

• 论 著 •

乙型肝炎相关性肝细胞癌患者组织 NQO1 表达水平对预后的影响*

别立翰¹, 赵悦¹, 何成山¹, 吴迪^{2△}

1. 上海中医药大学附属第七人民医院医学检验科, 上海 200137;

2. 同济大学附属杨浦医院检验科, 上海 200090

摘要:目的 研究乙型肝炎相关性肝细胞癌(HBV-HCC)患者组织醌氧化还原酶-1(NQO1)表达水平对预后的影响。方法 选取 2019 年 3 月至 2020 年 1 月于上海中医药大学附属第七人民医院行手术治疗的 103 例 HBV-HCC 患者,术中取癌组织与癌旁组织备用;采用免疫组织化学染色法检测 NQO1 在组织中的表达情况。收集患者临床病理资料,比较 NQO1 高表达、低表达与患者病理特征的关系。对患者行 3 年随访,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,对中位生存时间行 Log-rank 检验;采用 COX 模型分析影响患者预后的危险因素。结果 NQO1 在 HBV-HCC 组织中阳性率为 84.47%(87/103),高表达率为 59.22%(61/103);HBV-HCC 组织中 NQO1 阳性率、高表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。NQO1 高表达与低表达患者肿瘤最大径、病灶数量、美国癌症联合委员会(AJCC)分期、血管侵犯比较差异有统计学意义($P<0.05$)。3 年随访结果显示,患者中位生存时间为 37 个月,无失访病例;103 例患者中死亡 34 例,总生存率为 66.99%(69/103),复发 42 例,无复发生存率为 59.23%(61/103)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,NQO1 高表达组总生存率[52.46%(32/61)]与无复发生存率[50.82%(31/61)]低于 NQO1 低表达组[88.10%(37/42)、71.43%(30/42)]($P<0.05$)。COX 模型分析结果显示,NQO1 高表达、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、病灶多发、AJCC 分期为Ⅲ~Ⅳ期、血管侵犯是影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 NQO1 在 HBV-HCC 组织中高表达,与患者临床病理特征有关,可作为评估预后的独立生物标志物。

关键词:乙型肝炎相关性肝细胞癌; 醌氧化还原酶-1; 生存曲线; 预后; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.008 **中图法分类号:**R446.8

文章编号:1673-4130(2024)01-0039-05 **文献标志码:**A

Effect of NQO1 expression level on prognosis in patients with hepatitis

B virus-related hepatocellular carcinoma*

BIE Lihan¹, ZHAO Yue¹, HE Chengshan¹, WU Di^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To study the effect of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) expression level on prognosis in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC). **Methods** A total of 103 patients with HBV-HCC underwent surgical treatment in Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to January 2020 were enrolled. The cancer tissue and adjacent normal tissues were extracted during surgery. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of NQO1 in tissues. The clinical and pathological data of patients were collected, and the relationships between high and low expression of NQO1 and pathological characteristics were discussed. A 3-year follow-up was conducted, and the Kaplan-Meier survival curve was drawn and Log-rank test was conducted on median survival time. Then COX model analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of HBV-HCC patients. **Results** The positive rate of NQO1 in HBV-HCC tissues was 84.47%(87/103) and the high expression rate was 59.22%(61/103). The positive rate and the high expression rate of NQO1 in HBV-HCC tissues were higher than those in adjacent normal tissues ($P<0.05$). There were statistically significant

* 基金项目:上海市卫生健康委员会科研面上项目(202040165)。

作者简介:别立翰,女,主管技师,主要从事肝细胞癌糖类标志物方向的研究。△ 通信作者,E-mail:wuddy2006@sina.com。

differences in tumor maximum diameter, number of lesions, American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging, and vascular invasion between patients with high and low expression of NQO1 ($P<0.05$). The 3-year follow-up results denoted that the median survival time of patients was 37 months, and no cases were lost in follow-up. Among 103 patients, there were 34 dead cases with an overall survival rate of 66.99% (69/103) and 42 recurrence cases with a recurrence-free survival rate of 59.23% (61/103). Kaplan-Meier survival curve results showed that the overall survival rate and recurrence-free survival rate were 52.46% (32/61) and 50.82% (31/61) in NQO1 high expression group, which were lower than 88.10% (37/42) and 71.43% (30/42) in NQO1 low expression group ($P<0.05$). COX model analysis results showed that high expression of NQO1, tumor maximum diameter ≥ 5 cm, multiple lesions, AJCC stage III to IV and vascular invasion were independent risk factors for prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** NQO1 is highly expressed in HBV-HCC tissue, and is related to the clinicopathological characteristics of patients, so it could be used as an independent biomarker for evaluating prognosis.

Key words: hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma; NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; survival curve; prognosis; risk factors

肝细胞癌(HCC)为我国常见恶性肿瘤,发病率居恶性肿瘤第 5 位,死亡率较高^[1-2]。我国大部分原发性肝癌病因为乙型肝炎病毒(HBV)感染,80%以上 HCC 患者合并 HBV 感染,且具有隐匿性^[3]。乙型肝炎相关性 HCC(HBV-HCC)的特征为反复炎症活动,流行病学显示,反复炎症的部位极易发生肿瘤^[4],炎症也被列为肿瘤的一大特征^[5]。针对该肿瘤的治疗方式在不断进步,但患者预后仍不佳。准确评估 HBV-HCC 的预后对临床治疗方案选择、尽早干预具有重要意义。醌氧化还原酶-1(NQO1)为同源二聚体黄素酶,底物为 NADH 或 NADPH,能将醌直接还原为对苯二酚^[6-7]。NQO1 具有异源解毒、清除超氧化物等功能,在保护正常细胞受到氧化损伤及癌变中发挥重要作用^[8]。研究显示, NQO1 被破坏可增加恶性肿瘤发生风险^[9-10]。为此,本研究通过观察 NQO1 在 HBV-HCC 组织中的表达情况,并分析其对预后的影响,旨在为临床早期诊疗与预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2020 年 1 月于上海中医药大学附属第七人民医院行手术治疗的 103 例 HBV-HCC 患者。纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》标准^[11],且经病理证实为 HCC;血清 HBV 表面抗原(HBVsAg)呈阳性,合并 HBV 感染,但无丙型肝炎病毒感染;具有手术指征;知情同意。排除标准:合并其他恶性肿瘤患者;既往肝癌手术史患者;合并其他病毒感染患者;伴有自身免疫性肝病者;术前行放化疗治疗患者;临床资料不完整患者。纳入研究的患者中,男 58 例,女 45 例;年龄为 25~72 岁,平均(50.48±6.39)岁;美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版分期^[12]: I 期 30 例, II 期 29 例, III

期 26 例, IV 期 18 例。本研究取得上海中医药大学附属第七人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 术中取患者癌组织及癌旁组织,采用免疫组织化学染色法检测 NQO1 表达,方法如下。组织脱蜡、梯度乙醇入水。于 75~85 ℃ 下用枸橼酸抗原修复液处理 20 min,室温冷却;3%过氧化氢处理,用磷酸盐缓冲液 PBS 冲洗后加入一抗 NQO1,在 4 ℃ 下过夜。次日加入免疫组织化学两步法检测试剂盒中试剂, PBS 冲洗后用 DAB 显色,苏木精复染,退水、透明、封固后在显微镜下观察。为体现 NQO1 蛋白抗体免疫组织化学的特异性,选择 NQO1 蛋白阳性切片作为阳性对照,用 PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.3 组织 NQO1 阳性标准 免疫组化染色后待细胞质出现黄色、棕黄色颗粒为阳性,在显微镜下每张切片选择 5 个 200 倍视野,计算阳性细胞占比。其中阳性细胞占比: $<5\%$ 为阴性(-), $5\% \sim 25\%$ 为弱阳性(+), $>25\% \sim 50\%$ 为中等阳性(++), $>50\% \sim 100\%$ 为强阳性(+++)。以阳性细胞占比 $>25\%$ 为高表达,以阳性细胞占比 $\leq 25\%$ 为低表达^[13]。

1.4 随访 对患者行 3 年定期电话或门诊随访,随访时间由手术后至死亡或最后一次随访,随访截止时间为 2023 年 1 月。总生存率为术后至死亡或随访截止时间内的生存情况,无复发生存期为术后至影像学显示复发时间内无复发情况^[14]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 COX 风险模型分析影响患者预后的危险因素,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,对中位生存时间行 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

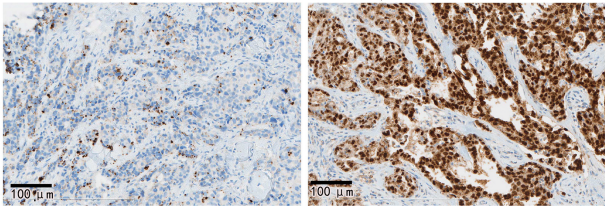
2 结 果

2.1 组织 NQO1 表达情况 NQO1 在 HBV-HCC 组织中呈细胞质染色模式,阳性率为 84. 47%(87/

103),高表达率为 59. 22%(61/103);HBV-HCC 组织中 NQO1 阳性率、高表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。见表 1。

表 1 NQO1 在不同组织中的表达[n(%)]

组织	n	NQO1 表达				阳性	高表达
		—	+	++	+++		
癌旁组织	103	72(69.90)	9(8.74)	9(8.74)	13(12.62)	31(30.10)	22(21.36)
HBV-HCC 组织	103	16(15.53)	26(25.24)	39(37.86)	22(21.36)	87(84.47)	61(59.22)
χ^2						62.213	30.691
P						<0.001	<0.001



注:左图为癌旁组织,右图为 HBV-HCC 组织。

图 1 NQO1 在组织中的免疫组织化学图(×200)

2.2 组织 NQO1 表达与患者临床病理特征的关系 NQO1 高表达与低表达患者性别、年龄、肝硬化方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),NQO1 高表达与低表达患者肿瘤最大径、病灶数量、AJCC 分期、血管侵犯比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 组织 NQO1 表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	高表达 (n=61)	低表达 (n=42)	χ^2	P
性别			0.020	0.888
男	34(55.74)	24(57.14)		
女	27(44.26)	18(42.86)		
年龄(岁)			0.034	0.854
<50	46(75.41)	31(73.81)		
≥50	15(24.59)	11(26.19)		
肿瘤最大径(cm)			17.566	<0.001
<5	18(29.51)	30(71.43)		
≥5	43(70.49)	12(28.57)		
病灶数量			7.942	0.005
单发	22(36.07)	27(64.29)		
多发	39(63.93)	15(35.71)		
AJCC 分期			10.669	0.001
I~II 期	18(29.51)	26(61.90)		
III~IV 期	43(70.49)	16(38.10)		
血管侵犯			12.444	<0.001
有	39(63.93)	12(28.57)		

续表 2 组织 NQO1 表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	高表达 (n=61)	低表达 (n=42)	χ^2	P
无	22(36.07)	30(71.43)		
肝硬化			0.003	0.959
有	25(40.98)	17(40.48)		
无	36(59.04)	25(59.52)		

2.3 组织 NQO1 表达与患者预后的关系 3 年随访结果显示,患者中位生存时间为 37 个月,无失访病例;103 例患者死亡 34 例,总生存率为 66. 99%(69/103),复发 42 例,无复发生存率为 59. 23%(61/103)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,NQO1 高表达组总生存率[52. 46%(32/61)]与无复发生存率[50. 82%(31/61)]低于 NQO1 低表达组[88. 10%(37/42), 71. 43%(30/42)]($P<0.05$)。见图 2。

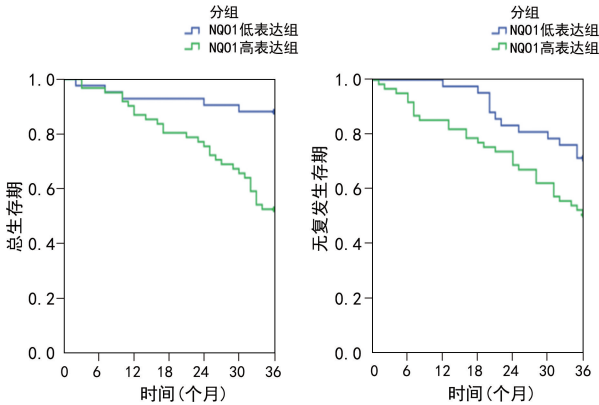


图 2 NQO1 高表达与低表达患者的生存曲线

2.4 影响患者预后的多因素分析 COX 单因素结果显示,肿瘤最大径、病灶数量、AJCC 分期、血管侵犯、NQO1 与总生存率有关($P<0.05$)。COX 多因素结果显示,NQO1 高表达、肿瘤最大径≥5 cm、病灶多发、AJCC 分期为 III~IV 期、血管侵犯是影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响患者预后的多因素分析

变量	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别	1.183(0.807~1.586)	0.335	—	—
年龄	1.306(0.721~1.741)	0.238	—	—
肿瘤最大径	1.778(1.248~2.625)	0.002	1.537(1.130~2.092)	0.006
病灶数量	2.138(1.470~4.095)	0.004	1.864(1.279~2.699)	0.001
AJCC 分期	2.479(1.687~4.532)	<0.001	2.101(1.474~3.230)	<0.001
血管侵犯	2.556(1.701~4.719)	<0.001	2.274(1.538~3.410)	<0.001
肝硬化	1.490(0.671~1.820)	0.117	—	—
NQO1	2.839(1.934~5.543)	<0.001	2.427(1.764~3.887)	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

我国是乙肝大国,为世界上乙肝负担最重的国家之一^[15]。HCC 为发病及死亡率较高的恶性肿瘤,病情进展快且治疗困难,患者预后较差,成为威胁人们生命的公共卫生问题^[16]。HBV 感染为该肿瘤发生发展的主要因素,HBV 感染后其 DNA 与宿主 DNA 整合产生基因产物,导致宿主基因组稳定性丧失,染色体变异最终发展为 HCC。目前该肿瘤治疗方式包括手术、肝移植等,由于肿瘤早期发现率较低,总体治疗效果不佳^[17]。故早期准确筛查 HBV-HCC 并及时评估患者预后对治疗疗效具有重要意义。

NQO1 为重要的同型二聚体黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)酶,该酶对醌类与其代谢前体引发的致癌致突变、细胞毒性等有一定保护作用^[18-19]。研究显示,NQO1 在肿瘤中表达上调与其在细胞癌变中发挥细胞防御功能有关^[20]。本研究中,NQO1 在 HBV-HCC 组织中高表达率为 59.22%(61/103),高于癌旁组织,与傅潇等^[21]研究结果类似。该结果说明了 NQO1 在增殖细胞中表达较高,静止或终末分化细胞中表达较低^[22]。本研究结果显示,NQO1 表达与肿瘤最大径、AJCC 分期、血管侵犯、病灶数量有关,说明 NQO1 表达与患者病理特征相关,病情越严重其表达越高。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,NQO1 高表达组总生存率与无复发生存率均低于 NQO1 低表达组,提示 NQO1 表达情况与患者预后密切相关。COX 单因素分析发现,肿瘤最大径、病灶数量、AJCC 分期、血管侵犯、NQO1 与总生存率有关。COX 多因素分析显示,NQO1 高表达、肿瘤最大径≥5 cm、病灶多发、AJCC 分期为Ⅲ~Ⅳ期、血管侵犯是影响患者预后的独立危险因素。NQO1 为机体中调节氧化应激的重要因子,在肿瘤中的作用机制尚不明确。王维伟等^[23]指出,NQO1 与 TP53 抑癌基因稳定性有关,能保护其不受

20S 蛋白酶体降解,诱导致癌结肠上皮细胞凋亡,进而抑制细胞进展为肿瘤细胞。NQO1 的 C609T 基因多态性能减少肝细胞中 p53 表达,抑制细胞凋亡,而增加基因组不稳定性,提高 HCC 的易感性^[24]。

综上所述,NQO1 在 HBV-HCC 组织中表达上调,与患者临床病理特征有关,可作为评估 HBV-HCC 患者预后的生物标志物。

参考文献

[1] CHEN Y J, SHEN C J, YU S H, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with traumatic liver injury[J]. Medicine, 2022, 101(6): e28837.

[2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 全球肝癌 2020 年流行病学现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(5): 322-328.

[3] 桑瑞端, 杨春晨, 沈早卓, 等. 术前乙型肝炎病毒感染状态与原发性肝癌预后的相关性分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 838-841.

[4] 罗昊翔, 李秀惠. HBV 抗原对乙型肝炎相关性肝细胞癌分化程度的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(14): 2398-2401.

[5] 习丰佳, 孙訥, 田志刚, 等. 乙肝病毒相关肝细胞癌的免疫逃逸与逆转[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1153-1158.

[6] 王维伟, 陈国勇, 孙建军, 等. 郑州和桂林地区醌氧化还原酶 1 基因多态性与肝癌易感性的关系[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(11): 836-840.

[7] 张敏, 周晓晴, 李保华, 等. DLC-1、PCDH10 表达水平和 NQO1 基因多态性与吸烟诱导胃癌 ESD 术后复发的关系[J]. 河北医药, 2021, 43(12): 1775-1779.

[8] 严梅, 伍班名. 二甲双胍通过 Nrf2/HO-1/NQO1 通路减轻子痫前期大鼠胎盘组织氧化应激损伤[J]. 现代医学, 2022, 50(5): 597-603.

[9] 张婧, 薛丽, 党雅梅, 等. NQO1 和 HO-1 在 T 细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(20): 1033-1037.

[10] KADELA-TOMANEK M, BBENEK E, CHROBAK E,

et al. Betulin-1, 4-quinone hybrids: synthesis, anticancer activity and molecular docking study with NQO1 enzyme [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 177: 302-315.

[11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367-388.

[12] 施杰毅, 彭远飞, 王晓颖, 等. 肝细胞癌 AJCC 第 8 版 TNM 分期中 T 分期的验证与修改建议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 293-300.

[13] 王海霞, 林黎娟. 肝细胞癌中 NQO1 表达的预后评估意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(6): 658-662.

[14] 张峰, 刘敬峰, 吴燕. 索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌复发生存期影响因素预测模型建立[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(8): 750-753.

[15] 曾征宇, 王琳, 温俊雄, 等. 我国部分地区 HBV 基因型和耐药性分布特点[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(5): 570-576.

[16] SHIHA G, MIKHAIL N, SOLIMAN R. Letter: evaluation and proposed re-classification of HCC prediction model in patients with chronic hepatitis C genotype 4[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(2): 255-257.

[17] 辛海光, 谢青. 抗病毒治疗时代慢性乙型肝炎患者发生肝细胞癌的风险评估及管理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4): 297-300.

[18] 张伶, 闫涵, 王思雨, 等. 醌氧化还原酶(NQO1)基因与肺癌易感关联的系统评价[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2014, 34(6): 701-712.

[19] LU Q, ZHANG Y, ZHAO C, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis of hippocampal neuron via pCREB/BDNF and Nrf2/HO-1/NQO1 pathway [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(4): 694-705.

[20] 蔡卓玮, 胡刚峰, 章波. miR-203 在乙型肝炎病毒相关肝细胞癌诊断及预后中的意义[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(11): 1773-1780.

[21] 傅潇, 田涛, 高欢, 等. 肝细胞癌临床病理组织中 IFN- γ 、STING 和 PD-L1 的表达及其与预后的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(3): 270-278.

[22] 王宏, 侯彦强, 娄晓丽. 肝癌 C/EBP γ 的高表达与促进肝癌细胞增殖迁移的相关性研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(4): 475-481.

[23] 王维伟, 陈国勇, 孙建军, 等. 郑州和桂林地区醌氧化还原酶 1 基因多态性与肝癌易感性的关系[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(11): 836-840.

[24] 谭盛葵, 仇小强, 汤桂芳, 等. NQO1 单核苷酸多态性和环境因素的交互作用与肝细胞癌的关联研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(11): 833-837.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-09-10)

(上接第 38 页)

[15] SHAO X, LE S C, CHEUNG W, et al. Differentially methylated CpGs in response to growth hormone administration in children with idiopathic short stature[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 65.

[16] BOLIGNANO D, DOUNOUSI E, PRESTA P, et al. Circulating Omentin-1 levels and altered iron balance in chronic haemodialysis patients[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 15(2): 303-310.

[17] ZHAO A, XIAO H, ZHU Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(3): 275-289.

[18] 王涵, 侯博, 王宝坤. 特发性矮小症患者血清 Omentin-1 FGF-21 表达及临床意义[J]. *安徽医学*, 2022, 43(7): 828-831.

[19] EL BOROLOSSY R, EL-FARSY M S. The impact of vitamin K₂ and native vitamin D supplementation on vascular calcification in pediatric patients on regular hemodialysis. A randomized controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(6): 848-854.

[20] GASMI A, BJØRKLUND G, PEANA M, et al. Phosphocalcic metabolism and the role of vitamin D, vitamin K₂, and natto kinase supplementation[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(25): 7062-7071.

[21] IWAMOTO J, TAKEDA T, SATO Y. Retracted note: effects of vitamin K₂ on osteoporosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(19): 2325.

[22] 舒静娜, 祁建凤. 重组人生长激素对特发性矮小症患者胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(3): 486-488.

[23] 邓茜, 陈雨青, 王娟娟, 等. 特发性矮小症患者治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3524-3527.

[24] KIM M, KIM E Y, KIM E Y, et al. Investigating whether serum IGF-1 and IGFBP-3 levels reflect the height outcome in prepubertal children upon rhGH therapy: LG growth study database [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): 259287.

[25] KEMPF E, LANDGRAF K, VOGEL T, et al. Associations of GHR, IGF-1 and IGFBP-3 expression in adipose tissue cells with obesity-related alterations in corresponding circulating levels and adipose tissue function in children[J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 630-642.

(收稿日期: 2023-04-10 修回日期: 2023-10-19)