

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.003

结直肠癌肝转移患者血清 miR-618 水平及意义*

傅冬梅, 刘 莉, 朱杰伦[△]

中部战区总医院消化内科, 湖北武汉 430012

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-618 在结直肠癌肝转移患者中的水平及意义。方法 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的 188 例结直肠癌患者作为研究对象, 根据是否发生肝转移分为转移组(58 例)和未转移组(130 例)。比较两组术前血清 miR-618 水平及不同临床病理特征肝转移患者血清 miR-618 水平, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-618 在诊断结直肠癌患者发生肝转移中的临床价值。转移组随访 3 年, 根据随访结果分为预后良好组和预后不良组, 比较两组血清 miR-618 水平, 并绘制 ROC 曲线分析血清 miR-618 预测结直肠癌肝转移患者预后的临床价值。结果 转移组与未转移组患者的肿瘤分化程度、浸润深度及淋巴结分期比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。转移组血清 miR-618 水平为 0.70 ± 0.20 , 明显低于未转移组的 1.03 ± 0.40 , 差异有统计学意义($t = 5.803, P < 0.001$)。中/高分化患者的血清 miR-618 水平高于低分化患者($P < 0.05$); 肿瘤浸润深度为 T3 和 T4 期患者的血清 miR-618 水平低于 T1/T2 期, 且 T4 期患者的血清 miR-618 水平低于 T3 期患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 淋巴结分期为 N1 和 N2 期患者的血清 miR-618 水平低于 N0 期患者, 且 N2 期患者血清 miR-618 水平低于 N1 期患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-618 截断值为 0.787 时, 其诊断结直肠癌患者发生肝转移的曲线下面积(AUC)为 0.883。随访 3 年, 58 例肝转移患者中有 25 例纳入预后不良组, 其余 33 例纳入预后良好组。预后不良组的血清 miR-618 水平为 0.64 ± 0.20 , 明显低于预后良好组的 0.75 ± 0.19 , 差异有统计学意义($t = 2.270, P = 0.027$)。ROC 曲线结果显示, 当血清 miR-618 最佳截断值为 0.678 时, 其诊断结直肠癌肝转移患者预后不良的 AUC 为 0.701。结论 结直肠癌肝转移患者血清 miR-618 水平与病情程度密切相关, 且血清 miR-618 水平可辅助诊断肝转移患者预后。

关键词:微小 RNA-618; 结直肠癌; 肝转移; 分化程度; 淋巴结分期; 预后

中图分类号: R735.34

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)16-2315-05

Levels and significance of miR-618 in liver metastasis of colorectal cancer*

FU Dongmei, LIU Li, ZHU Jielun[△]

Department of Gastroenterology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430012, China

Abstract: Objective To investigate the expression level of miR-618 in patients with colorectal cancer liver metastasis and its clinical significance. **Methods** A total of 188 patients with colorectal cancer admitted to the hospital from January 2016 to January 2019 were selected as the study objects, which were divided into metastasis group (58 cases) and non-metastasis group (130 cases) according to the occurrence of liver metastasis. The preoperative serum miR-618 levels between the two groups and the serum miR-618 levels of liver metastasis patients with different clinical characteristics were compared, and the clinical value of serum miR-618 in diagnosing the occurrence of liver metastasis in colorectal cancer patients was analyzed by plotting receiver operating characteristic (ROC) curve. The metastasis group was followed up for 3 years and divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis, serum miR-618 levels were compared between the two groups, and ROC curves were plotted to analyze the clinical value of serum miR-618 in predicting the prognosis of patients with liver metastasis. **Results** Comparison of tumor differentiation degree, infiltration depth and lymph node staging between the metastasis group and the non-metastasis group showed statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum miR-618 level in the metastasis group was 0.70 ± 0.20 , which was significantly lower than 1.03 ± 0.40 in the non-metastasis group, and the difference was statistically significant ($t = 5.803, P < 0.001$). The serum miR-618 level in moderately/highly differentiated pa-

* 基金项目: 2022 年湖北省自然科学基金立项项目(2022CFC062)。

作者简介: 傅冬梅, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 26539378@qq.com。

tients was higher than that in poorly differentiated patients ($P < 0.05$); the serum miR-618 levels in patients with tumor infiltration depths of stages T3 and T4 were lower than those of stages T1/T2, and serum miR-618 level of stage T4 was lower than that of stage T3, with statistically significant differences ($P < 0.05$); the serum miR-618 levels of patients with lymph node staging of stages N1 and N2 were lower than those of stage N0, and serum the miR-618 level of stage N2 was lower than that of stage N1, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The result of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of patients with colorectal cancer diagnosed with liver metastasis was 0.883 when the optimal cut-off value of serum miR-618 was 0.787. After 3 years follow-up, among 58 patients with liver metastasis, 25 cases were included in the poor prognosis group, and 33 cases in the good prognosis group. The serum miR-618 level in the prognosis group was 0.64 ± 0.20 , which was significantly lower than 0.75 ± 0.19 in the good prognosis group ($P < 0.05$). ROC curve result showed that when the optimal cut-off value of miR-618 was 0.678, the AUC predicting the prognosis of patients with liver metastasis was 0.701. **Conclusion** The serum miR-618 level in patients with colorectal cancer liver metastases is closely related to the severity of the disease, and the level of miR-618 can assist in the prognosis of patients with liver metastasis.

Key words: miR-618; colorectal cancer; liver metastasis; differentiated degree; lymph node staging; prognosis

结直肠癌是一类常见的消化道恶性肿瘤,全球范围内其发病率居恶性肿瘤第 3 位,且发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1-3]。转移和复发是结直肠癌患者常见的死亡原因之一,其中最常见的是肝转移,若未及时采取有效治疗措施,患者中位生存期仅为 5~10 个月,严重威胁患者生命健康^[4-5]。因此,寻找新的微创、高敏的预后标志物至关重要。微小 RNA (miRNA) 是一类短的非编码 RNA,可以通过抑制翻译来调节基因表达,也可以通过与靶信使 RNA (mRNA) 的 3'-UTR 结合降解靶 mRNA^[6-7]。miRNA 因其体积小、在血清中相对稳定而被认为是功能性生物标志物,在癌症的早期识别、治疗抵抗的监测和疾病转归的预后中都是较为理想的生物标志物。miR-618 属 miRNA 家族成员之一,有研究发现,miR-618 是一类肿瘤抑制因子,在前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、膀胱癌、胃癌等多种实体瘤中异常表达^[8-9],但关于 miR-618 在结直肠癌肝转移患者中的水平及其在评估肝转移患者预后中的报道较为少见。基于此,本研究探讨了血清 miR-618 在结直肠癌肝转移患者中的水平及意义,旨在为临床诊治结直肠癌肝转移及评估预后提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月于本院行手术治疗的 188 例结直肠癌患者为研究对象。本研究通过本院医学伦理委员会批准(编号: YLBH20151123)。纳入标准:(1)符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015)版》^[10]中相关诊断标准;(2)无既往手术史;(3)拟行外科手术治疗;(4)术前未接受放化疗、靶向治疗等恶性肿瘤治疗方式;(5)未合并其他消化道疾病。排除标准:(1)合并胃癌、肺癌等其他恶性肿瘤;(2)合并其他组织、器官疾病;(3)合并血液系统、

免疫系统疾病;(4)依从性差;(5)经评估,生存期小于半年;(6)妊娠期或哺乳期女性。参照《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(V2013)解析^[11]中相关标准,根据有无肝转移将患者分为转移组 58 例和未转移组 130 例。转移组中男 32 例(55.17%),女 26 例(44.83%); < 60 岁 23 例(39.66%), ≥ 60 岁 35 例(60.34%);肿瘤部位:结肠 27 例(46.55%),直肠 31 例(53.45%)。未转移组中男 74 例(56.92%),女 56 例(43.08%); < 60 岁 57 例(43.85%), ≥ 60 岁 73 例(56.15%);肿瘤部位:结肠 66 例(50.77%),直肠 66 例(50.77%)。两组患者性别、年龄、肿瘤部位比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象或其家属均知晓本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者肿瘤分化程度、浸润深度、肿瘤最大径、淋巴结分期等临床资料。

1.2.2 血清 miR-618 水平检测 所有患者均于术前抽取空腹静脉血 5 mL,以 $2\ 000 \times g$ 离心 10 min,取上层血清,采用 RNA 提取试剂盒(美国 Abcam 公司)提取全血 RNA,并用反转录试剂盒(美国 Abcam 公司)进行反转录,根据 SYBR 反转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(美国 Abcam 公司)说明书进行 RT-PCR 检测血清 miR-618 水平。扩增体系:4.50 μ L 反转录产物、5.00 μ L TaqMan Gene Expression Master Mix、0.25 μ L miR-122 正向引物、0.25 μ L miR-122 反向引物。反应体系:95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,95 $^{\circ}$ C 5 s,62 $^{\circ}$ C 30 s,循环 35 次。miR-122 正向引物序列:5'-GGGGAACTCTACTTGTCTT-3',反向引物序列:5'-TCGTATCCAGTGCGTGTTCGT-3';内参为 U6,正向引物序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-

3', 反向引物序列: 5'-AACGCTTCACGAATTT-GCGT-3'。每个标本重复 3 次, 取平均值。引物由中国北京鼎国生物科技有限公司合成。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法来测定各组血清 miR-618 相对表达量。

1.2.3 随访 结直肠癌肝转移患者随访 3 年, 随访形式以门诊复查、电话随访为主, 记录患者生存、病死、复发情况, 将随访期间病死或复发患者纳入预后不良组, 其余为预后良好组。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标 (1) 比较转移组和未转移组血清 miR-618 水平; (2) 比较预后良好组和预后不良组血清 miR-618 水平; (3) 分析血清 miR-618 对结直肠癌发生肝转移患者预后的预测价值。

1.3.2 次要指标 (1) 比较不同临床病理特征肝转

移患者血清 miR-618 水平; (2) 分析血清 miR-618 对结直肠癌患者发生肝转移的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 SNK-*t* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-618 在诊断结直肠癌患者发生肝转移及预测预后中的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 转移组与未转移组临床病理资料比较 转移组与未转移组患者的肿瘤分化程度、浸润深度及淋巴结分期比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 转移组与未转移组患者的临床病理资料比较 [n (%)]

组别	<i>n</i>	分化程度		浸润深度			肿瘤最大径(cm)		淋巴结分期		
		低	中/高	T1/T2	T3	T4	≤5	>5	N0	N1	N2
转移组	58	15(25.86)	43(74.14)	5(8.62)	7(12.07)	46(79.31)	28(48.28)	30(51.72)	17(29.31)	22(37.93)	19(32.76)
未转移组	130	14(10.77)	116(89.23)	43(33.08)	21(16.15)	66(50.77)	67(51.54)	63(48.46)	77(59.23)	28(21.54)	25(19.23)
χ^2		7.123		15.361			0.171		14.369		
<i>P</i>		0.028		0.001			0.679		0.001		

2.2 转移组与未转移组血清 mi-618 水平比较 转移组血清 miR-618 水平为 0.70 ± 0.20 , 明显低于未转移组的 1.03 ± 0.40 , 差异有统计学意义 ($t = 5.803$, $P < 0.001$)。

2.3 不同临床病理特征的转移组患者血清 miR-618 水平比较 不同分化程度、浸润深度、淋巴结分期的肝转移患者血清 miR-618 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 肿瘤浸润深度为 T3 和 T4 期患者的血清 miR-618 水平低于 T1/T2 期, 且 T4 期患者血清 miR-618 水平低于 T3 期患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 淋巴结分期为 N1 和 N2 期患者的血清 miR-618 水平低于 N0 期患者, 且 N2 期患者血清 miR-618 水平低于 N1 期患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 miR-618 诊断结直肠癌患者发生肝转移的效能分析 以未发生肝转移患者为阴性样本、发生肝转移患者为阳性样本, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 miR-618 最佳截断值为 0.787, 诊断结直肠癌患者发生肝转移的曲线下面积(AUC)为 0.883(95%CI: 0.821~0.944), 灵敏度为 0.877, 特异度为 0.845。见图 1。

2.5 不同预后情况肝转移患者的血清 miR-618 水平比较 随访 3 年, 58 例肝转移患者中有 25 例纳入预后不良组, 其余 33 例纳入预后良好组。预后不良组血清 miR-618 水平为 0.64 ± 0.20 , 明显低于预后良好

组的 0.75 ± 0.19 , 差异有统计学意义 ($t = 2.270$, $P = 0.027$)。

表 2 不同临床病理特征转移组患者血清 miR-618 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-618	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
分化程度			2.237	0.029
低	15	0.63 ± 0.11		
中/高	43	0.73 ± 0.16		
浸润深度(T)			28.454	<0.001
T1/T2	5	0.84 ± 0.08		
T3	7	0.76 ± 0.10^a		
T4	46	0.64 ± 0.08^{ab}		
淋巴结分期(N)			14.255	<0.001
N0	17	0.78 ± 0.11		
N1	22	0.71 ± 0.10^c		
N2	19	0.62 ± 0.05^{cd}		

注: 与 T1/T2 比较, ^a $P < 0.05$; 与 T3 比较, ^b $P < 0.05$; 与 N0 比较, ^c $P < 0.05$; 与 N1 比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.6 血清 miR-618 预测结直肠癌肝转移患者预后的效能价值分析 以预后良好患者为阴性样本、预后不良患者为阳性样本, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 miR-618 最佳截断值为 0.687, 预测结直肠癌肝转移患者预后不良的 AUC 为 0.701(95%CI: 0.556~0.846), 灵敏度为 0.758, 特异度为 0.680。见图 2。

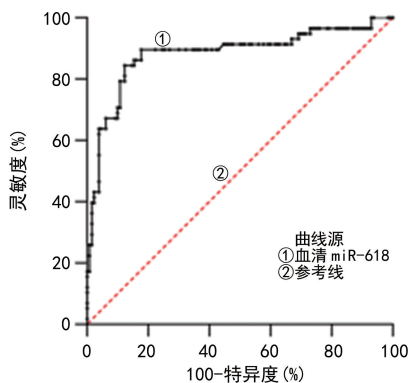


图 1 血清 miR-618 诊断结直肠癌患者发生肝转移的 ROC 曲线

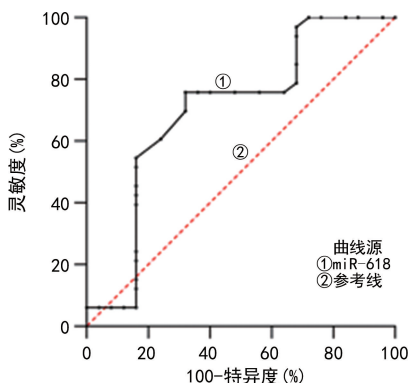


图 2 血清 miR-618 预测结直肠癌肝转移患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

随着医学技术不断发展,放化疗方案、靶向药研发不断改进,结直肠癌的诊疗取得了一定进展。目前临床上主要采取化疗、靶向治疗和手术联合的方案治疗结直肠癌肝转移,并在一定程度上提高了患者的生活质量。但研究显示,中晚期结直肠癌患者的预后仍无显著改善,5 年生存率为 50%~60%。远端转移是恶性肿瘤的常见生物学特征之一,结直肠癌以肝转移为主,约 50% 的结直肠癌患者会发生肝转移^[12]。流行病学资料显示,未经治疗的肝转移患者中位生存期约 6.9 个月,而无法进行手术切除的患者 5 年生存率则不足 5%^[13]。因此,寻找早期诊断结直肠癌肝转移的生物标志物,从而探讨有效的临床干预、评估预后具有重要的临床意义。血清标本具有采样简便、性质稳定,安全性高等特点,已广泛运用于肿瘤疾病的诊断及病情监测中。

miRNAs 是一类单链非编码 RNA,且不具备翻译蛋白质功能,但 miRNAs 可通过与多种蛋白 mRNA 相结合从而发挥作用,包括调节细胞的增殖、分化、生长、凋亡等过程^[14-15]。已有大量研究证实,miRNAs 在恶性肿瘤的发生、发展中起着重要作用^[16-17]。刘少平等^[18]的研究报道,相较于健康人群,结直肠癌患者术中门静脉血 miR-497 水平显著下降,且伴有肝转移患者的 miR-497 水平更低,此外结直肠癌患者病

理特征、预后与 miR-497 水平密切相关,提示 miR-497 可作为辅助评估结直肠癌患者术后预后的指标之一,这也进一步证实 miRNAs 可用于辅助评估结直肠癌患者肝转移。miR-618 是 miRNAs 家族成员之一,与多种肿瘤密切相关。李敏等^[19]的研究报道,miR-618 在结直肠癌组织和结直肠癌细胞中的表达较癌旁组织和正常细胞有所下降,提示 miR-618 可能参与结直肠癌的发生、发展。而通过上调 Caco-2 细胞内 miR-618 的表达后,Caco-2 细胞的迁徙、侵袭等生物学行为能力有所减弱^[19],提示 miR-618 可能通过影响结直肠癌细胞的生物学行为从而参与结直肠癌的发生、发展。但既往关于 miR-618 在肿瘤远处转移中的报道尚少。既往有研究报道,miR-618 可能通过负反馈调节 TGF- β_2 /SMAD4 信号通路从而抑制肿瘤细胞的转移^[20]。本研究结果显示,相较于未发生肝转移的结直肠癌患者,结直肠癌并发肝转移患者的血清 miR-618 水平更低。此外,本研究还发现,不同临床病理特征结直肠癌肝转移患者血清 miR-618 水平也存在差异。T、N 分期越高,分化程度越低,肝转移患者血清 miR-618 水平越低,这说明血清 miR-618 可能参与结直肠癌肝转移的发生、发展,并与病情严重程度密切相关,但具体分子机制仍有待研究。而本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-618 最佳截断值为 0.787 时,其诊断结直肠癌患者发生肝转移的 AUC>0.7,提示血清 miR-618 具有一定临床价值,可作为辅助指标用于诊断结直肠癌肝转移。

本研究进一步探讨了血清 miR-618 在预测肝转移患者预后中的临床价值。结果显示,相较于预后良好患者,预后不良患者血清 miR-618 水平更低,且 ROC 曲线结果显示,血清 miR-618 最佳截断值为 0.687 时,预测肝转移患者预后不良的 AUC>0.7,说明 miR-618 在预测患者预后中具有一定临床价值,提示其可作为辅助指标用于预测患者预后,并为临床上治疗结直肠癌肝转移患者提供相关依据。

综上所述,结直肠癌肝转移患者血清 miR-618 水平显著下降,并与患者病情程度密切相关,且血清 miR-618 检测在辅助诊断肝转移、预测患者预后中具有一定临床价值。本研究也存在以下不足:(1)研究样本来源于单中心,样本量较小;(2)未探讨结直肠癌肝转移患者癌组织、血浆等其他生物样本中 miR-618 相对表达量,难以获得血清样本的特异性结果。因此,仍需后续研究进一步探讨。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] 刘佳贞,焦瑞. 环状 RNA UBAP2 在结直肠癌患者中的表达及与预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19): 2859-2862.
- [3] 王晓勇,刘艳霞. 结直肠癌患者血清 LMTK3, SCC-Ag 水平与异时性肝转移的相关性[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(4): 438-441.
- [4] 向迪,寇丽娜,杜春玲,等. 全身免疫炎症指数与结直肠癌预后的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(4): 377-382.
- [5] 王琼,张成,王鑫宇,等. 核糖体蛋白 L4 基因表达水平与结直肠癌预后相关性[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(6): 564-569.
- [6] 陈悦华,戚基萍. MiRNA 在结直肠癌干细胞信号通路中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1388-1394.
- [7] 曾家兴,田菁菁,卢伟,等. 粪便 miRNA 作为结直肠癌生物标记物的价值[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 1027-1031.
- [8] 韩龄锋,蒋辉,赵俊,等. 血清 microRNA-618 表达与原发性肝癌疗效及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 53-58.
- [9] 张壮苗,张岩. miR-618 靶向 SOCS1 对肝癌患者中树突状细胞表型及功能的调控机制[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23): 2913-2918.
- [10] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10): 961-973.
- [11] 朱德祥,任黎,许剑民. 中国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(V2013)解析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6): 525-529.
- [12] 胡时栋. 结直肠癌肝转移的治疗研究现状[J]. 结直肠肛门外科, 2023, 29(4): 321-327.
- [13] JIANG K, CHEN H Y, FANG Y M, et al. Exosomal AN-GPTL1 attenuates colorectal cancer liver metastasis by regulating Kupffer cell secretion pattern and impeding MMP9 induced vascular leakiness[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 21.
- [14] 黄其志,王蕾,钱冉,等. 老年结直肠癌血清外泌体 miR-148a 表达水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4139-4142.
- [15] CHO J S, LEE J, PARK K C, et al. The relationship between miRNA-26b and connective tissue growth factor in rat models of aortic banding and debanding[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(3): 596-607.
- [16] ASHRAFIZADEH M, RAFIEI H, MOHAMMADINE-JAD R, et al. Anti-tumor activity of resveratrol against gastric cancer: a review of recent advances with an emphasis on molecular pathways[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 66.
- [17] 刘志琴,杨啸,李世航,等. 消化系统肿瘤中 miRNA 对免疫检查点影响的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2023, 35(1): 78-80.
- [18] 刘少平,张海,胡亚华,等. 门静脉血 microRNA-497 定量检测与结直肠癌肝转移及预后的关系[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(3): 186-191.
- [19] 李敏,张春梅,荣耕,等. miR-618 抑制结直肠癌生长转移的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1698-1702.
- [20] SHI J, GONG L J, CHEN L G, et al. miR-618 suppresses metastasis in gastric cancer by downregulating the expression of TGF- β 2[J]. Anat Rec (Hoboken), 2019, 302(6): 931-940.

(收稿日期: 2024-01-18 修回日期: 2024-03-20)

(上接第 2314 页)

- [14] ZHANG J, PAN Z, ZHAO F, et al. Development and validation of a nomogram containing the prognostic determinants of chondrosarcoma based on the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(11): 1459-1467.
- [15] 王朝,韩山山,陈述,等. 结合营养风险筛查 2002 构建预测肝细胞癌患者复发的 Nomogram 模型[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(3): 22-29.
- [16] 王建,丁圣刚,侯舒,等. 不同年龄阶段儿童的难治性肺炎支原体肺炎临床特点[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(9): 1614-1617.
- [17] 王雪,高密密,尹力,等. 儿童肺炎支原体肺炎并发大叶性肺炎的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2): 277-280.
- [18] 曲百娜,迟磊,朱紫微,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征及高危因素分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(2): 144-148.
- [19] 孙东明,许渝,罗万军,等. 肺炎支原体肺炎患儿心肌损害的影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1053-1056.
- [20] 张建芳. 儿童难治性肺炎支原体感染临床观察及相关因素分析[J]. 青岛医药卫生, 2019, 51(5): 330-334.
- [21] 张玉新,杨兴鸽. 小儿肺炎支原体肺炎血清 IFN- γ 、IL-10、维生素 A 水平特征及临床意义[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(16): 32-36.
- [22] 陈方,陈全景. 血清乳酸脱氢酶同工酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(7): 5.
- [23] 于畅,张晗,尚云晓. 儿童难治性肺炎支原体肺炎支气管肺灌洗液细胞因子检查意义及与血清 C 反应蛋白相关性研究[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(11): 845-851.

(收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-04-25)