

# 外周血 RDW、MPV 和血清 CEA 联合检测对肾细胞癌和肾良性肿瘤的鉴别诊断

周臣<sup>1</sup>, 杨焯<sup>2</sup>, 王军起<sup>1</sup>

1. 徐州医科大学附属医院泌尿外科, 江苏 徐州 221000;

2. 徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏 徐州 221000

**摘要:** **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)、平均血小板体积(MPV)和癌胚抗原(CEA)对肾细胞癌患者(RCC)和肾良性肿瘤的鉴别诊断价值。**方法** 收集2015年10月至2018年10月在徐州医科大学附属医院就诊的135例肾细胞癌(RCC组)和155例肾良性肿瘤患者(肾良性肿瘤组),另选取同时期同医院健康体检者140例设为对照组。比较各组RDW、MPV、CEA等临床生化指标,分析RCC患者术前RDW和MPV与临床病理特征的相关性,并采用ROC曲线分析联合检测对RCC、肾良性肿瘤患者和健康人群鉴别诊断的准确性。**结果** 血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、RDW、MPV和CEA水平在三组之间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。RCC组RDW水平 $[(17.6 \pm 2.0)\%]$ 分别高于肾良性肿瘤组 $[(14.9 \pm 1.8)\%]$ 和对照组 $[(13.8 \pm 1.1)\%, P < 0.05]$ ;RCC组MPV水平 $[(8.4 \pm 0.9)\text{fl}]$ 分别低于肾良性肿瘤组 $[(10.4 \pm 1.1)\text{fl}]$ 和对照组 $[(10.8 \pm 1.2)\text{fl}, P < 0.05]$ 。RDW、MPV和CEA联合检测对RCC和肾良性肿瘤鉴别准确性的ROC曲线下面积(AUC)为0.958(0.929~0.990),RDW、MPV和CEA联合检测对RCC和健康人群鉴别的准确性AUC为0.930(0.897~0.964),均明显高于三个指标单项检测及任意两项联合检测的AUC( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论** RDW、MPV和CEA联合检测可以在临床上有效区分RCC和肾良性肿瘤,其鉴别效能优于各项单独检测或任意两项联合检测。

**关键词:** 红细胞分布宽度; 平均血小板体积; 癌胚抗原; 肾细胞癌; 肾良性肿瘤

**中图分类号:** R 737.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)05-0606-05

## Combined detection of RDW, MPV and CEA in the differential diagnosis of renal cell carcinoma and renal benign tumor

ZHOU Chen\*, YANG Huan, WANG Jun-qi

\* Department of Urology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Corresponding author: WANG Jun-qi, E-mail: wangjq@163.com

**Abstract: Objective** To explore the value of red blood cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the differential diagnosis of renal cell carcinoma and benign renal tumor. **Methods**

A total of 135 patients with renal cell carcinoma (RCC group) and 155 patients with benign renal tumors (BRT group) were enrolled from October 2015 to October 2018, and 140 healthy subjects were served as control group in the same period. Before operation, RDW, MPV, CEA and other biochemical parameters were compared in two groups to analyze the associations of RDW and MPV with clinicopathological characteristics in patients with renal cell carcinoma, and a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the accuracy in differential diagnosis of renal cell carcinoma, benign renal tumor and healthy populations. **Results** There were significant differences in the levels of hemoglobin (HB), platelet count (PLT), RDW, MPV and CEA among the three groups ( $P < 0.01$ ). RDW level in RCC group  $[(17.6 \pm 2.0)\%]$  was higher than those in BRT group  $[(14.9 \pm 1.8)\%]$  and control group  $[(13.8 \pm 1.1)\%]$ , and MPV level in RCC group  $[(8.4 \pm 0.9)\text{fl}]$  was lower than those in BRT group  $[(10.4 \pm 1.1)\text{fl}]$  and control group  $[(10.8 \pm 1.2)\text{fl}, P < 0.05]$ . The area under ROC curve (AUC) of combined detection of RDW, MPV and CEA was 0.958 (0.929 - 0.990) in differential diagnosis of RCC and BRT, and was 0.930 (0.897 - 0.964) in differential diagnosis of RCC and healthy population, which were significantly higher than the AUC of single index or any two joint detection ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). **Conclusion** The combined detection of RDW, MPV and CEA can effectively distinguish

renal cell carcinoma and benign renal tumor in clinical practice, and its differentiation efficiency is better than any individual or combination detection.

**Key words:** Red blood cell distribution width; Mean platelet volume; Carcinoembryonic antigen; Renal cell carcinoma; Benign renal tumor

肾细胞癌(RCC)是常见的泌尿生殖系肿瘤之一,占有成人恶性肿瘤的2%~3%<sup>[1]</sup>。在过去几十年中,RCC的发病率在世界范围内逐年增加,约三分之一的RCC患者在初诊时已经发生转移<sup>[2]</sup>。早期RCC的临床症状和肾良性肿瘤相似,临床工作时往往难以鉴别。因此,需要寻找一种新型生物学标志来区分早期RCC和肾良性肿瘤。癌胚抗原(CEA)在恶性肿瘤的鉴别、监测和疗效评价等方面有重要临床意义。然而,由于其特异性和敏感性较低,不能用作诊断恶性肿瘤的特异性指标<sup>[3]</sup>。近期研究发现,红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)和平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)与心脑血管疾病<sup>[4]</sup>、脓毒症休克<sup>[5]</sup>、乙型肝炎<sup>[6]</sup>和慢性阻塞性肺疾病<sup>[7]</sup>之间具有相关性,但关于RDW和MPV与恶性肿瘤之间的关系却鲜有报道。本研究通过回顾性分析的方法,探讨RDW、MPV与CEA单独和联合检测对RCC和肾良性肿瘤的鉴别作用。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2015年10月至2018年10月我院泌尿外科收治的135例肾细胞癌患者作为RCC组,其中包括透明细胞癌85例,乳头状癌20例,嫌色细胞癌16例,肾髓质癌8例和肉瘤样癌6例;男性74例,年龄(57.5±18.9)岁;女性61例,年龄(56.1±16.6)岁;肿瘤位于左侧65例,右侧70例;肿瘤直径(4.6±1.1)cm;所有患者均为初诊且未接受手术、放疗、化疗等相关治疗。收集肾良性肿瘤组患者155例,包括单纯性肾囊肿95例,肾血管平滑肌脂肪瘤(错构瘤)36例,18例肾腺瘤和6例肾嗜酸性细胞瘤;其中男性83例,年龄(55.6±15.8)岁;女性72例,年龄(54.2±16.1)岁;肿瘤位于左侧71例,右侧84例;肿瘤直径(4.2±0.9)cm。另收集我院健康体检者140例纳入对照组,男性75例,年龄(56.4±16.2)岁;女性65例,年龄(55.5±15.1)岁。排除标准:(1)患有其他泌尿系统疾病;(2)患有高血压和糖尿病等慢性疾病;(3)肝肾功异常者;(4)贫血、近3个月行铁剂治疗和输血者;(5)患有自身免疫性疾病;(6)静脉血栓形成大于6个月者;(7)处于疾病的急性炎症期患者。三组患者性别、年龄、吸烟史和体质指数(BMI)比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见

表1。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者及其家属知情同意并签字。

**1.2 试剂与仪器** 采用全自动血细胞分析仪(美国Beckman公司,型号:Unicel DxH800)对RDW、MPV等血细胞参数进行检测。血清CEA采用化学发光免疫检测仪(德国ROCHE公司,型号:cobas8000)检测。

**1.3 研究方法** 对所有受试者进行健康问卷调查,记录其病史、吸烟史和药物使用情况等资料。在手术前一周清晨08:00对所有受试者抽取空腹静脉血3ml并送检,检测包括血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、PDW、MPV在内的血常规及CEA等指标,并在30min内对所有样品进行分析。

**1.4 统计学方法** 使用SPSS 25.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,三组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验。用中位数(第一四分位数,第三四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示非正态分布的计量资料,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;采用百分率描述计数资料,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单项及任意两项或三项联合对鉴别诊断的准确性,并使用Kruskal-Wallis  $H$ 检验比较曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组一般资料和检测指标比较** Hb、PLT、RDW、MPV和CEA在三组之间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。RDW水平在RCC组分别高于肾良性肿瘤组和对照组( $P < 0.05$ ),在肾良性肿瘤组和对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );RCC组Hb、MPV水平分别低于肾良性肿瘤组和对照组( $P < 0.05$ ),肾良性肿瘤组与对照组间无统计学差异( $P > 0.05$ );PLT呈RCC组<肾良性肿瘤组<对照组,CEA呈RCC组>肾良性肿瘤组>对照组,其两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 RCC患者临床病理特征与术前RDW和MPV相关性分析** RCC患者术前RDW和MPV水平与肿瘤分期、组织学分期、组织学分级、淋巴结转移及远处转移方面均无显著关联性( $P > 0.05$ )。见表2。

2.3 单独和联合检测区分 RCC 和肾良性肿瘤患者诊断效能 ROC 曲线分析示,在 RCC 和肾良性肿瘤的区分中,RDW、MPV 和 CEA 三者联合检测的 AUC [95% 可信区间 (CI)] 为 0.958 (0.929 ~ 0.990),显著高于 RDW、MPV 和 CEA 单独检测以及任意两项联合检测 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3、图 1。

2.4 单独和联合检测区分 RCC 患者和健康人群 ROC 曲线分析 在 RCC 患者和健康人群的区分中,RDW、MPV 和 CEA 三者联合检测的 AUC 为 0.930 (0.897 ~ 0.964),显著高于 RDW、MPV 和 CEA 单独检测以及任意两项联合检测 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 4、图 2。

### 3 讨论

RDW 是反映红细胞体积异质性的重要参数,RDW 值越大表示红细胞体积变异性越大<sup>[8]</sup>。RDW 增加可能与营养缺乏(如铁、维生素 B12 或叶酸)有关,溶血和输血也会导致 RDW 升高<sup>[9]</sup>。炎症因子(如集落刺激因子和促红细胞生成素)也可以通过刺激红细胞体积增加而引起 RDW 升高<sup>[10]</sup>。MPV 是血小板活化的早期标志物,炎症状态下血小板的消耗增加可以导致 MPV 减少。研究表明,低水平的 MPV 与炎症性疾病相关,并且在抗炎治疗过程中可被逆转<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,与肾良性肿瘤患者和健康人群相比,RCC 患者的 RDW 水平显著升高,MPV 水平显

表 1 三组一般资料和检测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	RCC 组 (n=135)	肾良性肿瘤组 (n=155)	对照组 (n=140)	P 值
年龄(岁)	56.9 ± 18.2	55.1 ± 16.1	56.1 ± 15.2	0.716
男/女(例)	74/61	83/72	75/65	0.695
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 2.6	24.9 ± 2.0	23.7 ± 2.3	0.610
吸烟者[例(%)]	66(48.9)	69(44.5)	61(43.6)	0.525
Hb(g/L)	109.5 ± 18.2 <sup>a</sup>	122.1 ± 17.9	128.6 ± 12.1	0.000
PLT( $\times 10^9/L$ )	225.6 ± 53.3 <sup>ab</sup>	251.4 ± 59.1 <sup>a</sup>	270.1 ± 70.5	0.000
RDW(%)	17.6 ± 2.0 <sup>a</sup>	14.9 ± 1.8	13.8 ± 1.1	0.000
MPV(fl)	8.4 ± 0.9 <sup>a</sup>	10.4 ± 1.1	10.8 ± 1.2	0.000
CEA[ng/ml, M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	4.35(3.24,5.56) <sup>ab</sup>	2.25(1.58,3.08) <sup>a</sup>	0.76(0.64,0.91)	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肾良性肿瘤组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 RCC 患者临床病理特征与术前 RDW 和 MPV 关联性分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	RDW(%)	t/P 值	MPV(fl)	t/P 值
肿瘤分期					
T1 ~ T2	87	17.5 ± 2.1	1.059/0.228	8.5 ± 1.0	0.922/0.241
T3 ~ T4	48	17.7 ± 1.9		8.3 ± 1.4	
组织学分期					
I ~ II	96	17.3 ± 1.6	0.248/0.852	8.5 ± 1.2	0.273/0.829
III ~ IV	39	17.7 ± 2.1		8.3 ± 0.8	
组织学分级					
高、中分化	102	17.7 ± 2.0	1.911/0.079	8.5 ± 1.2	1.511/0.138
低、未分化	33	17.2 ± 1.7		8.2 ± 1.0	
淋巴结转移					
是	38	17.8 ± 1.7	0.850/0.440	8.2 ± 0.9	1.142/0.279
否	97	17.4 ± 2.0		8.5 ± 1.1	
远处转移					
是	29	18.0 ± 1.2	0.228/0.871	8.2 ± 1.3	0.337/0.731
否	106	17.6 ± 1.9		8.4 ± 1.0	

表 3 单独和联合检测区分 RCC 和肾良性肿瘤患者诊断效能分析

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	AUC(95% CI)	H/P 值 <sup>a</sup>
CEA	72.5	90.1	88.2	74.8	0.840(0.805 ~ 0.876)	8.658/0.021
RDW	61.0	80.0	81.2	60.4	0.731(0.678 ~ 0.783)	15.684/0.005
MPV	78.5	63.2	65.3	76.7	0.760(0.716 ~ 0.804)	13.648/0.009
CEA + RDW	65.8	81.9	79.2	67.5	0.806(0.754 ~ 0.862)	10.256/0.015
CEA + MPV	80.3	92.3	90.5	83.2	0.881(0.856 ~ 0.905)	6.230/0.033
MPV + RDW	63.5	91.8	92.4	62.0	0.779(0.731 ~ 0.826)	11.345/0.012
CEA + MPV + RDW	80.5	96.8	94.2	82.9	0.958(0.929 ~ 0.990)	

注:<sup>a</sup>为各单项检测和各两项联合与 CEA + MPV + RDW 三项联合检测的 AUC 比较的 H 值/P 值。

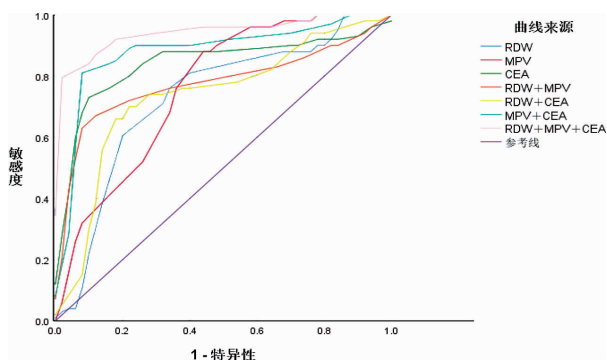


图 1 单独和联合检测区分 RCC 和肾良性肿瘤患者 ROC 曲线

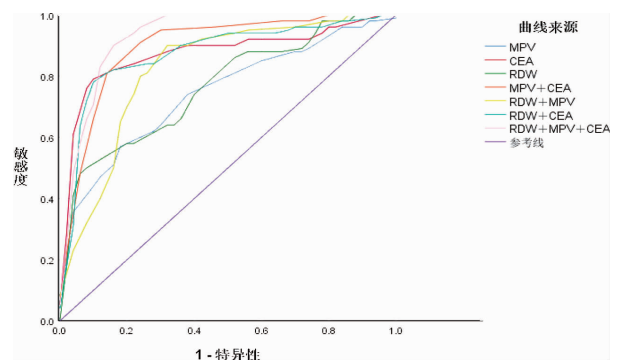


图 2 单独和联合检测区分 RCC 患者和健康人群 ROC 曲线

表 4 单独和联合检测区分 RCC 患者和健康人群诊断效能分析

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	AUC(95% CI)	H/P 值 <sup>a</sup>
CEA	81.5	86.8	88.2	79.2	0.875(0.848~0.900)	6.934/0.030
RDW	58.1	80.0	79.1	59.5	0.763(0.720~0.806)	12.238/0.013
MPV	74.3	62.5	64.5	72.7	0.745(0.699~0.792)	14.543/0.007
CEA + RDW	83.2	84.1	82.8	85.5	0.872(0.847~0.897)	6.791/0.032
CEA + MPV	81.3	87.2	89.6	79.7	0.897(0.882~0.913)	5.013/0.038
MPV + RDW	80.0	77.5	78.7	79.1	0.824(0.791~0.858)	8.005/0.021
CEA + MPV + RDW	83.5	89.2	92.5	80.8	0.930(0.897~0.964)	

注:<sup>a</sup> 为各单项检测和各项联合与 CEA + MPV + RDW 三项联合检测的 AUC 比较的 H 值/P 值。

著降低。此外, RDW、MPV 和 CEA 的组合对于诊断肾细胞癌以及将其与肾良性肿瘤相鉴别是有价值的。Ay 等<sup>[12]</sup> 在一项包括 115 例结肠息肉患者和 30 例结肠癌患者的研究中发现, 结肠癌患者的 RDW 明显高于结肠息肉患者。Baicus 等<sup>[13]</sup> 发现, 在 253 例体重减轻患者中, 61 例恶性肿瘤患者的 RDW 显著升高。RCC 患者血液中 RDW 升高的机制仍在研究中, 人们普遍认为癌症是慢性炎症逐渐累积的结果, 相关研究表明, 炎性细胞因子在抑制促红细胞生成素对骨髓造血干细胞的刺激作用、抗凋亡和促细胞成熟中起作用, 从而导致大量未成熟的红细胞释放到外周血液循环中, 增加了外周血红细胞的异质性<sup>[14]</sup>。Hunziker 等<sup>[15]</sup> 研究发现, RDW 升高可能与慢性炎症引起的无效造血增加有关, 他们认为炎症反应和氧化应激可能影响红细胞生成、红细胞膜变形性和红细胞半衰期, 从而使 RDW 增加。Lippi 等<sup>[16]</sup> 证实 RDW 与红细胞沉降率和高敏 C 反应蛋白浓度呈正相关, 表明 RDW 反映了人体的炎症状态。患有晚期 RCC 的患者通常有胃肠道和免疫功能受损, 这可能导致铁、维生素 B12、叶酸和其他红细胞代谢产物的缺乏, 造成不同程度的贫血, 从而使 RDW 升高。

血小板在肿瘤发展、细胞生长、肿瘤血管生成和转移过程中起着重要的调节作用。在 RCC 中, 血小板衍生长因子(PDGF)- $\alpha\alpha$  受体过度表达与预后不良相关<sup>[17]</sup>, 血小板衍生的内皮细胞生长因子活性增高可以使 RCC 的恶性潜能增加<sup>[18]</sup>。相反, 阻断 PDGF-D/PDGF 受体  $\beta$  信号通路可以抑制转移性 RCC 的进展<sup>[19]</sup>。血小板还可以通过许多不同的机制增加血管生成来诱导肿瘤生长, 包括细胞直接接触, 促血管生成蛋白释放到肿瘤微环境中, 以及将远处细胞募集到肿瘤微环境中<sup>[20]</sup>。此外, 血小板通过释放转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 诱导肿瘤细胞上皮-间充质转化, 促进其在转移期间向远处外渗。活化的血小板通过促进肿瘤微环境中趋化因子、蛋白水解酶和微粒的释放, 推动了肿瘤细胞的侵袭<sup>[21]</sup>。

CEA 是恶性肿瘤诊断的常用生化标志物。因特

异性较低, 不仅在 RCC 中表达, 在其他肿瘤、炎性疾病和退行性疾病中也会升高, 使其在临床应用中受限<sup>[22]</sup>。目前的研究表明, 与单独的 RDW、MPV 和 CEA 检测相比, RDW、MPV 和 CEA 联合对 RCC 和肾良性肿瘤的鉴别具有更高的敏感性和特异性, 以及更大的 AUC。表明使用这些组合标记可以改善 RCC 的早期检测及其与肾良性肿瘤的鉴别诊断。

本研究是一项针对 RCC 患者的单中心回顾性研究, 具有一定的局限性, 尚无法对 RDW、MPV 和 RCC 之间的相关性得出确切的结论, 仍需涉及不同种族更多更大规模的研究来证实。

#### 参考文献

- [1] Bhatt JR, Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(9):517-525.
- [2] Valta MP, Zhao HJ, Ingels A, et al. Development of a realistic in vivo bone metastasis model of human renal cell carcinoma[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(5):573-584.
- [3] Wang W, Seeruttan SR, Fang C, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen staining in cancer tissues of gastric cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4):1244-1251.
- [4] Li N, Zhou H, Tang QZ. Red blood cell distribution width; a novel predictive Indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Dis Markers, 2017, 2017:7089493.
- [5] Jo YH, Kim K, Lee JH, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe Sepsis and septic shock [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(3):545-548.
- [6] Lou YF, Wang MY, Mao WL. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B [J]. PLoS One, 2012, 7(5):e37644.
- [7] Kalemci S, Akin F, Sarihan A, et al. The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease [J]. Polish Archives of Internal Medicine, 2018, 128(3):171-177.
- [8] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width; a simple parameter with multiple clinical applications [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(2):86-105.
- [9] 李骁, 刘莹. 红细胞分布宽度与心力衰竭 [J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(5):292-294.
- [10] 李曦, 芦燕玲, 胡荣. 高血压患者脉搏波传导速度与红细胞分布

- 宽度性别差异的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(8): 642-644.
- [11] Balbaloglu O, Korkmaz M, Yolcu S, et al. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patients with synovitis associated with knee osteoarthritis[J]. Platelets, 2014, 25(2): 81-85.
- [12] Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, et al. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2): 753-756.
- [13] Baicus C, Caraiola S, Rimbas M, et al. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss[J]. J Investig Med, 2011, 59(6): 951-955.
- [14] Föhréc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state[J]. Am Heart J, 2009, 158(4): 659-666.
- [15] Hunziker S, Celi LA, Lee J, et al. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R89.
- [16] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 628-632.
- [17] Sulzbacher I, Birner P, Traxler M, et al. Expression of platelet-derived growth factor-alpha alpha receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120(1): 107-112.
- [18] Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, et al. The significance of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor activity in renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2003, 98(4): 730-736.
- [19] Xu L, Tong R, Cochran DM, et al. Blocking platelet-derived growth factor-D/platelet-derived growth factor receptor beta signaling inhibits human renal cell carcinoma progression in an orthotopic mouse model[J]. Cancer Res, 2005, 65(13): 5711-5719.
- [20] Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, et al. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(8): 1005-1015.
- [21] Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis[J]. Pharmacol Ther, 2016, 157: 112-119.
- [22] 任丽, 柳雅慧, 夏文超, 等. 乳腺癌细胞缺氧微环境中癌胚抗原的表达及其对预后的判断意义[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9): 710-714.

收稿日期: 2019-10-30 修回日期: 2019-11-29 编辑: 石嘉莹

(上接第 605 页)

## 参考文献

- [1] Yu T, Fu XY, Liu XK, et al. Protective effects of pinacidil hyperpolarizing cardioplegia on myocardial ischemia reperfusion injury by mitochondrial  $K_{ATP}$  channels[J]. Chin Med J, 2011, 124(24): 4205-4210.
- [2] Lee SH, Kang D, Ok SH, et al. Linoleic acid attenuates the toxic dose of bupivacaine-mediated reduction of vasodilation evoked by the activation of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): E1876.
- [3] Akopova OV. The influence of ATP-dependent  $K^+$ -channel diazoxide opener on the opening of mitochondrial permeability transition pore in rat liver mitochondria[J]. Ukr Biokhim Zh, 2011, 83(3): 37-47.
- [4] Brennan JP, Southworth R, Medina RA, et al. Mitochondrial uncoupling, with low concentration FCCP, induces ROS-dependent cardioprotection independent of KATP channel activation[J]. Cardiovasc Res, 2006, 72(2): 313-321.
- [5] Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels. Possible mechanism of cardioprotection [J]. Circ Res, 1997, 81(6): 1072-1082.
- [6] Liu Y, Sato T, O'Rourke B, et al. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? [J]. Circulation, 1998, 97(24): 2463-2469.
- [7] Han JS, Wang HS, Yan DM, et al. Myocardial ischaemic and diazoxide preconditioning both increase PGC-1alpha and reduce mitochondrial damage[J]. Acta Cardiol, 2010, 65(6): 639-644.
- [8] Dzeja PP, Bast P, Ozcan C, et al. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(4): H1048-H1056.
- [9] Hanley PJ, Mickel M, Löffler M, et al.  $K^+$  (ATP) channel-independent targets of diazoxide and 5-hydroxydecanoate in the heart [J]. J Physiol (Lond), 2002, 542(Pt 3): 735-741.
- [10] Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review[J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(6): 1247-1250.
- [11] Guzmán DC, Herrera MO, Brizuela NO, et al. Trace elements cause oxidative damage in the brain of rats with induced hypotension[J]. Auton Neurosci, 2017, 208: 113-116.
- [12] Komatsu Y, Nakamura A, Takihata M, et al. Safety and tolerability of diazoxide in Japanese patients with hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. Endocr J, 2016, 63(3): 311-314.
- [13] Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(12): 4365-4372.

收稿日期: 2019-09-03 修回日期: 2019-10-20 编辑: 王娜娜