

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003431

原发性肺癌患者结核分枝杆菌感染调查及 Notch 信号通路表达分析

勾 蓉¹,陈 琪²,张海燕¹,梁 玲¹,罗含蔓¹,梁静秋¹

(1.重庆大学附属肿瘤医院体检中心,重庆 400030;2.重庆大学附属肿瘤医院麻醉科,重庆 400030)

【摘要】目的:探究原发性肺癌患者结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染调查及 Notch 信号通路表达情况。**方法:**选取 2022 年 1 月至 2022 年 6 月在重庆大学附属肿瘤医院接受根治术治疗的 96 例原发性肺癌患者为研究对象,采用原位分子杂交技术和抗酸染色法对肺组织的 MTB 及其 L 型进行检测,药敏试验分析其耐药性,测序鉴定靶基因位点突变情况,蛋白印迹法检测肺组织 Notch1、Notch2 和 Notch3 蛋白表达。**结果:**96 例原发性肺癌组织标本 MTB-L 型阳性率为 38.54%(37/96),阳性患者痰标本共分离出 MTB-L 菌株 68 株;分离 MTB-L 型菌株对一线抗结核药物耐药率为 60.29%(41/68),其中对异烟肼、链霉素、利福平及乙胺丁醇联合使用耐药率最高(22.06%);分离 MTB-L 型菌株对二线抗结核药物耐药率为 36.76%(25/68),其中对氧氟沙星单一用药耐药率最高(14.70%);MTB-L 型菌株药物靶基因突变率前 3 位分别为异烟肼靶基因 *katG* S315T(45.58%)、链霉素靶基因 *rpsL* K43R(42.65%)、利福平靶基因 *rpoB* S450L(20.59%);MTB-L 型感染阳性患者肺组织中 Notch1、Notch2、Notch3 蛋白相对表达量高于 MTB-L 型阴性者($P < 0.05$)。**结论:**原发性肺癌患者 MTB 感染类型主要为 L 型,其耐药形势严峻,合并 MTB-L 型感染患者存在 Notch 信号通路的异常激活。

【关键词】原发性肺癌;结核分枝杆菌;耐药性;基因突变;Notch 信号通路

【中图分类号】R181

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-08-28

An investigation of *Mycobacterium tuberculosis* infection and expression of the Notch signaling pathway in patients with primary lung cancer

Gou Rong¹, Chen Qi², Zhang Haiyan¹, Liang Ling¹, Luo Hanyi¹, Liang Jingqiu¹

(1. Physical Examination Center, Chongqing University Cancer Hospital; 2. Department of Anesthesiology, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】**Objective:** To explore *Mycobacterium tuberculosis*(MTB) infection and the expression of the Notch signaling pathway in patients with primary lung cancer. **Methods:** A total of 96 patients with primary lung cancer who underwent radical surgery at Chongqing University Cancer Hospital between January 2022 and June 2022 were enrolled as research subjects. MTB and its L-forms in the lung tissue were detected using *in situ* molecular hybridization and acid-fast staining. Drug resistance was analyzed using a drug susceptibility test. Mutations at the sites of target genes were identified using sequencing. The expressions of Notch1, Notch2 and Notch3 proteins in the lung tissue were determined using Western blot. **Results:** Of the 96 patients with primary lung cancer, the positive rate of MTB-L forms was 38.54%(37/96), with 68 MTB-L strains isolated from the sputum samples of the positive patients. The resistance rate of the isolated MTB-L strains to first-line anti-tuberculosis drugs was 60.29%(41/68), with the highest drug resistance rate of 22.06% for the combination of isoniazid, streptomycin, rifampicin, and ethambutol. The resistance rate of the isolated MTB-L strains to second-line anti-tuberculosis drugs was 36.76%(25/68), with the highest drug resistance rate of 14.70% for ofloxacin alone. The target genes with the top three mutation rates at the drug sites of the MTB-L strains were isoniazid *katG* S315T (45.58%), streptomycin *rpsL* K43R(42.65%), and rifampicin *rpoB* S450L(20.59%). The relative expression levels of Notch1, Notch2, and Notch3 proteins in the lung tissue of patients with positive MTB-L infections were higher

作者介绍:勾 蓉,Email:gr798784504@163.com,

研究方向:肿瘤筛查与慢性病防治。

通信作者:梁静秋,Email:zabgs@cqu.edu.cn。

基金项目:重庆市教委科学技术资助项目(编号:KJQN202300117),

重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展资助项目(编号:2023116)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240206.1104.026>

(2024-02-09)

than those in the lung tissue of patients with negative MTB-L infections ($P<0.05$)。Conclusion: MTB infection in patients with primary lung cancer is mainly caused by MTB L-forms, and drug resistance is severe. Abnormal activation of the Notch signaling pathway is observed in patients with MTB-L infection。

[Key words] primary lung cancer; mycobacterium tuberculosis; drug resistance; gene mutation; Notch signaling pathway

原发性肺癌是指原发于支气管和肺组织的恶性肿瘤,一般以单发为主,其发病率在多个国家呈明显增高趋势,严重威胁人类健康和生命^[1]。对于肺癌的发病原因至今仍不十分清楚,但多认为与吸烟、环境污染、职业危害、遗传等有一定关系^[2]。近年来研究显示,肺癌的发病与结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB) L型感染密切相关^[3]。MTB-L型是MTB细胞壁缺陷型,可长期潜伏于宿主体内,是导致结核病复发或迁延不愈的重要原因^[4]。据报道,MTB-L型感染后,可将自身DNA整合入宿主染色体上,可能激活原癌基因和(或)抑制抑癌基因表达,从而引起癌变^[5]。因此,调查原发性肺癌患者MTB感染情况,对临床诊治意义重大。Notch信号通路是进化上十分保守的信号转导途径,其在细胞增殖、分化、凋亡等多个生理过程中发挥重要的调控作用^[6]。Shi QH等^[7]研究显示,Notch信号通路在MTB感染、免疫逃避中有重要作用。同时,Notch信号通路的异常活化还与肺癌的发生发展密切相关^[8]。但原发性肺癌、MTB感染与Notch信号通路之间的关系还不清楚,本研究将探究原发性肺癌患者MTB感染情况,并分析其对Notch信号通路表达的影响,为原发性肺癌的病因学提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年6月在重庆大学附属肿瘤医院接受根治术治疗的96例原发性肺癌患者为研究对象,纳入标准:患者符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[9]中的诊断标准,并经病理学检查确诊;接受根治术治疗;年龄40~70岁。排除标准:术前接受抗癌治疗;继发性肺癌;合并其他恶性肿瘤;合并其他重要器官功能障碍、免疫系统、血液系统疾病;长期服用抗菌药物治疗。本研究符合赫尔辛基宣言,入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 原位分子杂交技术检测 从MTB H37RV标准株的

MPB64基因片段选取My2500224和My310283片段,上述MTB-L型探针合成和生物素标记由苏州鸿讯生物科技股份有限公司完成,上游引物序列为CGGTATCGGTGCCTTCAACT CCTCGC,下游引物序列为GGCAGGCTGATGTTGATGTTGT AGGC。取患者手术中保留的肺组织标本,常规脱蜡后,参照原位分子杂交检测试剂盒(美国Invitrogen)说明书操作,检测肺组织中MTB-L型感染情况。

1.2.2 抗酸染色法检测 肺组织标本常规脱蜡,添加0.5%高碘酸溶液氧化5~8 min,再用0.8% Triton X-100溶液处理10 min,接着添加苯酚碱性品红溶液,室温下染色30 min,然后添加20%硫酸水溶液分化30 s,Mayer苏木素复染,最后置于60 °C烘箱烘干,二甲苯透明、中性树胶封固,观察MTB原菌型和L型^[10]。

1.2.3 药敏试验 收集上述MTB原菌型和L型检测阳性者术后1 d痰液标本,胶体金法鉴别排除非MTB感染样本,采用平板划线法纯化分离菌株,参照结核分枝杆菌药敏试剂盒说明书操作(珠海银科医学工程股份有限公司),参照文献[11]判读结果。

1.2.4 MTB基因多态性位点检测 选取耐利福平基因(*rpoB*)、耐异烟肼基因(*katG*)、耐链霉素基因(*rpsL*)和耐乙胺丁醇基因(*embB*)作为观察位点,提取分离菌株DNA,根据上述基因引物进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),*rpoB*上游引物序列CGAGGACTTGACGGCAGACGCT,下游引物序列AACCACGCCGTCGACCACCT;*katG*上游引物序列ACGTAGA TCAGCCCCATCTG,下游引物序列GAGCCGATGAGGTCTA TTG;*rpsL*上游引物序列GATGACGGCCTCGGGTGT,下游引物序列GTTCACCAACTGGGTGAC;*embB*上游引物序列AATCAGGCTCCAGACGC,下游引物序列ACCGAGCAGCATA GGAG。再取扩增目的基因片段送检测序,测序过程由北京瑞德百奥生物信息科技有限公司完成。

1.2.5 Notch信号通路表达检测 取肺组织添加蛋白裂解试剂(武汉博士德生物工程有限公司)提取蛋白,测定蛋白浓度后,经10%聚丙烯酰胺凝胶电泳和电转转膜,置于5%脱脂牛奶室温下封闭2 h,分别添加合适稀释比的抗Notch1、Notch2、Notch3及β-肌动蛋白(β-actin)抗体(美国Abcam),4 °C下孵育过夜,次日洗膜后再添加稀释比为1:8 000的蛋白二抗,室温下孵育50 min,洗膜后暗室中发光显影。扫描

蛋白条带后,利用 Image J 软件测量条带灰度值,以 β -actin 为内参,计算目的蛋白相对表达量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率 (%) 表示,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 MTB 原菌型和 L 型检出情况

通过原位分子杂交技术和抗酸染色法检测,96 例原发性肺癌组织标本仅检出 MTB-L 阳性 37 例,阳性率为 38.54%,阳性患者痰标本分离出 MTB-L 菌株 68 株。

2.2 MTB-L 型菌株耐药性

68 株 MTB-L 型菌株对一线抗结核药物耐药 41 株,耐药率为 60.29%,其中对异烟肼、链霉素、利福平及乙胺丁醇联合使用耐药率最高,为 22.06%。68 株 MTB-L 型菌株对二线抗结核药物耐药 25 株,耐药率为 36.76%,其中对氧氟沙星单一用药耐药率最高,为 14.70%。具体耐药情况见表 1、2。

表 1 MTB-L 型菌株对一线抗结核药物的耐药性 (n, %)

| 耐药类型 | 一线抗结核药物 | 耐药率 |
|-------------------|------------------|-----------|
| 单一药物耐药 (n=8) | 异烟肼 | 3(4.41) |
| | 链霉素 | 2(2.94) |
| | 利福平 | 2(2.94) |
| | 乙胺丁醇 | 1(1.47) |
| 2 种药物耐药 (n=5) | 异烟肼+链霉素 | 2(2.94) |
| | 利福平+链霉素 | 1(1.47) |
| | 异烟肼+利福平 | 2(2.94) |
| 3 种药物耐药 (n=13) | 异烟肼+链霉素+利福平 | 6(8.82) |
| | 异烟肼+链霉素+乙胺丁醇 | 4(5.88) |
| | 异烟肼+利福平+乙胺丁醇 | 3(4.41) |
| 4 种药物耐药 (n=15) | 异烟肼+链霉素+利福平+乙胺丁醇 | 15(22.06) |

表 2 MTB-L 型菌株对二线抗结核药物的耐药性 (n, %)

| 耐药类型 | 二线抗结核药物 | 耐药率 |
|---------------|----------------|-----------|
| 单一药物耐药 (n=14) | 氧氟沙星 | 10(14.70) |
| | 卷曲霉素 | 2(2.94) |
| | 阿米卡星 | 2(2.94) |
| 2 种药物耐药 (n=6) | 氧氟沙星+卷曲霉素 | 3(4.41) |
| | 氧氟沙星+阿米卡星 | 2(2.94) |
| | 卷曲霉素+阿米卡星 | 1(1.47) |
| 3 种药物耐药 (n=5) | 氧氟沙星+卷曲霉素+阿米卡星 | 5(7.35) |

2.3 MTB-L 型菌株药物靶基因突变情况

MTB-L 型菌株药物靶基因突变率前 3 位分别为异烟肼靶基因 *katG* S315T (45.58%)、链霉素靶基因 *rpsL* K43R

(42.65%)、利福平靶基因 *rpoB* S450L (20.59%)。具体突变情况见表 3。

表 3 MTB-L 型菌株药物靶基因突变情况 (n, %)

| 基因 | 突变类型 | 突变率 |
|-------------|-------|-----------|
| <i>rpoB</i> | S450L | 14(20.59) |
| | H445Y | 5(7.35) |
| | L430P | 4(5.88) |
| | H445D | 2(2.94) |
| <i>katG</i> | S315T | 43(45.58) |
| <i>rpsL</i> | K43R | 29(42.65) |
| | K88R | 10(14.70) |
| <i>embB</i> | M306V | 11(16.18) |
| | M306I | 9(13.24) |
| | Q497R | 3(4.41) |
| | G406A | 1(1.47) |

2.4 MTB-L 感染对 Notch 信号通路表达的影响

MTB-L 感染阳性患者肺组织中 Notch1、Notch2、Notch3 蛋白相对表达量高于 MTB-L 阴性者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 MTB-L 感染对 Notch 信号通路表达的影响

| 指标 | MTB-L 阳性 (n=37) | MTB-L 阴性 (n=59) | t 值 | P 值 |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------|--------|
| Notch1/ β -actin | 0.42 \pm 0.12 | 0.25 \pm 0.08 | 8.333 | <0.001 |
| Notch2/ β -actin | 0.58 \pm 0.14 | 0.29 \pm 0.09 | 12.367 | <0.001 |
| Notch3/ β -actin | 0.71 \pm 0.17 | 0.35 \pm 0.10 | 13.075 | <0.001 |

3 讨 论

MTB 在适宜环境中呈现典型形态,但存在抗生素、免疫血清、溶菌酶等因素干扰下,MTB 细胞壁合成受阻形成细胞壁缺陷的 L 型形态,且由于细胞壁缺陷程度的不同,其形态也具有高度的多形性^[12]。虽然相对于 MTB 原菌型来说,L 型的致病性减弱,但 MTB-L 型可在体内长期存在,导致结核病病情恶化、迁延不愈和复发^[13]。随着对 MTB-L 型研究的深入,有学者发现,MTB-L 型在肺癌患者中有较高的检出率,可能参与肺癌的发生发展:MTB-L 型可进入肺泡上皮细胞核,将自身 DNA 整合入宿主染色体上,诱导恶性肿瘤;MTB-L 型潜伏性感染会引起肺组织产生持续性慢性炎症反应,引起肺组织过度增生,局部静脉淋巴回流受阻,大量致癌物聚集性刺激邻近肺组织,从而诱发癌变^[14-15]。本研究结果显示,原发性肺癌患者组织样本中仅发现 MTB-L 型感

染,阳性率为 38.54%,这与既往研究^[16]结果相符,验证 MTB-L 型感染与原发性肺癌发病的相关性。

细胞壁的缺陷导致 MTB 药物敏感性也发生改变,这是 MTB 形成耐药性的重要机制,但其耐药性程度和范围与细胞壁确实程度及菌种有关^[17]。临床统计发现,MTB-L 型对多种作用于细胞壁的抗菌药物不再敏感^[18]。本研究检测分离 MTB-L 型耐药性,结果显示,分离 MTB-L 型菌株对一线抗结核药物耐药率为 60.29%,对二线抗结核药物耐药率为 36.76%,其中对一线抗结核药物中异烟肼、链霉素、利福平及乙胺丁醇联合使用耐药率最高,二线抗结核药物中对氧氟沙星单一用药耐药率最高,提示多种抗结核药物的联合使用可能会增加 MTB 耐药性,建议临床早期合并根据药物敏感性结果用药,避免单用氧氟沙星和 3 种以上的药物联用。同时本研究分析主要耐药突变类型情况,结果发现此次分离出的 68 株 MTB-L 型菌株药物靶基因突变率前 3 位分别为异烟肼靶基因 *katG* S315T(45.58%)、链霉素靶基因 *rpsL* K43R(42.65%)、利福平靶基因 *rpoB* S450L(20.59%),与高敏等^[19]报道突变频率存在一定差异,分析原因可能与研究样本量、菌株类型、用药习惯及患者群体个体差异有关。但值得注意的是常见药物靶基因突变率与菌株耐药率并不匹配,说明基因突变可能不是耐药产生的唯一机制,MTB-L 型菌株的耐药和基因突变机制仍需要继续追踪分析。

Notch 信号通路由 Notch 受体、配体、细胞内效应分子、调节分子及其他效应物组成,主要通过旁侧抑制多种不成熟细胞的分化^[20-21]。研究显示,Notch 信号通路是调节肺发育所必需的细胞间信号,同时在肺癌及肺癌预后中发挥重要作用^[22-23]。Ng J 等^[24]研究表明,Notch 信号在小细胞肺癌中存在高度异质性,并可控制肿瘤细胞的动态行为能力。同时,还有学者研究发现,Notch 信号通路在结核免疫中有重要的调控作用。还有研究表明,Notch1 信号通路在结核菌脂阿拉伯甘露糖诱导的结核分枝杆菌免疫逃避中有重要作用,基于 Notch1 信号通路的靶向治疗可能为潜伏结核感染或难治性结核病提供新的治疗方向^[25]。本研究结果显示,MTB-L 感染阳性患者肺组织中 Notch1、Notch2、Notch3 蛋白相对表达量高于 MTB-L 阴性者,表明 MTB-L 感染可

能会加剧原发性肺癌患者体内 Notch 信号通路的异常活化。随着对 Notch 信号通路及下游调控机制的深入研究,还需要更多基础和临床研究继续分析 Notch 信号通路与原发性肺癌 MTB 感染的关系。

综上所述,原发性肺癌患者 MTB 感染类型主要为 L 型,MTB-L 型对一线抗结核药物及二线抗结核药物存在较高耐药率,多药联合使用会增加 MTB 耐药性,药物靶基因的突变以异烟肼靶基因 *katG* S315T、链霉素靶基因 *rpsL* K43R、利福平靶基因 *rpoB* S450L 多见,且合并 MTB-L 型感染患者存在 Notch 信号通路的异常激活。后续将对本地区用药情况进行深入调查,继续探究 MTB 耐药和基因突变的发生机制,及对原发性肺癌的影响。

参 考 文 献

- [1] Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3):335-344.
- [2] Laurent PA, Martin E, Thariat J, et al. Radiotherapy for primary tumor in lung cancer with synchronous metastases: overview from the past and proposal for the future[J]. Cancer Radiother, 2020, 24(6/7): 554-558.
- [3] Preda M, Tănase BC, Zob DL, et al. The bidirectional relationship between pulmonary tuberculosis and lung cancer[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(2):1282.
- [4] 许毓贞,杨清銮,刘袁媛,等.综合性医院结核分枝杆菌血培养阳性患者的临床特征分析[J].中华传染病杂志,2019,37(3):144-148.
Xu YZ, Yang QL, Liu YY, et al. Clinical characteristics of patients with positive blood culture for *Mycobacterium* tuberculosis in a general hospital[J]. Chin J Infect Dis, 2019, 37(3):144-148.
- [5] 赵仕佳,李峰,肖成林,等. nm23 蛋白在前列腺癌患者中的表达与结核菌 L 型感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2019, 29(9):1392-1395.
Zhao SJ, Li F, Xiao CL, et al. Expression of nm23 protein in prostate cancer patients and its correlation *Mycobacterium* tuberculosis L-form infection[J]. Chin J Nosocomiology , 2019, 29(9):1392-1395.
- [6] Guo MZ, Niu Y, Xie M, et al. Notch signaling, hypoxia, and cancer [J]. Front Oncol, 2023, 13:1078768.
- [7] Shi QH, Wang JY, Yang Z, et al. CircAGFG1modulates autophagy and apoptosis of macrophages infected by *Mycobacterium* tuberculosis via the Notch signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(10):645.
- [8] Zhang H, Yang YK, Li XC, et al. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer[J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 159:114248.

- [9] 王丽.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)解读[J].世界临床药物,2016,37(7):433-436.
- Wang L. Interpretation of Chinese lung cancer treatment guidelines (2015 edition)[J]. World Clin Drugs, 2016, 37(7):433-436.
- [10] 中华结核和呼吸杂志编辑委员会.结核分枝杆菌L型的检测方法(试行)[J].中华结核和呼吸杂志,2003,26(2):67-69.
- Editorial Board of Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Detection method for L-type *Mycobacterium tuberculosis* (trial)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2003, 26(2):67-69.
- [11] 王伟,刘京铭,李传友.WHO 2014年版《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》解读之五(耐药结核病实验室检测)[J].中国防痨杂志,2015,37(6):655-658.
- Wang W, Liu JM, Li CY. Interpretation of the 2014 edition of the WHO 2014 edition of "Drug-resistant tuberculosis program management guidelines partner manual" interpretation five (laboratory detection of drug-resistant tuberculosis) [J]. Chin J Antituberc, 2015, 37(6): 655-658.
- [12] Crowther RR, Qualls JE. Metabolic regulation of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*: a spotlight on L-arginine and L-tryptophan metabolism[J]. Front Immunol, 2021, 11:628432.
- [13] 王娜,朱广艺,艾克拜尔·热合曼,等.基于PCR检测和基因测序分析的鹿源副结核分枝杆菌鉴定及亚型分型[J].中国人兽共患病学报,2019,35(1):85-90.
- Wang N, Zhu GY, Aikebaier R, et al. Identification and subtyping of deer-derived *Mycobacterium paratuberculosis* based on PCR detection and gene sequencing analysis[J]. Chin J Zoonoses, 2019, 35(1):85-90.
- [14] Abudureheman M, Simayi R, Aimuroula H, et al. Association of *Mycobacterium tuberculosis* L-formmpb64 gene and lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):113-120.
- [15] 宁洪叶,蒋贤高,施伎蝉,等.结核分枝杆菌感染对非小细胞肺癌患者调节性免疫细胞的负向调节作用[J].中华危重症医学杂志(电子版),2019,12(4):240-244.
- Ning HY, Jiang XG, Shi JC, et al. Negative regulation of *Mycobacterium tuberculosis* infection on regulatory immune cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Crit Care Med(Electron Ed), 2019, 12(4):240-244.
- [16] 阮红刚,付潮泓,许腊梅.原发性肺癌患者结核分枝杆菌的耐药性检测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(5):472-476.
- Ruan HG, Fu CH, Xu LM. Detection of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with primary lung cancer[J]. Chin J Infect Chemother, 2018, 18(5):472-476.
- [17] Martelli G, Pessatti TB, Steiner EM, et al. N-Thio-β-lactams targeting L, D-transpeptidase-2, with activity against drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Cell Chem Biol, 2021, 28(9):1321-1332.
- [18] Cervantes J, Yokobori N, Hong BY. Genetic identification and drug-resistance characterization of *Mycobacterium tuberculosis* using a portable sequencing device. A pilot study[J]. Antibiotics, 2020, 9(9):548.
- [19] 高敏,杨婷婷,李桂莲,等.基于全基因组测序的我国耐多药结核分枝杆菌耐药突变特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(5):770-775.
- Gao M, Yang TT, Li GL, et al. Analysis of drug resistance mutation characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in my country based on whole-genome sequencing [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(5):770-775.
- [20] 张冠磊,马苗苗,兰文静,等.LncRNA-p21调控Notch信号通路对非小细胞肺癌A549细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J].肿瘤防治研究,2021,48(2):121-126.
- Zhang GL, Ma MM, Lan WJ, et al. Effect of LncRNA-p21 regulating Notch signaling pathway on proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Cancer Res Prev Treat, 2021, 48(2):121-126.
- [21] 冯茂耕,杨双林,罗道文,等.骨质疏松症大鼠脂肪干细胞成骨能力及Mettl14 和 Notch1 表达的探究[J].四川大学学报(医学版),2021,52(3):423-429.
- Feng MG, Yang SL, Luo DW, et al. Osteogenic capacity and Mettl14 and Notch1 expression of adipose-derived stem cells from osteoporotic rats[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2021, 52(3):423-429.
- [22] Huang RX, Bai CJ, Liu XD, et al. The p53/RMRP/miR122 signaling loop promotes epithelial-mesenchymal transition during the development of silica-induced lung fibrosis by activating the Notch pathway[J]. Chemosphere, 2021, 263:128133.
- [23] Zheng H, Zhu XY, Gong EH, et al. Luteolin suppresses lung cancer progression through targeting the circ_0000190/miR-130a-3p/notch-1 signaling pathway[J]. J Chemother, 2023, 35(4):330-342.
- [24] Ng J, Sutherland KD. NOTCH your usual suspect: MYC charged with controlling neuroendocrine cell-fate in small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 38(1):17-20.
- [25] 李良.结核菌脂阿拉伯甘露糖通过Notch1介导结核免疫逃避的实验研究[J].中国现代医生,2018,56(11):22-25,29.
- Li L. Experimental study on tuberculosis immune escape mediated by tuberculosis lipid Arabia mannose via Notch 1[J]. China Mod Dr, 2018, 56(11):22-25,29.

(责任编辑:曾玲)