

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.018

血清炎症因子、凝血指标与甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性

程 卫,戚新春

陕西省肿瘤医院头颈科,陕西西安 710061

摘要:目的 分析甲状腺癌患者病理组织学与血清炎症因子、凝血指标的相关性。方法 选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月陕西省肿瘤医院头颈科收治的甲状腺癌患者 90 例为甲状腺癌组,选择同期在该院体检的健康者(甲状腺超声评价分级 1 级)60 例作为健康对照组,以及体检发现甲状腺结节者(甲状腺超声评价分级 2~3 级)56 例作为甲状腺结节组。收集所有研究对象系统免疫炎症指数(SII)、趋化因子受体 4(CXCR4)蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及凝血指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fbg)];分析不同临床病理特征甲状腺癌患者的血清炎症因子及凝血功能指标水平。采用 Kaplan-Meier 法计算患者无瘤生存期,对预后生存差异进行对数秩检验(Log-Rank)比较。**结果** 甲状腺结节组、甲状腺癌组患者 SII、TT 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4、Fbg 水平均明显高于健康对照组($P<0.05$)。甲状腺结节组、甲状腺癌组患者 PT、APTT 明显低于健康对照组($P<0.05$)。滤泡癌、发生淋巴结转移、TNM 分期 III+IV 期的甲状腺癌患者 SII 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4 水平均分别高于乳头状癌、未发生淋巴结转移、TNM 分期 I+II 期的患者($P<0.05$)。90 例甲状腺癌患者随访 5 年,5 年累计无瘤生存率为 82.22%(74/90)。生存曲线显示,高水平 SII、HMGB1、TNF- α 、CXCR4、Fbg、TT 的甲状腺癌患者无瘤生存率明显低于低水平 SII、HMGB1、TNF- α 、CXCR4、Fbg、TT 患者(Log-Rank $\chi^2=6.842, 8.899, 6.857, 12.051, 6.687, 8.342, P<0.05$)。**结论** 甲状腺癌患者血清炎症因子、凝血指标与临床病理特征存在一定关系,检测血清炎症因子、凝血指标对诊断甲状腺癌及评估病情变化有一定帮助,并有助于评估甲状腺癌患者预后情况。

关键词:甲状腺癌; 病理类型; 淋巴结转移; 炎症因子; 凝血指标

中图法分类号:R736.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)24-3662-06

Correlation between serum inflammatory factors and coagulation indicators with clinical pathological characteristics and prognosis in thyroid cancer

CHENG Wei, QI Xinchun

Department of Head and Neck, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between the pathological histology with serum inflammatory factors and coagulation indexes in the patients with thyroid cancer. **Methods** Ninety patients with thyroid cancer admitted and treated in the head and neck department of Shaanxi Provincial Tumor Hospital from March 2016 to December 2017 were selected as the thyroid cancer group, at the same time 60 cases healthy individuals (with the thyroid ultrasound evaluation in the hospital grade of 1) who underwent physical examination in the hospital were selected as the healthy control group, and 56 cases (with the thyroid ultrasound evaluation grade of 2-3) who were found to have thyroid nodules during physical examination were selected as the thyroid nodule group. The systemic immune inflammatory index (SII), chemokine receptor 4 (CXCR4) protein, tumor necrosis factor- α (TNF- α), high mobility group protein B1 (HMGB1) and coagulation indexes [activated partial thromboplastin time (ATPP), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fbg)] were collected from all the study subjects; The serum inflammatory factors, coagulation indexes levels with thyroid cancer with different clinical characteristics were analyzed; the Kaplan-Meier method was used to calculate the tumor-free survival of the patients, and the prognostic survival differences conducted the Log-Rank test comparison. **Results** The levels of serum SII, HMGB1, TNF- α , CXCR4, Fbg, and TT in the thyroid nodule group and thyroid cancer group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). Serum PT and APTT in the thyroid nodule group and thyroid cancer group were significantly lower than those in the healthy control group ($P<0.05$). Serum SII, HMGB1, TNF- α and CXCR4 levels in the pa-

tients with follicular carcinoma, lymph node metastasis and TNM stage III + IV were higher than those in the patients with the papillary carcinoma, lymph node non-metastasis and TNM stage I + II, respectively ($P < 0.05$). Ninety patients with thyroid cancer were followed up for 5 years, and the 5-year cumulative tumor-free survival rate was 82.22% (74/90). The survival curve showed that the tumor-free survival rates in the patients with high levels of SII, HMGB1, TNF- α , CXCR4, Fbg and TT were significantly lower than those in the thyroid cancer patients with low levels of SII, HMGB1, TNF- α , CXCR4, Fbg and TT (Log-Rank $\chi^2 = 6.842, 8.899, 6.857, 12.051, 6.687, 8.342, P < 0.05$). **Conclusion** There is a certain relationship between serum inflammatory factors and coagulation indexes with clinicopathological characteristics in the patients with thyroid cancer. Detecting the expression levels of serum inflammatory factors and coagulation indexes is helpful in the diagnosis of thyroid cancer and assessment of disease condition change, and helps to assess the prognosis of the patients with thyroid cancer.

Key words: thyroid cancer; pathological type; lymph node metastasis; inflammatory factors; coagulation indicators

甲状腺癌是发生于甲状腺的内分泌性恶性肿瘤,临床发病率较高,约占全身恶性肿瘤的 1%,其中甲状腺乳头状癌较多见,约占 80% 以上^[1-2]。目前甲状腺癌的发病机制尚不明确,且病理类型多,生物学特点差异较大,预后情况不同^[3-4],因此早期诊断甲状腺癌并分析其病理特点及病情发生情况,有助于指导临床制订治疗方案及改善患者预后。既往研究表明,炎症反应与甲状腺癌的发生及发展密切相关。一方面,炎症反应可增加恶性肿瘤的发生率;另一方面,炎症反应可存在肿瘤微环境中介导肿瘤的发展过程^[5-6]。趋化因子受体 4 (CXCR4) 蛋白是趋化因子基质细胞衍生因子-1 (CXCL12) 的特异受体,可参与淋巴细胞的趋化功能。近年研究认为, CXCR4 在肺癌、非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌等恶性肿瘤中明显异常表达,发挥促肿瘤生长作用。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种促炎因子,可介导细胞迁移、分化、炎症及免疫改变,还可参与多种肿瘤细胞的侵袭及迁移过程。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是一种由巨噬细胞及活化 T 细胞分泌的多功能因子,可参与炎症反应及细胞坏死,在肺癌、前列腺癌中明显异常表达,与肿瘤细胞的生长及侵袭存在一定联系。系统免疫炎症指数 (SII) 是通过粒细胞计数 (N)、淋巴细胞计数 (TLC)、血小板计数 (PLT) 计算而成的新型炎症指标,可反映机体免疫应答功能改变,目前在评估肺癌、胃癌及食管癌等实体瘤预后方面价值较高。以上炎症因子均与临床常见恶性肿瘤的发生及发展密切相关,但与甲状腺癌的相关机制少见研究报道。本试验拟分析甲状腺癌患者 SII 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4 水平的变化,了解上述指标是否有助于评估甲状腺癌患者的病情及预后。另外,既往研究表明,甲状腺癌患者多伴有凝血功能异常,可能通过增加机体的凝血状态,诱导血栓形成,从而促进肿瘤的恶性转移,活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间

(TT)、纤维蛋白原 (Fbg) 作为临床常见的凝血 4 项,可能参与甲状腺癌的发生及发展过程^[7]。本试验选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月本院头颈科收治的甲状腺癌患者 90 例为观察对象,旨在分析甲状腺癌患者病理组织学与血清炎症因子、凝血指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月本院头颈科收治的甲状腺癌患者 90 例作为甲状腺癌组。纳入标准:(1)经病理检查确诊为甲状腺癌;(2)为首次就诊,未进行相关治疗;(3)患者依从性良好,可配合检查。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并急性感染;(3)合并免疫系统疾病或代谢性疾病。选择同期在本院体检的健康者(甲状腺超声评价分级 1 级)60 例作为健康对照组,选择同期体检发现甲状腺结节者(甲状腺超声评价分级 2~3 级)56 例作为甲状腺结节组。健康对照组中男 16 例、女 44 例,平均年龄为(43.16 $\pm$ 9.85)岁。甲状腺结节组中男 14 例、女 42 例,平均年龄为(43.28 $\pm$ 4.04)岁。甲状腺癌组中男 24 例、女 66 例,平均年龄为(43.21 $\pm$ 4.36)岁;病理类型:乳头状癌 52 例,滤泡癌 38 例;发生淋巴结转移 30 例,未发生淋巴结转移 60 例;TNM 分期:III + IV 期 46 例, I + II 期 44 例。各组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。所有受试者或其家属对本研究均知情。

1.2 方法

1.2.1 血清检查 采集所有受检者静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,分离上清液,于-80℃冰箱中冷冻保存,避免反复融冻。采用酶联免疫吸附试验检测 TNF- α 、HMGB1 水平;采用血细胞分析仪检测 N、TLC、PLT 水平,并计算 SII, SII = PLT $\times$ N / TLC;采用全自动血凝分析仪检测患者 APTT、PT、TT、Fbg,比较各组受检者炎症因子、凝血指标变化。

1.2.2 随访评价 甲状腺癌组 90 例患者中,采用电话、门诊等方式进行随访,随访截止到 2022 年 12 月。观察并记录甲状腺癌患者无瘤生存期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析。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,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法计算患者无瘤生存期,预后生存差异比较采用对数秩检验(Log-Rank)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲状腺结节组、甲状腺癌组、健康对照组血清炎症因子指标水平比较 甲状腺结节组、甲状腺癌组患者 SII 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4 水平明显高于健康对照组,甲状腺癌组患者 SII 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4 水平明显高于甲状腺结节组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 甲状腺结节组、甲状腺癌组、健康对照组凝血指

标比较 甲状腺结节组、甲状腺癌组患者 PT、APTT 明显低于健康对照组,Fbg 水平及 TT 明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);甲状腺癌组患者 PT、APTT 明显低于甲状腺结节组,Fbg 水平、TT 明显高于甲状腺结节组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同临床病理特征的甲状腺癌患者炎症因子指标水平比较 滤泡癌、发生淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期的甲状腺癌患者 SII 及血清 HMGB1、TNF- α 、CXCR4 分别高于乳头状癌、未发生淋巴结未转移、TNM 分期 I + II 期的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同临床病理特征的甲状腺癌患者凝血指标比较 滤泡癌、发生淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期的甲状腺腺癌患者血清 PT、APTT 明显低于乳头状癌、未发生淋巴结转移、TNM 分期 I + II 期的患者,Fbg 水平及 TT 明显高于乳头状癌、未发生淋巴结转移、TNM 分期 I + II 期的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 甲状腺结节组、甲状腺癌组、健康对照组血清炎症因子指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SII	HMGB1(ng/L)	TNF- α (pg/mL)	CXCR4(μ g/mL)
健康对照组	60	206.31 $\pm$ 56.12	4.15 $\pm$ 1.05	18.45 $\pm$ 4.69	0.26 $\pm$ 0.05
甲状腺结节组	56	316.58 $\pm$ 114.63 ^a	4.82 $\pm$ 1.59 ^a	33.45 $\pm$ 15.28 ^a	0.37 $\pm$ 0.11 ^a
甲状腺癌组	90	511.35 $\pm$ 128.79 ^{ab}	8.56 $\pm$ 1.33 ^{ab}	110.25 $\pm$ 17.69 ^{ab}	0.56 $\pm$ 0.09 ^{ab}
<i>F</i>		151.76	241.27	891.68	227.62
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组相比,^a $P < 0.05$;与甲状腺结节组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 2 甲状腺结节组、甲状腺癌组、健康对照组凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	Fbg(g/L)	TT(s)	APTT(s)
健康对照组	60	14.53 $\pm$ 3.21	2.09 $\pm$ 0.51	15.36 $\pm$ 1.25	31.56 $\pm$ 3.45
甲状腺结节组	56	13.02 $\pm$ 1.25 ^a	2.48 $\pm$ 0.41 ^a	16.82 $\pm$ 1.04 ^a	28.15 $\pm$ 3.32 ^a
甲状腺癌组	90	11.59 $\pm$ 1.15 ^{ab}	3.05 $\pm$ 0.54 ^{ab}	18.98 $\pm$ 1.45 ^{ab}	24.96 $\pm$ 3.18 ^{ab}
<i>F</i>		39.25	69.46	147.53	72.64
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组相比,^a $P < 0.05$;与甲状腺结节组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 3 不同临床病理特征的甲状腺癌患者炎症因子指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

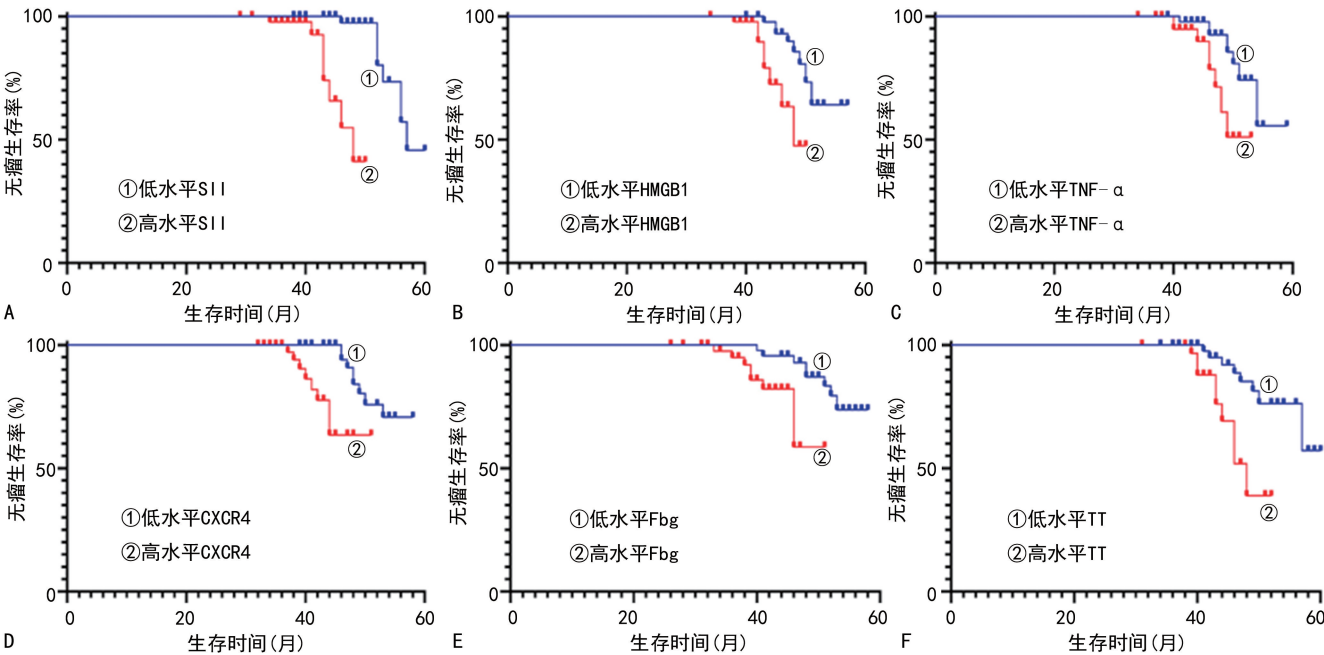
临床病理特征	<i>n</i>	SII	HMGB1(ng/L)	TNF- α (pg/mL)	CXCR4(μ g/mL)
病理类型					
滤泡癌	38	517.80 $\pm$ 33.25	12.15 $\pm$ 1.19	125.29 $\pm$ 11.47	0.65 $\pm$ 0.13
乳头状癌	52	479.25 $\pm$ 21.26	7.16 $\pm$ 1.23	100.26 $\pm$ 12.05	0.43 $\pm$ 0.10
<i>t</i>		6.700	19.270	9.931	9.076
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移					
发生转移	30	564.13 $\pm$ 55.20	11.90 $\pm$ 1.13	127.29 $\pm$ 11.36	0.63 $\pm$ 0.15
未发生转移	60	337.25 $\pm$ 69.25	7.46 $\pm$ 0.54	101.26 $\pm$ 9.75	0.42 $\pm$ 0.11

续表 3 不同临床病理特征的甲状腺癌患者炎症因子指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	SII	HMGB1(ng/L)	TNF-α(pg/mL)	CXCR4(μg/mL)
<i>t</i>		15.620	25.293	11.293	7.537
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TNM 分期					
Ⅲ+Ⅳ期	46	540.25±43.85	11.23±1.56	123.25±18.76	0.60±0.13
I+Ⅱ期	44	460.33±40.18	6.88±0.45	97.25±10.20	0.48±0.11
<i>t</i>		9.003	17.798	8.116	4.717
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 SII、HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg、TT 不同水平的甲状腺癌患者无瘤生存率比较 本研究中 90 例甲状腺癌患者随访 5 年,5 年累计无瘤生存率为 82.22%(74/90),按照所有甲状腺癌患者 SII、HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg、TT 水平的均值进行分层,将各指标分为高、低水平:SII≥403.25 为高水平,<403.25 为低水平;HMGB1≥5.65 ng/L 为高水平,<5.65 ng/L 为低水平;TNF-α≥52.36 pg/mL 为

高水平,<52.36 pg/mL 为低水平;CXCR4≥0.42 μg/mL 为高水平,<0.42 μg/mL 为低水平;Fbg≥2.58 g/L 为高水平,<2.58 g/L 为低水平;TT≥17.26 s 为高水平,<17.26 s 为低水平。生存曲线显示,高水平 SII、HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg、TT 的甲状腺癌患者无瘤生存率明显低于低水平 SII、HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg、TT 的患者(Log-Rank $\chi^2=6.842$ 、8.899、6.857、12.051、6.687、8.342, $P<0.05$)。见图 1。



注:A 表示不同 SII 的甲状腺癌患者生存曲线比较;B 表示不同 HMGB1 水平的甲状腺癌患者生存曲线比较;C 表示不同 TNF-α 水平的甲状腺癌患者生存曲线比较;D 表示不同 CXCR4 水平的甲状腺癌患者生存曲线比较;E 表示不同 Fbg 水平的甲状腺癌患者生存曲线比较;F 表示不同 TT 水平的甲状腺癌患者生存曲线比较。

图 1 SII、HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg、TT 不同水平的甲状腺癌患者生存曲线比较

表 4 不同临床病理特征的甲状腺癌患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	PT(s)	Fbg(g/L)	TT(s)	APTT(s)
病理类型					
滤泡癌	38	11.33±1.20	3.35±0.35	21.27±1.13	23.25±5.21
乳头状癌	52	13.59±1.04	2.93±0.32	16.60±1.19	27.30±5.10
<i>t</i>		-9.540	5.911	18.781	-3.687
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 4 不同临床病理特征的甲状腺癌患者血清凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	PT(s)	Fbg(g/L)	TT(s)	APTT(s)
淋巴结转移					
发生转移	30	10.26±1.52	3.25±0.42	20.26±1.35	23.63±5.15
未发生转移	60	13.74±1.23	2.80±0.36	16.88±1.14	26.79±5.02
<i>t</i>		-11.679	5.285	12.459	-2.791
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.006
TNM 分期					
Ⅲ+Ⅳ期	46	9.59±0.63	3.01±0.42	19.72±2.23	23.74±2.79
I+Ⅱ期	44	13.48±1.50	2.60±0.36	16.81±1.64	26.42±3.33
<i>t</i>		16.165	4.962	7.027	-4.146
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.030

3 讨 论

甲状腺癌是临床常见的头颈部恶性肿瘤,病理类型可分为乳头状癌、滤泡癌等,其中乳头状癌恶性程度低、预后情况较好^[8]。甲状腺癌大多数发展较为缓慢,肿瘤病灶较小,但早期淋巴结转移率较高,既往研究发现,甲状腺癌淋巴结转移高达 40%,淋巴结转移严重影响患者的治疗效果及预后^[9],因此早期评估甲状腺癌患者病理类型及淋巴结转移情况有助于临床治疗及预后评估。

研究表明,长期慢性炎症病灶可并发恶性肿瘤,而恶性肿瘤组织常存在炎症细胞,炎症反应与肿瘤的发生密不可分^[10-11]。TNF-α 是一种由巨噬细胞及活化 T 细胞产生的炎症因子,肿瘤细胞可通过自分泌及激活体内淋巴细胞使 TNF-α 水平升高,而 TNF-α 可通过刺激单核-巨噬细胞诱导其他炎症因子的产生促进肿瘤细胞的增加,还可降低机体的免疫功能,促进肿瘤细胞的迁移及侵袭^[12-13]。SII 是通过 N、TLC 及 PLT 数量计算而来的指标,可反映机体免疫应答功能,其值在肝癌、胃癌及甲状腺癌中异常,可应用于恶性肿瘤的诊断及评估预后^[14]。HMGB1 是存在于真核细胞中的非组蛋白之一,是机体炎症反应启动的早期炎症介质,可通过活化 NF-κB 通路诱导炎症反应,还可活化 MMP-9 促进肿瘤的迁移及侵袭^[15]。CXCR4 是一种趋化因子受体,可参与炎症反应、肿瘤的增殖及分化等过程。张芳等^[16]研究表明,CXCR4 在甲状腺癌患者血清中异常表达,可参与甲状腺癌的增殖及侵袭过程,定期检测 CXCR4 水平可能有助于评价甲状腺癌患者的病情及预测患者预后。本研究中,甲状腺癌组患者 SII 及血清 HMGB1、TNF-α、CXCR4 水平明显高于健康对照组及甲状腺结节组;滤泡癌、发生淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期的甲状腺癌患者 SII 及血清 HMGB1、TNF-α、CXCR4 水平分别高于乳头状癌、未发生淋巴结转移、TNM 分期 I+Ⅱ期的患者。这说明炎症反应参与甲状腺癌的发生及发

展,SII 及血清 HMGB1、TNF-α、CXCR4 等炎症因子水平可帮助评估甲状腺癌患者的病情及预后。

既往研究认为,多数甲状腺疾病患者存在凝血功能异常,可引起一级、二级止血改变,增加出血或血栓发生率^[17]。凝血功能异常可维持机体的高凝状态,增加血栓发生风险,促进肿瘤细胞的迁移及侵袭,诱导淋巴结转移,不仅加重患者病情,还可引起并发症的发生,加重患者痛苦^[18]。本研究中,甲状腺癌组患者 Fbg、TT 高于健康对照组、甲状腺结节组,PT、APTT 低于健康对照组、甲状腺结节组。提示甲状腺癌患者存在明显的凝血功能异常,早期评估患者凝血功能、纠正凝血功能异常可有助于控制病情进展,改善患者预后。另外,本研究发现,随着 SII、TT 及 HMGB1、TNF-α、CXCR4、Fbg 水平的升高,患者无瘤生存率降低。说明甲状腺癌患者炎症因子水平升高,发挥促肿瘤生长作用,帮助肿瘤细胞快速转移,诱导肿瘤复发;同时甲状腺癌细胞进入血液循环之后可诱导机体处于高凝状态,而机体高凝状态可为癌细胞的转移及侵袭提供良好条件,形成恶性循环,增加甲状腺癌转移及复发风险。

综上所述,甲状腺癌患者存在炎症反应及凝血功能异常,且炎症因子、凝血指标与病理类型、淋巴结转移、病理分期存在一定关系,检测炎症因子、凝血指标对诊断甲状腺癌及评估病情变化有一定帮助,有助于预测甲状腺癌患者预后情况。但由于本研究时间较短,尚未分析影响甲状腺癌患者病理类型及淋巴结转移的相关因素,未来将做深入研究。

参考文献

[1] HAROON A L,RASHEED M R,XU B. Molecular Alterations in thyroid carcinoma[J]. Surg Pathol Clin,2019,12(4):921-930.
[2] XU B,GHOSSEIN R. Poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. Semin Diagn Pathol,2020,37(5):243-247.

[3] IBRAHIMPASIC T,GHOSSEIN R,SHAH J P,et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland:current status and future prospects[J]. Thyroid,2019,29(3):311-321.

[4] CEOLIN L,DUVAL M A,BENINI A F,et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives[J]. Endocr Relat Cancer,2019,26(9):R499-R518.

[5] FERRARI S M,FALLAHI P,ELIA G,et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer[J]. Semin Cancer Biol,2020,64:135-146.

[6] ZHANG Z,XU T,QIN W,et al. Upregulated PTPN2 induced by inflammatory response or oxidative stress stimulates the progression of thyroid cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,522(1):21-25.

[7] 孙久运,宣谅,郑晓,等. 血栓弹力图与凝血指标在评估甲状腺手术患者出血的价值对比[J]. 血栓与止血学,2021,27(4):548-549.

[8] ABE I,LAM A K. Anaplastic thyroid carcinoma:Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging[J]. Histol Histopathol,2021,36(3):239-248.

[9] FILETTI S,DURANTE C,HARTL D,et al. Electronic address: clinicalguidelines@ esmo. org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2019,30(12):1856-1883.

[10] COPERCHINI F,CROCE L,MARINÒ M,et al. Role of chemokine receptors in thyroid cancer and immunotherapy[J]. Endocr Relat Cancer,2019,26(8):R465-R478.

[11] THEURER S,RAWITZER J,SCHMID K W. Pathology and molecular profile of differentiated thyroid carcinoma[J]. Chirurg,2020,91(12):999-1006.

[12] 靳明伟,徐在革. DC-CIK 生物免疫疗法用于甲状腺癌术后的疗效及对患者 IL-16、TNF 水平的影响[J]. 实用癌症杂志,2020,35(3):490-493.

[13] 陈宏月,李兴江. 甲状腺全切除术对甲状腺癌患者血清血管内皮生长因子、可溶性 Fas 受体、可溶性 Fas 受体配体 mRNA 表达的影响研究[J]. 陕西医学杂志,2020,49(1):96-98.

[14] 吴玲,徐高峰. 血清 DKK-1、LAG-3 和 SII 在分化型甲状腺癌诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(3):348-352.

[15] 赵磊,金跃,王莹. 血清 MK、HMGB1 在甲状腺癌手术前后变化及其诊断学价值分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):121-124.

[16] 张芳,李新,王海龙. 超声造影参数对甲状腺癌的鉴别及其病情进展的评估价值[J]. 实用癌症杂志,2022,37(1):77-79.

[17] 李杰,尹义梅,刘世浩,等. Graves 甲亢患者 131 I 治疗前后凝血功能指标及血小板参数的变化[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(12):2134-2137.

[18] LU S,KANG R,WANG Y,et al. Altered TEG parameters identify hypercoagulability and are of diagnosis value for papillary thyroid carcinoma patients[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2020,128(5):297-302.

(收稿日期:2023-05-25 修回日期:2023-10-23)

(上接第 3661 页)

[5] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识:2013 版[J]. 中华病理学杂志,2013,42(10):691-694.

[6] HOFLAND J,ZANDEE W T,DE HERDER W W. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours[J]. Nat Rev Endocrinol,2018,14(11):656-669.

[7] XIANG W,LV Q,SHI H,et al. Aptamer-based biosensor for detecting carcinoembryonic antigen[J]. Talanta,2020,214:120716.

[8] WANG R,FENG J,LIU W,et al. A novel label-free electrochemical immunosensor based on the enhanced catalytic currents of oxygen reduction by AuAg hollow nanocrystals for detecting carbohydrate antigen 199[J]. Biosensors Bioelectronics,2017,96:152-158.

[9] LUO T,CHEN W,WANG L,et al. CA125 is a potential biomarker to predict surgically incurable gastric and cardia cancer[J]. Medicine,2016,95(51):e5297.

[10] 王军,李杭,李国梁,等. 血清肿瘤标志物在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达情况[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(10):783-786.

[11] 阮长龙,孙泽群,庞影,等. 影响中国人群胃神经内分泌肿瘤预后因素的 Meta 分析[J]. 湖北医药学院学报,2021,40(6):584-590.

[12] 阮长龙,孙泽群. 消化道神经内分泌肿瘤病理分级的危险因素分析[J]. 江苏医药,2021,47(12):1250-1252.

[13] ZHANG J,CAO Y,ZHANG P,et al. Serum biomarker status with a distinctive pattern in prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma[J]. Neuroendocrinology,2022,112(8):733-743.

[14] LI X,SHAO L,LU X,et al. Risk factors for lymph node metastasis in gastric neuroendocrine tumor:a retrospective study[J]. BMC Surg,2021,21(1):174.

[15] 秦燕,陈青,田玉峰. 血清标志联合检测对胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,20(22):1755-1758.

(收稿日期:2023-04-01 修回日期:2023-10-14)