

贫血对中晚期胃癌术后患者预后的影响

蔡慧敏 杨荣蓉 孙雨情 张忠文 高 超

摘要 目的 评估贫血及贫血程度对中晚期胃癌术后患者预后的影响。**方法** 选取 163 例首诊中晚期(Ⅲ、Ⅳ期)胃癌患者,将患者分为初始贫血组和非贫血组,回顾性分析各临床病理参数与贫血的关系;生存分析采用 Kaplan - Meier 法,生存有差异行 Log - Rank 检验。多因素分析采用 COX 风险比例回归模型。**结果** 163 例患者中,女性,非高血压的患者贫血的发生率更高($P < 0.05$),贫血组的 PLR 高于非贫血组($P < 0.05$)。两组患者在吸烟、饮酒、糖尿病、冠心病人数所占比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄、BMI、分化程度、原发病灶部位、NLR、CEA、CA724 水平与贫血的发生无关($P > 0.05$)。多因素分析显示,性别,初始贫血,治疗后出现贫血与中晚期胃癌预后相关。**结论** 女性、初始贫血及治疗后出现贫血的中晚期胃癌术后患者预后不佳,贫血程度与预后无关。

关键词 贫血 贫血程度 中晚期胃癌 胃癌术后

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.029

Influence of Anemia on Prognosis of Patients with Metaphase and Advanced Gastric Cancer after Operation. CAI Huimin, YANG Rongrong, SUN Yuqing, et al. The First Clinical College of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To evaluate the effect of anemia and its degree on metaphase and advanced gastric cancer who have received operation. **Methods** The data of 163 patients with pathologically confirmed advanced gastric cancer were collected and these patients were divided into initial anemia group and non - anemia group. The relationship between each clinicopathological parameter and anemia was analyzed. Survival analysis were performed by Kaplan - Meier and Log - Rank method. COX risk proportional regression model was used for multivariate analysis. **Results** Within 163 patients, female patients and patients without hypertension had a higher incidence of anemia ($P < 0.05$), and PLR in anemia group was higher than that in non - anemia group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the proportion of smoking, drinking, diabetes and coronary heart disease between the two groups. Age, BMI, degree of differentiation, site of primary lesion, NLR, CEA and CA724 were not associated with the occurrence of anemia ($P > 0.05$). Multivariate analysis showed that gender, anaemic at beginning are associated with the prognosis of medium and advanced gastric cancer. **Conclusion** Women, patients with initial anemia and anemia after treatment with medium and advanced gastric cancer have a poor prognosis. The degree of anemia has nothing to do with the prognosis.

Key words Anemia; The degree of anemia; Metaphase and advanced gastric cancer; Postoperative gastric cancer

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,也是全球第三大癌症相关死亡原因^[1]。近年来,血源性生物学标志物逐渐成为评估和预测胃癌预后的方便的、经济有效的预后指标。研究表明,贫血是影响结直肠癌伴肝转移的独立预后因素^[2]。骨髓受累、肿瘤相关失血、细胞因子介导的紊乱在癌症相关性贫血的发生中起着至关重要的作用^[3]。而血红蛋白对中晚期胃癌术后患者的临床价值仍不清楚。为此,本研究对中晚期胃癌术后患者治疗前发生贫血的危险因素进行探讨,并对治疗前后出现贫血对中晚期胃癌术后患者的预后影响进行分析,探讨贫血对中晚期胃癌术后患者预

后的影响。

对象与方法

1. 一般资料:收集笔者医院 2015 年 1 月 ~ 2018 年 12 月经病理组织学检查首次确诊的中晚期胃癌患者 163 例,根据患者治疗前有无贫血分为贫血组($n = 93$)和非贫血组($n = 70$)。贫血组患者轻度、中度、重度贫血分别为 55 例(59.1%)、25 例(26.9%)、13 例(14.0%)。非贫血组的患者治疗后随访期间出现贫血 48 例(68.6%),轻度、中度、重度分别为 36 例(75.0%)、8 例(16.7%)、4 例(8.4%)。采用 2017 年国际抗癌联盟 UICC 第 8 版 TNM 诊断标准^[4];纳入标准:①临床分期为Ⅲ期及Ⅳ期首诊胃癌患者;②年龄 ≥ 18 岁;③无其他危及生命的各系统疾病;④首诊全部行胃切除术;⑤术后均行 6 个周期的奥沙

作者单位:221000 徐州医科大学第一临床学院

通信作者:高超,副教授,主任医师,电子信箱:gaochaoly@sina.com

利铂 + 替吉奥方案化疗。排除标准:①非首次确诊为中晚期胃癌患者;②血液系统疾病或其他疾病引起的贫血及近期给予铁剂、维生素 B₁₂ 等药物替代疗法或输血治疗的患者;③随访资料不全患者。

2. 资料收集:记录患者初诊时年龄、性别、身高、体重、吸烟饮酒史,基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、分化程度、原发病灶部位、胃切除范围、消化道重建方式、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、白蛋白、血红蛋白(Hb)、CEA、CA724。计算体重指数(BMI) = 体重/身高²(kg/m²),中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(NLR) = 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,血小板 - 淋巴细胞比值(PLR) = 血小板计数/淋巴细胞计数。随访记录患者初诊后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年的 Hb。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求,且通过笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:XYFY2021 - KL194),所有患者均签署知情同意书。

3. 贫血标准:根据 WHO 标准,贫血定义为女性血红蛋白 < 110g/L, 男性 < 120g/L。根据 CTC - AE5.0 版标准将贫血分为:100g/L ≤ 轻度贫血 < 120g/L, 80g/L ≤ 中度贫血 < 100g/L, 重度贫血 < 80g/L。

4. 随访:采用电话和门诊随访的方式,获得患者的总生存期,随访截至 2021 年 5 月。总生存期(overall survival, OS)的定义为确诊为中晚期胃癌至患者死亡或末次随访的时间。

5. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,两组之间比较采用 Mann - Whitney *U* 检验;计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验;使用 Kaplan - Meier 法、Log - Rank 检验进行生存分析,利用 COX 回归模型进行单因素、多因素回归分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:贫血组与非贫血组患者吸烟、饮酒、糖尿病、冠心病人数所占比例比较,差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。贫血组女性、非高血压人数所占比例明显高于非贫血组,差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。两组患者年龄、BMI、分化程度、原发病灶部位、白蛋白、NLR、CEA、CA724 水平比较,差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。贫血组的 PLR 水平

高于非贫血组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),详见表 1。

表 1 中晚期胃癌患者治疗前是否贫血的临床病理特征比较[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	非贫血组	贫血组	<i>P</i>
性别				0.007
男性	85	45(52.9)	40(47.1)	
女性	78	25(32.1)	53(67.9)	
年龄(岁)				0.483
< 58	81	37(45.7)	44(54.3)	
≥ 58	82	33(40.2)	49(59.6)	
BMI*(kg/m ²)				0.512
< 22.7	93	46(49.5)	47(50.3)	
≥ 22.7	70	31(44.2)	39(55.7)	
吸烟				0.368
是	32	16(50.0)	16(50.0)	
否	131	54(41.2)	77(58.8)	
饮酒				0.503
是	22	8(36.3)	14(63.6)	
否	141	62(44.0)	79(56.0)	
高血压				0.017
有	47	27(57.4)	20(42.6)	
无	116	43(37.2)	73(62.9)	
糖尿病				0.335
有	23	12(52.2)	11(47.8)	
无	140	58(41.4)	82(58.6)	
冠心病				0.712
有	18	7(38.9)	11(61.1)	
无	145	63(43.4)	82(56.6)	
分化程度				0.363
低分化	120	49(40.8)	71(59.2)	
中、高分化	43	21(48.8)	22(51.2)	
原发部位				0.842
胃底	41	25(61.0)	16(39.0)	
胃窦	104	58(55.8)	46(44.2)	
胃体	18	10(55.6)	8(44.4)	
NLR				0.378
< 2.13	81	32(39.5)	49(60.5)	
≥ 2.13	82	38(46.3)	44(53.7)	
PLR				< 0.001
< 154	81	46(56.8)	35(43.2)	
≥ 154	82	24(29.3)	58(70.7)	
白蛋白(g/L)				0.130
< 40.6	70	30(42.9)	40(57.1)	
≥ 40.6	93	51(54.8)	42(45.2)	
CEA(μg/L)				0.838
< 2.14	93	48(51.6)	45(48.4)	
≥ 2.14	70	35(50.0)	35(50.0)	
CA724(μg/L)				0.804
< 3.32	82	46(56.1)	36(43.9)	
≥ 3.32	81	47(58.0)	34(42.0)	

* 正态分布数据以平均数为标准分为两组

2. 生存情况:163 例患者的随访时间为 0 ~ 79 个月,中位随访 27 个月。单因素分析显示,性别、PLR、初始是否贫血,治疗后是否贫血与预后有关($P < 0.05$)。85 例男性患者中位 OS 为 31 个月(95% CI: 27.742 ~ 34.258 个月),78 例女性患者中位 OS 为 27 个月(95% CI: 22.155 ~ 31.845 个月),差异有统计学意义($P = 0.043$);73 例 PLR < 154 的患者中位 OS 为 33 个月(95% CI: 26.536 ~ 39.464 个月),90 例 PLR ≥ 154 的患者中位 OS 为 27 个月(95% CI: 22.354 ~ 31.646 个月),差异有统计学意义($P = 0.048$),详见表 2。其中年龄、BMI、吸烟饮酒史、高血

表 2 中晚期胃癌术后患者 OS 的单因素分析

项目	<i>n</i>	中位 OS(95% CI) (月)	<i>P</i>
性别			0.043
男性	85	31(27.742 ~ 34.258)	
女性	78	27(22.155 ~ 31.845)	
年龄(岁)			0.330
<58	81	31(28.091 ~ 33.909)	
≥ 58	82	27(22.452 ~ 31.548)	
BMI(kg/m ²)			0.119
<22.7	86	27(22.887 ~ 31.113)	
≥ 22.7	77	33(28.903 ~ 32.678)	
吸烟			0.515
是	32	29(18.707 ~ 39.293)	
否	131	30(26.759 ~ 33.241)	
饮酒			0.543
是	141	29(16.144 ~ 41.856)	
否	22	30(27.062 ~ 32.938)	
高血压			0.468
无	113	30(26.568 ~ 33.432)	
有	50	28(21.764 ~ 34.236)	
糖尿病			0.198
有	18	16(10.456 ~ 21.544)	
无	145	30(27.213 ~ 32.787)	
冠心病			0.667
有	18	24(15.684 ~ 32.316)	
无	145	30(27.363 ~ 32.637)	
分化程度			0.615
低分化	120	30(25.807 ~ 34.193)	
中、高分化	43	28(23.881 ~ 32.119)	
原发部位			0.646
胃底	41	25(18.015 ~ 31.985)	
胃窦	104	31(27.657 ~ 34.343)	
胃体	18	27(17.465 ~ 36.535)	
NLR			0.842
<2.13	81	30(27.469 ~ 32.531)	
≥ 2.13	82	28(21.968 ~ 34.032)	
PLR			0.048
<154	73	33(26.536 ~ 39.464)	
≥ 154	90	27(22.354 ~ 31.646)	
CEA(μg/L)			0.493
<2.14	81	30(25.562 ~ 34.438)	
≥ 2.14	82	28(24.860 ~ 31.140)	
CA724(μg/L)			0.309
<3.32	82	30(26.085 ~ 33.915)	
≥ 3.32	81	29(25.663 ~ 32.337)	

压、糖尿病、冠心病、分化程度、贫血程度、原发病灶部位、胃切除范围、肿瘤直径、消化道重建方式、NLR、CEA、CA724 与预后无关($P > 0.05$),详见表 3。70 例治疗前非贫血患者中位 OS 为 35 个月(95% CI: 28.316 ~ 41.684 个月),93 例贫血患者中位 OS 为 27 个月(95% CI: 21.828 ~ 32.172 个月),差异有统计学意义($P = 0.002$);初始非贫血患者 70 例,22 例治疗后未出现贫血患者的中位 OS 为 60 个月(15.423 ~ 104.577 个月),48 例治疗后出现贫血患者的中位 OS 为 30 个月(20.432 ~ 39.568 个月),差异有统计学意义($P = 0.000$),详见表 4。多因素分析显示,性别($RR = 1.437$,95% CI: 1.004 ~ 2.056, $P = 0.048$)、治疗前是否贫血($RR = 1.768$,95% CI: 1.212 ~ 2.578, $P = 0.003$)、治疗后出现贫血($RR = 1.935$,95% CI: 1.025 ~ 3.652, $P = 0.042$)与中晚期胃癌预后相关,详见表 5、图 1。

表 3 不同手术方式的中晚期胃癌术后患者 OS 的单因素分析

项目	<i>n</i>	中位 OS(95% CI) (月)	<i>P</i>
胃切除范围			0.479
胃全切除术	89	27(21.409 ~ 32.591)	
远端胃次全切除术	74	31(27.451 ~ 34.549)	
消化道重建方式			0.150
Billroth - I	21	25(19.295 ~ 30.705)	
Billroth - II	63	30(27.049 ~ 32.951)	
Roux - en - Y	79	31(23.620 ~ 38.380)	
肿瘤直径(cm)			0.939
<5	81	27(21.219 ~ 32.781)	
≥ 5	82	31(28.100 ~ 33.900)	

表 4 贫血对中晚期胃癌术后患者 OS 的单因素分析

项目	<i>n</i>	中位 OS(95% CI) (月)	<i>P</i>
治疗前是否贫血			0.002
否	70	35(28.316 ~ 41.684)	
是	93	27(21.828 ~ 32.172)	
初始贫血程度			0.323
轻度	55	30(25.557 ~ 34.443)	
中度	25	21(9.912 ~ 32.088)	
重度	13	15(0 ~ 43.856)	
治疗后是否贫血			0.036
否	22	60(15.423 ~ 104.577)	
是	48	30(20.432 ~ 39.568)	
治疗后贫血程度			0.105
无	22	37(8.284 ~ 65.716)	
轻度	36	30(20.945 ~ 39.055)	
中度	8	29(15.742 ~ 42.258)	
重度	4	16(13.454 ~ 18.546)	

表 5 中晚期胃癌生存预后的多因素 COX 分析

项目	P	Exp(β)	95% CI
性别(男性 vs 女性)	0.048	1.437	1.004~2.056
PLR(<154 vs ≥154)	0.052	1.427	0.996~2.045
治疗前贫血(有 vs 无)	0.003	1.768	1.212~2.578
治疗后贫血(有 vs 无)	0.042	1.935	1.025~3.652

讨 论

贫血是胃癌常见并发症。与患者的表现状态、认知功能、生存水平下降有关^[6~8]。本研究比较了贫血与相关临床病理特征之间的关系。结果显示中晚期胃癌贫血的发生与性别、PLR、血压有关。女性贫血发生率(67.9%)较男性(47.1%)更高。一般来说,

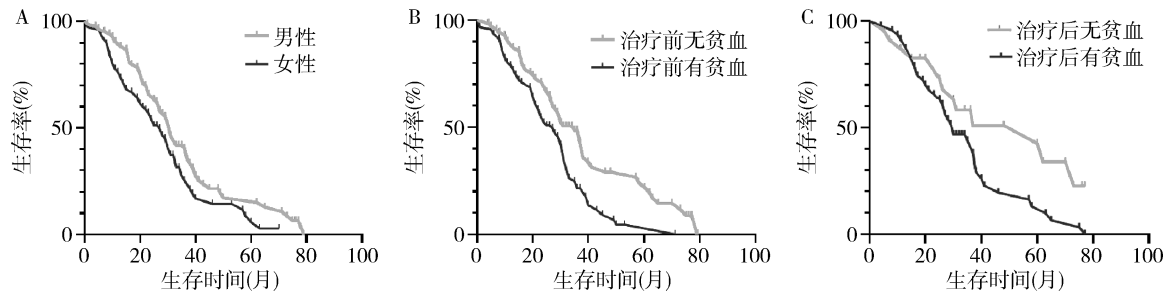


图 1 生存曲线

A. 163 例不同性别患者的生存曲线;B. 163 例初始是否贫血的生存曲线;C. 70 例治疗后是否贫血患者的生存曲线

成年贫血在女性中更为常见。女性贫血的发生率高可能是女性月经导致的血液储备不足引起的^[3]。PLR 是全身炎症的标志物,其水平的升高与肿瘤侵袭性增加相关,肿瘤细胞高表达或与贫血相关^[9]。而高血压患者往往伴随甘油三酯高、BMI 高、营养状况较好等,这可能是高血压患者不易出现贫血的原因。另有研究发现,全胃切除、糖尿病、低 BMI 患者贫血发生的相对危险度较高。全胃切除术后胃肠道解剖结构改变和相关胃肠道生理改变是贫血高发的原因^[10,11]。由于铁释出和铁吸收不足,全胃切除患者也普遍存在缺铁性贫血^[12]。糖尿病增加了癌症预后风险^[13]。高糖化血红蛋白(HbA1c)的晚期胃癌患者通过增加胰岛素抵抗影响葡萄糖代谢,预后明显更差^[14]。BMI 反映了患者的营养状况,可能通过影响铁、维生素 B₁₂ 和叶酸等矿物质的摄入而导致贫血^[13]。据相关研究报道,肿瘤 ≥ 5cm 时,预后更差^[15]。本研究中并未发现上述因素与贫血有显著的相关性,这可能与早期临床资料记录缺失相关。

单因素生存分析显示,初诊贫血患者中位 OS 为 27 个月,而非贫血患者的中位 OS 为 35 个月,贫血患者的生存获益明显较差。初始贫血患者与非贫血患者的 3 年生存率分别为 52.1%、64.1%,5 年生存率分别为 24.3%、48.1%。多因素进一步分析显示胃癌中晚期患者无论是初始贫血还是治疗后出现贫血,预后较无贫血患者都更差。为了进一步探究贫血程度对预后的影响,本研究进一步将初诊贫血患者分为轻度、中度、重度贫血,中位生存期分别为 30、21 和

15 个月,而治疗后出现轻度、中度、重度贫血患者中位生存期分别为 30、29 和 16 个月,可以看到不同程度贫血的生存期有一定差异,尤其是重度贫血生存期较轻度、中度贫血生存期明显缩短,虽然差异无统计学意义,但这可能与样本量较小及选择偏倚有关,仍需进一步研究予以证实。

贫血与预后不良的关系可能由多种因素引起。低 Hb 患者更容易出现多项并发症^[16]。贫血造成血红蛋白载氧不足,肿瘤缺氧诱导缺氧诱导因子-1(HIF-1)的表达和转录,HIF-1 调节的基因产物(即血管内皮生长因子、表皮生长因子、促红细胞生成素、葡萄糖转运体和糖酵解酶)促进了肿瘤存活、增殖、侵袭和转移^[17]。在乳腺癌中 HIF-1 的上调已被证明能促进肿瘤生长,并诱导肿瘤对放射和化疗的抵抗力^[18]。此外,缺氧可以通过改变肿瘤细胞的基因和克隆选择来诱导肿瘤的侵袭和进展^[19]。贫血导致的低氧微环境不仅可以直接增加肿瘤细胞的侵袭性和加速转移,还可以通过蛋白质组学和基因组改变的机制引起化疗和放疗的耐药性^[20]。既往对于结肠癌预后的研究中发现,缺铁可能会阻碍癌症的免疫监视,改变肿瘤的免疫微环境,助长癌症的发展^[21,22]。本研究继续将治疗前后出现贫血患者的中位 OS 进行组间比较,差异无统计学意义($P=0.201$)。治疗前后出现贫血对患者的生存时间比较,差异无统计学意义。

本研究有一定局限性。由于是回顾性研究,受到与数据收集相关的典型偏差的影响。在资料收集过

程中由于患者的血清铁蛋白水平、转铁蛋白、维生素B₁₂等数据缺乏,未将贫血类型纳入考量。另外,胃癌治疗已进入综合治疗时代。Dubsky等^[19]研究认为,Hb水平可预测肿瘤对初次化疗的反应,血红蛋白水平<12g/dl的患者对细胞毒治疗的反应较差。本研究过程中没有讨论治疗方式与血红蛋白变化的关系可能会造成研究结果的不全面和偏差。

综上所述,女性、贫血是影响Ⅲ期和Ⅳ期胃癌患者的独立预后因素,不同贫血程度对预后影响程度仍需进一步研究予以证实。

参考文献

- Shibamoto Jun, Shoda Katsutoshi, Kubota Takeshi, *et al.* Prognostic impact of the preoperative hemoglobin A1c levels in patients with gastric cancer surgery depends on postoperative complications[J]. *Surg Today*, 2021, 51: 422–431
- 潘军,秦叔逵,陈映霞,等. 贫血对结直肠癌同时性肝转移患者预后的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(9): 814–818
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 1011–1023
- 曹惠华,束平,唐兆庆,等. 美国癌症联合会第7版与第8版胃癌TNM分期系统的差异及其对预后评估的比较(附1383例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6): 605–611
- Arshad M, Jaberian S, Pazouki A, *et al.* Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients [J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(1): 3–7
- Kim JH, Bae YJ, Jun KH, *et al.* The prevalence and clinical significance of postgastrectomy anemia in patients with early-stage gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 61–66
- 齐志峰,张章,江伟,等. 贫血对晚期肺癌患者临床病理特点与生存状况的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(18): 3049–3052
- Luciani A, Jacobsen PB, Extermann M, *et al.* Fatigue and functional dependence in older cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(5): 424–430
- Truffi Marta, Piccotti Francesca, Albasini Sara, *et al.* Preoperative systemic inflammatory biomarkers are independent predictors of disease recurrence in ER+ HER2- early breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 773078
- Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, *et al.* Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77(4): 445–455
- Seo HS, Na Y, Jung J. Analysis of the occurrence of diseases following gastrectomy for early gastric cancer: a nationwide claims study [J]. *J Gastric Cancer*, 2021, 21(3): 279–297
- 董志勇,陈国骧,胡瑞翔,等. 袖状胃切除和 Roux-en-Y 胃旁路手术后贫血的发生原因和预防策略 [J]. *微创医学*, 2021, 16(1): 1–5
- Jun JH, Yoo JE, Lee JA, *et al.* Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 162–168
- Shibamoto Jun, Shoda Katsutoshi, Kubota Takeshi, *et al.* Prognostic impact of the preoperative hemoglobin A1c levels in patients with gastric cancer surgery depends on postoperative complications [J]. *Surg Today*, 2021, 51: 422–431
- 张文明,陆春雷,李科军,等. 胃癌患者术前贫血与术后并发症及预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7): 1183–1187
- Jung DH, Lee HJ, Han DS, *et al.* Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16: 377–382
- Khang YH, Lynch J, Jung CK, *et al.* Explaining age specific inequalities in mortality from all causes, cardiovascular disease and ischaemic heart disease among South Korean male public servants: relative and absolute perspectives[J]. *Heart*, 2008, 94(1): 75–82
- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression[J]. *Oncologist*, 2004, 9(5): 10–17
- Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, *et al.* Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7): 2082–2087
- Huang XZ, Yang YC, Chen Y, *et al.* Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: a Meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 7606128
- Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer[J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(1): 88–97
- Aksan Aysegül, Farrag Karima, Aksan Sami, *et al.* Flipside of the coin: iron deficiency and colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635899
- (收稿日期: 2021-11-24)
- (修回日期: 2021-11-30)
- 陈科,吕小华,林健静,等. 自噬在大鼠椎间盘软骨终板退变中的作用[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2021, 14(7): 632–637
- 俞云飞,徐宏光,王弘,等. 自噬在不同年龄大鼠终板软骨中的变化[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(45): 3632–3635
- 左睿. 自噬通过激活 Nrf-2/Keap1 信号通路减轻炎症所致软骨终板退变的机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2019
- (收稿日期: 2021-12-04)
- (修回日期: 2022-01-03)

(接第176页)

- Yang D, Wang D, Shimer A, *et al.* Glutathione protects human nucleus pulposus cells from cell apoptosis and inhibition of matrix synthesis[J]. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(2): 132–139
- Ngo K, Patil P, McGowan SJ, *et al.* Senescent intervertebral disc cells exhibit perturbed matrix homeostasis phenotype [J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 166(8): 16–23
- 王刚良. 石蒜碱通过抑制 NF-κB 通路缓解软骨终板退变和椎间盘退变[D]. 杭州:浙江大学, 2018