

• 论 著 •

TSGF、Tpo-Ab、TSH 在分化型甲状腺癌患者中的表达及意义

贾新琴¹, 李文东², 许开利³

1. 上海市崇明区长兴人民医院检验科, 上海 201913; 2. 上海曲阳医院检验科, 上海 200092;

3. 上海市崇明区长兴人民医院内分泌科, 上海 201913

摘要:目的 探讨肿瘤特异性生长因子(TSGF)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(Tpo-Ab)和促甲状腺激素(TSH)在分化型甲状腺癌(DTC)患者中的表达及意义。方法 选取上海曲阳医院 2017 年 8 月至 2020 年 8 月收治的 96 例 DTC 患者,以术中所取得的癌组织作为 DTC 组,另取其癌旁正常甲状腺组织作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TSGF、TSH 水平,采用荧光磁微粒免疫法检测 Tpo-Ab 水平, Kaplan-Meier 法分析 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平与 DTC 患者预后的关系, Cox 回归分析影响 DTC 患者预后的危险因素。结果 与对照组相比, DTC 组的 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肿瘤分期 III 期、发生腺外浸润的 DTC 患者 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著高于肿瘤分期 I ~ II 期、未发生腺外浸润的 DTC 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TSGF、Tpo-Ab、TSH 高水平组患者 2 年生存率分别显著低于低水平组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.095, 6.095, 9.524, P = 0.014, 0.014, 0.002$)。与生存组相比, 死亡组 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, 肿瘤分期、腺外浸润、TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平是影响 DTC 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。结论 DTC 组织中 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平增加, 三者水平与 DTC 患者临床病理特征和预后密切相关。

关键词: 肿瘤特异性生长因子; 抗过氧化物酶抗体; 促甲状腺激素; 分化型甲状腺癌; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.022

中图法分类号: R730.43; R736.1

文章编号: 1673-4130(2024)09-1136-05

文献标志码: A

Expression and significance of TSGF, Tpo-Ab, TSH in patients with differentiated thyroid cancer

JIA Xinqin¹, LI Wendong², XU Kaili³

1. Department of Clinical Laboratory, Changxing People's Hospital of Chongming District, Shanghai 201913, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Quyang Hospital, Shanghai 200092, China; 3. Department of Endocrinology, Changxing People's Hospital of Chongming District, Shanghai 201913, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of tumor specific growth factor (TSGF), anti thyroid peroxidase antibody (Tpo-Ab) and thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** A total of 96 patients with DTC admitted to Shanghai Quyang Hospital from August 2017 to August 2020 were selected. The cancer tissue obtained during surgery was selected as the DTC group, and the normal thyroid tissue adjacent to the cancer was applied as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect TSGF and TSH levels. Fluorescent magnetic particle immunoassay was applied to detect Tpo-Ab level. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between TSGF, Tpo-Ab, TSH levels and the prognosis of DTC patients. Cox regression was applied to analyze risk factors affecting the prognosis of DTC patients. **Results** Compared with the control group, the levels of TSGF, Tpo-Ab, and TSH in the DTC group were obviously increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TSGF, Tpo-Ab, and TSH in DTC patients with tumor stage III and extraglandular infiltration were obviously higher than those in DTC patients with tumor stage I - II and no extraglandular infiltration, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 2-year survival rates of patients with high levels of TSGF, Tpo-Ab, and TSH were obviously lower than those of patients with low levels, and the differences were statistically significant ($\chi^2 = 6.095, 6.095, 9.524, P = 0.014, 0.014, 0.002$). Compared with the survival group, the levels of TSGF, Tpo-Ab, and TSH in the death group were obviously increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that tumor staging, extraglandular infiltration, TSGF, Tpo-Ab, and

TSH levels were risk factors affecting the prognosis of DTC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of TSGF, Tpo-Ab, and TSH in DTC tissues increase, and their levels are closely related to the clinical pathological characteristics and prognosis of DTC patients.

Key words: tumor specific growth factor; anti thyroid peroxidase antibodies; thyroid-stimulating hormone; differentiated thyroid cancer; prognosis

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,近几十年来全球发病率逐步上升^[1],其中分化型甲状腺癌(DTC)是具有侵袭性的癌症,5年死亡率为30%~50%^[2]。尽管手术治疗和其他治疗方式能提高生存率,但由于其浸润性生长迅速及区域和远处扩散倾向导致DTC仍然是高致命性的恶性肿瘤^[3]。因此,寻找与DTC有关的生物学指标,对于DTC临床研究有重要的意义。肿瘤特异性生长因子(TSGF)是免疫相关因子^[4]。有研究表明,TSGF参与包括乳腺癌、胃癌、肾癌和鼻咽癌在内的多种癌症发生,且在不同癌症中具有不同的作用^[5]。已有研究表明,甲状腺相关抗体,即抗甲状腺过氧化物酶抗体(Tpo-Ab)水平与甲状腺功能减退有关,且阳性表达Tpo-Ab的患者甲状腺功能减退发生率更高^[6-7]。Tpo-Ab相关的免疫应答是甲状腺功能减退患者甲状腺细胞损伤的重要机制^[8]。促甲状腺激素(TSH)分泌过多会导致甲状腺合成和分泌甲状腺激素增加,导致不同程度甲状腺毒症的表现,包括怕热、多汗症、心悸、消瘦、易激惹、睡眠障碍等^[9]。TSH在甲状腺癌组织中显著升高^[10]。关于TSGF、Tpo-Ab、TSH在DTC中的研究甚少,因此本次研究通过对TSGF、Tpo-Ab、TSH在DTC中的表达状况进行分析,旨在研究其与临床病理特征和预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取上海曲阳医院2017年8月至2020年8月收治的96例DTC患者,以术中所取得的癌组织为DTC组,取其癌旁正常甲状腺组织为对照组。DTC患者中男56例,女40例,年龄60~76岁,平均(68.50±6.91)岁,体重指数(BMI)为(22.30±2.34)kg/m²;肿瘤最大径<2cm的有54例,≥2cm的有42例;按照肿瘤分期来分,I~II期50例,III期46例;腺外浸润的有50例。纳入标准:(1)经过穿刺病理检测确诊为DTC的患者^[11];(2)同意行甲状腺癌根治术的患者。排除标准:(1)合并其他系统性疾病的患者;(2)合并其他恶性肿瘤的患者;(3)合并其他免疫性疾病的患者;(4)心脏、肾脏、肝脏功能异常的患者。

1.2 方法

1.2.1 TSGF、Tpo-Ab、TSH水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测癌组织和癌旁正常甲状腺组织中TSGF、TSH水平,试剂盒货号分别为YZ-P64765(购自上海研尊生物科技有限公司)和ml001956(购自酶联生物科技有限公司)。采用荧光

磁微粒免疫法检测组织中Tpo-Ab水平。重复三遍试验取其平均值。

1.2.2 随访 DTC患者进行术后2年时间的随访,记录其生存情况,随访时间截至2022年8月或以患者死亡为终点事件。本次研究中生存患者有84例(生存组),死亡患者有12例(死亡组)。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用 t 检验进行比较;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法分析TSGF、Tpo-Ab、TSH水平与DTC患者预后的关系;Cox回归分析影响DTC患者预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TSGF、Tpo-Ab、TSH水平比较 与对照组相比,DTC组的TSGF、Tpo-Ab、TSH水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组TSGF、Tpo-Ab、TSH水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TSGF(U/mL)	Tpo-Ab(IU/mL)	TSH(mU/L)
DTC组	96	85.42±9.12	47.62±4.92	2.95±0.37
对照组	96	28.92±3.14	10.48±1.64	1.83±0.25
<i>t</i>		57.394	70.167	24.575
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 TSGF、Tpo-Ab、TSH水平与临床病理特征之间的关系 不同性别、肿瘤最大径DTC组TSGF、Tpo-Ab、TSH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);肿瘤分期III期、发生腺外浸润的TSGF、Tpo-Ab、TSH水平显著高于肿瘤分期I~II期、未发生腺外浸润,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 TSGF、Tpo-Ab、TSH与DTC患者临床病理特征之间的关系 分别以TSGF、Tpo-Ab、TSH的中位数为界限分为高水平组和低水平组。TSGF、Tpo-Ab、TSH水平与DTC患者的性别、肿瘤最大径无关($P>0.05$),与肿瘤分期、腺外浸润有关($P<0.05$)。见表3。

2.4 TSGF、Tpo-Ab、TSH水平与DTC患者预后的关系 对患者进行术后2年时间的随访,TSGF、Tpo-Ab、TSH高水平组患者2年生存率(79.17%、79.17%、77.08%)分别显著低于低水平组(95.83%、95.83%、97.92%)($\chi^2=6.095、6.095、9.524, P=0.014、0.014、0.002$)。见图1~3。

表 2 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平与临床病理特征之间的关系($\bar{x}\pm s$)

病理特征	<i>n</i>	TSGF(U/mL)			Tpo-Ab(IU/mL)			TSH(mU/L)		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.064	0.949		0.029	0.977		0.921	0.359
男	56	85.37±9.11			47.61±4.91			2.98±0.35		
女	40	85.49±9.13			47.64±4.93			2.91±0.39		
肿瘤最大径(cm)			0.032	0.975		0.138	0.89		0.527	0.599
<2	54	85.39±9.12			47.56±4.91			2.97±0.36		
≥2	42	85.45±9.13			47.70±4.93			2.93±0.38		
肿瘤分期			13.884	<0.001		2.368	0.02		7.383	<0.001
I~Ⅱ期	50	73.02±9.10			46.58±4.90			2.68±0.32		
Ⅲ期	46	98.90±9.15			48.96±4.94			3.24±0.42		
腺外浸润			15.008	<0.001		4.625	<0.001		10.706	<0.001
是	50	98.82±9.33			49.65±4.95			3.35±0.44		
否	46	70.85±8.89			45.00±4.89			2.52±0.30		

表 3 TSGF、Tpo-Ab、TSH 与 DTC 患者临床病理特征之间的关系[*n*(%)]

临床病理特征	<i>n</i>	TSGF				Tpo-Ab				TSH			
		高水平组 (<i>n</i> =48)	低水平组 (<i>n</i> =48)	χ^2	<i>P</i>	高水平组 (<i>n</i> =48)	低水平组 (<i>n</i> =48)	χ^2	<i>P</i>	高水平组 (<i>n</i> =48)	低水平组 (<i>n</i> =48)	χ^2	<i>P</i>
性别				0.171	0.679			0.171	0.679			0.171	0.679
男	56	29(60.42)	27(56.25)			27(56.25)	29(60.42)			27(56.25)	29(60.42)		
女	40	19(39.58)	21(43.75)			21(43.75)	19(39.58)			21(43.75)	19(39.58)		
肿瘤最大径(cm)				0.169	0.681			1.524	0.217			0.169	0.681
<2	54	26(54.17)	28(58.33)			24(50.00)	30(62.50)			26(54.17)	28(58.33)		
≥2	42	22(45.83)	20(41.67)			24(50.00)	18(37.50)			22(45.83)	20(41.67)		
肿瘤分期				13.523	<0.001			48.25	<0.001			37.565	<0.001
I~Ⅱ期	50	16(33.33)	34(70.83)			8(16.67)	42(87.50)			10(20.83)	40(83.33)		
Ⅲ期	46	32(66.67)	14(29.17)			40(83.33)	6(12.50)			38(79.17)	8(16.67)		
腺外浸润				37.565	<0.001			32.723	<0.001			28.216	<0.001
是	50	40(83.33)	10(20.83)			39(81.25)	11(22.92)			38(79.17)	12(25.00)		
否	46	8(16.67)	38(71.17)			10(20.83)	36(75.00)			9(18.75)	37(77.08)		

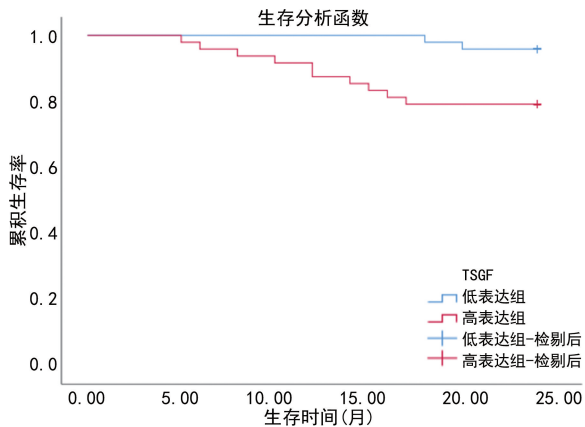


图 1 TSGF 水平与 DTC 患者预后的关系

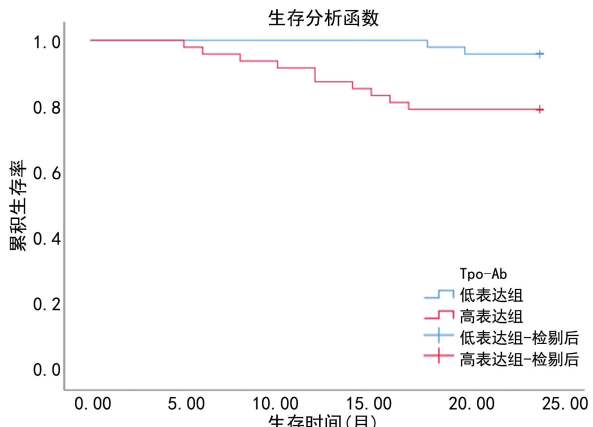


图 2 Tpo-Ab 水平与 DTC 患者预后的关系

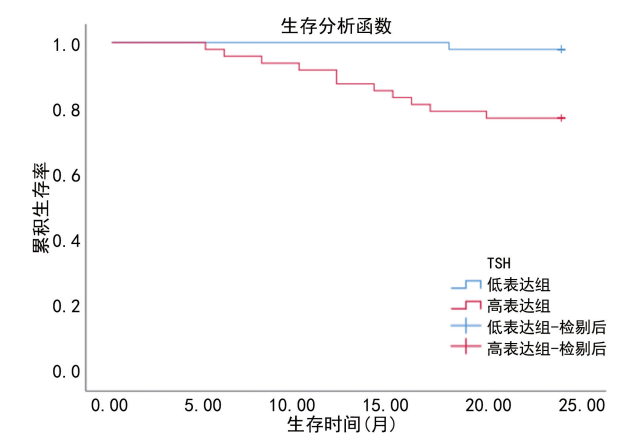


图 3 TSH 水平与 DTC 患者预后的关系

2.5 生存组和死亡组两组 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平比较 与生存组相比,死亡组 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.6 Cox 回归分析影响 DTC 患者预后的危险因素

以 DTC 患者随访结束后的生存情况为自变量(死亡=1,存活=0),以肿瘤分期(I~II 期=0,III~IV 期=1)、腺外浸润(是=1,否=0)、TSGF(高水平=1,低水平=0)、Tpo-Ab(高水平=1,低水平=0)、TSH(高水平=1,低水平=0)为自变量进行 Cox 回归分析。单因素 Cox 分析表明,肿瘤分期、腺外浸润、TSGF、Tpo-Ab、TSH 是影响 DTC 患者预后的危险因素($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析显示,肿瘤分期、腺外浸润、TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平是影响 DTC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 生存组和死亡组两组 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TSGF(U/mL)	Tpo-Ab(IU/mL)	TSH(mU/L)
死亡组	12	260.45±9.20	151.32±5.89	6.80±0.44
生存组	84	60.41±9.11	32.80±4.78	2.40±0.36
<i>t</i>		71.070	78.014	38.508
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 Cox 回归分析影响 DTC 患者预后的危险因素

影响因素	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95%CI	<i>P</i>	SE	HR	95%CI	<i>P</i>
肿瘤分期	0.121	1.314	1.037~1.666	0.024	0.548	3.982	1.360~11.657	0.012
腺外浸润	0.214	2.325	1.528~3.537	<0.001	0.412	3.658	1.631~8.202	0.002
TSGF	0.657	4.354	1.201~15.781	0.025	0.584	3.471	1.105~10.903	0.033
Tpo-Ab	0.154	5.694	4.210~7.700	<0.001	0.421	3.654	1.601~8.339	0.002
TSH	0.236	4.582	2.885~7.277	<0.001	0.332	3.256	1.699~6.241	<0.001

3 讨 论

有研究表明,90%的甲状腺癌为 DTC^[2],DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞,进程缓慢,患者的复发率高^[12]。因此寻找与 DTC 相关的生物潜在标志物对于临床疾病的研究有重要价值。

TSGF 是一种多肽,在肿瘤发生的早期存在于外周血中,参与癌症的发生和扩散,促进肿瘤及其周围组织中毛细血管的增殖^[13]。已有研究表明,血清 TSGF 水平对各类肿瘤的早期诊断、预后以及对治疗结局的反应具有极好的临床价值^[14]。大多数研究显示,血清 TSGF 与传统生物标志物或其他检测工具联合使用可提高诊断精度,TSGF 水平与胰腺癌肿瘤分化程度相关^[5]。在本次研究中,与对照组相比,DTC 组 TSGF 水平显著升高,提示 TSGF 具有促进甲状腺癌变的作用。

放疗后,鼻咽癌患者发生甲状腺炎症,导致 TG-Ab 和 Tpo-Ab 水平增加,进而影响甲状腺激素的合成并导致甲状腺功能减退^[15]。多数研究表明,Tpo-Ab 可作为诊断自身免疫性甲状腺疾病的指标^[16]。本次研究中,与对照组相比,DTC 组的 Tpo-Ab 水平显著升高,说明 Tpo-Ab 高水平能促进 DTC 的发生。

据报道,TSH 高水平患者弥漫性或结节性甲状腺肿大的发生率约为 70%^[17]。TSH 患者甲状腺毒症的表现多为轻至中度,通常与激素水平不一致,它很少伴有自身免疫性甲状腺疾病的表现,如眼睛突出、黏液性水肿和甲状腺毒性症状,如心房颤动和心力衰竭^[18]。TSH 在促甲状腺激素释放激素(TRH)、生长激素、多巴胺和甲状腺激素的调节下在垂体中分泌,遵循具有小爆发的昼夜模式^[19]。肿瘤细胞中 TSH 分泌紊乱可能是由于产生 TSH 的功能特性改变^[20]。本次研究中,与对照组相比,DTC 组 TSH 水平显著升高,推测 TSH 高水平与 DTC 的发展有关。

肿瘤分期 III 期、发生腺外浸润的 DTC 患者 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著高于肿瘤分期 I~II 期、未发生腺外浸润患者,提示 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平与 DTC 患者临床病理特征有关。TSGF、Tpo-Ab、TSH 高水平组患者 2 年生存率分别显著低于低水平组;与生存组相比,死亡组 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平显著升高,进一步表明 TSGF、Tpo-Ab、TSH 与 DTC 预后相关。多因素 Cox 回归分析显示,肿瘤分期、腺外浸润、TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平是影响 DTC 患者

预后的危险因素,提示 TSGF、Tpo-Ab、TSH 有成为 DTC 预后评估指标的可能。

综上所述,DTC 组织中 TSGF、Tpo-Ab、TSH 水平增加,与患者预后有关。但本次研究的样本量较少,后续会加大样本数量深入研究。

参考文献

[1] 晁楠楠,张平,张浩,等. 状腺癌术后评估的影响 AJCC 甲状腺癌 TNM 分期的更新对分化型甲[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(2):96-101.

[2] 胡文悦,刘娇,刘保平. 分化型甲状腺癌合并桥本甲状腺炎患者血清 TgAb 水平检测的临床价值[J]. 国际放射医学核医学杂志,2019,43(3):217-222.

[3] 顾菁,何志伟,周静. 分化型甲状腺癌(DTC)根治术后不同剂量左旋甲状腺素(LT4)抑制治疗对糖脂代谢、骨代谢的影响[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生,2021,2(1):1-2.

[4] 王晓书,唐媛媛,孙易红. 促甲状腺激素抑制疗法对甲状腺癌患者可溶性白细胞介素-2 受体、白细胞分化抗原 44 变异型 6、肿瘤特异性生长因子、外周血 T 淋巴细胞亚群及预后的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(22):3274-3276.

[5] 曾宪斌,贾宙,王琦. 血清 CA199、CA242、TSGF 水平在胰腺癌诊断及预后评估中的临床意义研究[J]. 哈尔滨医药,2021,41(3):63-64.

[6] 时慧,王加平,孟晓波,等. 探讨抗甲状腺过氧化物酶抗体(TpoAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)在甲状腺疾病诊断中的临床价值[J]. 中外医疗,2017,36(15):4-6.

[7] 吴秉司. 血清 TSH、TPO-Ab 表达水平与老年甲状腺功能减退的相关性分析[J]. 中华养生保健,2022,40(24):15-19.

[8] EICK G N, CEPON-ROBINS T J, DEVLIN M J, et al. Development and validation of an ELISA for a biomarker of thyroid dysfunction, thyroid peroxidase autoantibodies (TPO-Ab), in dried blood spots[J]. J Physiol Anthropol, 2020,39(1):16-25.

[9] BONORA M, WIECKOWSKI M R, SINCLAIR D A, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles[J]. Nat Rev Cardiol, 2019,16(1):33-55.

[10] BROWN D A, PERRY J B, ALLEN M E, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2017,14(4):238-250.

[11] ZHOU H, MA Q, ZHU P, et al. Protective role of melatonin in cardiac ischemia-reperfusion injury: From pathogenesis to targeted therapy[J]. J Pineal Res, 2018,64(3):1-21.

[12] TAYLOR C T, COLGAN S P. Regulation of immunity

[9] 高晨皓. 甲状腺功能减退症与卒中发病风险的 Meta 分析[D]. 郑州:郑州大学,2019.

[10] 潘梦娇,贾勐,李竹瑶,等. 分化型甲状腺癌术后 sTg、sTg/TSH 及 sTg×TgAb 对¹³¹I 疗效预测价值研究[J]. 中国实用外科杂志,2022,42(6):685-690.

[11] 蔡翼. 甲状腺诊断及治疗研究分析[J]. 中国医药指南,2011,9(17):97-98.

[12] 王珊珊,戚建国,王洲,等. 超声联合血清 VEGF、TSGF 检查对分化型甲状腺癌的诊断价值及与临床病理特征的相关性[J]. 川北医学院学报,2022,37(4):437-441.

[13] 史玲玲,史九波,董林. 鳞状细胞癌抗原、人绒毛膜促性腺激素及肿瘤特异性生长因子在子宫内膜癌中的表达及临床意义分析[J]. 癌症进展,2021,19(10):1672-1535.

[14] 孟宪涛,郭占军. 血清 TSGF、HP 抗体联合多肿瘤标志物对胃癌早期诊断的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(46):12-14.

[15] ZHOU L, CHEN J, TAO C J, et al. Hematological indexes can be used to predict the incidence of hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. Biomed Res Int, 2020,5(11):3860936-3860942.

[16] 陶丽静,陶迎桂. 甲状腺自身抗体在诊断自身免疫性甲状腺疾病中的价值分析[J]. 吉林医学,2018,39(11):2132-2133.

[17] IDREES T, PALMER S, MACIEL R M B, et al. Liothyronine and desiccated thyroid extract in the treatment of hypothyroidism[J]. Thyroid, 2020,30(10):1399-1413.

[18] 孟午生,程娜,马晓红,等. FN1、LZTS2、ERBB3 在甲状腺癌演进过程中表达水平变化分析[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(20):2465-2469.

[19] 崔杰,李晓欧,幸兵,等. 垂体促甲状腺激素腺瘤中 SSTR 表达谱及全数字切片自动图像分析的探索性研究[J]. 中国肿瘤临床,2022,49(8):390-394.

[20] 刘洁,仲晨. 基线 hTSH 水平与恶性肿瘤免疫治疗后甲状腺功能减退的相关性[J]. 锦州医科大学学报,2023,44(2):29-34.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2024-01-19)

(上接第 1135 页)

and in-inflammation by hypoxia in immunological niches[J]. Nat Rev Immunol, 2017,17(12):774-785.

[19] MORIO H, SUN Y, HARADA M, et al. Cancer-type OATP1B3 mRNA in extracellular vesicles as a promising candidate for a serum-based colorectal cancer biomarker[J]. Biol Pharm Bull, 2018,41(3):445-449.

[20] LIPPI G, TURCATO G, CERVELLIN G, et al. Red blood cell distribution width in heart failure: a narrative review[J]. World J Cardiol, 2018,10(2):6-14.

[21] BYRNES K, BLESSINGER S, BAILEY N T, et al. Therapeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism[J]. Acta Pharm Sin B, 2022,12(1):33-49.

(收稿日期:2023-09-15 修回日期:2023-12-31)