

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.014

胃癌中 p-Stat3 活化和 SOCS3 表达的临床病理意义及其对预后的影响*

陈海云,张楠[#],从丽,陶林,赵瑾,李秀明,张微,张文杰[△]

(石河子大学医学院病理学系/地方与民族高发疾病教育部重点实验室,新疆石河子 832002)

摘要:目的 探讨胃癌及癌旁组织中信号传导与转录激活因子 3(Stat3)的活化及细胞因子信号转导抑制蛋白 3(SOCS3)的表达水平对胃癌的发生、发展以及预后的影响。方法 应用免疫组织化学 Envision 法检测 53 例胃癌以及其中 27 例相应癌旁组织中活化的 Stat3(p-Stat3)的活化及 SOCS3 的表达水平,并结合患者的临床病理及随访资料进行分析。结果 胃癌组织细胞核中 p-Stat3 的活化水平显著高于癌旁组织,细胞质中 SOCS3 的阳性表达明显低于非癌组织($P < 0.05$)。胃癌组织中 p-Stat3 活化水平与肿瘤浸润深度、分化程度和 TNM 分期呈明显正相关,SOCS3 的表达与肿瘤浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移存在明显的负相关($P < 0.05$)。胃癌中 p-Stat3 活化水平与 SOCS3 表达水平呈明显负相关($r = -0.492, P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,p-Stat3 的活化水平与患者生存率呈显著负相关($\chi^2 = -5.05, P < 0.05$);相反,SOCS3 表达水平则与患者生存率呈显著正相关($\chi^2 = 10.852, P < 0.05$)。结论 p-Stat3 水平增高及负调节分子 SOCS3 的表达减少可能参与胃癌的发生、发展,可为评估胃癌预后的潜在临床指标。

关键词:胃肿瘤;信号传导与转录激活因子 3;细胞因子信号转导抑制蛋白 3;癌症发生;癌症生存

中图分类号:R730.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4316-04

Clinical pathological and prognostic significance of activated p-Stat3 and expressed SOCS3 in patients with gastric cancer*

Chen Haiyun, Zhang Nan[#], Cong Li, Tao Lin, Zhao Jin, Li Xiuming, Zhang Wei, Zhang Wenjie[△]

(Department of Pathology/the Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Medical School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the levels of activated Stat3 (p-Stat3) and the expression levels of SOCS3 as well as their clinical significance and its impact on the pathogenesis, progression, and prognosis in patients with gastric cancer. **Methods** The levels of p-Stat3 and SOCS3 were tested in 53 cases of gastric cancer tissues (test group) and 27 cases of adjacent non cancerous tissues (control group) by immunohistochemistry (IHC). The clinical pathological and follow up data were analyzed. **Results** The levels of activated p Stat3 were significantly higher in gastric cancer tissues than in non cancerous tissues. The levels of SOCS3 were lower in cancer tissues than in non cancerous control tissues ($P < 0.05$). p-Stat3 showed significantly different levels among TNM stages and tumor differentiation, and the expression levels of SOCS3 were negatively associated with cancer invasion, lymph node metastasis and TNM stages in cancer patients ($P < 0.05$). Furthermore, a negative correlation was observed between the levels of activated p-Stat3 and SOCS3 in gastric cancer tissues ($r = -0.492, P < 0.05$). Kaplan Meier survival analyses indicated that the p-tat3 levels were negatively correlated with total survival of gastric cancer patients, the higher the levels of p-Stat3 was, the lower the total survival rate would be ($\chi^2 = -5.05, P < 0.05$). On the contrary, the levels of SOCS3 showed a positive correlation with total survival ($\chi^2 = 10.852, P < 0.05$). **Conclusion** Increased a p-Stat3 and decreased expression of negative Stat3 regulator SOCS3 may play important roles in the development and progression of gastric cancer, both of which would potentially serve as prognostic markers for gastric cancer.

Key words: stomach neoplasms; signal transducer and activator of transcription 3; suppressor of cytokine signaling 3; cancer pathogenesis; cancer survival

胃癌是全球范围内威胁人类健康的最常见恶性肿瘤之一。受环境、遗传、感染等多种因素影响,胃癌发病机制十分复杂。近年随着分子生物学研究的不断深入,发现乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞中,存在 Jak-Stat3 信号传导通路的原发性异常活化,而这种异常活化可能在恶性肿瘤的增殖、浸润和转移中发挥重要作用。信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, Stat3) 是一种重要的核转录因子,它的活化是 Jak-Stat3 信号传导通路激活的“开关”^[1]。细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 是细胞因子信号传导负调控蛋白

家族的成员之一,是 Jak-Stat3 信号传导通路的重要抑制因子。目前研究发现,SOCS3 表达缺失或减少可能是导致恶性肿瘤发生的重要原因之一^[2]。然而,Stat3 和 SOCS3 在胃癌的发生、发展和预后中的作用尚不明确,迄今报道甚少。本研究通过检测胃癌及癌旁组织中活化的 Stat3 (p-Stat3) 及 SOCS3 的表达水平,结合患者的临床病理及随访资料,探讨 Stat3 信号通路及其调节因子 SOCS3 在胃癌的发生、发展中的作用以及对患者预后的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 选自石河子大学附属第一医院 2003 年 1 月至 2007

* 基金项目:新疆研究生科研创新计划(XJGR12013066);石河子大学绿洲学者基金(LZXZ201023)。作者简介:陈海云(1987-),在读硕士,主要从事肿瘤病理诊断工作。 # 共同第一作者。 △ 通讯作者, Tel:13986277576; E-mail: zhangwj82@yahoo.com。

表 1 p-Stat3 及 SOCS3 的表达水平(n)

组别	n	p-Stat3(细胞核)				χ^2	P	SOCS3(细胞质)				χ^2	P
		-	+	++	+++			-	+	++	+++		
对照组	27	23	4	0	0	55.182	<0.001	2	8	16	1	19.261	<0.001
胃癌组	53	2	19	23	9			31	14	6	2		

年 12 月手术切除的标本胃癌组织 53 例(胃癌组),全部病例术前均未行放、化疗,资料完整,胃癌组织分期参照 AJCC(2010)的 TNM 分期标准^[3],其中男 36 例,女 17 例,年龄 29~79 岁,平均 62 岁;有淋巴结转移 31 例,无淋巴结转移者 22 例,发生远处转移 2 例。根据 WHO(2000 年)病理组织学分类:高分化管状腺癌 5 例,中分化管状腺癌 16 例,低分化管状腺癌 24 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 4 例。选取其中 27 例胃癌患者的癌旁组织(切缘距离癌组织 5 cm 以外的非癌组织)作为对照组。对所有资料进行随访,生存时间为自手术当日至患者死亡或截止到随访日期,随访日期截止到 2012 年 12 月 31 日。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 所有组织标本均置于 10% 中性福尔马林固定,然后石蜡包埋,以 4 μ m 厚度连续切片。免疫组织化学染色法采用 Envision 两步法。特异性抗体:第一抗体分别为兔抗人 p-Stat3 (Tyr 705) 单克隆抗体(美国 Abcam 公司, ab76315, 稀释度 1 : 200)和兔抗人 SOCS3 单克隆抗体(美国 Abcam 公司, ab119313, 稀释度 1 : 150)。其余试剂均购自北京中杉金桥生物有限公司。分别用已知 p-Stat3 染色阳性的乳腺癌组织及已知 SOCS3 染色阳性的肾癌组织作为阳性对照; PBS 液为阴性对照。

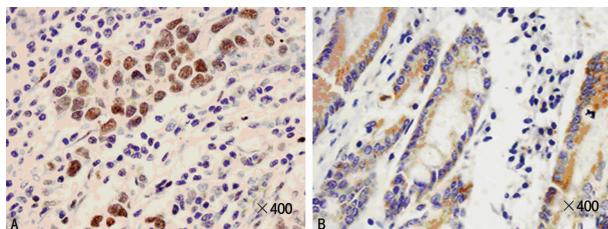
1.2.2 结果判定 由 2 名老年病理医师采用双盲法,参照 1996 年全国免疫组织化学技术与诊断标准化专题研讨会意见独立阅片。定义 p-Stat3 为组织切片中的细胞核呈浅黄色至棕褐色颗粒为阳性观察对象,SOCS3 为组织切片中的细胞质呈浅黄色至棕褐色颗粒为阳性观察对象。400 倍光学显微镜下随机选取 10 个不同视野,每个视野分别计数 100 个同类细胞。染色得分由阳性染色细胞占细胞总数的百分比与染色强度计分的乘积判断。按阳性细胞数计分:<5% 为 0 分;6%~25% 为 1 分;26%~50% 为 2 分;51%~75% 为 3 分;76%~100% 为 4 分。按染色强度计分:无着色为 0 分;浅棕黄色为 1 分;棕黄色为 2 分;棕褐色为 3 分。两项结果相乘:0~1 分为(-),2~4 分为(+),5~8 分为(++),9~12 分为(+++);(-)为阴性,(+)为弱阳性,(++~+++)为强阳性^[4]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。两个免疫组织化学指标在癌与非癌差异间的比较采用 χ^2 检验;两个免疫组织化学指标在临床生物学行为差异之间的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法;两指标之间的相关性采用 Spearman 等级相关分析;采用 Kaplan-Meier 法对生存曲线和生存期进行描述,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

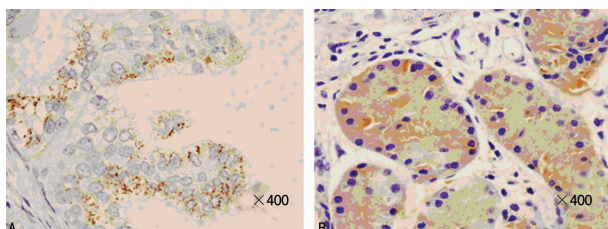
2.1 p-Stat3 及 SOCS3 的表达水平 两种免疫组织化学指标在细胞质、细胞核中均有阳性表达。正常胃组织中 p-Stat3 的阳性信号主要位于细胞质,胃癌中 p-Stat3 的阳性信号主要位于细胞核,肿瘤组织中 p-Stat3 的染色较深;SOCS3 的阳性信号主要定位于上皮细胞的细胞质,胃癌中 SOCS3 的表达范围较小,但染色较深(图 1、2)。胃癌组织的细胞核中 p-Stat3 的阳性率为 60.4%,癌旁组织细胞核中 p-Stat3 的阳性率为

14.8%,胃癌组织细胞核中 p-Stat3 水平明显高于相应癌旁组织;胃癌组织细胞质中 SOCS3 的阳性率为 41.5%,癌旁组织细胞质中 SOCS3 的阳性率为 92.6%,胃癌组织细胞质中 SOCS3 的表达明显低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。



A: 胃癌组织细胞核; B: 癌旁组织细胞质。

图 1 胃癌及癌旁组织中 p-Stat3 的表达 (Envision 法, $\times 400$)



A: 胃癌组织细胞质; B: 癌旁组织细胞质。

图 2 胃癌及癌旁组织中 SOCS3 的表达 (Envision 法, $\times 400$)

2.2 胃癌组织中 p-Stat3 及 SOCS3 的表达水平与临床病理特征的关系 胃癌组织细胞核中 p-Stat3 呈强活化水平,强阳性率为 60.4%。p-Stat3 水平与患者年龄、性别中无明显相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$);浸润深度 $T_1 + T_2$ (即肿瘤未侵犯浆膜层)中 p-Stat3 的强阳性率低于浸润深度 T_3 (即肿瘤侵犯浆膜层)中,二者差异有统计学意义($P < 0.05$);有淋巴结转移组 p-Stat3 的强阳性率明显高于无淋巴结转移组,差异无统计学意义($P > 0.05$);组织学分型中高分化组 p-Stat3 的强阳性率明显低于中+低分化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。p-Stat3 的活化水平与肿瘤的 TNM 分期呈正相关($P < 0.05$)。SOCS3 在胃癌组织表达水平较低,阳性率为 41.5%。SOCS3 的表达与肿瘤患者的年龄、性别无相关性($P > 0.05$); $T_1 + T_2$ 中 SOCS3 的阳性率明显高于 T_3 ,二者差异有统计学意义($P < 0.05$);有淋巴结转移组 SOCS3 阳性率低于无淋巴结转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$);临床分期 I+II 期 SOCS3 的阳性率高于 III+IV 期,差异有统计学意义($P < 0.05$);SOCS3 的表达与远处转移及组织学分化差异无相关性($P > 0.05$),见表 2。

2.3 胃癌中 p-Stat3 活化与 SOCS3 表达的相关性 Spearman 等级相关分析,结果显示两指标显著负相关($r = -0.492, P < 0.05$)。

2.4 生存分析 53 例胃癌患者中,34 例存活,19 例死亡,中位生存时间为 80.00 个月(约 6.7 年);细胞核中 p-Stat3(-~

+)的患者,中位生存时间为 72.00 个月,细胞核中 p-Stat3(+~+++)的患者,中位生存时间为 33.04 个月;细胞质中 SOCS3(-)表达的患者中,中位生存时间只有 28.38 个月,细胞质中 SOCS3(+~+++)表达的患者中,中位生存时间为 84.00 个月;Kaplan-Meier 生存分析结果显示:细胞核中 p-Stat3 的活化水平与胃癌患者的生存时间呈显著负相关($\chi^2 = -5.05, P < 0.05$);细胞质中 SOCS3 的表达与胃癌患者的生存时间呈显著正相关($\chi^2 = 10.852, P < 0.05$),见图 3、4。

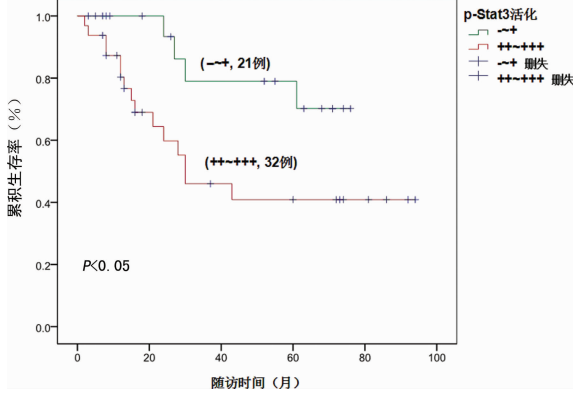


图 3 p-Stat3 水平与生存时间呈负相关

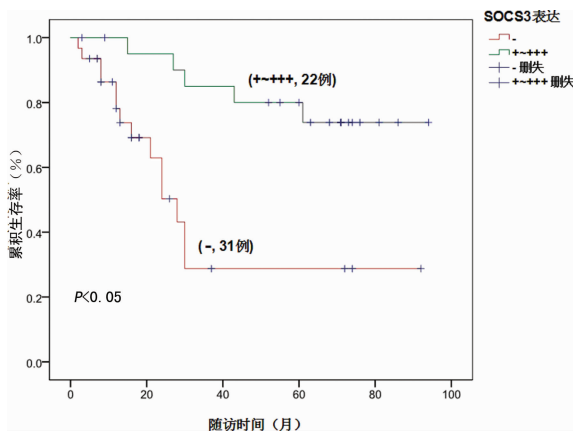


图 4 SOCS3 表达与生存时间呈正相关

表 2 p-Stat3、SOCS3 与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	p-Stat3(细胞核)		SOCS3(细胞质)	
		+~+++	P	+~+++	P
年龄(岁)					
<60	20	11(55.0)	0.573	11(55.0)	0.121
≥60	33	21(63.6)		11(55.0)	
性别					
男	36	21(58.3)	0.768	15(41.7)	1.000
女	17	11(64.7)		7(41.2)	
浸润深度					
T ₁ +T ₂	18	7(38.9)	0.037	11(61.1)	0.046
T ₃	35	25(71.4)		11(31.4)	
淋巴结转移					
无	22	10(45.5)	0.089	13(59.1)	0.047
有	31	22(71.0)		9(29.0)	
远处转移					
无	51	30(58.8)	0.512	22(43.1)	0.505
有	2	2(100.0)		0(0.0)	

续表 2 p-Stat3、SOCS3 与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	p-Stat3(细胞核)		SOCS3(细胞质)	
		+~+++	P	+~+++	P
临床分期					
I+II	24	10(41.7)	0.023	15(62.5)	0.006
III+IV	29	22(75.9)		7(24.1)	
分化程度					
高	5	0(0.0)	0.007	3(60.0)	0.638
中+低	48	32(66.7)		19(39.6)	

3 讨 论

研究发现原发性异常活化的 p-Stat3 与多种恶性肿瘤密切相关。外界刺激因子如 IL-6, 作用于细胞膜上相应的细胞因子受体(gp130)后, 激活细胞质内的 Jak 酪氨酸激酶, 使 Stat3 蛋白活化成为 p-Stat3。p-Stat3 有进入细胞核的能力, 可以激活下游一系列的原癌基因, 加重肿瘤的恶性行为^[1]。SOCS3 也是 p-Stat3 的下游分子, 通过细胞核内的 p-Stat3 激活。正常情况下, 存在于细胞核的 SOCS3 激活后转移到细胞质, 负反馈调节上游 Jak-Stat3 信号转导通路, 抑制 Jak-Stat3 的异常激活^[2]。因此, 细胞核中的 p-Stat3 有促进细胞恶化的潜能; 细胞质中的 SOCS3 有抑制 Stat3 信号通路激活的能力。所以, 本免疫组织化学定义: p-Stat3 为组织切片中的细胞核呈浅黄色至棕褐色颗粒为阳性观察对象, SOCS3 为组织切片中的细胞质呈浅黄色至棕褐色颗粒为阳性观察对象。

本研究结果发现, 胃癌中 p-Stat3 的阳性信号主要位于细胞核, 呈强活化状态。癌旁组织细胞核中 p-Stat3 的活化水平明显低于胃癌组织, 可见 Stat3 过度活化可以增强胃癌细胞瘤性转化的能力, 对胃癌的启动起到的明显促进作用。这一点在 Tye 的裸鼠实验中也得到证实^[5]。活化的 Stat3 可以启动下游基因的表达, 包括 Cyclin D1、BCL-XL、VEGF 以及 Pim3 等, 进一步影响肿瘤细胞的增殖、浸润、转移能力。本结果显示, 胃癌中 p-Stat3 的活化水平与肿瘤的浸润深度、临床分期显著相关。胃癌发展的早期 p-Stat3 的活化水平明显低于晚期胃癌。然而笔者发现, 无淋巴结转移组 p-Stat3 的强阳性率虽然高于无淋巴结转移组, 但差异无统计学意义(P>0.05)。Deng 等^[6]的研究发现, 胃癌中 Stat3 的活化水平与淋巴结转移有关, 与本研究结果不一致。分析可能由于样本量的差异, 后期将扩大样本量, 进行相关探讨。本研究结果显示, SOCS3 的阳性信号主要定位于上皮细胞的细胞质, 与癌旁组织相比, 胃癌组织细胞质中 SOCS3 表达水平较低。研究表明, SOCS3 的 DNA 启动子区甲基化是 SOCS3 表达缺失的重要原因^[7]。贾芙蓉等^[8]用 RT-PCR 检测胃癌组织及胃癌细胞中 SOCS3 的 mRNA 表达情况, 同样显示胃癌中 SOCS3 的表达显著低于胃正常组织。所以, SOCS3 表达的减少可能参与了胃癌的启动。本研究结果显示, SOCS3 的表达缺失与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、临床分期呈负相关关系, 随着 SOCS3 表达的缺失, 胃癌细胞的生物学行为也在逐渐恶化。推测可能由于 SOCS3 的表达减弱, 影响了促癌基因的表达。有结果发现 SOCS3 表达缺失可以促进 VEGF 的表达^[9]。关于 SOCS3 与胃癌的发展关系, 目前研究较少, 有必要进行更加深入地探讨。

机制研究表明, SOCS3 可以通过负反馈作用于 Jak-Stat3 信号转导通路来抑制 Stat3 活化, 体外实验发现沉默 SOCS3 可以减弱这种负反馈作用, 增强 Stat3 的活化能力。本研究探讨

了胃癌中 p-Stat3 活化和 SOCS3 表达的相关性,结果证实 Stat3 活化和 SOCS3 表达存在明显的负相关关系,与目前的结论一致。也就是说,Stat3 活化水平异常增高及 SOCS3 表达缺失可能协同参与了胃癌的发展。但由于免疫组织化学方法的限制,引起 p-Stat3 活化与 SOCS3 缺失的具体机制尚不明确,有待进一步研究。

Kaplan-Meier 生存分析结果显示,细胞核中 Stat3 的活化水平越高的胃癌患者,其生存时间越短($\chi^2 = -5.05, P < 0.05$)。Xiong 等^[10]的研究结果也表明 Stat3 的高活化状态可能与胃癌患者的预后差相关。本研究首次提出胃癌患者的生存时间与细胞质中 SOCS3 的表达缺失有关($\chi^2 = 10.852, P < 0.05$),随着 SOCS3 表达下降,胃癌患者的生存时间逐渐缩短。这些结果提示,SOCS3 的表达,特别是高表达,可能是影响胃癌患者预后的保护性因素;而 p-Stat3 水平增高则是胃癌预后的不利因素,二者相互作用,影响胃癌的发生、发展^[11]。

p-Stat3 水平异常增高及 SOCS3 表达缺失可能协同参与胃癌的发展及转移进程,提示 p-Stat3 和 SOCS3 信号传导通路分子在癌变及癌进展中具有重要作用,为胃癌的靶向性治疗提供新靶标。同时,他们对胃癌患者存活的影响表明,p-Stat3 和 SOCS3 也可能作为胃癌患者预后的参考指标。

参考文献:

[1] Kamran MZ, Patil P, Gude RP. Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:421821.

[2] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, et al. SOCS, inflammation, and cancer[J]. JAKSTAT, 2013, 2(3):e24053.

[3] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3 版. 上海:复旦大学出版社, 2011:847-848.

[4] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4):229-231.

[5] Tye H, Kennedy CL, Najdovska M, et al. STAT3-driven upregulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation[J]. Cancer Cell, 2012, 22(4):466-478.

[6] Deng J, Liang H, Zhang R, et al. STAT3 is associated with lymph node metastasis in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5):2791-2800.

[7] Molavi O, Wang P, Zak Z J, et al. Gene methylation and silencing of SOCS3 in mantle cell lymphoma[J]. Br J Haemato, 2013, 161(3):348-356.

[8] 贾芙蓉,周劲松,张哲雄,等. SOCS-3 mRNA 在胃癌组织及胃癌细胞系中的表达[J]. 中国实验诊断学, 2006, 5(10):446-448.

[9] Yokogami K, Yamashita S, Takeshima H. Hypoxia-induced decreases in SOCS3 increase STAT3 activation and upregulate VEGF gene expression [J]. Brain Tumor Pathol, 2013, 30(3):135-143.

[10] Xiong H, Du W, Wang J L, et al. Constitutive activation of STAT3 is predictive of poor prognosis in human gastric cancer[J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(9):1037-1046.

[11] 沈凯,申占龙,王成钢,等. 果蝇 zeste 基因增强子 2 和信号转导与转录激活子 3 在人胃癌组织中的表达[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(11):873-878.

(收稿日期:2014-06-15 修回日期:2014-08-22)

(上接第 4315 页)

检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗的指导意义[J]. 中国医药指南, 2011, 9(23):21-23.

[6] 柴燕玲,董绍兴,钟红,等. 血清降钙素原水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期优化抗菌治疗中的临床意义[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(1):63-66.

[7] Muller B, White J, Nylen E, et al. Ubiquitous expression of the Calcitonin receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1):396-404.

[8] Yo C, Hsieh P, Lee S, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source; a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Emerg Med, 2012, 60(5):591-600.

[9] 常春,姚婉贞,陈亚红,等. 血清降钙素原对慢性阻塞性肺疾病加重期患者下呼吸道细菌感染的诊断价值[J]. 北京大学学报:医学版, 2006, 38(4):389-392.

[10] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6:157-169.

[11] Albrich W, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter post-study survey (ProREAL)[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(9):715-722.

[12] Zhang L, Huang J, Xu T, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in community-acquired lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2012, 35(4):275-282.

[13] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. Lancet, 2004, 363(9409):600-607.

[14] Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7:127-135.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-06-16)