染和病情进展的关系。**方法** 回顾性选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月湖北省肿瘤医院中西医结合科收治的肺癌化疗后发生肺部感染的患者 100 例为感染组, 根据临床肺部感染评分 (CPIS) 分为轻度亚组 ($n=40$)、中度亚组 ($n=36$) 及重度亚组 ($n=24$)。另选取同期肺癌化疗后无肺部感染的患者 100 例为未感染组。比较 2 组临床资料及血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达和不同严重程度感染患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达的差异; 采用 Pearson 相关系数分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归模型分析肺癌化疗后发生肺部感染的独立影响因素; 绘制 ROC 曲线分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值。**结果** 感染组血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达均高于未感染组 ($t/P=9.326/<0.001$ 、 $9.270/<0.001$ 、 $8.937/<0.001$); 不同肺部感染程度患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达比较, 重度亚组>中度亚组>轻度亚组, 差异有统计学意义 ($F/P=10.414/<0.001$ 、 $12.454/<0.001$ 、 $10.344/<0.001$)。Pearson 相关系数分析显示, miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关 ($r/P=0.736/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.708/<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 高表达均为肺癌化疗后发生肺部感染的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=4.451(2.506\sim7.908)$ 、 $4.805(2.635\sim8.763)$ 、 $4.303(2.348\sim7.884)$, 均 $P<0.001$]。ROC 曲线分析显示, miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达及三者联合检测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.835、0.833、0.829、0.949, 三者联合检测优于单一检测 ($Z/P=4.470/<0.001$ 、 $4.560/<0.001$ 、 $4.630/<0.001$)。**结论** 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗患者发生肺部感染及感染严重程度相关, 三者联合检测对化疗后发生肺部感染有一定预测价值。

【关键词】 肺癌; 化疗; 肺部感染; 微小 RNA-146a; Toll 样受体 2; 核因子 κ B; 预测价值**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

Changes in serum levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA in lung cancer patients with chemotherapy-associated pulmonary infection and their clinical significance Hu Zhiping, Hu Qixin, Fu Haoyun, Wang Aowei. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital, Hubei, Wuhan 430079, China

Funding program: Traditional Chinese Medicine Research Project of Hubei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (ZY2023F025)

Corresponding author: Hu Zhiping, E-mail: tcmhzp1175@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlations between the serum levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA and pulmonary infection as well as disease progression in patients with lung cancer undergoing chemotherapy. **Methods** A total of 100 patients with lung cancer who developed pulmonary infection after chemotherapy at the Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital between September 2020 and September 2023 were retrospectively enrolled as the infection group. The Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was used to evaluate the severity of infection in the infection group, and the patients were divided into a mild subgroup ($n=40$), a moderate subgroup ($n=36$), and a severe subgroup ($n=24$). Another 100 patients with lung cancer who did not develop pulmonary infection after chemotherapy during the same period were selected as the non-infection group. The clinical data and serum expression levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA were compared between the two groups, and the differences in the expression

levels of the above three biomarkers were compared among patients with mild, moderate, and severe infection. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlations between the expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA and CPIS scores in patients with pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. Multivariate Logistic regression model was used to identify the independent influencing factors of pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA expression for pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. **Results** The expression of serum miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA in the infection group were all higher than those of the non-infection group ($t/P=9.326/<0.001$, $9.270/<0.001$, $8.937/<0.001$). Among patients with different severities of pulmonary infection, the expression levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA followed the trend of severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup, and the differences were statistically significant ($F/P=10.414/<0.001$, $12.454/<0.001$, $10.344/<0.001$). Pearson correlation analysis showed that the expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA was positively correlated with CPIS scores in patients with pulmonary infection after lung cancer chemotherapy ($r/P=0.736/<0.001$, $0.721/<0.001$, $0.708/<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA in peripheral blood were all independent risk factors for pulmonary infection after lung cancer chemotherapy [$OR(95\% CI)=4.451(2.506-7.908)$, $4.805(2.635-8.763)$, $4.303(2.348-7.884)$, all $P<0.001$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of miR-146a expression, TLR2 mRNA expression, NF- κ B mRNA expression, and combined detection of the three biomarkers were 0.835, 0.833, 0.829, and 0.949, respectively. The combined detection of the three biomarkers was superior to any single detection ($Z/P=4.470/<0.001$, $4.560/<0.001$, $4.630/P<0.001$). **Conclusion** The expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- κ B mRNA in peripheral blood is correlated with the occurrence and severity of pulmonary infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy, and combined detection of the three biomarkers has certain predictive value for pulmonary infection after chemotherapy.

【Key words】 Lung cancer; Chemotherapy; Pulmonary infection; MicroRNA-146a; Toll-like receptor 2; Nuclear factor κ B; Predictive value

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,据 2022 年全球癌症统计,其新发病例约 250 万例,死亡约 180 万例^[1]。化疗是肺癌的主要治疗方法之一,随着化疗周期延长,患者的免疫功能逐渐下降,导致发生肺部感染的风险性较高^[2-3]。细菌培养是目前确诊肺部感染的金标准,但培养过程耗时较长,容易延误最佳治疗时机^[4]。因此,探讨更加快捷有效的方法预测肺癌化疗患者合并肺部感染的风险,有助于指导患者治疗和改善预后。实验研究表明,抑制微小 RNA-146a (microRNA-146a, miR-146a) 表达不仅能够减轻肺部细菌感染大鼠肺组织病理损伤,而且可以有效抑制大鼠炎症反应,发挥抑制病原菌作用^[5]。Toll 样受体 2 (Toll-like receptor, TLR2) 是固有免疫中关键的模式识别受体,能够识别病原体相关模式分子和内源性损伤相关模式分子,在抵抗细菌、病毒及真菌等病原体感染方面发挥重要作用^[6]。核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是启动炎症反应重要的转录因子之一,其具有多种转录调节作用,参与多种感染性疾病的发生发展^[7]。目前对于 miR-146a、TLR2、NF- κ B 在肺癌化疗肺部感染患者中的表达和意义尚未完全明确。本研究通过分析血清 miR-146a、TLR2 及 NF- κ B 对肺癌化疗患者肺部感染的预测价值及与病情进展的关系,为临床提供参

见,报道如下。

1 资料与方法

1.1 观察对象 回顾性选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月湖北省肿瘤医院中西医结合科收治的肺癌化疗后发生肺部感染的患者 100 例为感染组,另选取同期肺癌化疗后无肺部感染的患者 100 例为未感染组。感染组与未感染组患者的性别、年龄、体质量指数、肺癌组织学类型、肿瘤直径、TNM 分期比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (LLHBCH2023YN-053),所有患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:①符合肺癌的诊断标准^[8];②感染组符合肺部感染的诊断标准^[9];③预计生存期 ≥ 3 个月;④接受化疗治疗时间 ≥ 1 周。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并其他感染性疾病;③合并血液、免疫系统疾病;④合并认知功能障碍;⑤合并重要器官功能不全。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 基本临床资料收集:利用电子病历系统收集感染组与未感染组患者性别、年龄、体质量指数、肺癌组织学类型^[8]、肿瘤直径、临床分期^[10]等临床资料。

1.3.2 血清 miR-146a、TLR2 及 NF- κ B 检测:于患者入

表 1 感染组与未感染组肺癌化疗患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between infection group and control group

项 目	未感染组 (<i>n</i> = 100)	感染组 (<i>n</i> = 100)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.188	0.664
男	59(59.00)	62(62.00)		
女	41(41.00)	38(38.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.46 $\pm$ 6.59	68.79 $\pm$ 6.71	1.414	0.158
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.43 $\pm$ 2.37	22.52 $\pm$ 2.46	0.263	0.792
肺癌组织学类型[例(%)]			0.191	0.978
腺癌	33(33.00)	31(31.00)		
鳞癌	28(28.00)	27(27.00)		
小细胞癌	26(26.00)	28(28.00)		
其他	13(13.00)	14(14.00)		
肿瘤直径[例(%)]			1.470	0.225
<3 cm	72(72.00)	64(64.00)		
$\geq$ 3 cm	28(28.00)	36(36.00)		
TNM 分期[例(%)]			1.178	0.277
I ~ II 期	74(74.00)	67(67.00)		
III ~ IV 期	26(26.00)	33(33.00)		

院后次日清晨采集感染组与未感染组外周血 5 ml, 以 5 000 r/min 离心 15 min(半径 12 cm) 分离获得血清, 于 -80℃ 低温环境保存待检。利用 Trizol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)提取血清总 RNA, 并采用反转录试剂盒(日本 TAKARA 公司)进行反转录合成 cDNA。以荧光定量聚合酶链式反应试验检测 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达水平。引物合成由上海生物工程股份有限公司提供。具体引物序列见表 2。采用 U6 为内参, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 的相对表达量。

表 2 各基因引物序列

Tab.2 Primers sequence

基 因	上游引物	下游引物
miR-146a	5'-GCGGCGGTGAGAACT-GAATTC-3'	5'-ATCCAGTCAGGCTC-CGAGG-3'
TLR2	5'-GCCGCGTGTGGCCTG-TACCGGC-3'	5'-TCGTCCAGCGGGTTG-CTACCA-3'
NF- κ B	5'-GCCAGCACCAAGACC-GAAGCAATT-3'	5'-TACCGCCAGCAGCAT-CTCACATCTC-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3'	5'-AACGTTTACGAATT-TGCGT-3'

1.3.3 肺部感染严重程度评估: 采用临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)^[11] 评估感染组肺部感染严重程度, CPIS 总分为 0~12 分。根据 CPIS 得分进行病情严重程度分组: 0~5 分为轻度亚组(*n* = 40), 6~9 分为中度亚组(*n* = 36), 10~12 分为重

度亚组(*n* = 24)。

1.4 统计学方法 以 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。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, 多组比较采用 *F* 检验, 进一步两两比较行 LSD-*t* 检验; 计数资料以频数或构成比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关系数分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归模型分析肺癌化疗后发生肺部感染的独立影响因素; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 感染组与未感染组肺癌化疗患者的血清 miR-146a、TLR2 和 NF- κ B 表达比较 感染组血清 miR-146a、TLR2 mRNA 和 NF- κ B mRNA 表达均高于未感染组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 3。

表 3 感染组与未感染组肺癌化疗患者血清 miR-146a、TLR2 和 NF- κ B 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison of serum miR-146a, TLR2 and NF- κ B expression between infected group and control group

组 别	例数	miR-146a	TLR2 mRNA	NF- κ B mRNA
未感染组	100	1.22 $\pm$ 0.23	1.16 $\pm$ 0.22	1.09 $\pm$ 0.21
感染组	100	1.58 $\pm$ 0.31	1.52 $\pm$ 0.32	1.41 $\pm$ 0.29
<i>t</i> 值		9.326	9.270	8.937
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肺癌化疗后不同肺部感染程度患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达比较 不同肺部感染程度患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达比较, 重度亚组 > 中度亚组 > 轻度亚组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 4。

表 4 肺癌化疗后不同肺部感染程度患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.4 Comparison of serum miR-146a, TLR2 mRNA and NF- κ B mRNA expression in patients with different lung infection after chemotherapy

组 别	例数	miR-146a	TLR2 mRNA	NF- κ B mRNA
轻度亚组	40	1.46 $\pm$ 0.24	1.37 $\pm$ 0.26	1.29 $\pm$ 0.21
中度亚组	36	1.58 $\pm$ 0.27 ^a	1.54 $\pm$ 0.29 ^a	1.43 $\pm$ 0.26 ^a
重度亚组	24	1.78 $\pm$ 0.32 ^{ab}	1.74 $\pm$ 0.33 ^{ab}	1.58 $\pm$ 0.29 ^{ab}
<i>F</i> 值		10.414	12.454	10.344
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度亚组比较, ^a*P* < 0.05; 与中度亚组比较, ^b*P* < 0.05。

2.3 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达与 CPIS 评分的相关性 Pearson 相关系数分析结果显示,miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关($r/P=0.736/<0.001$ 、 $0.721<0.001$ 、 $0.708<0.001$)。

2.4 肺癌化疗后发生肺部感染的影响因素分析 将肺癌化疗后是否发生肺部感染作为因变量(是=1,否=0),以血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达水平(连续变量,原值代入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归模型分析。结果显示,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 高表达均为肺癌化疗后发生肺部感染的独立危险因素($P<0.01$),见表 5。

表 5 肺癌化疗后发生肺部感染的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Results of multivariate Logistic regression analysis for pulmonary infection following chemotherapy in lung cancer

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	0.251	0.231	1.177	—	—	—
miR-146a 高	1.493	0.293	25.935	<0.001	4.451	2.506~7.908
TLR2 mRNA 高	1.570	0.307	26.214	<0.001	4.805	2.635~8.763
NF-κB mRNA 高	1.459	0.309	22.305	<0.001	4.303	2.348~7.884

2.5 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达及三者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.835、0.833、0.829、0.949,三者联合检测优于单一检测($Z/P=4.470/<0.001$ 、 $4.560/<0.001$ 、 $4.630/<0.001$),见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值

Tab.6 Prognostic value of serum miR-146a, TLR2 mRNA and NF-κB mRNA expression on pulmonary infection after chemotherapy for lung cancer

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-146a	1.36	0.835	0.777~0.893	0.790	0.770	0.560
TLR2 mRNA	1.30	0.833	0.774~0.891	0.770	0.740	0.510
NF-κB mRNA	1.22	0.829	0.772~0.885	0.750	0.740	0.490
三者联合		0.949	0.920~0.979	0.972	0.903	0.875

3 讨 论

据全国肿瘤登记中心数据显示,肺癌发病率和病死率均居恶性肿瘤首位,2022 年肺癌新发病例约为 106.06 万,因肺癌死亡病例约为 73.33 万,分别占全部恶性肿瘤的 22.0%、28.5%^[12]。肺癌早期无明显特征,

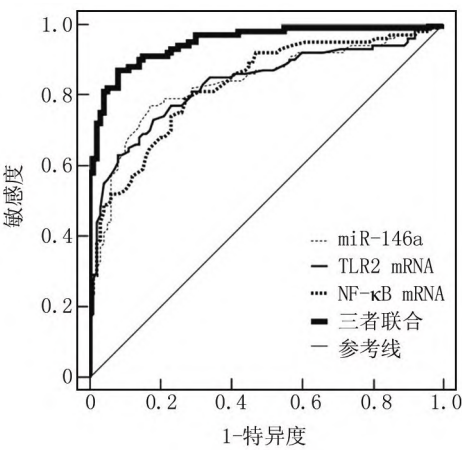


图 1 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of serum miR-146a, TLR2 mRNA, NF-κB mRNA expression on lung cancer infection after chemotherapy

多数患者确诊时已处于中晚期,临床主要采用化疗进行治疗,延长患者生存期。化疗在杀死肿瘤细胞的同时会破坏机体内的正常细胞及抑制患者的免疫功能,容易引发相关并发症,其中主要并发症为肺部感染^[13]。肺部感染不仅会增加肺癌化疗患者的治疗难度,延长患者的住院时间,严重情况下甚至会导致患者死亡^[14]。因此,分析有效预测肺癌化疗患者肺部感染的检查方法,有助于临床尽早采取有效干预措施。

miR-146a 是一种含有 20~22 个核苷酸的非编码链 RNA 分子,其借助结合靶基因 mRNA 对基因转录后的表达水平进行调控,对机体免疫调节、炎症反应及细胞增殖分化等生理过程具有重要影响^[15]。miR-146a 广泛存在于肺部组织细胞中,在病原菌侵袭及白介素 1β 等促炎细胞因子作用下,miR-146a 表达水平会迅速上升,其通过激活 TLR7 通路提高肺泡屏障通透性及募集中性粒细胞,促使肺部发生炎症反应^[16]。陈苗苗等^[17]亦证实,重症肺炎患者外周血中 miR-146a 的表达水平显著高于健康对照组。此外,miR-146a 异常表达与呼吸机相关肺炎病情密切相关。细菌感染会促使 miR-146a 表达水平上升,miR-146a 通过单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞参与免疫应答和炎症反应,促使呼吸机相关肺炎病情发展^[18]。在结核感染细胞模型中,Sheikhpour 等^[19]还发现,miR-146a 的过表达可通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 基因,并经由 NF-κB 信号通路调控白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α) 等关键炎性因子的表达,从而发挥炎性调节作用。研究指出,miR-146a 表达与机体重要炎性因子呈正相关,与 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均呈负相关,miR-146a 通过调控炎性因子及 T 淋巴细胞亚群水平参与感染病情进展^[20]。本研究结果显示,感染组血清 miR-146a 表达高于未感染组。分析原因可能是在病原菌侵袭下,miR-146a 表达迅速上升,其通过影响 T 细胞免疫应答及促使肺部发生炎症反应,进而参与肺癌化疗患者肺部感染病情发生发展。

TLR2 是一种 I 型跨膜蛋白受体,广泛表达于巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等先天免疫细胞上,其通过识别病原菌的内源性配体释放信号传导和炎性介质,介导抗菌感染易感性信号转导,与感染性疾病发生发展密切相关^[21]。受到细菌、病毒刺激后,NF- κ B 与抑制蛋白分离而被活化,NF- κ B 通过与靶基因上特定的 κ B 序列结合,促使下游白介素 1 β 、白介素 6 及 TNF α 等炎性因子表达,引发气道高反应性状态和促使肺部损伤^[22-24]。研究指出,在细菌感染后,TLR2 通路通过识别脂多糖向细胞内传递信号,激活 NF- κ B 下游信号转导通路,刺激 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 表达,促使炎症反应的发生;通过抑制 TLR2/NF- κ B 通路表达,能够有效减轻肺部炎症反应,减轻肺部组织损伤^[25-26]。本研究结果显示,感染组血清 TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达高于未感染组。提示肺癌化疗患者肺部感染病情与 TLR2、NF- κ B 表达相关。本研究 ROC 曲线结果表明,miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 均可对肺癌化疗后发生肺部感染进行预测,且联合检测的敏感度和特异度更高。提示 miR-146a、TLR2、NF- κ B 能够辅助评估肺癌化疗肺部感染发生。此外,相关研究表明,miR-146a 在新型冠状病毒感染轻症、重症患者中表达存在差异性,其表达水平随着病情严重程度加重而升高^[27]。气道炎症反应细胞浸润会增加 TLR2、NF- κ B 表达,活化的 TLR2/NF- κ B 通路可诱发下游级联反应,促进大量炎性因子分泌,放大炎症级联反应,进一步加重气道重塑和炎症反应损伤^[28-33]。研究发现,TLR2/NF- κ B 通路与老年胃癌术后肺部感染病情程度相关^[34]。本研究结果显示,肺癌化疗肺部感染患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达随着感染程度的加重而升高。进一步相关性分析结果显示,miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关。提示检测上述因子表达可以辅助评估肺癌化疗肺部感染患者病情程度。

综上所述,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达与肺癌化疗患者发生肺部感染及感染严重程度相关,临床可结合 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- κ B mRNA 表达辅助评估肺部感染及感染严重程度。本研究为单中心研究且样本量较少,可能使结果存在一定偏倚。未来仍需进一步增加样本量进行多中心研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

胡志萍:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡齐欣:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;付皓云:提出研究思路,设计研究方案;王奥维:实施研究过程,数据整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Guo W, Gao G, Dai J, et al. Prediction of lung infection during palliative chemotherapy of lung cancer based on artificial neural network [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 4312117. DOI: 10.1155/2022/4312117.
- [3] Fujimoto D, Miura S, Tomii K, et al. Pneumonitis associated with pembrolizumab plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 3698. DOI: 10.1038/s41598-023-30676-y.
- [4] Li Z, Yang Z, Hu P, et al. Cytokine expression of lung bacterial infection in newly diagnosed adult hematological malignancies [J]. Front Immunol, 2021, 12: 748585. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748585.
- [5] 向仕菊, 潘渝, 陈金, 等. 下调 miR-146a 对肺部细菌感染大鼠干预及作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 932-935. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.04.043.
- [6] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.812774.
- [7] Zhu X, Huang B, Zhao F, et al. p38-mediated FOXN3 phosphorylation modulates lung inflammation and injury through the NF- κ B signaling pathway [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(5): 2195-2214. DOI: 10.1093/nar/gkad057.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 539-574. DOI: 10.3760/ema.j.cn112152-20230510-00200.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 现代实用医学, 2003, 15(7): 460-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2003.07.045.
- [10] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: External validation of the revision of the tmn stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): 1109-1121. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.04.011.
- [11] Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated

- ated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143: 1121-1129. DOI: 10.1164/ajrcm/143.5_Pt_1.1121.
- [12] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [13] 福泉,张芸,乔晓娟,等.老年肺癌患者化疗后肺部感染耐药基因检测和对 IgA、IgG 及 IgM 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(4): 810-813. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.04.011.
- [14] Wang Y, Li J, Wu Q, et al. Pathogen distribution in pulmonary infection in chinese patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 402. DOI: 10.1186/s12890-023-02681-4.
- [15] Olivieri F, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. miR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101374. DOI: 10.1016/J.ARR.2021.101374.
- [16] Huang H, Zhu J, Gu L, et al. TLR7 Mediates acute respiratory distress syndrome in sepsis by sensing extracellular mir-146a[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67(3): 375-388. DOI: 10.1165/remb.2021-0551OC.
- [17] 陈苗苗,易会兴,许文林.血清 miR-146a、miR-127-5p 在重症肺炎合并脓毒症患者的表达及联合检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(23): 2902-2907. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.015.
- [18] 王宏伟,宋晓萍,裴复阳.呼吸机相关肺炎患者病原菌分布及血清 miR-146a、miR-155 的检测分析[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(1): 37-40, 51. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2022.01.008.
- [19] Sheikhpour M, Maleki M, Sakhi H, et al. Nano delivery of MiR-146a and its effect study on genes involved in apoptosis and autophagy pathways in lung cancer and tuberculosis[J]. *BMC Biotechnol*, 2025, 25(1): 81. DOI: 10.1186/s12896-025-01019-8.
- [20] 李晓丽,邢秀月,温林燕.高危型 HPV 感染对阴道微生态失衡及 miR-146a、miR-155 表达的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(7): 818-822. DOI: 10.13350/j.cjpb.220716.
- [21] 杨宏鹏,张首国,曹莹,等.Toll 样受体相关疾病研究进展[J]. *科学技术与工程*, 2022, 22(35): 15427-15435. DOI: 10.3969/j.issn.1671-1815.2022.35.001.
- [22] 李星,刘琪,张潇予,等.复方百部止咳糖浆对百日咳小鼠免疫功能、TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2023, 45(10): 3228-3233. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.011.
- [23] 舒升光,刘慧,胡佳庆,等.重组人血管内皮抑制素联合西妥昔单抗治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及其对血清 TLR4、VEGF 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(10): 1183-1187. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.10.006.
- [24] 杨丹芬,康睿,谢圆媛,等.柴胡皂苷 d 对哮喘小鼠气道炎症及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(7): 986-990, 995. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.07.005.
- [25] Li Y, Liu L, Xiao C, et al. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* regulates pulmonary inflammation through the TLR2-NF- κ B pathway[J]. *Vet Microbiol*, 2023, 284: 109812. DOI: 10.1016/J.VETMIC.2023.109812.
- [26] 许玉静,熊国江,王武明.Toll 样受体 2、线粒体分裂蛋白 1 在肺癌组织中表达及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2026, 54(1): 90-93. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.01.21.
- [27] Hamad Khdir K, Alipour S, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, et al. Investigating the relationship between the levels of IL18, RANKL gene expression, microRNA-146a and inflammatory factors with the severity of COVID-19[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2023, 22(1): 82-90. DOI: 10.18502/ijaai.v22i1.12009.
- [28] 文秀华,杨红军.补肺汤对 HMGB1 诱导的特发性肺纤维化相关细胞 TLR2/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(10): 1228-1234. DOI: 10.7661/j.cjim.20210602.052.
- [29] 韩兆鹏,薛征,杨艳,等.蚓激酶对哮喘小鼠气道炎症和 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(7): 1590-1594. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2023.07.13.
- [30] 丁静,周进,张艳红,等.补肺保元膏联合无烟灸治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚证患者的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(1): 95-101. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.008.
- [31] 王惠欣,张娟娟,王双乐.清金化痰汤对肺癌合并肺部感染患者机体免疫、氧合指数、呼吸力学及血清细胞角蛋白 19 片段、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α 的影响[J]. *河北中医*, 2025, 47(6): 955-959. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.06.017.
- [32] 张惠杰,杨丹丹,陈丽颖,等.动态监测淋巴细胞亚群联合白细胞介素-6 变化对肺癌放疗患者肺部感染的预测效能[J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(19): 26-32. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.19.005.
- [33] 杨环玮,周进,王虹,等.补肺益肾内服膏剂联合自血穴位注射治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(7): 110-116. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.189.
- [34] 张宗科,刘婧,张飞,等.老年胃癌术后肺部感染病原学及 TLR2/NF- κ B 信号通路对病情程度的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(4): 557-561. DOI: 10.11816/j.cn.ni.2023-220736.

(收稿日期:2026-03-26)