

• 论 著 •

Hp 感染 AECOPD 患者肺功能和外周血 Th1/Th2、Th17 细胞因子水平变化

史芳宇, 包冠青[△]

徐州市中心医院检验科, 江苏徐州 221009

摘要:目的 探讨幽门螺旋杆菌(Hp)感染对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者外周血辅助性 T 细胞(Th)1/Th2、Th17 细胞因子水平和肺功能的影响。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 120 例 AECOPD 患者,根据是否存在 Hp 感染分为 Hp 感染组($n=60$)和 Hp 未感染组($n=60$)。比较两组肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC]、Th1、Th2、Th17 细胞因子[白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 、IL-4、IL-5、IL-17、IL-25]水平及急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II 评分),采用 Pearson 相关分析各细胞因子与 Hp 感染的相关性。结果 Hp 感染组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 均低于 Hp 未感染组,IL-4、IL-5、IL-17、IL-25 均高于 Hp 未感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$),Hp 感染组 APACHE II 评分高于 Hp 未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Hp 感染组的 C₁₄ 呼气试验平均值与 IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 呈负相关($r=-0.359$ 、 -0.329 、 -0.516 ,均 $P<0.05$),与 IL-4、IL-5、IL-17、IL-25 呈正相关($r=0.499$ 、 0.375 、 0.547 、 0.375 ,均 $P<0.05$)。结论 Hp 感染可能会抑制 Th1 免疫反应,促进 Th2、Th17 免疫反应,加重 AECOPD 患者的肺功能损伤,影响预后。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 辅助性 T 细胞; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.018

中图法分类号:R563.9;R446.11+3

文章编号:1673-4130(2023)10-1240-05

文献标志码:A

Changes of pulmonary function and peripheral blood Th1/Th2 and Th17 cytokines of Hp infected patients with AECOPD

SHI Fangyu, BAO Guanqing[△]

Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Helicobacter pylori (Hp) infection on the levels of peripheral blood helper T cells (Th) 1/Th2 and Th17 cytokines and pulmonary function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 120 patients with AECOPD admitted to the hospital from February 2020 to February 2022 were selected and divided into Hp infection group ($n=60$) and non-HP infection group ($n=60$) according to the presence or absence of Hp infection. The pulmonary function [forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC], levels of Th1, Th2, Th17 cytokines [interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ , IL-4, IL-5, IL-17, IL-25] were compared between the two groups, as well as difference of APACHE II scores. Pearson correlation was used to analyze the correlation between each cytokine and Hp infection. **Results** FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, IL-2, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 in Hp infected group were lower than those in non-HP infection group, while IL-4, IL-5, IL-17, and IL-25 were higher than those in non-HP infection group, with statistical significance ($P<0.05$). The APACHE II score in Hp infection group was higher than that in non-HP infection group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The mean value of C₁₄ breath test in Hp infection group was negatively correlated with IL-2, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 ($r=-0.359$, -0.329 , -0.516 , all $P<0.05$), while positively correlated with IL-4, IL-5, IL-17 and IL-25 ($r=0.499$, 0.375 , 0.547 , 0.375 , all $P<0.05$). **Conclusion** Hp infection may inhibit Th1 immune response, promote Th2 and Th17 immune response, aggravate pulmonary function injury in patients with AECOPD, and affect prognosis.

Key words: Helicobacter pylori; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; helper T cells; pulmonary function

幽门螺旋杆菌(Hp)是临床常见的病原体,可引起多种消化性疾病,目前 Hp 感染率逐年上升^[1]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见的慢性疾病,多与有害气体及有害颗粒引起的异常炎症反应有关,具有较高的致残率和病死率,临床表现为慢性咳嗽、咳痰、气短、胸闷等^[2-4]。根据 COPD 疾病进程可将其分为急性加重期和稳定期,COPD 急性加重期(AECOPD)患者病情发展较为迅速,可引起临床症状及肺功能的持续恶化,预后较差,与炎症反应加重有关^[5]。Hp 可定植于胃上皮细胞,刺激炎症细胞的释放^[6-7],可诱发全身慢性炎症反应,近年研究发现 COPD 患者的 Hp 阳性率较健康人群高^[8-9],但对 AECOPD 与 Hp 感染的关系研究尚少,Hp 因其分泌的脂蛋白等大分子可与相应的受体进行结合,对机体免疫功能也有一定的影响^[10],故而考虑 Hp 感染可能引起患者免疫功能紊乱,影响患者预后。本研究选取本院收治的 AECOPD 患者,对比 Hp 感染与未感染患者的外周血辅助性 T 细胞(Th)1/Th2、Th17 细胞因子水平及肺功能指标的差异,探讨 Hp 感染与 AECOPD 病情发展的关系,以尽早采取预防措施,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 120 例 AECOPD 患者作为研究对象,均符合 AECOPD 诊断标准^[11]。其中,男 74 例,女 46 例;年龄 63~78 岁,平均(71.20±3.12)岁;平均体重指数(BMI)为(21.93±2.17)kg/m²;基础疾病:糖尿病 26 例,高血压 48 例,冠心病 46 例;吸烟史 86 例。根据其是否存在 Hp 感染分为 Hp 感染组($n=60$)和 Hp 未感染组($n=60$)。Hp 感染者符合《幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 年)》^[12]中的诊断标准:快速尿素酶实验(RUT)或尿素呼气试验(UBT)阳性。排除标准:合并恶性肿瘤;有自身免疫障碍性疾病或存在全身感染性疾病;合并严重心脑血管疾病;有精神障碍性疾病;近 4 周内质子泵抑制剂或抗菌药物使用史。两组患者年龄、性别、BMI、基础疾病、吸烟史等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究内容经本院医学伦理会审核并通过(审批号:201912A-02),患者及其家属对本研究内容了解并签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别(男)	BMI(kg/m ²)	基础疾病			有吸烟史
					糖尿病	高血压	冠心病	
Hp 感染组	60	71.45±2.96	36(60.00)	21.84±2.36	12(20.00)	26(43.33)	22(36.67)	42(70.00)
Hp 未感染组	60	70.95±3.21	38(63.33)	22.03±1.96	14(23.33)	22(36.67)	24(40.00)	44(73.33)
t/χ^2		0.887	0.144	0.480	0.196	0.556	0.141	0.164
P		0.377	0.707	0.632	0.658	0.456	0.707	0.685

1.2 方法

1.2.1 Hp 定量检测 于患者入院第 2 天进行 Hp 定量检测:口服 C¹⁴ 尿素胶囊 1 粒后等待 15 min,深吸一口气后对准 C¹⁴ 吹气卡吹气,直至指示剂由橙红色变为黄色,然后将吹气卡置入 GP1000 Hp 检测仪中进行定量检测。

1.2.2 肺功能评估 于患者入院第 2 天,采用肺功能仪(英国 MicroLab 公司)进行肺功能评估,记录第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及 FEV₁/FVC。

1.2.3 血清指标水平检测及预后评估 于患者入院第 2 天清晨,采集患者空腹外周血标本检测血清指标水平,并采用急性生理与慢性健康评分 II(APACHE II)量表^[11]评估患者预后。血清指标 Th1、Th2 及 Th17 细胞因子[白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 、IL-4、IL-5、IL-17、IL-25]水平均采用酶联免疫吸附试验进行检测,试剂盒均购自江西艾博因生物科技有限公司,均严格按照试剂盒说明书进行操作。APACHE

II 量表包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分三部分,总分 0~71 分,分数越高,说明病情越严重,预后越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料用例数或率表示,组间差异采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 Hp 感染定量检测值与细胞因子之间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能指标比较 Hp 感染组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 均低于 Hp 未感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组外周血 Th1、Th2、Th17 细胞因子水平比较 Hp 感染组 IL-4、IL-5、IL-17、IL-25 均高于 Hp 未感染组,IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 低于 Hp 未感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组预后情况比较 Hp 感染组 APACHE II 评

分为(24.36±2.15)分,高于未感染组的(21.32±2.26)分,差异有统计学意义($t=7.549, P<0.001$)。

2.4 AECOPD 患者 Hp 感染定量检测值与 Th1、Th2 及 Th17 细胞因子的相关性分析 Hp 感染组的 C¹⁴ 呼气试验定量检测平均值为(216.35±42.21)次/分, Pearson 相关性分析显示, Hp 感染定量检测值与 IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 呈负相关($r=-0.359$ 、 -0.329 、 -0.516 , 均 $P<0.05$), 与 IL-4、IL-5、IL-17、IL-25 呈正相关($r=0.499$ 、 0.375 、 0.547 、 0.375 , 均 $P<0.05$)。见图 1~7。

表 2 两组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
Hp 感染组	60	1.25±0.16	2.49±0.36	50.21±5.31
Hp 未感染组	60	1.38±0.21	2.63±0.24	52.49±4.96
<i>t</i>		3.814	2.506	2.431
<i>P</i>		<0.001	0.014	0.017

表 3 两组外周血 Th1、Th2、Th17 细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IL-4 (ng/L)	IL-5 (ng/L)	IFN- γ /IL-4	IL-17 (ng/L)	IL-25 (ng/L)
Hp 感染组	60	20.09±2.32	20.09±2.32	45.24±9.16	90.36±17.25	0.35±0.12	78.65±9.21	50.64±8.35
Hp 未感染组	60	26.24±2.21	20.51±2.69	34.34±6.14	63.64±10.54	0.59±0.16	65.24±7.26	32.36±5.67
<i>t</i>		14.868	9.567	7.656	10.238	9.295	8.857	14.029
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

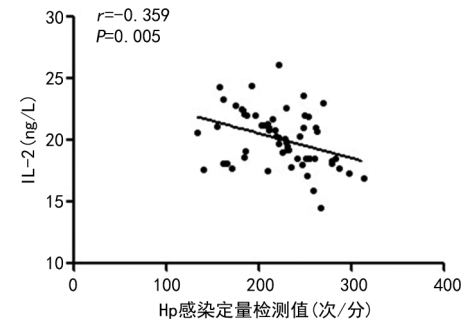


图 1 Hp 感染定量检测值与 IL-2 的相关性

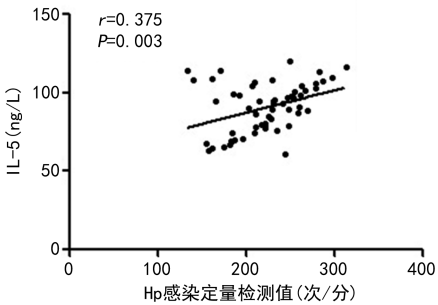


图 4 Hp 感染定量检测值与 IL-5 的相关性

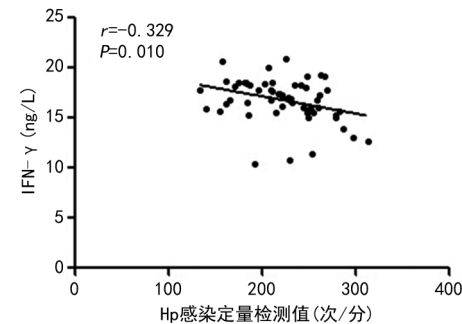


图 2 Hp 感染定量检测值与 IFN- γ 的相关性

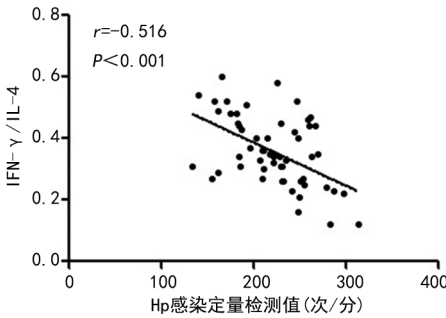


图 5 Hp 感染定量检测值与 IFN- γ /IL-4 的相关性

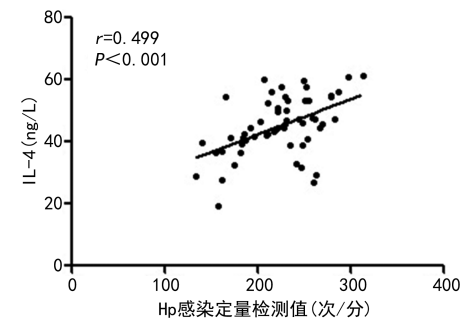


图 3 Hp 感染定量检测值与 IL-4 的相关性

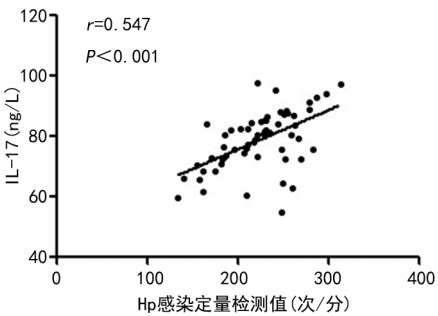


图 6 Hp 感染定量检测值与 IL-17 的相关性

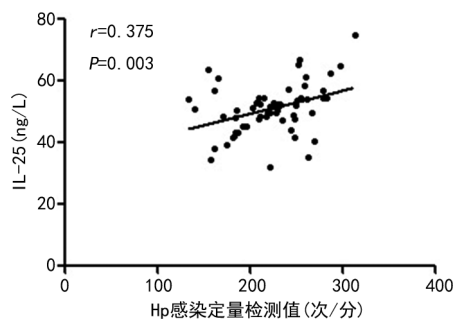


图 7 Hp 感染定量检测值与 IL-25 的相关性

3 讨 论

Hp 感染与 COPD 等气道性疾病有关,可介导疾病的发生和发展,但其具体机制尚不明确。既往有研究已证实, COPD 患者的 Hp 感染率高于健康人群^[13], Hp 感染对机体免疫功能有一定的影响,故而考虑 Hp 感染可能引起患者免疫功能紊乱,影响患者预后。Th1、Th2、Th17 细胞均为 T 细胞亚群的亚型,参与机体免疫功能调节^[14],其中 Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子,介导机体细胞免疫; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6 等细胞因子,介导机体体液免疫; Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-25 等细胞因子,介导免疫防御^[15-16]。

IL-2 具有促进 B 细胞增殖,激活巨噬细胞的作用,可增强 NK 细胞的杀伤活性,诱导 IFN- γ 等细胞因子的分泌; IFN- γ 具有活化巨噬细胞的作用,可促进机体免疫应答,增强机体抗炎作用^[17-18]。李征等^[19]研究也提出 AECOPD 患者存在 Th1 抑制的现象。本研究结果显示, Hp 未感染组 IL-2、IFN- γ 水平低于 Hp 未感染组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),提示 Hp 感染抑制了 AECOPD 患者的 Th1 型免疫反应。IL-4 是典型的 Th2 型细胞因子,其水平增高,提示机体炎症程度加重; IL-5 可刺激嗜酸性粒细胞增殖、分化及活化,释放组胺及白三烯等炎症介质,提高嗜酸性粒细胞的活性,促进炎症的发展^[20-21]。IL-4、IL-5 可促进 IgE 的分泌,而 IgE 水平升高是 COPD 频繁急性加重的危险因素之一^[22]。本研究结果显示, Hp 感染组 IL-4、IL-5 水平高于 Hp 未感染组,提示 Hp 感染可促进 Th2 型免疫反应。

Th1/Th2 失衡是促进 COPD 疾病发展的因素之一^[23], IFN- γ 是典型的 Th1 型细胞因子,临床常采用 IFN- γ /IL-4 反映机体 Th1/Th2 亚群平衡状态。本研究结果显示, Hp 感染组 IFN- γ /IL-4 低于 Hp 未感染组,提示 Th2 介导的免疫病理现象在感染 Hp 的 AECOPD 患者中更占优势,与 Hp 感染造成 Th1 抑制, Th2 活性增强有关。IL-17 是 Th17 细胞因子的原型,是其重要的效应物,具有介导中性粒细胞的作用,参与机体促炎反应; IL-25 也称 IL-17E,属于 IL-17 亚型,是一种激活蛋白,可促进 Th2 型免疫反应,抑制

Th1 细胞增殖^[24]。本研究结果显示, Hp 感染组 IL-17、IL-25 均高于 Hp 未感染组,提示 Hp 感染具有促进 Th17 型免疫反应的作用。吴晓芬等^[25]研究中也提到, Hp 对 T 淋巴细胞亚群的影响以抑制 Th1,促进 Th2、Th17 为主要免疫表现,与本研究结果相似。在本研究中,相关性分析也证实, Th1、Th2、Th17 细胞因子均与 Hp 感染具有相关性,说明 Hp 感染影响 AECOPD 免疫功能从而促进其疾病进展。肺功能检测指标 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 是反映 COPD 患者气道气流受限的主要指标,对 COPD 的诊断、严重程度的评价及疾病的进展和预后均有重要意义。本研究结果显示, Hp 感染组的 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 均低于 Hp 未感染组,提示 Hp 感染可加重 AECOPD 患者的肺功能损伤,可能与 Hp 感染降低其免疫功能,促进气道炎症反应有关。APACHE II 评分是评估患者预后的一项有效指标。本研究显示, Hp 感染组的 APACHE II 评分高于 Hp 未感染组,说明 Hp 感染对 AECOPD 患者预后也有一定的影响,可能与 Hp 感染加重肺功能损伤有关。这与胡承志等^[26]研究结果一致。但本研究中未进行远期随访,研究结果尚需扩大样本量、增长随访时间进一步证实。

Hp 感染可能对 Th1 型免疫反应有一定的抑制作用,对 Th2、Th17 型免疫反应有一定的促进作用, AECOPD 患者合并 Hp 感染可能会推动患者病情发展,加重 AECOPD 患者的肺功能损伤,影响预后。

参考文献

- [1] 尚辉辉,王静,吕娟,等. 四联疗法与序贯疗法对部队官兵幽门螺杆菌感染所致消化性溃疡疗效比较[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(2): 182-184.
- [2] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- [3] FERRERA M C, LABAKI W W, HAN M K. Advances in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Annu Rev Med, 202, 27(72): 119-134.
- [4] BAQDUNES M W, LEAP J, YOUNG M, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Crit Care Nurs Q, 2021, 44(1): 74-90.
- [5] FISCHBACH W, MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori infection[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(25): 429-436.
- [6] SUN Y, ZHANG J. Helicobacter pylori recrudescence and its influencing factors[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7919-7925.
- [7] RA S W, SZE M A, LEE E C, et al. Azithromycin and risk of COPD exacerbations in patients with and without Helicobacter pylori[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 109-118.
- [8] 刘敏,李承红,刘双,等. 幽门螺杆菌感染与慢性阻塞性肺疾病的关系及其对肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1155-1158.

- [9] 王彩丽,单宝英,邓海燕.胃癌幽门螺杆菌感染患者中医证型及免疫功能[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3593-3596.
- [10] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [11] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(5):397-402.
- [12] 王蓓,刘祖发,于红建,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期有创、无创机械通气模式的 APACHE II 评分及中医证候对比研究[J].北京中医药,2018,37(1):33-36.
- [13] 何云,吴柱茜,陈琳,等.幽门螺杆菌感染对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及全身炎症反应的影响[J].中国临床医生杂志,2021,49(10):1173-1176.
- [14] 崔东影,席恩泽,徐境含,等.巴氏杀菌婴儿配方乳对大鼠 T 细胞亚群及其血液免疫相关因子的影响[J].食品科学,2020,41(1):157-162.
- [15] GHOSH M, MULLER H, WALKER A. Lactation-based maternal educational immunity crosses MHC class I barriers and can impart Th1 immunity to Th2-biased recipients[J]. J Immunol, 2017, 199(5):1729-1736.
- [16] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3):283-297.
- [17] SILVA D M D, GONÇALES J P, SILVA JUNIOR J V J, et al. Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HHV-8 coinfection[J]. J Med Virol, 2021, 93(6):4033-4037.
- [18] 齐江姣,罗成,李村院,等.IL-2 对布鲁菌感染小鼠巨噬细胞释放细胞因子及吞噬能力的调节作用[J].动物医学进展,2018,39(4):1-6.
- [19] 李征,史继学,柏丽.麻杏苈石汤联合布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD 的疗效及对 Th1/Th2 失衡的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2019,22(1):95-98.
- [20] PRINCIPE S, PORSEBJERG C, BOLM DITLEV S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway[J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(8):992-1005.
- [21] TENERO L, ARTURI E, PIAZZA M, et al. Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(26):14-16.
- [22] 金灿,王利莹,池永学.促红细胞生成素对速发型哮喘小鼠模型 IL-4、IL-5 及 IgE 指标的影响[J].毒理学杂志,2017,31(5):359-362.
- [23] 杜娟,邱丽,张盼,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者营养状况及免疫功能研究[J].中国食物与营养,2018,24(8):76-79.
- [24] BREMBILLA N C, SENRA L, BOEHNCKE W H. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond[J]. Front Immunol, 2018, 2(9):1682-1695.
- [25] 吴晓芬,吴义东.幽门螺杆菌感染对哮喘患儿免疫指标的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(1):110-112.
- [26] 胡承志,孟令毅,潘爱军,等.幽门螺杆菌感染 AECOPD 患者肺功能和凝血功能的变化[J].中华医院感染学杂志,2021,31(1):68-72.
- (收稿日期:2022-09-25 修回日期:2023-01-31)
-
- (上接第 1239 页)
- [19] TERESA D R, CONSTANZA C, ASTUDILLO L, et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14:106.
- [20] 詹建民,赵先文,刘东博,等.结直肠癌患者脂类水平的改变及其临床意义[J].中华胃肠外科杂志,2009,12(2):205-206.
- [21] MORIZANE S, SETSU N, YAMAMOTO T, et al. Multilevel regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression in normal and leukemic cells[J]. Blood, 1994, 84(8):2689-2698.
- [22] 丁晓蕊,刘成霞,贾兴芳.初发结直肠癌 TNM 分期、生长部位以及性别与患者空腹血脂水平的相关性[J].中国临床研究,2019,32(3):364-366.
- [23] PASSARELLI M N, NEWCOMB P A. Blood lipid concentrations and colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of colonoscopy studies in Asia, 2000—2014[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(8):691-700.
- [24] ESTEVE E, RICART W, FERNANDEZ-REAL J M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism[J]. Clin Nutr, 2005, 24:16-31.
- [25] TAHMASBPUR E, GHANEI M, PANAH Y. Two lung cancer development-related genes, Forkhead box M1 (FOXO1) and Apolipoprotein E (APOE), are overexpressed in bronchial of patients after long-term exposure to sulfur mustard[J]. Iran J Pharm Res, 2017, 16(4):1487-1494.
- [26] BERTUZZI M, MARELLI C, BAGNATI R, et al. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the florence cohort of the European Prospective Investigation into cancer and nutrition: a pilot study[J]. BMC Cancer, 2015, 15:56.
- [27] 赵爽,王彬潘,阳莎,等.外周血炎症相关指标联合癌胚抗原对结直肠癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(5):513-518.
- [28] LI J K, LI J, WANG H, et al. Tyrosine and glutamine-leucine are metabolic markers of early-stage colorectal cancers[J]. Gastroenterol, 2019, 157(1):257-259.
- (收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-31)