

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.006

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190823.1358.010.html(2019-08-23)

## 治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值对局部晚期鼻咽癌 预后预测作用的研究\*

周媛媛,罗展雄,李旌,于斌,李中华,王磊黎,贺婵娟,石丰榕

(广西壮族自治区柳州市人民医院肿瘤放疗科 545006)

**[摘要]** **目的** 了解治疗前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对局部晚期鼻咽癌的预后预测作用,以通过对治疗前NLR的检测判断远处转移的风险。**方法** 选取2009年9月至2015年12月该院住院的初诊Ⅲ~Ⅳb期250例鼻咽癌患者,分析治疗前NLR与疗效的相关性及其对总生存(OS)、无局部复发生存(LRFS)、无远处转移生存(DMFS)的影响。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定治疗前NLR的最佳临界值,Kaplan-Meier法计算生存率,Log-rank法检验,以Cox比例风险模型进行多因素分析。**结果** NLR临界值为2.19,治疗前高NLR( $NLR > 2.19$ )与低NLR( $NLR \leq 2.19$ )患者年龄、性别、T分期、N分期、临床分期、放疗技术等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前低NLR患者OS、DMFS明显高于治疗前高NLR患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但两者LRFS比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素分析结果提示,治疗前高NLR、临床分期为Ⅳb期是影响Ⅲ~Ⅳb期鼻咽癌生存的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 治疗前高NLR为局部晚期鼻咽癌患者预后不良的影响因素。

**[关键词]** 中性粒细胞与淋巴细胞比值;鼻咽肿瘤;预后**[中图分类号]** R320.67**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3260-05

### Study on the prognosis value of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma\*

ZHOU Yuanyuan, LUO Zhanxiong, LI Jing, YU Bin, LI Zhonghua,  
WANG Leili, HE Chanjuan, SHI Fengrong

(Department of Radiation Oncology, Liuzhou General Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prognosis value of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in the patients with III - IV b stage nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 250 patients with nasopharyngeal carcinoma who were admitted in hospital from September 2009 to December 2015 were enrolled. The correlation between NLR and curative effect before treatment and its effects on overall survival (OS), local recurrence-free survival (LRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) were analyzed. The optimal cut-off value of NLR before treatment was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve, the survival rate was calculated by Kaplan-Meier method, tested by Log-rank, and multi-factor analysis was performed by Cox proportional hazard model. **Results** The optimal cut-off value of NLR was 2.19. There was no statistical significant difference in the age, gender, T stage, N stage, clinical stage and radiotherapy techniques between high NLR ( $NLR > 2.19$ ) patients and low NLR ( $NLR \leq 2.19$ ) patients ( $P > 0.05$ ). OS and DMFS in low NLR patients were prior to those in high NLR patients, the differences were significant ( $P < 0.05$ ); while the difference of LRFS between the two groups was not different significantly ( $P > 0.05$ ). Cox multivariate analysis showed that pretreatment high NLR and IV b stage were the independent prognostic factors in III - IV b stage nasopharyngeal carcinoma ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pretreatment high NLR indicates the poor prognosis of the locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients.

**[Key words]** neutrophil-lymphocyte ratio; nasopharyngeal neoplasms; prognosis

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费课题(Z20170707)。 作者简介:周媛媛(1978-),副主任医师,硕士,主要从事恶性肿瘤放疗研究。

鼻咽癌是一种具有显著地域差异的恶性肿瘤,我国华南地区、东南亚等地为全球高发区,严重影响人群健康。由于鼻咽癌原发部位较隐蔽,发现时多为局部晚期。放疗是鼻咽癌的主要治疗手段,远处转移仍为鼻咽癌治疗失败的主要原因。目前针对转移高危人群的确定仍存在困难,系统化疗的不良反应明显,且影响患者生活质量。近年来,许多学者认识到炎症反应在肿瘤发生、发展的不同阶段起着重要作用<sup>[1-2]</sup>。在炎性细胞中,中性粒细胞可调节自身免疫系统,同时促进肿瘤的发生、发展;而淋巴细胞负责调节特异性免疫反应。中性粒细胞计数升高提示与恶性肿瘤不良预后相关,淋巴细胞计数则反映了机体抗肿瘤能力。因此,中性粒细胞与淋巴细胞比值(the neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)可在一定程度上反映恶性肿瘤的预后。本研究探讨外周血 NLR 在局部晚期鼻咽癌中的预后预测价值,旨在为制订个体化治疗策略及评估预后提供参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2009 年 9 月至 2015 年 12 月在本院住院的 250 例局部晚期鼻咽癌患者。纳入标准:(1)病理诊断为鼻咽癌;(2)放疗前经鼻咽+颈部磁共振成像(MRI)、胸部 X 线片、腹部 B 超、骨发射型计算机断层扫描仪(ECT)等明确分期为Ⅲ~Ⅳb 期[第 7 版国际抗癌联盟(UICC)/美国肿瘤联合会(AJCC)分期];(3)首次接受放疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)未完成根治性放疗;(3)缺少完整的实验室检查;(4)治疗前 14 d 内使用造血因子、糖皮质激素等;(5)合并急性感染、严重贫血、严重心肺疾病等放疗禁忌证。250 例患者中男 174 例(69.6%),女 76 例(30.4%),平均年龄(48.13±10.95)岁,病理类型均为未分化型非角化性癌,鼻咽部病灶平均放疗剂量(70.76±5.00)Gy,所有患者均接受诱导化疗+同步放化疗。

## 1.2 方法

**1.2.1 放疗** 采用直线加速器 6~8 MV 高能 X 射线放疗。放疗技术采用二维放疗、三维适形放疗、调强适形放疗,其中 8 例接受二维放疗,46 例接受三维适形放疗,196 例接受调强适形放疗。二维适形放疗采用低熔点铅块及面颈联合野等中心技术,照射范围包括颅底、鼻咽及颈部,先采用面颈联合野及下颈切线野,部分加鼻前野放疗至 36 Gy,后采用双耳前野加颈前切线野放疗至 66~70 Gy。三维适形放疗中鼻咽 GTVnx 处方剂量为 68~70 Gy, GTVnd 为 66~72 Gy, CTV1 为 GTVnx 外扩 0.5~1.0 cm,包括鼻咽黏膜下 0.5 cm,处方剂量为 60 Gy, CTV2 为 CTV1 外扩 0.5~1.0 cm,同时包括颈部淋巴结引流区及颅底

诸孔等需要预防照射的区域,其处方剂量为 50 Gy。调强适形放疗靶区定义与三维适形放疗一致, GTVnx 剂量 64.30~74.66 Gy, GTVnd 剂量 64.00~70.00 Gy, CTV1 剂量 64.00 Gy, CTV2 剂量 54.00 Gy。1.80~2.26 Gy/次,1 次/天,5 次/周,6~7 周完成。

**1.2.2 化疗** 诱导化疗方案为顺铂+氟尿嘧啶(第 1 天顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~5 天氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,21 d 为 1 个周期)、多西他赛+顺铂方案(第 1 天多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1 天顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,21 d 为 1 个周期),共 1~2 个周期;同步化疗方案均为顺铂(40 mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次)单药方案同步化疗,共 3~5 个周期。

**1.2.3 观察指标** 主要研究的变量为治疗前、后 NLR,纳入研究的其他变量包括性别、年龄、TNM 分期、放疗技术、放疗剂量、有无局部复发、有无远处转移、总生存(OS)时间、无局部复发生存(LRFS)时间、无远处转移生存(DMFS)时间等。OS 定义为首次治疗开始至死亡或未次随访时间;LRFS 定义为首次治疗开始至确诊局部复发的时间;DMFS 定义为首次治疗开始至确诊远处转移的时间。

**1.2.4 随访** 治疗后随访包括病史采集、体格检查、实验室检查、鼻咽镜、鼻咽+颈部 MRI、胸部 X 线片、腹部 B 超等。2 年内每 2~3 个月随访 1 次,3~5 年内每 6 个月随访 1 次,此后每年随访 1 次。随访截至 2018 年 11 月 14 日,随访时间 4~107 个月,中位随访时间 54 个月。至随访截止时间,远处转移 45 例(18.0%),局部复发 28 例(11.2%);共死亡 58 例(23.2%),生存 192 例(76.8%)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;对治疗前 NLR 建立受试者工作特征(ROC)曲线,以确定 NLR 的临界值;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,生存率的比较采用 Log-rank 检验;多因素分析采用 Cox 比例风险模型,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NLR 临界值的确定** 250 例局部晚期鼻咽癌患者治疗前外周血平均 NLR 为 2.50±1.43。根据治疗前 NLR 评估患者生存情况的 ROC 曲线。当约登指数最大为 0.221 时, NLR=2.19,以此为治疗前 NLR 的临界值,其评估本研究中局部晚期鼻咽癌放化疗后疗效的灵敏度为 68.9%,特异度为 53.2%,曲线下面积(AUC)为 0.581(95%CI:0.494~0.669),见图 1。以治疗前 NLR=2.19 为临界值,治疗前低 NLR(NLR≤2.19)124 例,治疗前高 NLR(NLR>2.19)126 例。

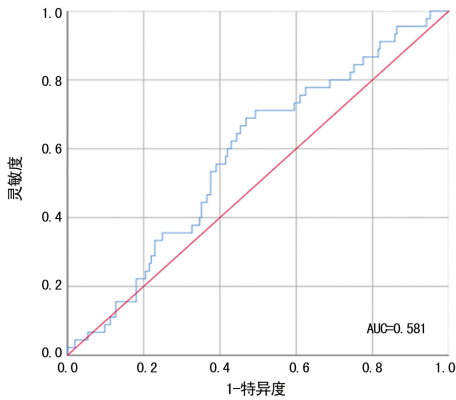


图 1 治疗前 NLR=2.19 临界值评估局部晚期鼻咽癌患者化疗后生存情况的 ROC 曲线

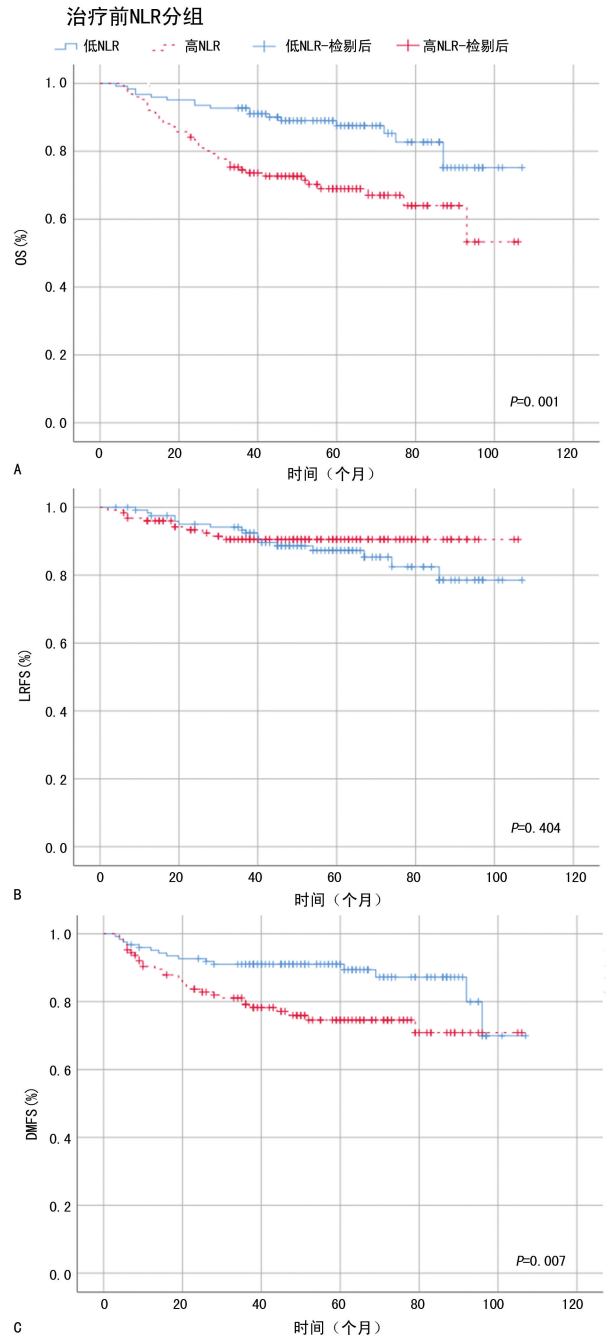
**2.2 治疗前高、低 NLR 与局部晚期鼻咽癌患者临床特征的关系** 治疗前低 NLR 与治疗前高 NLR 患者在年龄、性别、T 分期、N 分期、临床分期、放疗技术等方面比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组局部晚期鼻咽癌患者的临床资料比较

项目	n	治疗前低 NLR (n=124)	治疗前高 NLR (n=126)	P
性别				0.526
男	174	84	90	
女	76	40	36	
年龄(岁)				0.197
<65	233	113	120	
≥65	17	11	6	
T 分期(期)				0.138
T1	50	24	26	
T2	63	39	24	
T3	66	28	38	
T4	71	33	38	
N 分期(期)				0.158
N0	5	2	3	
N1	40	18	22	
N2	170	92	78	
N3	35	12	23	
临床分期(期)				0.119
III	158	82	76	
IV a	61	32	29	
IV b	31	10	21	
放疗技术				0.787
二维放疗	7	4	3	
三维适形放疗	46	21	25	
调强放疗	197	99	98	

**2.3 治疗前 NLR 预测局部晚期鼻咽癌患者预后的价值** 随访时间 4~107 个月, 中位随访时间 54 个

月。治疗前低 NLR 与高 NLR 的平均 OS 分别为 ( $94.07 \pm 2.79$ ) 个月与 ( $77.79 \pm 3.70$ ) 个月, 两者比较差异有统计学意义 ( $P = 0.001$ ); 平均 LRFS 分别为 ( $94.79 \pm 2.74$ ) 个月与 ( $97.56 \pm 2.43$ ) 个月, 两者比较差异无统计学意义 ( $P = 0.404$ ); 平均 DMFS 分别为 ( $94.79 \pm 2.91$ ) 个月与 ( $83.43 \pm 3.59$ ) 个月, 两者比较差异有统计学意义 ( $P = 0.007$ ), 见图 2。



A: OS 率; B: LRFS 率; C: DMFS 率

图 2 治疗前不同 NLR 患者的生存曲线比较

**2.4 影响放化疗后局部晚期鼻咽癌患者生存情况的因素** 单因素分析结果显示, 治疗前高 NLR ( $P = 0.007$ )、年龄大于或等于 65 岁 ( $P = 0.029$ )、临床分期为 IV b 期 ( $P = 0.029$ ) 是影响局部晚期鼻咽癌远处转

移的危险因素。局部晚期鼻咽癌中,治疗前低 NLR 与治疗前高 NLR 的 DMFS 率分别为 87.9% 与 76.2%,差异有统计学意义( $P=0.016$ )。

**2.5 Cox 多因素分析结果** 治疗前高 NLR、临床分期为 IV b 期是影响局部晚期鼻咽癌生存的独立危险因素( $P<0.05$ )。治疗前高 NLR 的患者较治疗前低 NLR 的患者易出现远处转移( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 生存影响因素的 Cox 多因素分析结果

项目	OS		DMFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
治疗前 NLR		0.000		0.005
≤2.19	对照		对照	
>2.19	2.936(1.640,5.255)		2.470(1.315,4.642)	
年龄(岁)		0.000		0.013
<65	对照		对照	
≥65	3.871(1.843,8.127)		3.017(1.262,7.209)	
临床分期(期)		0.003		
III	对照			
IVa	2.111(1.058,4.212)			
IVb	2.626(1.459,4.729)			

**2.6 治疗前 NLR 与治疗前生存状况之间的关系** 所有患者治疗前 NLR 的中位值为 2.19,治疗前低 NLR 患者 5 年 OS 率为 47.58%,治疗前高 NLR 患者为 38.89%,两者比较差异无统计学意义( $P=0.165$ );治疗前低 NLR 患者 5 年 DMFS 率为 46.77%,治疗前高 NLR 患者为 38.89%,两者比较差异无统计学意义( $P=0.208$ );治疗前低 NLR 患者 5 年 LRFS 率为 44.35%,治疗前高 NLR 患者为 38.89%,两者比较差异无统计学意义( $P=0.381$ )。

**3 讨论**

近年来,许多学者认识到,组织炎症及机体免疫状况与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移相关,其可能的机制如下:(1)肿瘤的生长需要粒细胞介导的细胞因子的作用,如血管内皮生长因子、白细胞介素(IL)-18 等;(2)肿瘤周围中性粒细胞增加可抑制自然杀伤细胞(NK 细胞)及 T 淋巴细胞的抗肿瘤免疫反应;(3)淋巴细胞减少将减弱淋巴细胞介导的抗肿瘤细胞免疫反应。上述中性粒细胞与淋巴细胞的联合效应导致了 NLR 的升高,一系列系统性炎症可增加炎性细胞因子的反应,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6 及 IL-8 等,这些免疫调节因子将影响 NK 细胞、T 淋巴细胞与抗原提呈细胞的功能及调节能力,从而促进血管生成、抑制抗肿瘤反应,最终导致肿瘤生长及进展<sup>[3-4]</sup>。

根据以上假说推断,NLR 可以从整体反映肿瘤

微环境,进而利用其预测肿瘤的预后及疗效。这一结论已在胃癌、膀胱癌、肺癌、结直肠癌等多项相关研究中得到证实<sup>[5-8]</sup>。MIYAMOTO 等<sup>[9]</sup>研究认为,胃癌患者中,与术前低 NLR 比较,术前高 NLR 中位生存时间、中位无疾病生存时间等显著降低,且术前 NLR 升高为术后并发症的独立危险因素。

根据本研究结果,治疗前 NLR 的高低与局部晚期鼻咽癌远处转移及 OS 时间显著相关。多因素分析显示,治疗前 NLR 升高为 III~IV b 期鼻咽癌预后不良的独立预后因素,但该指标的升高与局部复发无显著相关性。鼻咽癌的预后通常较好,但同一分期的鼻咽癌患者却可能会有不同的转归,临床上常用的 TNM 分期主要是根据解剖学范围来确定的,而 NLR 则反映了机体炎症及免疫状态的整体情况。本研究结果提示 NLR 升高为鼻咽癌预后不良的因素,这可对 TNM 分期的不足进行补充。这一结论也与其他学者的研究结果一致<sup>[10-12]</sup>。

近期有研究提示,利用 NLR 可预测非小细胞肺癌接受纳武单抗的疗效<sup>[13]</sup>,该研究结果显示,进展期非小细胞肺癌患者接受纳武单抗治疗后 2 周及 4 周时的 NLR 可有效预测治疗效果,认为 NLR 可对疗效进行预测从而指导临床治疗方案的制订。有学者利用基线 NLR 水平对转移性鼻咽癌的近期疗效进行预测,结果提示基线 NLR 不能预测化疗反应率<sup>[14]</sup>。而本研究是利用治疗前 NLR 水平对局部晚期鼻咽癌放化疗后的生存状况进行预测,了解放化疗效果,但研究结果认为治疗前 NLR 不能作为放化疗后生存状况的预测指标。恶性肿瘤的生存与多种因素相关,治疗前的免疫状态只是一方面,而治疗强度、病灶的放化疗敏感性、营养状况、治疗不良反应等均可影响生存,故 NLR 的作用仍需结合其他因素综合评价。

综上所述,治疗前 NLR 可预测 III~IV b 期鼻咽癌预后,对 TNM 分期所欠缺的预后价值进行补充,并制订个体化的治疗策略。

**参考文献**

[1] ZHENG J,CAI J,LI H,et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a Meta-analysis and systematic review[J]. Cell Physiol Biochem,2017,44(3):967-981.

[2] DOLAN R D,MCSORLEY S T,HORGAN P G,et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer:systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2017,116(116):134-146.

[3] BALKWILL F,MANTOVANI A. Inflammation and cancer:



back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.

- [4] HORN F, HENZE C, HEIDRICH K. Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function [J]. *Immunobiology*, 2000, 202(2): 151-167.
- [5] JUNG M R, PARK Y K, JEONG O, et al. Elevated pre-operative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(5): 504-510.
- [6] TAN Y G, EU E, LAU KAM O W, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse survival outcomes and advanced tumor staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer [J]. *Asian J Urol*, 2017, 4(4): 239-246.
- [7] SUZUKI R, LIN S H, WEI X, et al. Prognostic significance of pretreatment total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 499-505.
- [8] YANG J, XU H, GUO X, et al. Pretreatment inflammatory indexes as prognostic predictors for survival in colorectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3044.
- [9] MIYAMOTO R, INAGAWA S, SANO N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients [J]. *EJ-SO*, 2018, 44(5): 607-612.

- [10] LIAO L J, HSU W L, WANG C T, et al. Prognostic impact of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 180 Taiwanese patients [J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(6): 1644.
- [11] WANG Y, CHEN G. Identifying pretreatment baseline factors predictive of distant metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. *Medicine*, 2017, 96(17): e6692.
- [12] LU A, LI H, ZHENG Y, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3047802.
- [13] NAKAYA A, KURATA T, YOSHIOKA H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4): 634-640.
- [14] JIN Y, YE X, HE C, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictor of survival for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2015, 37(1): 69-75.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-06-12)

(上接第 3259 页)

- [3] TOD J, HANLEY C J, MORGAN M R, et al. Pro-migratory and TGF- $\beta$ -activating functions of  $\alpha v \beta 6$  integrin in pancreatic cancer are differentially regulated via an Eps8-dependent GTPase switch [J]. *J Pathol*, 2017, 243(1): 37-50.
- [4] 韩乐, 张玲玲, 魏伟. 胶原三螺旋重复蛋白-1 参与疾病作用研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7): 904-907.
- [5] APRA C, RICHARD L, COULPIER F, et al. Cthrc1 is a negative regulator of myelination in schwann cells [J]. *Glia*, 2012; 60: 393-403.
- [6] TAN R J, ZHOU D, LIU Y. Signaling crosstalk between tubular epithelial cells and interstitial fibroblasts after kidney injury [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 2(3): 136-144.
- [7] ZHANG B, LIU P, ZHOU Y, et al. Dihydroartemisinin attenuates renal fibrosis through regulation of fibroblast proliferation and differentiation [J]. *Life Sci*, 2019, 223: 29-37.
- [8] CUI L H, LI C X, ZHUO Y Z, et al. Saikosaponin d ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting autophagy of pancreatic stellate cells via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 300: 18-26.
- [9] 韩桂香, 刘嘉, 朱萱萱, 等. 姜黄素微乳凝胶抗皮肤纤维化

作用的实验研究 [J]. *江苏中医药*, 2018, 50(8): 75-78.

- [10] WOODS I, BLACK A, JOCKENHOEVEL S, et al. Harnessing topographical & biochemical cues to enhance elastogenesis by paediatric cells for cardiovascular tissue engineering applications [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 156-162.
- [11] BIAN Z, MIAO Q, ZHONG W, et al. Treatment of cholestatic fibrosis by altering gene expression of Cthrc1: implications for autoimmune and non-autoimmune liver disease [J]. *J Autoimmun*, 2015, 63: 76-87.
- [12] BAUER Y, TEDROW J, DE BERNARD S, et al. A novel genomic signature with translational significance for human idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(2): 217-231.
- [13] BINKS A P, BEYER M, MILLER R, et al. Cthrc1 lowers pulmonary collagen associated with bleomycin-induced fibrosis and protects lung function [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(5): e13115.
- [14] LI J, WANG Y, MA M, et al. Autocrine CTHRC1 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis by activating TGF- $\beta$  signaling [J]. *EBio Medicine*, 2019, 40: 43-55.

(收稿日期: 2019-02-06 修回日期: 2019-05-27)