



## 帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

唐淑慧, 凤美娟, 薛智霞, 鲁桂华

### Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

TANG Shuhui, FENG Meijuan, XUE Zhixia, LU Guihua

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202311029>

#### 您可能感兴趣的其他文章

##### Articles you may be interested in

#### 阿司匹林联合阿托伐他汀协同抑制非小细胞肺癌细胞增殖及其机制研究

Study on the synergistic effects of aspirin and atorvastatin on cell proliferation of non-small cell lung cancer cells

药学实践与服务. 2021, 39(1): 38-43 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003191

#### 新型冠状病毒肺炎医学观察期中医治疗方案的不良反应分析

Adverse drug reactions induced by traditional Chinese medicine treatment for new coronavirus pneumonia during the medical observation period

药学实践与服务. 2020, 38(5): 404-408, 434 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005040

#### 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片对晚期非小细胞肺癌患者吉西他滨联合铂类化疗方案影响的回顾性分析

The effect of clostridium butyricum enterococcus triple viable tablet on GP regimen in advanced NSCLC patients

药学实践与服务. 2019, 37(3): 268-273 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.016

#### 替吉奥单药或联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效与安全性的Meta评价

The efficacy and safety of S-1 monotherapy or combined with platinum chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC: a meta-analysis

药学实践与服务. 2019, 37(6): 563-570 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.018

#### 羁押人员应用抗感染药物所致的158例不良反应分析

Analysis on 158 detainees with adverse reactions due to anti-infective drugs

药学实践与服务. 2021, 39(1): 90-93 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004087



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

## 帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

唐淑慧<sup>a</sup>, 凤美娟<sup>a</sup>, 薛智霞<sup>a</sup>, 鲁桂华<sup>b</sup> (海军军医大学第一附属医院: a. 肿瘤科, b. 血液内科, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 探讨帕博利珠单抗治疗免疫相关不良反应与中医体质之间的相关性。**方法** 选取初次确诊为非小细胞肺癌的患者共 110 例, 在首次接受帕博利珠单抗免疫治疗时采用一般资料调查表、中医体质分类与判定量表及《免疫相关不良反应随访记录册》和患者记录的《自我感受日记》, 对患者的中医证候和不良反应进行调查和分析。**结果** 非小细胞肺癌患者中 4 种中医体质较多: 平和质 48 例(43.64%), 偏颇体质中, 阳虚质 30 例(27.27%)、气虚质 20 例(18.18%)、阴虚质 12 例(10.91%)。气虚质和阳虚质更容易发生疲乏, 阳虚质更易发生皮疹; 气虚质和阴虚质更易发生瘙痒; 阳虚质更易发生腹泻; 平和质的非小细胞肺癌患者不易发生免疫相关不良反应。**结论** 中医体质与 irAEs 相关, 可从中医体质方面预测免疫相关不良反应的发生, 早期干预不良反应。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 中医体质; 免疫治疗; 免疫相关不良反应

**[文章编号]** 2097-2024(2024)05-0217-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202311029

## Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

TANG Shuhui<sup>a</sup>, FENG Meijuan<sup>a</sup>, XUE Zhixia<sup>a</sup>, LU Guihua<sup>b</sup> (a. Department of Oncology, b. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between the immune related adverse (irAEs) reactions in patients treated with pembrolizumab and traditional Chinese Medicine (TCM) constitution. **Methods** A total of 110 patients diagnosed with non-small cell lung cancer for the first time were selected. When receiving pembrolizumab immunotherapy for the first time, a general information questionnaire, a TCM constitution classification and judgment scale, an immune related adverse reaction follow-up record book, and a patient's self-perception diary were used to investigate and analyze the TCM syndrome and adverse reactions of the patients. **Results** Among non-small cell lung cancer patients, there were more than four TCM constitutions, with 48 cases (43.64%) having a calm constitution, 20 cases (18.18%) having a biased constitution, 30 cases (27.27%) having a yang deficiency constitution, and 12 cases (10.91%) having a yin deficiency constitution. Qi deficiency and Yang deficiency were more prone to fatigue, while Yang deficiency was more prone to rash; Qi deficiency and Yin deficiency were more prone to itching; Yang deficiency was more prone to diarrhea; Non-small cell lung cancer patients with mild constitution were less prone to immune related adverse reactions. **Conclusion** TCM constitution is related to irAEs, which could predict the occurrence of immune related adverse reactions from the perspective of TCM constitution and intervene in adverse reactions early.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; constitution of Traditional Chinese Medicine; immunotherapy; immune related adverse reactions

近些年来, 肺癌发病率高, 且病死率快速增长, 严重威胁人类健康和生命安全。根据中国癌症中心统计数据显示, 2016 年, 我国肺癌新发病例 82.8 万人, 死亡病例 65.7 万人<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌 (NSCLC) 是主要的肺癌类型, 占肺癌总发病率的

85% 以上, 病理分型中腺癌和鳞状细胞癌最常见<sup>[2]</sup>。由于持久的临床反应和生存益处, 目前, 针对 PD-1/PD-L1 抗体的免疫治疗是 NSCLC 患者一线或后续治疗的优先选择<sup>[3]</sup>。但免疫治疗根据其作用机制, 其产生的免疫相关不良反应也不可避免。免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events, irAE)<sup>[4]</sup> 中, 任何级别、1~2 级、3~5 级的发生率分别为 43.3%、40%、3%。其中, 需要药物干预的严重的 irAEs 的比例在 0.5%~13%<sup>[5]</sup>。在 NSCLC 免疫治疗患者中, 发生 irAE 的个体差异较大, 这可能与患者的中医体质具有一定的相关性, 但鲜有这

**[基金项目]** 海军军医大学护理“筑原”人才项目(2022KYZ08); 上海护理学会专项课题(2023JL-B08)

**[作者简介]** 唐淑慧, 硕士, 主管护师, 研究方向: 肿瘤症状护理、护理管理, Tel: 13621698837, Email: tangshuhui002@126.com

**[通信作者]** 鲁桂华, 本科, 研究方向: 血液肿瘤护理、护理管理, Email: llovelugh@163.com

方面的研究。本研究通过横断面方法,旨在探索使用帕博利珠单抗的 NSCLC 患者中医体质与 irAEs 的相关性,以期为后期精准预测免疫相关不良反应的发生提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究共选取了 138 例患者,为 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)住院治疗的 NSCLC 患者。

纳入标准:①明确诊断,其病理学及影像学诊断为 NSCLC;②治疗中仅使用帕博利珠单抗 200 mg 静脉滴注,静滴前后无其他辅助治疗;③治疗前血检验(血常规、肝肾功能、内分泌相关指标)及心电图均正常,无重要器官的严重器质性疾病;④听力、理解能力、沟通能力均正常;⑤研究对象自愿参加,并签署知情同意书。

排除标准:①认知功能障碍疾病无法配合者;②精神障碍性疾病无法配合者;③患有其他原发性恶性肿瘤;④伴随严重心、脑等器质性疾病;⑤未使用帕博利珠单抗,或治疗期间还接受其他治疗方法者。

### 1.2 调查工具及方法

采用横断面调查方法。①一般资料调查表:采用的自行设计的问卷,调查内容包括一般身份信息(姓名、性别、年龄、文化程度、吸烟史、饮酒史、过敏史、家族史、婚姻状况等)及疾病相关信息(疾病治疗情况、基因检测情况、组织类型、疾病分期等)。②采用中医体质分类与判定量表<sup>[6]</sup>判定研究对象的中医体质。该量表由王琦等<sup>[7]</sup>编制。判断患者属于 9 种中医体质类型中的具体亚型。③《免疫相关不良反应随访记录册》:该调查表为自行设计,根据美国国立癌症研究院常见不良反应事件评价标准 4.03 版制定<sup>[8]</sup>,重点判断主要免疫相关不良反应皮疹、瘙痒、疲乏、腹泻的发生及分级情况,观察时间为治疗后 1~21 d。④自我感受日记:患者通过每天写日记的形式记录自我感受,时间为治疗后 1~21 d,具体记录不良反应的动态变化过程<sup>[9]</sup>。研究者结合随访记录册及患者记录的日记,综合分析不良反应的发生情况。

### 1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS22.0 进行统计分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料以频数、百分比表示;采用 Spearman 秩相关分析免疫相关不良反应与中医体质的相关性;采用 K-W 检验分析 irAEs 在中医体质中的差异,若差异有统计学意义,进行

非参数检验的两两比较,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 110 例 NSCLC 患者的中医体质分布及免疫相关不良反应的发生情况

本研究纳入符合标准的患者 138 例,随访中,放疗 2 例,靶向治疗 3 例,中药治疗 5 例,通信失访 5 例,未按时进行常规检查者 10 例,随访期间增加化疗治疗的 3 例,最终纳入 110 例患者,失访率 20.28%。中医体质的分布情况以平和质 48 例(43.64%)为主,偏颇体质中,阳虚质 30 例(27.27%)、气虚质 20 例(18.18%)、阴虚质 12 例(10.91%),见表 1。中医体质判定为唯一性,每位患者仅判断主要的一种中医体质。本研究中,对于患者存在兼有其他体质或其他体质倾向的现象,以中医体质转化得分最高的类型判定为相应的中医体质类型,不考虑兼有其他中医体质类型。第一个治疗周期中,免疫相关不良反应以疲乏和腹泻最常见,疲乏的发生率最高(90.0%),其严重程度最低,均为 1~2 级,皮疹、瘙痒、腹泻偶有较严重情况发生,严重程度 3 级。疲乏发生的高峰期为 4~8 d,持续时间为 5~8 d。皮疹发生的高峰期为 4~14 d,持续时间为 5~10 d。瘙痒症发生的高峰期为 4~11 d,持续时间为 6~9 d。腹泻发生的高峰期 2~7 d,持续时间为 5~7 d。结果显示免疫相关不良反应的发生时间无规律,可能在治疗期间或治疗停止后的任何时间发生。

### 2.2 不同中医体质患者的疲乏情况比较及相关性分析

秩和检验结果显示,在免疫治疗第一个周期中,免疫相关不良反应疲乏的发生情况在各中医体质类型中的分布差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两两比较结果显示,气虚质的中医体质与平和质、阴虚质两种体质比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其余体质的疲乏情况两两比较,结果无统计学差异( $P>0.05$ );疲乏症状在平和质体质中发生率相对较低,在气虚质中发生率最高,见表 2、表 3。

### 2.3 不同中医体质患者的皮疹情况比较及相关性分析

秩和检验结果显示,免疫治疗第一个周期内,免疫相关不良反应症状皮疹的发生情况在各中医体质类型中的分布差异有统计学意义( $P<0.05$ ),不同中医体质的皮疹情况两两比较结果显示,阳虚质与平和质、气虚质、阴虚质体质比较,差异有统计

表1 NSCLC 免疫治疗患者一般资料情况

项目	例数	百分比(%)	项目	例数	百分比(%)	项目	例数	百分比(%)
性别			家庭年收入(万元)			饮酒史		
男	86	78.18	<6	17	15.45	无	24	21.82
女	24	21.82	6~10	13	11.82	有	86	78.18
年龄			10~20	22	20.00	家族肿瘤史		
≤60	68	61.82	>20	58	52.73	无	98	89.09
>60	42	38.18	吸烟史			有	12	10.91
文化程度			无	17	15.45	肿瘤组织类型		
小学	23	20.91	有	93	84.55	腺癌	16	14.55
初中	24	21.82	吸烟指数*			鳞癌	80	72.73
高中	41	37.27	≤400	10	9.09	其他	14	12.73
大专及以上	22	20.00	400~1 000	76	69.09	基因检测结果		
职业			>1 000	24	21.82	PD-L1≥50%	14	12.73
自由职业	4	3.64	过敏史			1%≤PD-L1≤49%	84	76.36
农民	22	20.00	无	98	89.09	PD-L1<1%或未知	12	10.91
工人	26	23.64	有	12	10.91	手术治疗史		
事业单位	12	10.91	肿瘤分期TNM			有	12	10.91
退休	46	41.82	I期	29	26.36	无	98	89.09
婚姻状况			II期	71	64.55	化疗史		
已婚	102	92.73	III期	10	9.09	有	72	65.45
其他	8	7.27	IV期	0	0.00	无	28	25.45

注: \*吸烟指数计算公式: 每天吸烟的支数×吸烟年数。

表2 NSCLC 患者疲乏与中医体质的相关性分析

不良反应类型	中医体质类型	统计量	矫正后P值
疲乏	平和质-阴虚质	-4.490	1.000
	平和质-阳虚质	-16.598	0.119
	平和质-气虚质	-30.490	<0.001
	阴虚质-阳虚质	12.108	1.000
	阴虚质-气虚质	26.000	0.027
	阳虚质-气虚质	-13.892	0.433
	皮疹	平和质-阴虚质	-4.792
平和质-气虚质		-5.325	1.000
平和质-阳虚质		-36.575	<0.001
阴虚质-气虚质		0.533	1.000
阴虚质-阳虚质		31.783	0.005
阳虚质-气虚质		31.250	<0.001
瘙痒		平和质-气虚质	-0.650
	平和质-阳虚质	-18.117	0.009
	平和质-阴虚质	-49.917	<0.001
	气虚质-阳虚质	17.467	0.028
	气虚质-阴虚质	-49.267	<0.001
	阳虚质-阴虚质	-31.800	<0.001

(续表 2)

不良反应类型	中医体质类型	统计量	矫正后P值
腹泻	平和质-气虚质	-7.762	1.000
	平和质-阴虚质	-17.062	0.423
	平和质-阳虚质	-35.296	<0.001
	气虚质-阴虚质	-9.300	1.000
	气虚质-阳虚质	27.533	0.007
	阴虚质-阳虚质	18.233	0.526

表 3 疲乏在不同中医体质类型间的

Kruskai-Wallis H 秩和检验

类别	例数	疲乏发生情况及分级			H	P值
		疲乏例数(%)	1级	2级		
平和质	48	40(83.33)	37	3	25.50	<0.001
阳虚质	20	19(95.00)	13	6		
气虚质	30	29(96.67)	12	17		
阴虚质	12	11(91.67)	10	1		

表 5 瘙痒在不同中医体质类型间的

Kruskai-Wallis H 秩和检验

类别	例数	瘙痒发生情况及分级			H	P值
		瘙痒例数(%)	1级	2级		
平和质	48	1(2.08)	1	0	60.55	<0.001
阳虚质	20	7(35.00)	5	2		
气虚质	30	18(60.00)	1	17		
阴虚质	12	8(66.67)	7	1		

学意义( $P<0.05$ )。其余体质的皮疹情况结果两两比较无统计学差异( $P>0.05$ ); 中医体质中平和质多不发生皮疹不适, 阳虚质更易发生皮疹症状, 详见表 2、表 4。

表 4 皮疹在不同中医体质类型间的

Kruskai-Wallis H 秩和检验

类别	例数	皮疹发生情况及分级				H	P值
		皮疹例数(%)	1级	2级	3级		
平和质	48	8(16.67)	6	2	0	28.77	<0.001
阳虚质	20	16(80.00)	9	6	1		
气虚质	30	8(26.66)	6	2	0		
阴虚质	12	2(16.67)	1	1	0		

两比较结果显示, 阳虚质与平和质以及气虚质比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 其余均无统计学意义; 阴虚质中医体质多不发生腹泻, 阳虚质更容易发生腹泻不适, 详见表 2、表 6。

表 6 腹泻在不同中医体质类型间的

Kruskai-Wallis H 秩和检验

类别	例数	腹泻发生情况及分级				H	P值
		腹泻例数(%)	1级	2级	3级		
平和质	48	18(37.5)	16	2	0	21.44	<0.001
阳虚质	20	18(90.00)	10	6	2		
气虚质	30	14(46.67)	9	5	0		
阴虚质	12	8(66.67)	6	2	0		

#### 2.4 不同中医体质患者的瘙痒情况比较及相关性分析

秩和检验结果显示, 在免疫治疗第一个周期中, 免疫相关不良反应瘙痒的发生情况在各中医体质类型中的分布存在差异, 结果有统计学意义( $P<0.05$ ), 两两比较结果显示, 除平和质和气虚质两种中医体质比较外, 其他均有统计学意义( $P<0.05$ )。平和质多不发生瘙痒, 气虚质和阴虚质更易发生瘙痒, 详见表 2、表 5。

#### 2.5 不同中医体质患者的腹泻情况比较及相关性分析

秩和检验结果显示, 在免疫治疗第一个周期中, 免疫相关不良反应腹泻在不同中医体质类型中的分布存在差异, 结果有统计学意义( $P<0.05$ ), 两

### 3 讨论

免疫相关不良反应涉及多系统、多器官, 本研究聚焦最常见的免疫相关不良反应(疲乏、皮疹、瘙痒及腹泻)与中医体质的相关性研究。

#### 3.1 疲乏以气虚质和阳虚质常见

本研究结果显示, 疲乏在平和质患者中发生比例相对不高, 在气虚质患者中多发生, 其严重程度较轻。气虚质易发生疲乏, 与高小月等<sup>[4]</sup>的研究结果一致。但有研究显示, 疲乏在平和质、气虚质患者更常见, 与本研究结果不一致, 可能与疾病种类、治疗方法等存在差异有关。中医认为, 气虚质本身主要表现为疲乏、精神不振, 与免疫相关不良反应疲乏症状一致<sup>[10]</sup>。阳虚质, 津液气血运行、

温化皆不畅,脏腑功能减弱,气血生化不足,一则肌肤失养,二则血虚生风;且阳气虚则卫气必受影响<sup>[1]</sup>。血虚后容易出现疲乏症状。免疫治疗后,激活免疫机制,机体消耗增大,所以气虚质和阳虚质患者更容易出现疲乏。因此,气虚质和阳虚质的 NSCLC 患者可通过中医调节改善体虚、气虚,同时采取一系列干预措施,给予针对性的认知干预、运动干预、睡眠干预及饮食干预,从而降低免疫治疗后的疲乏。

### 3.2 皮疹以阳虚质常见

平和质多不发生皮疹,阳虚质更易发生皮疹,多为1级严重程度。阳虚质人群较虚弱,容易感受风、寒,且易受湿邪,邪气内郁于营,气血运行不畅,滞于肌表<sup>[2]</sup>。这种体质的患者下有寒而虚阳上浮,且气血不通,运行不畅,在体能、代谢上与其他体质比较处于偏低状态,可能会影响皮肤水分的丢失,水分经表皮失水率较高<sup>[3]</sup>,因此更易发生皮疹。因此,阳虚质的患者要早期做好宣教,加强认知干预,嘱其密切关注皮肤变化,早发现早干预。比如做好皮肤清洁,保持皮肤干燥;禁止使用刺激性强的洗护用品及热水;保持皮肤的完整性;选择棉质的衣服和用品;避免进食刺激性的食物;选择合适的运动方式进行适当运动;生活规律,保持心情舒畅;遵医嘱用药等<sup>[4]</sup>。

### 3.3 瘙痒以气虚质、阴虚质常见

平和质多不发生瘙痒,气虚质和阴虚质更易发生瘙痒,多为2级严重程度。气虚质患者脾肾阳虚症状较多,元气不足,肌肉松软不实,不耐受风、寒、暑、湿邪。如《外经微言》中云:“阳气出于卫气,阴气出于营气。卫气不足,则卫外不行,邪气易侵,尤以风邪为主,风入腠理,则见瘙痒”<sup>[11]</sup>。而阴虚质患者体内津液及精血缺少,皮肤易感性增加,瘙痒更易发生。因此,气虚质和阴虚质患者更需做好干预措施,可早期适当使用清热止痒的天然或中草药制剂,以降低瘙痒对舒适度的影响,同时做好患者指导,密切观察,及早干预。

### 3.4 腹泻以阳虚质常见

阴虚质多不发生腹泻,阳虚质更易发生腹泻,多为1级严重程度,偶见3级严重程度。阳虚质体内寒冷,不能保障体内肠胃的温暖,也不能御外部风寒<sup>[15]</sup>,且免疫治疗药物系凉性,则极易发生腹泻。因此,阳虚质患者在用药后要注意腹部保暖,减少食用寒性食物<sup>[16]</sup>,密切观察粪便性、质、量,必要时早期干预,及时补充食物及电解质,避免出现脱水和电解质紊乱<sup>[14]</sup>。

## 4 小结

疲乏、皮疹、瘙痒、腹泻的发生与中医体质有关,气虚质和阳虚质更易发生疲乏;阳虚质更易发生皮疹;气虚质和阴虚质更易发生瘙痒;阳虚质更易发生腹泻。平和质的 NSCLC 患者不易发生免疫相关不良反。笔者此次未进行多中心研究,后期将扩大范围进行深入研究,持续追踪不同严重程度的免疫相关不良反应的发生,纳入更多免疫治疗药物,并对照研究与化疗所致不良反应的比较,为肺癌治疗所致不良反应的预测提供参考依据,及早干预不良反应的发生,提高肺癌患者生存质量。

## 【参考文献】

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] WILLIAMS T J, BENAVIDES D R, PATRICE K A, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 928-933.
- [3] HUANG M Y, JIANG X M, WANG B L, et al. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107694.
- [4] 高小月, 侯黎莉, 顾芬, 等. 非小细胞肺癌患者中医体质与化疗所致血小板减少症的相关性[J]. *中医杂志*, 2018, 59(18): 1583-1587.
- [5] 徐晓婉, 唐淑慧, 张锚, 等. 非小细胞肺癌病人常见免疫治疗不良反应的影响因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(8): 1096-1101.
- [6] 王琦. 中医体质学: 2008[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [7] 王琦, 朱燕波, 薛禾生, 等. 中医体质量表的初步编制[J]. *中国临床康复*, 2006(3): 12-14.
- [8] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03[S/OL]. (2010-06-14). [2018-01-10]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).
- [9] 高小月. 非小细胞肺癌患者化疗不良反应与中医体质的相关性研究[D]. 上海: 同济大学, 2018.
- [10] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [11] 李佳凝, 高云逸, 尹秀平, 等. 从阳虚论治老年皮肤瘙痒症[J]. *北京中医药*, 2019, 38(3): 256-258.
- [12] SUZMAN D L, PELOSOF L, ROSENBERG A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976-987.
- [13] SZNOL M, POSTOW M A, DAVIES M J, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint block-

ade and expert insights on their management[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58: 70-76.

- [14] 唐淑慧, 李丽, 侯黎莉. PD-1 抑制剂免疫相关不良反应的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 720-725.
- [15] CHIEN P L, LIU C F, HUANG H T, et al. Application of artificial intelligence in the establishment of an association model between metabolic syndrome, TCM constitution, and the gui-

dance of medicated diet care[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5530717.

- [16] 罗辉, 李玲孺, 王琦. 气虚质与疾病的相关性: 基于 332 项临床研究的文献计量分析 [J]. *天津中医药*, 2019, 36(7): 625-630.

[收稿日期] 2023-11-14 [修回日期] 2024-03-01

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 202 页)

究所使用的人 METRNL ELISA 试剂盒特异性比较好, 可以清晰区别人和鼠来源的 METRNL 蛋白。

在小鼠培育过程当中, 尚未发现 *R26-L-METRNL*<sup>+/-</sup> 小鼠和同窝对照 WT 小鼠在体重、形态等方面有何差异。根据图 2 中 *R26-L-METRNL*<sup>+/-</sup> 小鼠的培育方式, 采用 *R26-L-METRNL*<sup>+/-</sup> 小鼠与 C57BL/6J 小鼠杂交进行扩大繁殖和保种, 基于孟德尔遗传定律, 后代鼠中 *R26-L-METRNL*<sup>+/-</sup> 小鼠理论得率为 50%, 但实际中, 我们发现该小鼠的得率仅为 15% 左右, 远低于理论值。这一现象非常有趣, 因为此前本实验室构建过多种基因工程动物模型, 均没有发现类似偏离孟德尔遗传定律的现象, 而这一现象是否与 METRNL 蛋白的全身性过表达有关, 值得我们进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] LI Z Y, ZHENG S L, WANG P, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(4): 344-354.
- [2] LI Z Y, SONG J, ZHENG S L, et al. Adipocyte metrn1 antagonizes insulin resistance through PPAR $\gamma$  signaling[J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4011-4022.
- [3] LI Z Y, FAN M B, ZHANG S L, et al. Intestinal Metrn1 released into the gut lumen acts as a local regulator for gut antimicrobial peptides[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1458-1466.
- [4] ZHANG S L, LI Z Y, WANG D S, et al. Aggravated ulcerative colitis caused by intestinal Metrn1 deficiency is associated with reduced autophagy in epithelial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6): 763-770.
- [5] XU T Y, QING S L, ZHAO J X, et al. Metrn1 deficiency retards

skin wound healing in mice by inhibiting AKT/eNOS signaling and angiogenesis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1790-1800.

- [6] HONG C, WANG Z, ZHENG S L, et al. Metrn1 regulates cognitive dysfunction and hippocampal BDNF levels in D-galactose-induced aging mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 741-751.
- [7] ZHENG S L, LI Z Y, SONG J, et al. Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and maintains endothelial function against atherosclerosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1568-1587.
- [8] AMANO Y, NONAKA Y, TAKEDA R, et al. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(16): e14540.
- [9] RAO R R, LONG J Z, WHITE J P, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [10] USHACH I, ARREVILLAGA-BONI G, HELLER G N, et al. Meteorin-like/meteorin- $\beta$  is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3669-3676.
- [11] JUNG T W, LEE S H, KIM H C, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-11.
- [12] REBOLL M R, KLEDE S, TAFT M H, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase[J]. *Science*, 2022, 376(6599): 1343-1347.
- [13] LU Q B, DING Y, LIU Y, et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2023, 51: 161-179.

[收稿日期] 2023-11-08 [修回日期] 2024-02-17

[本文编辑] 陈盛新