

B7-H3 上调 IL-22 表达在肺腺癌中的临床意义

周楠楠 廖海秀 杨英 丁萌 唐伟 陈礼文

摘要 目的 探讨协同信号分子 B7-H3 对白介素 22 (IL-22) 的表达调控及其在肺腺癌中的临床意义。方法 采用 CRISPR/Cas9 技术敲除肺腺癌 A549 细胞 B7-H3 基因 (A549/KO), 同时收集 56 例肺腺癌患者血清, 酶联免疫吸附实验 (ELISA) 分别检测 A549/KO 培养上清液和患者血清中的 IL-22 水平, 并检测患者血清中可溶性 B7-H3 (sB7-H3) 含量。分析 sB7-H3 与 IL-22 的相关性, 建立 Logistic 回归模型对肺腺癌的危险因素进行预测, 并采用受试者工作特征曲线 (ROC) 探讨 sB7-H3、IL-22 在肺腺癌诊断中的价值。结果 A549/KO 细胞上清液 IL-22 表达水平较野生型 A549 降低 ($P < 0.05$)。肺腺癌患者血清 sB7-H3 和 IL-22 的表达水平高于健康对照组 ($P < 0.05$)。肺腺癌患者血清 sB7-H3 和 IL-22 的表达水平与 pT 分期、淋巴结是否转移及 pTNM 分期有关 ($P < 0.05$), 且 sB7-H3 和 IL-22 的表达水平呈正相关 ($r_s = 0.316, P < 0.05$)。通过多因素 Logistic 回归分析鉴定 sB7-H3 ($OR = 1.423, 95\% CI: 1.139 \sim 1.778$)、IL-22 ($OR = 1.108, 95\% CI: 1.001 \sim 1.228$) 为肺腺癌的危险因素, 两者可作为肺腺癌诊断指标。ROC 曲线分析表明, IL-22 和 sB7-H3 联合检测 ($AUC = 0.827, 95\% CI: 0.727 \sim 0.903$) 对肺腺癌的诊断性能高于 sB7-H3 ($AUC = 0.795, 95\% CI: 0.690 \sim 0.877$) 和 IL-22 ($AUC = 0.766, 95\% CI: 0.658 \sim 0.853$) 单项检测。结论

B7-H3 可通过上调 IL-22 表达在肺腺癌的发生与发展中发挥作用, 联合检测血清 sB7-H3 和 IL-22 有助于肺腺癌的诊断与监测。

关键词 肺腺癌; B7-H3; IL-22; A549 细胞株

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)11-1793-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.022

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在 2020 年癌症统计中, 原发性肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 约占癌症总死亡人数的 25%^[1]。B7-H3 又名 CD276, 为 B7 家族的一员, 主要以膜型 (mB7-H3) 和可溶性 (sB7-H3) 两种形式存在, sB7-H3 由 mB7-H3

经金属蛋白酶剪切形成。B7-H3 在肺癌、乳腺癌、结直肠癌等实体肿瘤中异常表达且与肿瘤的发生发展和预后不良相关, 也参与炎症性疾病的病理过程^[2]。白介素 22 (interleukin-22, IL-22) 作为炎症性细胞因子, 是 IL-10 家族的分子之一, 由 T 细胞亚群产生, 特别是 Th17、Th22 及先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILC)^[3]。IL-22 在自身免疫病、炎症等疾病中发挥重要作用, 并可发挥促进或抑制肿瘤的作用。该研究通过构建 B7-H3 基因敲除的肺腺癌 A549 细胞株, 检测 A549/KO 细胞培养上清液 IL-22 表达水平, 探讨 B7-H3 对 IL-22 的调控作用, 并收集肺腺癌患者外周血清, 检测分析 sB7-H3 与 IL-22 的表达水平、二者之间的相关性及其与肺腺癌临床病理特征之间的相关性, 从而探讨 B7-H3 上调 IL-22 表达在肺腺癌中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 8 月至 2020 年 4 月在安徽医科大学第二附属医院经病理证实的 56 例肺腺癌患者 (初诊初治) 的血清及临床资料, 其中男 31 例, 女 25 例; 年龄 38 ~ 92 岁, 平均 (62.36 ± 12.46) 岁。体质指数 (body mass index, BMI) 平均为 (22.50 ± 3.22) kg/m^2 。选择同期 24 例健康个体作为对照组, 其中男女各 12 例; 年龄 19 ~ 93 岁, 平均 (56.79 ± 14.65) 岁。BMI 平均为 (23.67 ± 4.82) kg/m^2 。实验经过患者的知情同意且获得安徽医科大学第二附属医院伦理委员会的许可。

1.2 主要材料 肺腺癌细胞系 A549 购于上海富恒细胞库; 胎牛血清购于南美 Lonsera 公司; 胰酶、蛋白裂解液 RIPA 购于碧云天生物技术有限公司; RP-MH1640 培养基购自美国 Gibco 公司; 磷酸盐缓冲液 (PBS) 购于普罗塞生物技术公司; 羊抗兔和羊抗鼠二抗均购于中杉金桥生物技术有限公司; 兔抗人单克隆抗体 β -actin、CD276 购于英国 Abcam 公司。吐温购于美国 Sigma 公司; NC 膜购于美国 Millipore 公司。IL-22 试剂盒购于 Thermo 公司, sB7-H3 试剂盒购于苏州旭光科星抗体生物科技有限公司。

1.3 方法

2021-06-21 接收

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (编号: 202004j07020027); 安徽省自然科学基金 (编号: 180805MH229)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601

作者简介: 周楠楠, 女, 硕士研究生;

陈礼文, 男, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: lw_ch@163.com

1.3.1 肺腺癌细胞系 A549 的培养 A549 用含胎牛血清(10%)、青霉素(100 KU/L)及链霉素(100 mg/L)的 RPMI1640 培养基于 37 °C、5% CO₂ 培养箱(Heal Force HF90/HF240 CO₂ 培养箱,力康生物医疗科技控股有限公司)中常规培养传代。

1.3.2 CRISPR/Cas9 技术构建 A549/KO 细胞及 A549/KO 细胞培养 通过构建 CRISPR/Cas9 慢病毒载体,感染 A549 细胞,获得稳定表达 Cas9 蛋白的 A549 以及 B7-H3 基因敲除 A549 混合细胞,搭建 CRISPR/Cas9 基因编辑平台。通过单克隆细胞的筛选后,利用 Western blot 进行敲除鉴定。A549/KO 细胞用含胎牛血清(10%)、青霉素(100 KU/L)、嘌呤霉素(2 μg/ml)及链霉素(100 mg/L)的 RPMI1640 培养基于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中常规培养传代。

1.3.3 ELISA 检测细胞培养上清液中 IL-22 的表达水平 将 A549/KO 细胞及野生型 A549 分别接种到 6 孔板中,待细胞贴壁,取对数期细胞,于培养箱中培养 24 h,吸取细胞上清液,3 000 r/min 离心 10 min 后吸取上清液,分装在一次 EP 管中,冻存于 -80 °C。按照试剂盒说明书操作,检测细胞上清液中 IL-22 的表达水平。

1.3.4 血清 sB7-H3 和 IL-22 水平检测 采集研究对象空腹静脉血,3 600 r/min 离心 8 min 后分装在一次 EP 管,保存于 -80 °C。ELISA 法检测血清中 IL-22、sB7-H3 表达水平,使用酶标仪在 450 nm 处进行定量检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,任意两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数及率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布变量表示为中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$],两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,IL-22 和 B7-H3 的相关性分析采用 Spearman 相关分析,其相关系数为 r_s , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Logistic 回归筛选肺腺癌的危险因素。采用 MedCalc 19.5.3 软件绘制 B7-H3、IL-22 及联合检测肺腺癌的 ROC 曲线。

2 结果

2.1 B7-H3 基因敲除下调 A549 细胞培养上清液中 IL-22 表达水平 Western blot 检测结果显示 A549/KO 细胞无 B7-H3 表达,而 A549 细胞 B7-H3 高表达,见图 1。ELISA 检测细胞上清液 IL-22 的表

达水平,分析结果显示 A549/KO [1 311.28 (1 203.33, 1 524.06) pg/ml] 细胞上清液 IL-22 表达水平较野生型 A549 [2 727.03 (2 592.97, 2 788.36) pg/ml] 下降 ($P < 0.05$)。

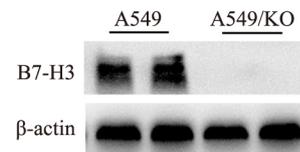


图 1 A549、A549/KO 细胞 B7-H3 的表达水平

2.2 肺腺癌患者血清中 sB7-H3 和 IL-22 的表达水平及相关性 肺腺癌患者与对照组在年龄、性别、BMI 及是否吸烟间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ELISA 检测结果显示,sB7-H3 在肺腺癌组 [29.10 (26.60, 31.83) ng/ml] 血清中的表达水平高于对照组 [25.16 (24.04, 27.97) ng/ml] ($P < 0.05$); IL-22 在肺腺癌组 [38.22 (35.21, 44.96) pg/ml] 血清中的表达水平高于对照组 [34.08 (31.64, 36.38) pg/ml] ($P < 0.05$),见表 1。Spearman 相关性分析显示,肺腺癌患者血清 sB7-H3 与 IL-22 表达水平呈正相关($r_s = 0.316$, $P < 0.05$),见图 2。

表 1 不同分组之间基本信息比较

变量	肺腺癌 (n=56)	对照组 (n=24)	$t/\chi^2/z$ 值	P 值
年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	62.36 ± 12.46	56.79 ± 14.65	1.736	0.080 [△]
BMI(kg/m ²) ($\bar{x} \pm s$)	22.50 ± 3.22	23.67 ± 4.82	1.067	0.294 [△]
性别(男/女)	31/25	12/12	0.194	0.665 [#]
吸烟情况(是/否)	13/43	5/19	0.550	0.815 [#]
IL-22[pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	38.22 (35.21, 44.96)	34.08 (31.64, 36.38)	-3.765	<0.001 [*]
B7-H3[ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	29.10 (26.60, 31.83)	25.16 (24.04, 27.97)	-4.158	<0.001 [*]

△表示 *t* 检验;#表示 χ^2 检验;* 表示 Mann-Whitney *U* 检验

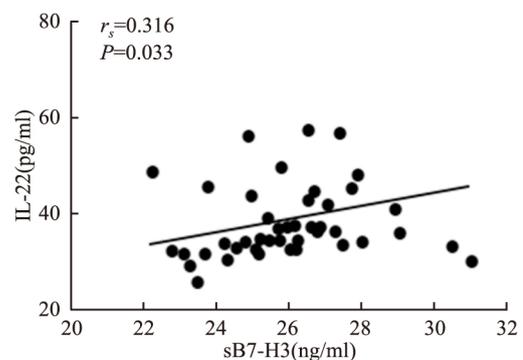


图 2 肺腺癌患者血清中 sB7-H3 和 IL-22 的相关性

2.3 肺腺癌患者血清 sB7-H3、IL-22 表达水平分别与人口、病理学特征的关系 肺腺癌患者血清中

表2 肺腺癌血清中 sB7-H3、IL-22 表达水平的比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	sB7-H3 (ng/ml)	Z 值	P 值*	IL-22 (pg/ml)	Z 值	P 值*
性别							
男	31	28.93 (26.67, 32.13)	-0.379	0.705	37.31 (34.45, 41.95)	-1.558	0.119
女	25	29.25 (26.21, 31.04)			39.28 (36.39, 46.01)		
年龄(岁)							
<60	24	29.56 (27.305, 31.24)	-1.466	0.143	28.99 (26.10, 32.17)	-1.781	0.075
≥60	32	28.51 (26.01, 32.10)			37.18 (34.55, 44.78)		
吸烟情况							
有	13	29.16 (26.77, 31.72)	-0.087	0.930	37.18 (33.91, 43.70)	-1.116	0.264
无	43	29.04 (26.49, 32.00)			38.43 (35.59, 45.00)		
T 分期							
T1/T2	38	27.40 (26.14, 29.46)	-4.010	<0.001	37.18 (34.74, 39.61)	-3.379	<0.001
T3/T4	18	31.17 (29.27, 34.31)			44.89 (39.29, 51.42)		
淋巴转移							
有	32	30.92 (28.94, 32.85)	-3.767	<0.001	40.82 (37.49, 46.38)	-2.924	<0.001
无	24	27.05 (26.00, 28.82)			36.78 (33.54, 38.86)		
临床分期							
I + II	31	27.46 (26.46, 29.36)	-2.481	0.013	37.18 (34.08, 42.87)	-2.597	<0.001
III + IV	25	30.81 (28.71, 32.82)			41.04 (37.66, 46.78)		

* 表示采用 Mann-Whitney U 检验方法比较 B7-H3、IL-22 的表达水平

sB7-H3 和 IL-22 的表达水平在不同性别、年龄及是否吸烟间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 pT 分期中, I + II 期的血清中 B7-H3 与 IL-22 的表达水平低于 III + IV 期, 晚期肺腺癌 (pTNM 分期为 III + IV) 血清中 B7-H3 与 IL-22 的表达水平高于早期肺腺癌 (pTNM 分期为 I + II)。肺腺癌淋巴结转移患者血清中 sB7-H3 与 IL-22 表达水平高于淋巴结未转移患者, 见表 2。

2.4 sB7-H3 和 IL-22 对肺腺癌诊断的预测作用分析 通过多因素分析筛选出 sB7-H3、IL-22 为肺腺癌诊断的预测因素。对肺腺癌中的 sB7-H3、IL-22 进行 Logistic 回归分析, 回归模型的 $\chi^2 = 23.425$, $P < 0.05$, 见表 3、4。

表3 肺腺癌的预测指标

临床参数	单因素分析			多因素分析		
	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI
sB7-H3	0.000	1.487	1.019 ~ 1.853	0.002	1.423	1.139 ~ 1.778
IL-22	0.009	1.140	1.033 ~ 1.258	0.049	1.108	1.001 ~ 1.228
年龄	0.055	0.375	0.138 ~ 1.020			
性别	0.922	0.953	0.365 ~ 2.450			
BMI	0.219	0.923	0.812 ~ 1.049			

表4 肺腺癌 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
sB7-H3	0.353	0.114	9.653	0.002	1.423	1.139	1.778
IL-22	0.103	0.052	3.886	0.049	1.108	1.001	1.228

2.5 血清中 IL-22 和 sB7-H3 对肺腺癌的诊断效能比较 ROC 曲线结果表明 IL-22 联合 sB7-H3 (AUC = 0.827, 95% CI: 0.727 ~ 0.903) 曲线下面积高于 sB7-H3 (AUC = 0.795, 95% CI: 0.690 ~ 0.877) 和 IL-22 (AUC = 0.766, 95% CI: 0.658 ~ 0.853), 则两者联合诊断肺腺癌更有预测价值。通过 ROC 曲线分析得到 sB7-H3 最佳临界值为 25.44 ng/ml, IL-22 的最佳临界值为 36.38 pg/ml, 见表 5、图 3。

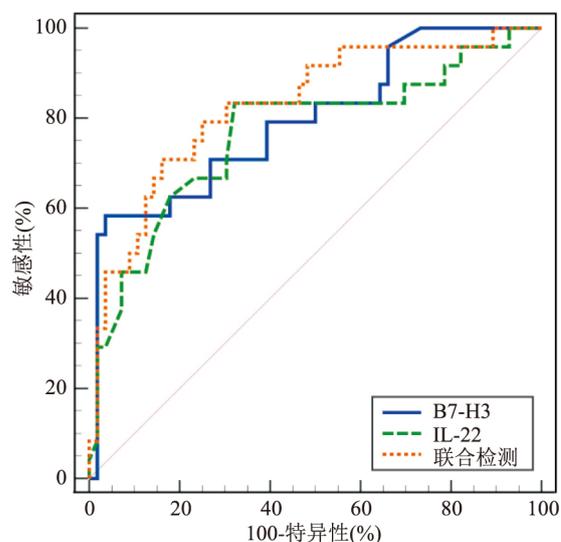


图3 sB7-H3、IL-22、sB7-H3 联合 IL-22 模型的 ROC 曲线

3 讨论

本研究表明 A549/KO 细胞培养上清液细胞因

表 5 血清 sB7-H3、IL-22 单独与联合检测对肺腺癌诊断效能比较

指标	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	曲线下面积	95% CI
sB7-H3	25.44 ng/ml	58.33	96.43	0.795	0.690~0.877
IL-22	36.38 pg/ml	83.33	67.86	0.766	0.658~0.853
联合检测	-	70.83	83.93	0.827	0.727~0.903

子 IL-22 分泌下降,提示 B7-H3 信号促进 IL-22 在肺腺癌细胞表达。后续研究表明肺腺癌患者血清 sB7-H3 与 IL-22 表达水平成正相关,进一步证实了二者之间的相关性。既往研究^[4]大多关注 B7-H3 作为配体对 T 细胞尤其是 CD8⁺ T 细胞的免疫调控作用,但近年来研究^[5]证实肿瘤细胞表面 mB7-H3 分子本身可激活多种信号途径,促进肿瘤的发生、增殖、侵袭与扩散。Wang et al^[6]研究表明 B7-H3 信号通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路诱导肿瘤细胞血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 表达,进而促进结肠癌组织新生血管形成。另有研究^[7]表明在癌相关成纤维细胞 (CAF) 敲减 B7-H3 表达可导致 IL-6 和 VEGF 等细胞因子表达下调以及细胞迁移和侵袭能力降低,这些结果均提示 B7-H3 信号可通过调控肿瘤细胞相关细胞因子表达而参与肿瘤免疫调控过程。IL-22 主要由 ILC3s 分泌产生,在机体屏障器官如皮肤、肺和胃肠道系统等发挥重要免疫稳态保护和修复作用。近年来 IL-22 作为肿瘤病理学的重要介质越来越受到人们的重视。IL-22 在肺癌患者支气管肺泡灌洗液中明显升高^[8],并且与肺癌紫杉醇化疗和 EGFR-TKI 靶向治疗耐药紧密相关^[9]。本课题组前期研究^[10]已观察到 B7-H3 对 EGFR 信号的免疫调控作用,由此推测 B7-H3 可通过上调 IL-22 在肺腺癌中发挥免疫调控作用。

根据实验数据分析, sB7-H3、IL-22 在肺腺癌患者血清中高表达,与年龄、性别、吸烟情况无相关性 ($P > 0.05$),与肺腺癌 TNM 分期及淋巴结转移相关 ($P < 0.05$)。既往已有研究^[3, 11-12]表明 sB7-H3 表达水平在非小细胞肺癌 (NSCLC) 和肝癌等患者血清中显著增高,且与肿瘤的侵袭和淋巴结转移密切相关,这与本研究 sB7-H3 在肺腺癌中的作用相一致。IL-22 作为炎症和癌症发展之间的相关细胞因子,参与多种炎症和肿瘤的病理过程。本研究显示 IL-22 的表达水平在肺腺癌患者血清中增高,这与 Naumnik et al^[13]研究一致。Nalbant et al^[14]研究表明 IL-22 和其受体的表达增加与胰腺癌、胃癌、结肠直肠癌的疾病进展及总生存率下降相关,另外也有报道^[15]称 NSCLC 患者血清 IL-22 表达水平升高和 NSCLC 发展之间存在相关性,这些相关性在腺癌和

晚期 NSCLC 中尤为显著。表明 IL-22 可能是 NSCLC,特别是腺癌的一个新的候选易感基因,提示 IL-22 在肺腺癌发生发展中有潜在作用,本研究与之一致。本研究显示肺腺癌患者血清中 sB7-H3 和 IL-22 含量异常高表达且与肺腺癌发生发展密切相关, sB7-H3 和 IL-22 在肺腺癌中发挥促癌作用。

该研究运用 Logistic 回归分析显示 sB7-H3、IL-22 是肺腺癌的预测因素,评估了 sB7-H3 ($P = 0.002$)、IL-22 ($P = 0.049$) 在肺腺癌中的潜在价值。以上研究结果表明血清中 B7-H3、IL-22 表达水平可作为肺腺癌的诊断指标,ROC 是评估生物指标诊断价值的重要统计学方法,ROC 分析结果显示, sB7-H3、IL-22 联合检测肺腺癌曲线下面积 (AUC = 0.827) 高于 sB7-H3 (AUC = 0.795)、IL-22 (AUC = 0.766) 单独指标检测肺腺癌的曲线下面积,故推测 B7-H3 和 IL-22 联合检测对肺腺癌有更高的诊断效能。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Steinberger P. B7-H3 ameliorates GVHD [J]. *Blood*, 2015, 125(21): 3219-21.
- [3] Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(12): 783-95.
- [4] Lee Y H, Martin-Orozco N, Zheng P, et al. Inhibition of the B7-H3 immune checkpoint limits tumor growth by enhancing cytotoxic lymphocyte function [J]. *Cell Res*, 2017, 27(8): 1034-45.
- [5] Inamura K, Amori G, Yuasa T, et al. Relationship of B7-H3 expression in tumor cells and tumor vasculature with FOXP3⁺ regulatory T cells in renal cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7021-30.
- [6] Wang R, Ma Y, Zhan S, et al. B7-H3 promotes colorectal cancer angiogenesis through activating the NF- κ B pathway to induce VEGFA expression [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 55.
- [7] Zhan S, Liu Z, Zhang M, et al. Overexpression of B7-H3 in α -SMA-positive fibroblasts is associated with cancer progression and survival in gastric adenocarcinomas [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1466.
- [8] Tufman A, Huber R M, Völk Stefanie, et al. Interleukin-22 is elevated in lavage from patients with lung cancer and other pulmonary diseases [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 409.
- [9] Wang X, Xu J, Chen J, et al. IL-22 confers EGFR-TKI resistance in NSCLC via the AKT and ERK signaling pathways [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1167.
- [10] Ding M, Liao H, Zhou N, et al. B7-H3-induced signaling in lung adenocarcinoma cell lines with divergent epidermal growth factor receptor mutation patterns [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:

- 8824805.
- [11] Altan M , Pelekanou V , Schalper K A , et al. B7-H3 expression in NSCLC and its association with B7-H4 , PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Clin Cancer Res* , 2017 , 23(17) : 5202 – 9.
- [12] Zhao L , Xie C , Liu D , et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatocirrhosis by soluble B7-H3 [J]. *J Gastrointest Surg* , 2017 , 21(5) : 807 – 12.
- [13] Naumnik W , Naumnik B , Niklińska W , et al. Clinical implications of hepatocyte growth factor , interleukin-20 , and interleukin-22 in serum and bronchoalveolar fluid of patients with non-small cell lung cancer [J]. *Adv Exp Med Biol* , 2016 , 952 : 41 – 9.
- [14] Nalbant A. IL-17 , IL-21 , and IL-22 cytokines of T helper 17 cells in cancer [J]. *J Interferon Cytokine Res* , 2019 , 39(1) : 56 – 60.
- [15] Liu F , Pan X , Zhou L , et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of interleukin-22 contribute to the development of non-small cell lung cancer [J]. *DNA Cell Biol* , 2014 , 33(10) : 705 – 14.

The clinical significance of B7-H3 up-regulating IL-22 expression in lung adenocarcinoma

Zhou Nannan , Liao Haixiu , Yang Ying , et al

(*Dept of Laboratory , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601*)

Abstract Objective To explore the regulation of the co-signaling molecule B7-H3 on the expression of interleukin 22 (IL-22) and its clinical significance in lung adenocarcinoma. **Methods** CRISPR/Cas9 technology was used to knock out the B7-H3 gene of lung adenocarcinoma A549 cells (A549/KO) , meanwhile , serum of 56 patients with lung adenocarcinoma was collected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the A549/KO culture supernatation and IL-22 level in serum of the patients and the content of soluble B7-H3 (sB7-H3) in serum of the patients. The correlation between sB7-H3 and IL-22 was analyzed , the Logistic regression model was established to predict the risk factors of lung adenocarcinoma , and the value of sB7-H3 and IL-22 in the diagnosis of lung adenocarcinoma was discussed using receiver operating characteristic curve (ROC) . **Results** The expression level of IL-22 in the supernatant of A549/KO cells was significantly lower than that of wild-type A549 ($P < 0.05$) . The expression levels of sB7-H3 and IL-22 in the serum of patients with lung adenocarcinoma were significantly higher than those of healthy controls ($P < 0.05$) . The expression levels of sB7-H3 and IL-22 in the serum of patients with lung adenocarcinoma were related to pT stage , lymph node metastasis and pTNM stage (all $P < 0.05$) , and the expression levels of sB7-H3 and IL-22 were positively correlated ($r_s = 0.316$, $P < 0.05$) . sB7-H3 ($OR = 1.423$, $95\% CI: 1.139 - 1.778$) and IL-22 ($OR = 1.108$, $95\% CI: 1.001 - 1.228$) were selected as a predictors of lung adenocarcinoma through multivariate Logistic regression analysis. As a diagnostic indicator of lung adenocarcinoma. ROC curve analysis showed that the combined detection of IL-22 and sB7-H3 ($AUC = 0.827$, $95\% CI: 0.727 - 0.903$) was better than the detection of sB7-H3 alone ($AUC = 0.795$, $95\% CI: 0.690 - 0.877$) and IL-22 was tested alone ($AUC = 0.766$, $95\% CI: 0.658 - 0.853$) . **Conclusion** B7-H3 can play a role in the occurrence and development of lung adenocarcinoma by up-regulating IL-22 expression. Combined detection of serum sB7-H3 and IL-22 is helpful for the diagnosis and monitoring of lung adenocarcinoma.

Key words lung adenocarcinoma; B7-H3; IL-22; A549 cell line