

• 论 著 •

口腔鳞状细胞癌组织中 IDO1、KYNU 表达情况 与临床病理特征及预后的关系*

海丽达·马克西¹, 杨 芳¹, 艾克热木·木沙²

新疆医科大学附属肿瘤医院/新疆肿瘤医院: 1. 门诊部; 2. 放射物理技术科, 新疆乌鲁木齐 830011

摘 要:目的 探讨口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织中吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)、犬尿氨酸酶(KYNU)表达情况与病理特征、预后的关系。方法 将 2018 年 1 月至 2020 年 6 月该院收治的 98 例 OSCC 患者纳入研究。收集患者 OSCC 组织标本及对应的癌旁组织标本。采用免疫组化法检测组织中 IDO1、KYNU 的表达情况,分析 IDO1、KYNU 表达情况与 OSCC 患者临床病理特征的关系。采用多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后的影响因素。结果 OSCC 组织 IDO1、KYNU 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。OSCC 分化程度低分化、浸润深度(DOI) >5 mm、淋巴结转移、临床分期Ⅲ~Ⅳ期的患者 IDO1、KYNU 阳性表达率分别高于 OSCC 分化程度中高分化、DOI ≤ 5 mm、淋巴结无转移、临床分期Ⅰ~Ⅱ期的患者($P<0.05$)。OSCC 分化程度中高分化、DOI ≤ 5 mm、淋巴结无转移、临床分期Ⅰ~Ⅱ期、IDO1 阴性、KYNU 阴性患者的 3 年总生存率分别高于 OSCC 分化程度低分化、DOI >5 mm、淋巴结转移、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、IDO1 阳性、KYNU 阳性患者($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,DOI >5 mm($HR=3.225, 95\%CI: 1.496\sim 6.954$), IDO1 阳性($HR=3.714, 95\%CI: 1.941\sim 7.105$), KYNU 阳性($HR=4.150, 95\%CI: 1.887\sim 9.124$)是 OSCC 患者预后的影响因素($P<0.05$)。结论 IDO1、KYNU 在 OSCC 患者癌组织中呈高表达,与 OSCC 的 DOI、临床分期、分化程度等特征密切相关,有望作为辅助评估患者预后的标志物。

关键词:口腔鳞状细胞癌; 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1; 犬尿氨酸酶; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.007

中图法分类号: R446.8; R739.85

文章编号: 1673-4130(2024)06-0671-05

文献标志码: A

Relationship between the expression of IDO1 and KYNU in oral squamous cell carcinoma tissues and clinicopathologic features and prognosis*

Hailida Makexi¹, YANG Fang¹, Aikeremu Musha²

1. Department of Outpatient; 2. Department of Radiophysical Technology, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University/Xinjiang Cancer Hospital, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To investigate the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynureninase (KYNU) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and their relationship with pathological features and prognosis. **Methods** A total of 98 OSCC patients admitted to the hospital from January 2018 to June 2020 were enrolled in the study. OSCC tissue samples and corresponding adjacent tissue samples were collected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of IDO1 and KYNU in tissues. The relationship between IDO1 and KYNU expression and the clinicopathological characteristics of OSCC patients was analyzed. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of OSCC patients. **Results** The positive expression rates of IDO1 and KYNU in OSCC tissues were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The positive expression rates of IDO1 and KYNU in patients with poor differentiation, depth of invasion (DOI) >5 mm, lymph node metastasis, and clinical stage Ⅲ—Ⅳ were higher than those in patients with medium or high differentiation, DOI ≤ 5 mm, no lymph node metastasis, and clinical stage Ⅰ—Ⅱ, respectively ($P<0.05$). The 3-year overall survival rates of OSCC patients with medium or high differentiation, DOI ≤ 5 mm, no lymph node metastasis, clinical stage Ⅰ—Ⅱ, negative expression of IDO1, and negative expression of KYNU were higher than those of OSCC patients with low differentiation, DOI >5 mm, lymph node metastasis, clinical stage Ⅲ—Ⅳ, positive expression of IDO1, and positive expression of KYNU, respectively ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that DOI >5 mm ($HR=3.225, 95\%CI:$

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生与健康适宜技术推广项目(SYTG-2021142)。

作者简介: 海丽达·马克西, 女, 主治医师, 主要从事牙体、牙髓疾病及牙周疾病、口腔黏膜病、牙槽外科疾病诊断及治疗的相关研究。

1.496—6.954), positive expression of IDO1 ($HR = 3.714, 95\%CI: 1.941 - 7.105$), positive expression of KYNU ($HR = 4.150, 95\%CI: 1.887 - 9.124$) were the influencing factors of the prognosis of OSCC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** IDO1 and KYNU are highly expressed in cancer tissues of OSCC patients, which are closely related to the DOI, clinical stage, and differentiation degree of OSCC. IDO1 and KYNU are hopeful to be used as markers to assist in evaluating the prognosis of patients.

Key words: oral squamous cell carcinoma; indoleamine 2,3-dioxygenase 1; kynureninase; prognosis.

口腔鳞状细胞癌(OSCC)上皮是口腔最常见的恶性肿瘤,常发生于患者的口腔鳞状细胞,主要表现为口腔黏膜鳞状上皮细胞出现异常,有增生、溃疡、肿物等现象^[1-2]。OSCC 的临床治疗手段主要为外科手术切除,但由于 OSCC 早期原发癌和早期淋巴结转移诊断均较为困难,OSCC 患者 5 年生存率不到 50%,总体预后较差^[3]。因此,寻找 OSCC 相关的生物学标志物有利于 OSCC 患者的早期诊断和治疗。吡哆胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)可以促进色氨酸的降解,与恶性肿瘤免疫耐受密切相关^[4]。犬尿氨酸酶(KYNU)在人体多种组织器官中均有表达,能水解 L-犬尿氨酸和 3-羟基 L-犬尿氨酸为邻氨基苯甲酸,通过色氨酸代谢途径参与 NAD 辅因子的生物合成^[5-6]。而色氨酸在肿瘤细胞中主要通过 IDO1 降解,其降解产物之一为犬尿氨酸。然而,IDO1 与 KYNU 在 OSCC 发生、发展中的作用尚不明确。因此,本研究主要探讨 OSCC 组织 IDO1、KYNU 表达水平与患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月至 2020 年 6 月本院收治的 98 例 OSCC 患者纳入研究,年龄 25~80 岁、平均(61.31±10.43)岁。纳入标准:(1)经病理组织活检确诊为 OSCC;(2)首发 OSCC;(3)首次接受抗癌治疗;(4)精神、认知正常,能配合研究。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)有严重的器官功能障碍;(3)心脏功能不全;(4)有酗酒史或吸毒史。纳入研究的患者或直系亲属对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分期及资料收集 根据国际抗癌联盟制订的 TNM 分期第 8 版标准对 OSCC 患者进行临床分期,收集 OSCC 患者病理分级、淋巴结转移情况、分化程度等资料。

1.2.2 组织标本中 IDO1、KYNU 表达情况的检测 收集患者癌组织标本及对应的癌旁组织标本。采用免疫组化法检测 IDO1、KYNU 在 OSCC 患者癌组织及癌旁组织中的表达情况。首先,将组织标本制成石蜡切片。组织切片进行脱蜡、水化处理后,用 5%过氧化氢溶液孵育,磷酸缓冲盐溶液冲洗,加入山羊血清封闭液进行抗体封闭;10 min 后加入兔抗人 IDO1 单克隆抗体(1:100 稀释)、兔抗人 KYNU 单克隆抗体(1:150 稀释,南京德泰生物工程有限公

司),4℃孵育过夜;次日取出后室温下静置 30 min,加入磷酸缓冲盐溶液冲洗,滴加羊抗兔二抗 IgG(赛默飞世尔科技有限公司),室温孵育 60 min,加入磷酸缓冲盐溶液冲洗 3 次,DAB 染色试剂盒显色(上海卓立生物有限公司),复染,脱水后树胶封片。最后,在光学显微镜(徕卡显微系统有限公司)下观察结果。

1.2.3 结果判定^[7] 实验结果判定采用双盲阅片法,根据细胞的染色强度及阳性细胞所占比例进行判定。观察光学显微镜下的细胞质或细胞核染色强度,染色强度评分标准:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞所占比例评分标准:阳性细胞所占比例<10%为 1 分,10%~50%为 2 分,>50%为 3 分。染色强度评分和阳性细胞所占比例评分之和≥3 分为阳性,<3 分为阴性。

1.2.4 随访 OSCC 患者出院后通过线上电话、微信沟通或门诊复查等方式连续随访 3 年,记录患者生存情况,随访截止时间为 2023 年 1 月 31 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IDO1、KYNU 在 OSCC 组织及癌旁组织中的表达情况比较 OSCC 组织的 IDO1、KYNU 阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$),见表 1。

表 1 IDO1、KYNU 在 OSCC 组织及癌旁组织中的表达情况比较[n(%)]					
组织类型	n	IDO1		KYNU	
		阴性	阳性	阴性	阳性
OSCC 组织	98	23(23.47)	75(76.53)	27(27.55)	71(72.45)
癌旁组织	98	65(66.33)	33(33.67)	58(59.18)	40(40.82)
χ^2		36.379		19.964	
P		<0.001		<0.001	

2.2 IDO1、KYNU 表达情况与 OSCC 患者临床病理特征的关系 分化程度低分化、浸润深度(DOI)>5 mm、淋巴结有转移、临床分期Ⅲ~Ⅳ期的 OSCC 患者 IDO1 和 KYNU 阳性表达率分别高于 OSCC 分化程度中/高分化、DOI≤5 mm、淋巴结无转移、临床分期为Ⅰ~Ⅱ期的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 IDO1、KYNU 表达与 OSCC 患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	IDO1			KYNU		
		阴性	阳性	χ^2/P	阴性	阳性	χ^2/P
年龄(岁)				1.833/0.176			0.953/0.329
<60	36	12(34.29)	24(68.57)		12(33.33)	24(66.67)	
≥60	62	13(21.31)	49(80.33)		15(24.19)	47(75.81)	
性别				0.322/0.570			0.203/0.652
男	58	16(27.59)	42(72.41)		15(25.86)	43(74.14)	
女	40	9(22.50)	31(77.50)		12(30.00)	28(70.00)	
吸烟				0.500/0.480			1.394/0.238
是	53	12(22.64)	41(77.36)		12(22.64)	41(77.36)	
否	45	13(28.89)	32(71.11)		15(33.33)	30(66.67)	
饮酒				0.065/0.799			0.353/0.553
是	41	11(26.83)	30(73.17)		10(24.39)	31(75.61)	
否	57	14(24.56)	43(75.44)		17(29.82)	40(70.18)	
分化程度				6.209/0.013			5.321/0.021
低分化	36	4(11.11)	32(88.89)		5(13.89)	31(86.11)	
中/高分化	62	21(33.87)	41(66.13)		22(35.48)	40(64.52)	
DOI				5.380/0.020			4.874/0.027
≤5 mm	67	22(32.84)	45(67.16)		23(34.33)	44(65.67)	
>5 mm	31	3(9.70)	28(90.32)		4(12.90)	27(87.10)	
淋巴结转移				7.059/0.008			5.934/0.015
有	33	3(9.10)	30(90.90)		4(12.12)	29(87.88)	
无	65	22(33.85)	43(66.15)		23(35.38)	42(64.62)	
临床分期				7.932/0.005			7.042/0.008
I ~ II 期	59	21(35.59)	38(64.41)		22(37.29)	37(62.71)	
III ~ IV 期	39	4(10.26)	35(89.74)		5(12.82)	34(87.18)	

2.3 OSCC 患者预后生存情况及单因素分析 OSCC 患者出院后,对其进行连续 3 年随访,73 例患者存活,总生存率为 74.49%(73/98)。OSCC 患者的 3 年总生存率与患者分化程度、浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关($P<0.05$)。IDO1、KYNU 阴性表达的患者 3 年总生存率高于 IDO1、KYNU 阳性表达的患者($P<0.05$),见表 3。

表 3 OSCC 患者预后的单因素分析[n(%)]

因素	n	3 年总生存率	χ^2	P
年龄(岁)			0.008	0.930
<60	36	27(77.14)		
≥60	62	46(73.02)		
性别			1.080	0.299
男	58	41(70.69)		
女	40	32(80.00)		
吸烟			2.680	0.102
是	53	43(81.13)		
否	45	30(66.67)		

续表 3 OSCC 患者预后的单因素分析[n(%)]

因素	n	3 年总生存率	χ^2	P
饮酒			2.641	0.104
是	41	34(82.93)		
否	57	39(68.42)		
分化程度			14.116	<0.001
低分化	36	19(52.78)		
中/高分化	62	54(87.10)		
DOI(mm)			16.258	<0.001
≤5	67	58(86.57)		
>5	31	15(48.39)		
淋巴结转移			10.415	0.001
有	33	18(54.55)		
无	65	55(84.62)		
临床分期			5.718	0.017
I ~ II 期	59	49(83.05)		
III ~ IV 期	39	24(61.54)		

续表 3 OSCC 患者预后的单因素分析[n(%)]				
因素	n	3 年总生存率	χ^2	P
IDO1			7.083	0.008
阴性	23	22(95.65)		
阳性	75	51(68.00)		
KYNU			12.763	<0.001
阴性	27	27(100.00)		
阳性	71	46(64.79)		

2.4 OSCC 患者预后的多因素 Cox 回归分析 将 OSCC 患者预后作为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,浸润深度>5 mm($HR=3.225$, $95\%CI:1.496\sim6.954$),IDO1 阳性($HR=3.714$, $95\%CI:1.941\sim7.105$),KYNU 阳性($HR=4.150$, $95\%CI:1.887\sim9.124$)是影响 OSCC 患者预后的因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 OSCC 患者预后的多因素 Cox 回归分析					
因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
浸润深度>5 mm	1.171	0.392	8.924	0.003	3.225(1.496~6.954)
IDO1	1.312	0.331	15.711	<0.001	3.714(1.941~7.105)
KYNU	1.423	0.402	12.530	<0.001	4.150(1.887~9.124)

注:赋值如下,浸润深度≤5 mm=0,>5 mm=1;IDO1 阴性=0,阳性=1;KYNU 阴性=0,阳性=1。

3 讨 论

OSCC 是头颈部常见的恶性肿瘤,具有高度异质性和侵袭性,常发病于舌、颊、牙龈、上颌窦等部位^[8-9]。OSCC 的发病率在头颈部癌症中排名第一,约占所有头颈部癌症的 95%,严重威胁人们的生命健康^[10]。因其发病机制复杂且多数患者确诊时已处于中晚期,该病的预后较差^[11]。因此,寻找与 OSCC 病情进展有关的标志物,对提高临床疗效及延长生存期非常关键。

IDO1 是一种色氨酸代谢酶,参与肿瘤细胞的增殖、迁移等过程^[12]。越来越多的研究证明 IDO1 在健康者中呈低表达,当机体受到刺激时 IDO1 表达明显上调^[13]。本研究结果显示,OSCC 组织的 IDO1 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$),提示 OSCC 与 IDO1 有密切关系,IDO1 在 OSCC 患者中呈高表达,说明 IDO1 可能参与 OSCC 的疾病进展。分析其原因:色氨酸是人体必需氨基酸,而 IDO1 是参与色氨酸代谢途径中的关键酶,IDO1 的高表达能促使肿瘤微环境中的色氨酸代谢^[14]。在色氨酸严重耗竭的情况下,T 细胞等免疫细胞会因为能量缺乏而凋亡,与此同时携带着色氨酸的 tRNAs 处于游离状态,游离的

tRNAs 通过应激激酶 2 通路直接激活调节性 T 细胞,抑制效应 T 淋巴细胞的增殖及抗原提呈细胞的功能,为 OSCC 肿瘤细胞创造一个免疫抑制微环境,从而避免有效的免疫应答,使得肿瘤细胞产生免疫逃逸^[15-16]。相关研究还显示,喉鳞状细胞癌中 IDO1 的高表达与肿瘤不良预后相关,是导致肿瘤病情加重、预后变差的重要分子^[17]。本研究结果显示,IDO1 阴性表达患者的 3 年总生存率高于 IDO1 阳性表达患者($P<0.05$);IDO1 阳性表达是 OSCC 患者预后的影响因素($P<0.05$)。综合以上信息,笔者认为 IDO1 与 OSCC 预后相关,可作为 OSCC 患者预后评估的生物标志物。

KYNU 属于犬尿氨酸酶家族,是在喂食了大量色氨酸食物的兔子尿液中发现的^[18]。KYNU 是色氨酸分解代谢途径中的一种关键酶,KYNU 与肿瘤的发生、发展有密切联系^[19]。本研究结果显示,OSCC 组 KYNU 阳性表达率高于癌旁组($P<0.05$),提示 OSCC 与 KYNU 有密切关联,KYNU 在 OSCC 患者中呈高表达,说明 KYNU 可能参与了 OSCC 的发展进程。分析其原因:KYNU 参与色氨酸经犬尿氨酸的分解代谢途径,而色氨酸代谢中的重要酶 IDO1 是一种免疫调节酶,与恶性肿瘤免疫逃逸密切相关;IDO1 通过抑制 T 细胞增殖,催化色氨酸转化,抑制 T 淋巴细胞免疫应答^[20]。相关研究显示,KYNU 在宫颈癌中是促进宫颈癌细胞恶性进展的因子^[21],可作为喉鳞癌化疗敏感性的检测指标^[22]。小儿急性淋巴细胞白血病中 KYNU 的表达与预后密切相关,表达越高,预后越差^[23]。本研究结果显示,KYNU 阴性表达患者的 3 年总生存率高于 KYNU 阳性表达患者($P<0.05$);KYNU 阳性是 OSCC 患者预后的影响因素($P<0.05$)。综合以上信息,笔者认为 KYNU 与 OSCC 预后相关,可作为 OSCC 患者预后评估的生物学标志物。

DOI 通常是指肿瘤细胞侵袭患者组织器官的深度,一般被用作评价肿瘤侵袭力。黏膜下有大量的淋巴管,黏膜下层深度浸润的肿瘤患者发生淋巴结转移的可能性更大。DOI 可作为预后较差的标志,随着肿瘤浸润程度加深,恶性程度增加及手术难度增大,肿瘤患者预后不良事件的发生率也会增加,因此获得患者准确的 DOI 具有重要意义^[24-25]。

综上所述,IDO1 和 KYNU 在 OSCC 患者癌组织中呈高表达,与 OSCC 患者预后密切相关,可作为评估 OSCC 患者预后的生物学指标。但本研究尚存在不足之处,例如,本研究为单中心研究且样本量小,没能长期对患者进行充分评估,无法全面了解患者的预后情况,在后续研究中还需进一步完善。

参考文献

[1] 朱静,刘宝瑞,闫婧.口腔菌群与口腔鳞状细胞癌的相关性研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(10):619-624.

[2] 乔峰,肖墨,吴丽更.口腔鳞状细胞癌的临床预测模型研究进展[J].现代口腔医学杂志,2022,36(1):57-62.

[3] UZ U,ESKIIZMIR G. Association between interleukin-6 and head and neck squamous cell carcinoma;a systematic review[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2021, 14(1): 50-60.

[4] 周俊林.犬尿酸对口腔鳞癌肿瘤微环境中巨噬细胞募集及分化的调节作用[D].福州:福建医科大学,2021.

[5] 黄国辉. 宫颈腺癌中犬尿酸酶、P-糖蛋白表达及其相关性研究[D]. 南昌:南昌大学,2020.

[6] 石兆鹏. 3-羟基邻氨基苯甲酸诱导肝癌凋亡的机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2020.

[7] YAO M,GU Y,YANG Z,et al. MEIS1 and its potential as a cancer therapeutic target (Review)[J]. Int J Mol Med,2021,48(3):181.

[8] 郑家伟,李金忠,钟来平,等.口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状[J].中国口腔颌面外科杂志,2007,5(2):83-90.

[9] 孙仁浩,郭庆圆.缺氧与口腔鳞状细胞癌的研究现状[J].临床口腔医学杂志,2021,37(12):760-763.

[10] 苟秋童,谢强,靳文珂,等.口腔鳞癌中预后相关 miRNA 的生物信息学分析及实验验证[J].现代肿瘤医学,2023,31(16):2988-2995.

[11] 康玲,姜凯龙,李佳.靶向色氨酸降解酶在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J].生命科学,2023,35(5):576-582.

[12] 刘伊彤,周霞,山广志.IDO1 抑制剂临床研究进展[J].中国医药生物技术,2022,17(1):35-41.

[13] 陶丹,张圆,冯继锋.吡哆胺 2,3-双加氧酶 1 在结直肠癌中的研究进展[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(3):266-271.

[14] 高雅媚,王斌,李中信,等.色氨酸代谢在肿瘤免疫检查点抑制剂治疗中的意义及前景[J].肿瘤防治研究,2021,48

(5):541-546.

[15] 梅世文.吡哆胺-2,3-双加氧酶-1 在进展期结直肠癌中的表达及预后意义[D].北京:北京协和医学院,2021.

[16] 彭丽娜,武川军,冯志星,等.IDO1 和 IL-10 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(1):69-74.

[17] ITOH G,TAKAGANE K,FUKUSHI Y,et al. Cancer-associated fibroblasts educate normal fibroblasts to facilitate cancer cell spreading and T-cell suppression[J]. Mol Oncol,2022,16(1):166-187.

[18] LI Y,WANG M,ZHAO L,et al. KYNU-related transcriptome profile and clinical outcome from 2994 breast tumors[J]. Heliyon,2023,9(6):e17216.

[19] 肖永志,刘英哲,冯雪萍,等.犬尿酸酶在乳腺浸润性导管癌中的作用及其与突变型 P53 的关系[J].中国普通外科杂志,2019,28(12):1558-1562.

[20] 钟美玲.犬尿酸酶 KYNU 在宫颈腺癌顺铂耐药中的作用及其潜在机制初步探索[D].南昌:南昌大学,2022.

[21] CI C,WU C,LYU D,et al. Downregulation of kynureninase restrains cutaneous squamous cell carcinoma proliferation and represses the PI3K/AKT pathway[J]. Clin Exp Dermatol,2020,45(2):194-201.

[22] LEON-LETELIER R A,ABDEL SATER A H,CHEN Y,et al. Kynureninase upregulation is a prominent feature of NFR2-activated cancers and is associated with tumor immunosuppression and poor prognosis[J]. Cancers(Basel),2023,15(3):834.

[23] 陈东玉,党惠兵,臧玉柱,等.脑脊液流式细胞学在鉴别诊断小儿急性淋巴细胞白血病并中枢神经系统白血病中价值[J].实验与检验医学,2021,39(3):577-580.

[24] 周瑜,段贤捷,翁海燕,等.浸润深度在口腔鳞状细胞癌预后中的价值[J].实用肿瘤杂志,2023,38(2):173-179.

[25] 蒋潇洒,杨倩,魏重操,等.早期胃癌浸润深度的主要影响因素分析及预测模型的构建[J].中国肿瘤临床,2021,48(17):891-897.

(收稿日期:2023-09-29 修回日期:2023-12-30)

(上接第 670 页)

[14] WOLDEAMANUEL G G,TLAYE K G,WU L,et al. Platelet count in preeclampsia;a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol MFM,2023,5(7):100979.

[15] 肖春红,曹红艳,许亮亮,等.微量元素与妊娠期疾病及不良妊娠结局的研究进展[J].重庆医学,2022,51(1):81-82

[16] 甘艳琼.妊娠期维生素 C、E 及微量元素铜、锌与子痫前期的相关性研究[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(5):456-457.

[17] 吴望舒,朱欣烨,蒋晨依,等.微量元素对妊娠和胚胎发育的影响[J].国际妇产科学杂志,2020,47(1):56-60.

[18] 梁安兰,潘建丽.血清微量元素与产后出血的相关性及 Logistic 回归分析[J].吉林医学,2020,41(10):2371-2373.

[19] 王新玲,董素亭,刘素新,等.微量元素及血管内皮祖细胞与妊娠期高血压疾病的关系研究[J].现代中西医结合杂志,2022,31(12):1689-1692.

[20] 沈敦隽,王听,黄晓林.子痫前期患者血清 FOXA1、TRAF6 水平及预测不良妊娠结局价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(11):2604-2610.

(收稿日期:2023-08-12 修回日期:2023-12-22)