

论著·临床研究

血清 VEGF、HIF-2 α 表达与分化型甲状腺癌腔镜根治术后复发的关系

郭东慧, 孙永强, 马书仁

(郑州市第三人民医院甲状腺乳腺外科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)表达与分化型甲状腺癌腔镜根治术后复发的关系。**方法** 回顾性分析 2017 年 2 月至 2019 年 2 月该院收治的 81 例行甲状腺癌腔镜根治术治疗的甲状腺癌患者的临床资料,依据患者术后 5 年内复发情况分为未复发组(68 例)和复发组(13 例)。2 组患者术前均检测血清 VEGF、HIF-2 α 水平,并记录 2 组患者一般资料,分析血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归的相关性,以及血清 VEGF、HIF-2 α 检测对甲状腺癌患者术后转归的预测价值。**结果** 未复发组患者肿瘤直径、TNM 分期与复发组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);未复发组血清 VEGF、HIF-2 α 水平均明显低于复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TNM 分期、肿瘤直径,以及血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归明显相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清 VEGF、HIF-2 α 单项及联合检测预测甲状腺癌患者术后转归的受试者工作特征曲线下面积均大于 0.7,具有一定的预测价值。**结论** 血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归的关系密切,且具有一定的预测价值。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 血管内皮生长因子类; 缺氧诱导因子-2 α ; 外科手术; 手术后期间; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.015

中图法分类号:R736.1;R446.62

文章编号:1009-5519(2025)06-1358-04

文献标识码:A

The relationship between the expression of serum VEGF and HIF-2 α and the recurrence of differentiated thyroid cancer after laparoscopic radical resection

GUO Donghui, SUN Yongqiang, MA Shuren

(Department of Thyroid and Breast Surgery, the Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the expression of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) and the recurrence of differentiated thyroid cancer after laparoscopic radical resection. **Methods** A total of 81 thyroid cancer patients who underwent endoscopic radical surgery for thyroid cancer admitted to our hospital from February 2017 to February 2019 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into the non-recurrence group (68 cases) and the recurrence group (13 cases) according to their recurrence status within 5 years after surgery. Serum VEGF and HIF-2 α levels were detected in both groups before surgery, and general data of the two groups were recorded to analyze the correlation between serum VEGF and HIF-2 α levels and postoperative outcome of patients with thyroid cancer, as well as the predictive value of serum VEGF and HIF-2 α detection on postoperative outcome of patients with thyroid cancer. **Results** The tumor diameter and TNM stage of the non-recurrence group were compared with those of the recurrence group ($P < 0.05$). The levels of serum VEGF and HIF-2 α in the non-recurrence group were lower than those in the recurrence group ($P < 0.05$). Through Cox regression analysis, the results showed that TNM staging, tumor diameter, serum VEGF and HIF-2 α were associated with postoperative outcomes in thyroid cancer patients ($P < 0.05$). The area under the working characteristic curve of serum VEGF and HIF-2 α were all greater than 0.7 for predicting the postoperative outcome of patients with thyroid cancer, which had certain predictive value. **Conclusion** Serum VEGF and HIF-2 α are closely related to postoperative outcomes in thyroid cancer patients and have certain predictive value.

[Key words] Thyroid tumor; Vascular endothelial growth factors; Hypoxia inducible factor-2 α ; Surgical operative; Postoperative period; Recurrence

甲状腺癌是甲状腺细胞过度分化形成的恶性肿瘤,根据组织学分类分为分化型和未分化型,其中分化型甲状腺癌发病率较高,占 90% 左右^[1]。与未分化型甲状腺癌比较,分化型甲状腺癌患者病情进展缓慢且恶性程度较低,常采用甲状腺癌根治术治疗,以改善患者预后。但有研究表明,15% 的分化型甲状腺癌患者术后 5 年内会出现不同程度的复发,导致患者病情恶化,甚至死亡^[2]。因此,需积极寻找与甲状腺癌患者术后转归相关的检测指标,以及时制定治疗方案,对改善甲状腺癌患者预后尤为重要。有研究表明,甲状腺癌的发生、发展可能与血管异常状态有关^[3]。血管内皮生长因子(VEGF)是促血管内皮生长的因子,可促进血管内皮细胞移动、增殖、分裂^[4];缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)是机体对缺氧适应性调节中的重要调控蛋白,在大多数恶性肿瘤中均有表达,且有学者指出,其可通过调节 VEGF 的表达诱导肿瘤血管生成^[5]。由此推测血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归有关。基于此,本研究探讨了血清 VEGF、HIF-2 α 水平与分化型甲状腺癌腔镜根治术后复发的关系,并分析了其预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 回顾性收集 2017 年 2 月至 2019 年 2 月本院收治的 81 例行甲状腺癌腔镜根治术治疗的甲状腺癌患者的临床资料,其中男 32 例,女 49 例;年龄 35~52 岁,平均(44.76 $\pm$ 4.28)岁;身体质量指数(BMI)17.2~26.7 kg/m²,平均(21.91 $\pm$ 2.48)kg/m²;病理类型:滤泡状癌 35 例,乳头状癌 46 例。本研究获医院医学伦理委员会审批(2024-04-041-K01)。

1.1.2 纳入标准 (1)符合甲状腺癌的诊断标准^[6],并为分化型甲状腺癌;(2)进行甲状腺癌腔镜根治术治疗;(3)认知正常;(4)临床及随访资料完整。

1.1.3 排除标准 (1)患有其他恶性肿瘤;(2)凝血及免疫功能异常;(3)存在重要器质性病变(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)有颈部手术史。

1.1.4 剔除标准 因各种原因无法继续随访、中途退出。

1.2 方法

1.2.1 血清 VEGF、HIF-2 α 检测 采集 2 组患者入院当天空腹静脉血 5 mL,室温下 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液待检。采用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF、HIF-2 α 水平,试剂盒购自上海拓旻生物科技有限公司。严格按试剂盒说明操作。

1.2.2 术后转归评估及随访 术后对患者进行实时评估,根据 TNM 分期选择性实施放射性碘-131(¹³¹I)治疗可能潜在的分化型甲状腺癌病灶^[6]。根据甲状腺素水平调整优甲乐(默克制药有限公司生产,国药准字:H20227080,规格:每片 50 μ g)剂量,直到甲状腺激素水平控制至 0.5 μ IU/mL 以下。对 2 组患者进行术后 TNM 分期和复发危险度低、中、高危分层,

并制定个性化随访方案。2 组患者均完成 5 年跟踪随访。随访期间¹³¹I 全身显像检查显示异常摄¹³¹I 灶及正电子发射计算机断层显像/CT 检查证实有淋巴结、肺或骨转移瘤灶者评定为复发^[6]。

1.2.3 资料收集 设计基线资料调查表,详细记录 2 组患者一般资料,包括病理类型、年龄、病灶位置、肿瘤直径、性别、病灶数量、BMI、TNM 分期)、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。将甲状腺癌患者术后转归情况作为因变量(复发=1,未复发=0),肿瘤直径、TNM 分期及血清 VEGF、HIF-2 α 水平作为自变量,采用 Cox 回归分析肿瘤直径、TNM 分期及血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归的关系。赋值情况见表 1。将甲状腺癌患者术后转归情况作为状态变量(复发=1,未复发=0),将 VEGF、HIF-2 α 作为检验变量绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算 ROC 曲线下面积(AUC),分析血清 VEGF、HIF-2 α 单项及联合检测对甲状腺癌患者术后转归的预测价值,AUC $\geq$ 0.90 表示预测效能高,0.70~<0.90 表示预测效能中等,0.50~<0.70 表示预测效能较低,<0.50 表示无预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 赋值情况

自变量	自变量类型	赋值情况
TNM 分期	分类变量	I 期=1, II 期=2, III 期=3
VEGF	连续变量	原值录入
HIF-2 α	连续变量	原值录入
肿瘤直径	连续变量	原值录入

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较 复发组患者年龄、BMI、性别、病理类型、病灶数量、病灶位置、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史与未复发组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);复发组患者肿瘤直径、TNM 分期与未复发组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者一般资料比较

项目	复发组 ($n=13$)	未复发组 ($n=68$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	44.87 $\pm$ 4.25	44.64 $\pm$ 4.31	0.177	0.860
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.89 $\pm$ 2.52	21.92 $\pm$ 2.44	0.04	0.968
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$,cm)	2.82 $\pm$ 0.35	2.21 $\pm$ 0.38	5.365	<0.001
性别[n (%)]			0.007	0.933
男	5(38.46)	27(39.71)		
女	8(61.54)	41(60.29)		

续表 2 2 组患者一般资料比较

项目	复发组 (n=13)	未复发组 (n=68)	t/χ ²	P
病理类型[n(%)]			0.055	0.815
乳头状癌	7(53.85)	39(57.35)		
滤泡状癌	6(46.15)	29(42.65)		
病灶数量[n(%)]			0.045	0.832
单发	8(61.54)	47(69.12)		
多发	5(38.46)	21(30.88)		
病灶位置[n(%)]			0.008	0.929
单侧	9(69.23)	51(75.00)		
双侧	4(30.77)	17(25.00)		
TNM分期[n(%)]			14.068	<0.001
I期	3(23.08)	31(45.59)		
II期	4(30.77)	32(47.06)		
III期	6(46.15)	5(7.35)		
高血压[n(%)]			0.042	0.839
有	4(30.77)	16(23.53)		
无	9(69.23)	52(76.47)		
糖尿病[n(%)]			0.005	0.943
有	2(15.38)	13(19.12)		
无	11(84.62)	55(80.88)		
吸烟史[n(%)]			0.005	0.943
有	3(23.08)	12(17.65)		
无	10(76.92)	56(82.35)		
饮酒史[n(%)]			0.054	0.816
有	4(30.77)	20(29.41)		
无	9(69.23)	48(70.59)		

2.2 2 组患者血清 VEGF、HIF-2α 水平比较 复发

组患者血清 VEGF、HIF-2α 水平均明显高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 Cox 回归分析 TNM 分期、肿瘤直径,以及血清 VEGF、HIF-2α 水平与甲状腺癌患者术后转归明显相关,差异均有统计学意义(危害比大于 1, $P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者血清 VEGF、HIF-2α 水平比较
($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	VEGF	HIF-2α
复发组	13	240.07±21.62	116.65±16.82
未复发组	68	213.14±20.02	96.85±15.91
t	—	4.389	4.232
P	—	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

2.4 血清 VEGF、HIF-2α 单项及联合检测对甲状腺癌患者术后转归的预测价值 血清 VEGF、HIF-2α 单项及联合检测预测甲状腺癌患者术后转归的 AUC 均大于 0.7,具有一定的预测价值,且联合检测的预测价值更高。见图 1、表 5。

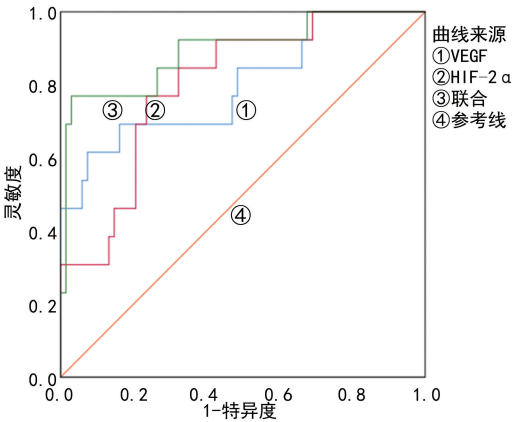


图 1 血清 VEGF、HIF-2α 单项及联合检测预测甲状腺癌患者术后转归的 ROC 曲线

表 4 Cox 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	χ ²	P	危害比	95%可信区间
肿瘤直径	2.496	0.840	8.819	0.003	12.135	2.337~63.010
TNM 分期	0.035	0.014	5.840	0.016	1.035	1.007~1.065
VEGF	0.052	0.020	6.637	0.010	1.054	1.013~1.096
HIF-2α	0.810	0.379	4.555	0.033	2.248	1.068~4.728

表 5 血清 VEGF、HIF-2α 单项及联合检测对甲状腺癌患者术后转归的预测价值

变量	AUC	95%可信区间	最佳截断值(pg/mL)	灵敏度	特异度	约登指数
VEGF	0.800	0.652~0.948	237.48	0.615	0.926	0.541
HIF-2α	0.802	0.682~0.922	108.24	0.769	0.765	0.534
2 项联合	0.894	0.784~1.000	—	0.769	0.971	0.740

注:—表示无此项。

3 讨 论

甲状腺癌根治术是治疗甲状腺癌的首选方案之

一,是通过将一侧的甲状腺全部切除,并保留对侧全部或部分甲状腺组织等操作,延长患者无进展生存时

间。但受多种因素影响,部分甲状腺癌患者术后仍会复发,影响患者预后^[7-8]。因此,积极探索相关检测指标,分析其与甲状腺癌患者术后复发的关系和预测价值,以改善患者预后。

有研究表明,甲状腺癌患者术后复发可能与体内关键基因的改变、相关分子传导通路活性增加,以及异常血管生成等有关^[9]。体内致癌基因发生突变时将诱导正常细胞向癌细胞转变,癌基因以显性的方式生长,可在促进细胞生长的同时产生细胞的恶性转化,并抑制肿瘤细胞凋亡,加速肿瘤进展^[10]。

VEGF 是血管内皮生长因子家族的成员之一,在细胞生成过程中发挥主要功能,主要通过 VEGF 受体 3 促进淋巴管内皮细胞的存活、生长和迁移^[11]。HIF-2 α 是细胞转录调控和组织缺氧应答的主要因子,在常氧状态下无活性且在组织中保持低水平;而机体缺氧时 HIF-2 α 可被稳定激活,刺激下游靶蛋白的表达,促进血管生成、肿瘤生长^[12]。推测血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归具有密切关系。

本研究结果显示,复发组患者血清 HIF-2 α 、VEGF 水平均明显高于未复发组,且 Cox 回归分析结果显示,血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归明显相关。分析原因为 VEGF 可通过与靶细胞膜表面的酪氨酸激酶受体结合,刺激肿瘤血管内皮细胞,促进内皮细胞增殖、迁移,诱导血管形成,为肿瘤的生长和转移创造了条件,故随着其水平升高患者复发风险明显增加^[13];且 VEGF 可提高血管通透性,引起周围组织纤维蛋白沉着,促进单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞浸润,有利于肿瘤基质形成和肿瘤细胞进入新生血管,促进肿瘤生长,从而导致患者术后复发^[14]。HIF-2 α 可通过激活 VEGF 促进肿瘤细胞血管形成,增加氧供,改善肿瘤细胞的乏氧状态,维持肿瘤细胞继续增殖、分化的需要,有利于肿瘤进展,从而增加患者术后复发风险^[15];且 HIF-2 α 水平高表示活化程度较高,可与靶基因上的 HIF 结合位点结合形成转录起始复合物从而起启动靶基因转录和相应的蛋白产物增加,增强肿瘤血管生成和细胞能量代谢,促进肿瘤的侵袭和转移,增加患者术后复发风险^[16]。本研究绘制 ROC 曲线结果显示,血清 VEGF、HIF-2 α 单项及联合检测预测甲状腺癌患者术后转归的 AUC 均大于 0.7,具有一定的预测价值。因此,可通过检测甲状腺癌患者术前血清 VEGF、HIF-2 α 水平预测术后复发风险,为治疗方案的制定提供指导。

本研究结果还显示,肿瘤直径、TNM 分期与甲状腺癌患者术后转归有关。分析原因为肿瘤直径较大的甲状腺癌患者肿瘤内乏氧细胞相对较多,且肿瘤负荷较大,易侵袭深肌层内,通过手术治疗难以全部根除,导致术后复发风险较高^[17-18]。

综上所述,血清 VEGF、HIF-2 α 水平与甲状腺癌患者术后转归的关系密切,且具有一定的预测价值,即血清 VEGF、HIF-2 α 水平越高患者术后复发风险

越高,术后转归越差。

参考文献

- [1] HAUGEN B R, SAWKA A M, ALEXANDER E K, et al. American thyroid association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with Papillary-Like nuclear features [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 481-483.
- [2] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 分化型甲状腺癌术后管理中国专家共识(2020 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(9): 1021-1028.
- [3] 杨元芳, 赵焕, 郝莉. 分化型甲状腺癌患者术后复发转移的临床指标及相关影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(10): 1619-1621.
- [4] 季秀芳, 马艳, 木朝宇. 血清癌胚抗原、血管内皮生长因子水平与妇科恶性肿瘤合并糖尿病病人术后复发的相关性研究[J]. *安徽医药*, 2023, 27(10): 2041-2045.
- [5] 李航, 王砚伟. 分化型甲状腺癌患者术前血清 microRNA-599 及 HIF-2 α 水平与预后的关系研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(5): 761-765.
- [6] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(3): 181-226.
- [7] BACK K, KIM T H, LEE J, et al. Optimal value of lymph node ratio and metastatic lymph node size to predict risk of recurrence in pediatric thyroid cancer with lateral neck metastasis[J]. *J Pediatr Surg*, 2023, 58(3): 568-573.
- [8] SZCZEPANEK-PARULSKA E, WOJEWODA-KORBELAK M, BOROWCZYK M, et al. Predictive factors determining incomplete response to radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 64(1): 115-123.
- [9] 殷漫, 游洋, 易莎, 等. 分化型甲状腺癌再次手术疗效及影响预后的多因素分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(5): 174-177.
- [10] 蒋永继, 刘思敏, 霍艳雷, 等. DTC 术后残留/复发转移性淋巴结 18F-FDG 和 ¹³¹I 代谢与临床病理和 ¹³¹I 疗效的相关性[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(3): 387-393.
- [11] 吴永力, 方汉刚, 陈静, 等. 术前外周血微小 RNA-21、血管内皮生长因子、糖类抗原 19-9 水平与结直肠癌病人临床分期和术后复发转移的关系[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(8): 771-774.
- [12] 赵新亮, 戴维, 蒋锋, 等. HIF-1 α 和 VEGF 表达对术后结肠癌复发的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(3): 209-211.
- [13] STUCHI L P, CASTANHOLE-NUNES M M U, MANIEZZO-STUCHI N, et al. VEGFA and NFE2L2 gene expression and regulation by MicroRNAs in thyroid papillary cancer and colloid goiter[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(9): 954.

(下转第 1367 页)

用药安全管理专家共识[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(5):548-554.

[6] CHARLSON M E, POMPEI P, ALES K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5):373-383.

[7] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准: 2017 年版[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1):2-8.

[8] LEE J H, KIM J H, HONG A R, et al. Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes[J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(6):1432-1442.

[9] 周琳, 李世军. 冠心病与骨质疏松症共病的机制与治疗进展[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(5):712-717.

[10] 魏戊, 黄馨懿, 章轶立, 等. 中老年骨质疏松症人群 Charlson 共病指数及健康相关生命质量研究[J]. 中国骨伤, 2023, 36(2):145-150.

[11] 朱鸣雷, 刘晓红, 董碧蓉, 等. 老年共病管理中国专家共识 (2023)[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(5):577-584.

[12] 许慎, 卢春燕, 王覃, 等. 住院骨质疏松症患者共病分析研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(21):2621-2630.

[13] 李薇, 唐亚娟, 张琰, 等. 基于 Beers 标准 (2019 版) 及中成药点标准评价某院老年患者不适当用药[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(20):3464-3468.

[14] ABDU N, MOSAZGHI A, TEWELDEMEDHIN S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly[J]. PLoS One, 2020, 15(10):e0238868.

[15] 邓敏, 尹畅, 吴含达, 等. 老年人群多重用药现状调查与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(10):1251-1254.

[16] 尹冬虹, 任志宏, 党雯, 等. 某三甲医院住院老年慢性病患者多重用药横断面研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(17):2851-2853.

[17] 刘葳, 于德华, 金花, 等. 社区老年多病共存患者多重用药情况评价研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(13):1592-1598.

[18] 徐鹏, 张国柱. 老年住院患者潜在不适当用药情况及影响因素[J]. 医药导报, 2019, 38(3):388-391.

[19] 李代毅, 王娜, 黄勇, 等. 双标准分析神经内科老年患者潜在不适当用药及影响因素[J]. 重庆医学, 2022, 51(23):4032-4038.

[20] 罗娅婵, 孔令娜, 吕琼, 等. 中国社区老年人潜在不适当用药发生率及相关因素的 meta 分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(13):1605-1612.

[21] 栗芳, 陈张勇, 吐达洪, 等. 基于我国标准社区老年患者潜在不适当用药分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(6):58-62.

[22] 张娜娜, 李美霞, 李菲菲. 基于真实世界数据的 2 型糖尿病患者胰岛素所致低血糖事件调查分析[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(13):2168-2171.

[23] 张恒, 孙钰, 高扬, 等. 3 种标准评估老年股骨颈骨折患者潜在不适当用药的比较[J]. 中国药房, 2024, 35(6):762-766.

[24] 李云霞, 李斌, 谢今朝, 等. 中国老年人消化性溃疡危险因素累积 meta 分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(15):2706-2712.

[25] NAFTI M, SIROIS C, KRÖGER E, et al. Is Benzodiazepine use associated with the risk of dementia and cognitive impairment-not dementia in older persons? The Canadian study of health and aging[J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(3):219-225.

[26] 蔡青青, 沈赞, 戴佩芳, 等. 非甾体类抗炎药物与高血压风险的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 25(5):329-332.

[27] KATHARINA S M, MORTEN A, BJÖRN W, et al. Drug-disease interactions in swedish senior primary care patients were dominated by non-steroid anti-inflammatory drugs and hypertension-a population-based registry study [J]. Scand J Primary Health Care, 2020, 38(3):330-339.

[28] 罗太敏, 李婷, 倪倩, 等. 我院老年住院患者潜在不适当用药情况的分析[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(4):315-320.

[29] 金蕾, 牟彤, 弭玮, 等. 老年糖尿病住院患者潜在不适当用药情况评价[J]. 中国药业, 2024, 33(4):118-124.

(收稿日期: 2024-10-08 修回日期: 2025-01-18)

(上接第 1361 页)

[14] SULAIEVA O, CHERNENKO O, SELESNOV O, et al. Mechanisms of the impact of hashimoto thyroiditis on papillary thyroid carcinoma progression: relationship with the tumor immune microenvironment [J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2020, 35(2):443-455.

[15] 孙国钢, 宋新江. 转化生长因子- β 1、缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖类抗原 199 在结直肠癌根治术后复发转移中的预测价值[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12):1888-1892.

[16] 邱延松, 辛磊, 王磊, 等. 腺病毒结合蛋白 3 在肝细胞癌中的表达与缺氧及临床预后的相关性[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(7):1297-1299.

[17] 许文婧, 张淋, 王文义. 老年分化型甲状腺癌患者术后复发转移的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(1):110-112.

[18] 潘晓培, 钱连连, 王慧慧. 改良 Miccoli 手术治疗分化型甲状腺癌的临床效果及术后复发的相关影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1):73-75.

(收稿日期: 2024-05-08 修回日期: 2024-11-21)