

CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞在原发眼附属器 MALT 淋巴瘤患者中的表达及临床意义

李 鑫 杨 磊 叶 进 丛 佳 魏立强 姚 娜 杨 晶 崔雪莹 王景文

摘 要 **目的** 探讨原发眼附属器 MALT 淋巴瘤(ocular adnexal MALT,OAML)患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)的临床意义。**方法** 回顾性分析笔者医院 44 例初诊 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例与临床特征、预后等因素的关系。**结果** 共入组 44 例患者,男女性别比为 1.75,发病年龄为 20~79 岁,中位发病年龄为 60 岁。OAML 患者外周血 Treg 细胞比例为 7.63% ± 3.77%,高于正常对照(6.09% ± 1.02%),两者比较,差异有统计学意义($P=0.015$)。伴有眼外组织受累 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例高于病变局限于眼附属器患者($P=0.030$),骨髓受累患者 Treg 细胞比例明显高于无骨髓受累患者($P<0.001$)。低 Treg 细胞患者组($n=28$)3 年无进展生存(progression free survival,PFS)率为 92.9%,高 Treg 细胞患者组($n=16$)3 年 PFS 率为 66.8% ($P=0.155$)。**结论** Treg 细胞在 OAML 发病过程中可能发挥了免疫逃逸作用,外周血中 Treg 细胞比例增高提示可能存在眼附属器以外部位的累及。

关键词 调节 T 细胞 眼附属器 MALT 淋巴瘤 眼外受累

中图分类号 R55 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.032

Expression and Clinical Significance of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Regulatory T Cells in Patients with Primary Ocular Adnexal Extranodal Marginal Zone Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. LI Xin, YANG Lei, YE Jin, et al. Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical significance of peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T (Treg) cells in primary ocular adnexal MALT lymphoma (OAML). **Methods** We performed a retrospective analysis of the associations of blood Treg cells with the clinical characteristics and patient survival of 44 patients with a newly diagnosed OAML in Beijing Tongren Hospital. **Results** The male-to-female ratio of 44 patients was 1.75 and the age of diagnosis was 20-79 years old, the median age of diagnosis was 60 years in this study sample. The proportion of Treg cells in peripheral blood was higher among patients with OAML 7.63% ± 3.77%, than that of disease-free controls 6.09% ± 1.02% ($P=0.015$). The proportion of Treg cells was higher among OAML patients with extraocular involvement than that of patients with lesions limited to ocular adnexa ($P=0.030$). The proportion was also higher among OAML patients with bone marrow involvement, compared with patients without such involvement ($P<0.001$). The 3-year PFS rate was 92.9% among patients with low proportion of Treg cells ($n=28$) and 66.8% among patients with high proportion of Treg cells ($n=16$), although the difference was not statistically significant ($P=0.155$). **Conclusion** Treg cells might play an important role in immune escape during the pathogenesis of OAML, and the increased proportion of Treg cells in peripheral blood might indicate the involvement of extraocular tissue sites.

Key words Treg cells; Ocular adnexal MALT lymphoma; Extraocular involvement

黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤(marginal zone mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)是发生于 B 淋巴细胞的一类惰性淋巴瘤,好发于结外,包括胃肠道、眼附属器、肺等组织器官的黏膜相关淋巴组织^[1]。原发眼附属器 MALT 淋巴瘤(ocular adnexal MALT, OAML)定义为原发于眼附属器的 MALT 淋巴瘤,多数表现为眼附属器局灶性病变,包

括眼眶、结膜、眼睑、泪腺等部位,仅少数发生全身多部位受累^[1,2]。但因为病灶隐匿,往往被患者忽视,延误病情,影响疾病的预后。

调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是抑制性 T 细胞的一种功能亚群,约占外周血 CD4⁺ T 细胞数的 1%~10%,Foxp3 是 Treg 细胞的标志^[3,4]。Treg 细胞具有免疫调节和免疫抑制两大功能,在实体瘤的肿瘤细胞生长、增殖过程中发挥关键作用,因此,对肿瘤的临床进程、预后具有一定的预测作用^[5,6]。然而,Treg 细胞在血液系统肿瘤中的预测作用仍存在争

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院血液科

通信作者:王景文,电子邮箱:wjwtrxy@126.com

议。目前,国内外研究认为弥漫大 B 细胞淋巴瘤等侵袭性淋巴瘤患者外周血中 Treg 细胞数量明显高于正常人^[7-11]。但是,关于 MALT 淋巴瘤患者外周血 Treg 细胞的研究较少,尚无 OAML 的相关研究。本研究应用流式细胞仪检测 OAML 患者外周血 Treg 细胞计数,并分析其比例与临床分期、预后等因素的相关性,拟为原发于眼附属器 MALT 淋巴瘤患者的病情监测、预后评估等提供新的血清学指标。

对象与方法

1. 研究对象:连续性收录 2015 年 12 月~2020 年 10 月在首都医科大学附属北京同仁医院诊断的 OAML 患者 44 例。入组标准:所有患者原发病灶均为眼附属器,临床上经病理明确诊断为 MALT 淋巴瘤,伴或不伴眼附属器以外部位累及。排除标准:①既往曾进行针对 MALT 淋巴瘤的治疗(除手术以外);②确诊前曾诊断其他恶性肿瘤;③确诊前曾诊断自身免疫性疾病。所有病例经眼部肿物切除或者活检送检病理,符合 2016 年 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类标准。收集入组患者的全身体格检查、血液生化指标、影像学检查等临床资料,临床分期采用 Ann Arbor 分期和眼附属器淋巴瘤美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期,预后评估标准采用淋巴瘤国际预后指标(international prognostic index, IPI)评分和 MALT 淋巴瘤国际预后指标(MALT lymphoma international prognostic index, MALT-IPI)评分^[12]。选取 20 名常规体检未见异常的健康志愿者作为正常对照。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号: TRECKY 2015-016),所有入组患者均已签署知情同意书。

2. 主要试剂及仪器:单克隆抗体试剂盒:抗人 CD4-FITC 流式抗体、抗人 CD25-PE-CyTM 流式抗体、抗人 Foxp3-APC 流式抗体均为美国 BD 公司产品。裂解液、缓冲液和 Foxp3 破膜剂为美国 Beckman Coulter 公司产品。本研究使用的流式细胞仪为美国 Beckman Coulter 公司制造的 FC500 型流式细胞仪。

3. 实验方法:抽取研究对象 EDTA 抗凝外周血 2ml 充分混匀备用。取 10 μ l CD4-FITC 及 5 μ l CD25-PE-CyTM 抗体加入 100 μ l 抗凝外周血中,涡旋振荡混匀,避光孵育 20min;加入 Foxp3 破膜剂 A 液 1ml,涡旋振荡混匀后避光 20min,再加入 Foxp3 破膜剂 B 液 1ml,300 $\times$ g 离心 5min,弃上清,加入 100 μ l Foxp3 破膜剂 B 液重悬细胞;加入 10 μ l Foxp3-APC,避光

孵育 30min,300 $\times$ g 离心 5min 洗涤 1 次,弃上清;加入缓冲液 500 μ l,上机分析,记录 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 细胞占全部淋巴细胞的比例。

4. 治疗方案:根据眼部肿物部位及浸润程度,选择肿物完全切除或者部分切除,一部分患者经眼科手术完全切除肿物无残留病灶,另一部分眼科术后仍有残留病灶。存在残留病灶患者根据病变累及状况、治疗意愿等因素选择等待观察或进行治疗,治疗方案包括局部治疗(单纯放疗)和系统性治疗(单纯化疗、免疫化疗、化疗 $\pm$ 放疗、免疫化疗 $\pm$ 放疗)。

5. 疗效评价:按照 Lugano 缓解标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情进展(progress disease, PD)和复发。在治疗结束 1 个月及此后的每 6 个月进行疗效评价,包括全身体格检查、血液相关指标及 MRI、PET/CT 等影像学评估。

6. 随访:采取门诊检查、住院复查或电话方式进行随访。总生存(overall survival, OS)定义为确诊时间至死亡时间或随访终点,无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为确诊时间至病情进展或复发时间。本研究随访终点为死亡或 2022 年 3 月,随访时间为 17~75 个月,中位随访时间为 43 个月。

7. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的实验数据以中位数(M)表示。组间比较采用两独立样本 *t* 检验,与临床参数的相关性分析采用直线相关数的显著性检验,临床资料组间配比性比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:入组 44 例患者,其中男性 28 例,女性 16 例,男女性别比为 1.75,中位发病年龄为 60(20~79)岁。所有病例中仅 2 例伴 LDH 升高,3 例伴 B 组症状。常见症状包括眼部异物感、眼睑肿胀、无痛性肿块、眼球突出、视力下降等,症状持续时间为 1~120 个月,中位时间为 10 个月。IPI 评分和 MALT-IPI 评分低危、中危的患者分别为 59.1% 和 52.3%、40.9% 和 38.6%,无 IPI 评分高危患者, MALT-IPI 评分高危患者占 9.1%。OAML 患者中单眼受累 29 例(65.9%),34.1% 双眼受累。眼部病变部位以眼眶(T₂)最常见,共 17 例(38.6%);单纯累及结膜(T₁)患者 5 例,占 11.4%;9 例 T₄ 患者中 5 例

累及视神经,2 例累及局部皮肤或皮下软组织,1 例累及副鼻窦,1 例累及鼻腔。13 例患者发生眼外组织受累,累及部位包括淋巴结($n=8$)、骨髓($n=4$)、肺组织($n=3$)、皮下软组织($n=3$)、胸壁($n=2$),详见表 1。

表 1 44 例 OAML 患者的临床特征

项目	<i>n</i>	百分比(%)
性别		
男性	28	63.6
女性	16	36.4
年龄(岁)		
≤60	24	54.5
>60	20	45.5
B 组症状		
有	3	6.8
无	41	93.2
LDH		
正常	42	95.5
升高	2	4.5
ECOG 评分		
0	39	88.6
1	5	11.4
Ann Arbor 分期		
I ~ II 期	26	59.1
III ~ IV 期*	18	40.9
IPI 评分(分)		
0 ~ 1	26	59.1
2 ~ 3	18	40.9
4 ~ 5	0	0.0
MALT - IPI 评分(分)		
0	23	52.3
1	17	38.6
≥2	4	9.1
眼部		
单眼	29	65.9
双眼	15	34.1
眼外器官		
无	31	70.5
有	13	29.5
T 分期		
T ₁ 期	5	11.4
T ₂ 期	17	38.6
T ₃ 期	13	29.5
T ₄ 期	9	20.5
N 分期		
N ₀ 期	36	81.8
N ₁₋₄ 期	8	18.2
M 分期		
M ₀ 期	36	81.8
M ₁ 期	8	18.2
骨髓		
无	40	90.9
有	4	9.1

* 双眼受累为 IV 期

2. OAML 患者与正常对照之间外周血 Treg 细胞比例的比较:入组 44 例 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例为 7.63% ± 3.77%,20 例正常对照外周血 Treg

细胞比例为 6.09% ± 1.02%,两者比较,差异有统计学意义($P=0.015$)。

3. 不同累及部位 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例的比较:44 例患者根据病变累及部位进行分组,各组患者外周血 Treg 细胞比例详见表 2。双眼受累患者外周血 Treg 细胞比例为 9.22% ± 5.23%,高于单眼受累患者(6.80% ± 2.47%),但两者比较,差异无统计学意义($P=0.108$)。病变局限于眼附属器的 OAML 患者外周血 Treg 细胞水平为 6.56% ± 2.42%,低于伴有眼外组织受累患者(10.16% ± 5.13%),两者比较,差异有统计学意义($P=0.030$)。骨髓受累患者外周血 Treg 细胞比例为 15.43% ± 3.98%,明显高于无骨髓受累患者(6.85% ± 2.75%),两者比较,差异有统计学意义($P<0.001$),详见表 2。

表 2 不同累及部位患者外周血 Treg 细胞比例的比较($n, \bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	Treg 细胞比例(%)	<i>P</i>
眼部			0.108
单眼	29	6.80 ± 2.47	
双眼	15	9.22 ± 5.23	
眼外器官累及			0.030
无	31	6.56 ± 2.42	
有	13	10.16 ± 5.13	
淋巴结累及			0.227
无	36	7.30 ± 3.56	
有	8	9.10 ± 4.58	
骨髓累及			<0.001
无	40	6.85 ± 2.75	
有	4	15.43 ± 3.98	

4. 外周血 Treg 细胞比例与临床参数的相关性分析:44 例 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例与血清 LDH 水平、IPI 评分、MALT - IPI 评分均无相关性($r_{LDH}=-0.149, P=0.334; r_{IPI}=0.120, P=0.437; r_{MALT-IPI}=0.048, P=0.756$)。

5. 外周血 Treg 细胞比例与预后的关系:截至 2022 年 3 月,44 例患者中 PD 或复发 8 例,3 年 OS 率、PFS 率分别为 100.0%、63.0%。取所有入组患者外周血 Treg 细胞比例的平均值 7.63% 为临界值,将患者分为低 Treg 细胞组(28 例)和高 Treg 细胞组(16 例),两组患者的一般临床资料匹配。低 Treg 细胞组中 PD 或复发 3 例,3 年 OS 率、PFS 率分别为 100.0%、92.9%;高 Treg 细胞组中 PD 或复发 3 例,3 年 OS 率、PFS 率分别为 100.0%、66.8%,两者比较,差异无统计学意义($P=0.155$),详见图 1。

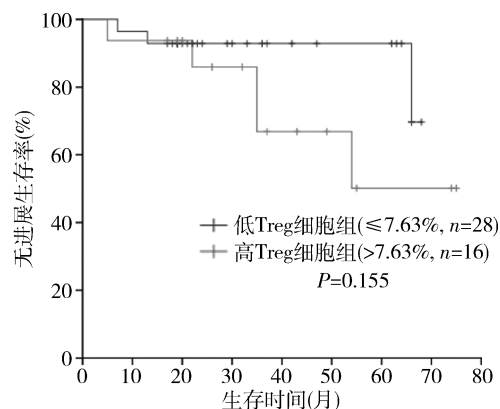


图1 低 Treg 细胞组和高 Treg 细胞组 PFS 的比较

讨 论

MALT 淋巴瘤是一种来源于 B 淋巴细胞的血液系统恶性肿瘤,以异质性浸润为主要特征。临床上常表现为隐匿性淋巴结外无痛性肿物,病程缓慢,疾病初期不容易被发现,往往因影响周围组织或器官功能才就诊^[13]。原发于眼附属器的 MALT 淋巴瘤患者早期多无明显症状,随着肿物逐渐增大而出现相应症状,甚至影响眼部器官功能。眼部症状包括眼球突出、视力下降、头痛等,病史可长达数年。本研究入组患者就诊前眼部症状持续时间最长可达 10 年。

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞是一种特殊的 CD4⁺ T 细胞亚群,它们通过抑制其他 T 细胞亚群的激活或增值,在调节免疫反应中发挥重要作用,从而维持免疫系统稳态^[14]。Treg 细胞不仅在自身免疫性疾病的发展中发挥重要作用,同时也抑制机体的细胞免疫功能,导致肿瘤细胞逃避机体的抗肿瘤作用^[15,16]。大量研究表明,在实体瘤和血液系统肿瘤中,外周血 Treg 细胞比例均明显升高^[17-19]。Rollison 等^[20]在一项关于皮肤鳞状细胞癌的前瞻性研究中发现,外周血中 Treg 细胞的比例与肿瘤发生的风险正相关,外周血中 Treg 细胞高表达患者发生皮肤鳞状细胞癌的可能性是表达较低患者的 4 倍。Chen 等^[8]研究了 77 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 患者,发现其外周血 Treg 细胞比例明显高于正常对照,因此推断外周血中较高的 Treg 比例可能反映了机体免疫抑制状态。本研究也发现 OAML 患者外周血 Treg 细胞比例高于正常对照,与上述研究结果一致,提示 Treg 细胞的免疫逃逸可能在 OAML 的发病过程中发挥了作用。

OAML 是一种临床进程缓慢的惰性淋巴瘤,90% 以上患者是以眼附属器局限性病灶为主要表现,仅少

数患者发生眼外部位的受累。这种疾病特点很容易让患者甚至医生忽略对于眼外病灶的评估。对于初诊淋巴瘤患者,临床工作中常使用多部位 CT 或 PET/CT 等影像学检查,用来评估有无其他组织器官累及。此外,骨髓穿刺作为血液系统疾病常用的有创检查,也被用于判断有无骨髓受累的可能。目前尚未发现简便易行的血清学指标,有利于预估 OAML 患者的病变累及部位。本研究发现,OAML 伴有眼外组织受累的患者外周血 Treg 细胞比例高于病灶局限于眼附属器患者,尤其是骨髓受累患者外周血 Treg 细胞比例明显增高,提示 Treg 细胞比例增高可能与肿瘤的侵袭性相关。Treg 细胞升高可能提示机体的免疫机制受损明显,降低了机体对于肿瘤的防御能力,从而导致肿瘤的多部位侵犯。因此,笔者认为对于外周血 Treg 比例较高的眼附属器 MALT 患者应该警惕眼附属器以外部位的受累,建议尽早完善全身评估,尤其是骨髓的评估,避免延误病情。

Dehghani 等^[21]总结了 47 例经典霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin's lymphoma, cHL) 与 48 例 DLBCL 患者发现,外周血 Treg 细胞比例在诊断开始时显著升高,在一线治疗后降低至正常范围,但在复发/难治患者中显著降低。因此,认为外周血 Treg 细胞的高水平可能是 cHL 和 DLBCL 患者对治疗反应和复发等疾病结局的有利预后因素;推测复发患者外周血中 Treg 细胞显著减少的一个可能原因是 Treg 细胞迁移至复发部位,从而在这些患者的肿瘤微环境中高度积累,导致外周血中 Treg 水平降低。由于本研究为回顾性研究,并未检测治疗后以及病情进展时期外周血 Treg 细胞比例,因此在进一步的研究中,可以通过检测不同疾病阶段、不同治疗阶段的 MALT 淋巴瘤患者外周血 Treg 比例,来探讨其与疾病发生、发展的相关性。

另有研究发现,DLBCL 患者中外周血 Treg 细胞高表达组 (>8%) 的总生存率高于 Treg 细胞低表达组 (≤8%),考虑 Treg 细胞在 DLBCL 患者中与不良预后相关,证实了 Treg 细胞在适应性免疫中的抑制作用^[8]。本研究结果虽然未发现低 Treg 细胞组与高 Treg 细胞组之间的 PFS 比较,差异有统计学意义,但是笔者观察到低 Treg 细胞组患者 3 年 PFS 率 (92.9%) 明显高于高 Treg 细胞组 (66.8%)。因此,笔者将在进一步的研究中,通过延长随访时间、扩大样本量等措施,进一步探讨外周血中 Treg 细胞水平是否可能与 OAML 的预后有关。

综上所述,本研究发现 Treg 细胞在 OAML 疾病过程中发挥了免疫逃逸机制,其比例的增加与肿瘤的侵袭性相关。外周血中较高的 Treg 细胞水平可能提示眼附属器以外部位受累,尤其是骨髓的受累。因此,OAML 患者一旦发现外周血 Treg 细胞比例增高,应该尽早进行全身评估以明确疾病累及部位。

参考文献

- 田乐, 朱军. 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤病理学和临床研究进展[J]. 肿瘤, 2014, 34(5): 477-481
- Bertoni F, Rossi D, Raderer M, *et al.* Marginal zone lymphomas[J]. Cancer J, 2020, 26(4): 336-347
- Bayati F, Mohammadi M, Valadi M, *et al.* The therapeutic potential of regulatory T cells: challenges and opportunities[J]. Front Immunol, 2021, 11: 585819
- 张海萍, 李芳. 调节性 T 细胞分化 and 功能调节机制的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(12): 11100-1104
- Mohr A, Malhotra R, Mayer G, *et al.* Human FOXP3⁺ T regulatory cell heterogeneity[J]. Clin Transl Immunology, 2018, 7(1): e1005
- Apollonio B, Ioannou N, Papazoglou D, *et al.* Understanding the immune-stroma microenvironment in B cell malignancies for effective immunotherapy[J]. Front Oncol, 2021, 3(11): 626818
- Lindqvist CA, Loskog A. T regulatory cells in B-cell malignancy-tumour support or kiss of death? [J]. Immunology, 2012, 135(4): 255-260
- Chen C, Wu SY, Kang YW, *et al.* High levels of regulatory T cells in blood are a poor prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 144(6): 935-944
- Dehghani M, Sharifpour S, Amirghofran Z, *et al.* Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients[J]. Med Oncol, 2012, 29(4): 2364-2371
- Giovanni D, Candida V, Marta C, *et al.* Regulatory T cells and their prognostic relevance in hematologic malignancies[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 1832968
- Cha Z, Gu H, Zang Y, *et al.* The prevalence and function of CD4⁺

- CXCR5⁺ Foxp3⁺ follicular regulatory T cells in diffuse large B cell lymphoma[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61: 132-139
- Coupland SE, White VA, Rootman J, *et al.* A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(8): 1262-1267
- Markus R, Barbara K. How I treat MALT lymphoma: 'a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson'[J]. ESMO Open, 2020, 5(4): e000812
- Schreuder MI, Brand M, Hebeda KM, *et al.* Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma[J]. J Hematop, 2017, 10(3-4): 91-107
- Deepika K, Xu ML. Microenvironment cell contribution to lymphoma immunity[J]. Front Oncol, 2018, 8: 288
- Whiteside TL. The role of regulatory T cells in cancer immunology[J]. Immunotargets Ther, 2015, 4: 159-171
- Strauss L, Bergmann C, Gooding W, *et al.* The frequency and suppressor function of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(21): 6301-6311
- Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2017, 27(1): 109-118
- Nam SJ, Kim S, Kwon D, *et al.* Prognostic implications of tumor-infiltrating macrophages, M2 macrophages, regulatory T-cells, and indoleamine 2, 3-dioxygenase-positive cells in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(7): e1442164
- Rollison DE, Messina JL, Cherpelis BS, *et al.* Circulating immunosuppressive regulatory T cells predict risk of incident cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 735585
- Dehghani M, Kalani M, Golmoghaddam H, *et al.* Aberrant peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells/T helper17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1917-1928

(收稿日期: 2022-03-23)

(修回日期: 2022-03-30)

(上接第 71 页)

- 刘丽燕, 李颖, 王骋, 等. 基于 GC-MS 和多变量统计分析的餐后糖尿病患者血清游离脂肪酸谱的代谢组学研究[C]. 营养健康新观察, 2016, 3(22): 12-17
- Arneth B, Arneth R, Shams M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(10): 2467-2468
- Meng J, Liu J, Chen DM, *et al.* Integration of metabolomics and transcriptomics reveals major metabolic pathways and potential biomarkers involved in aging type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J: Engl, 2022, 135(2): 247-249
- Chen Z, Robert E. Gerszten. Metabolomics and proteomics in type 2 diabetes[J]. Circulation Research, 2020, 126(11): 1613-1627
- Fall T, Salihovic S, Brandmaier S, *et al.* Non-targeted metabolomics combined with genetic analyses identifies bile acid synthesis and phospho-lipid metabolism as being associated with incident type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2016, 59: 2114-2124
- Ma Q, Li Y, Wang M, *et al.* Progress in metabonomics of type 2 diabetes mellitus[J]. Molecules, 2018, 23(7): 18-34

- Allman BR, Diaz EC, Aline A, *et al.* Divergent changes in serum branched-chain amino acid concentrations and estimates of insulin resistance throughout gestation in healthy women[J]. Journal of Nutrition, 2020, 150(7): 1757-1764
- Wang SR, Yu Z, Herder C, *et al.* Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics [J]. Molecular Systems Biology, 2017, 15(8): 615-637
- M Guasch - Ferré, Hruby A, Toledo E, *et al.* Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and Meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 833-846
- Mm A, Ln A, Bn A, *et al.* Immune checkpoints inhibitors and hyperglycemia: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020, 162(33): 108-115
- Menon S, Rossi R, Dusabimana A, *et al.* The epidemiology of tuberculosis-associated hyperglycemia in individuals newly screened for type 2 diabetes mellitus: systematic review and Meta-analysis[J]. BMC infectious diseases, 2020, 20(1): 937-938

(收稿日期: 2021-10-25)

(修回日期: 2021-12-10)