

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1238.010\(2024-01-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1238.010(2024-01-15))

瘦素与肺癌微环境的研究进展^{*}

张彩兰,王 蓓[△]

(山西医科大学第二医院呼吸内科,太原 030001)

[摘要] 瘦素是一种由白色棕色脂肪组织分泌的细胞因子激素,参与细胞增殖、分化、凋亡及细胞因子分泌等过程。最新研究证实,瘦素与肺癌的发生与发展密切相关,瘦素可以通过调节免疫应答及神经内分泌来调控肺癌微环境。该文对瘦素在肺癌微环境中的作用和机制做一综述,旨在为肺癌的基础研究提供参考与借鉴。

[关键词] 瘦素;肺癌;微环境;综述

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0281-05

Research progress of leptin and lung cancer microenvironment^{*}

ZHANG Cailan, WANG Bei[△]

(Department of Respiratory, Second Hospital of Shanxi Medical University,
Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[Abstract] Leptin is a cytokine hormone secreted by white and brown adipose tissue to participate in the processes of cell proliferation, differentiation, apoptosis, and cytokine secretion. The latest research confirms that leptin is closely correlated with the occurrence and development of lung cancer. Leptin can regulate the microenvironment of lung cancer by regulating immune response and nerve endocrine. This article reviews the role and mechanism of leptin in the microenvironment of lung cancer, aiming to provide reference for basic research on lung cancer.

[Key words] leptin; lung cancer; microenvironment; review

肺癌是最常见的肺部原发性恶性肿瘤,按照组织病理学分类可以分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类^[1]。目前,肺癌的病因和发病机制尚未明确,但有研究显示与下列因素相关,如吸烟、职业致癌因子、空气污染、电离辐射、遗传和基因改变等,而这些危险因素可能改变患者的细胞增殖调控机制,启动免疫应答,持续存在的免疫应答导致上皮细胞恶变^[2]。肺癌微环境是癌细胞相互生长并与非肺癌成分相互作用的内部环境^[3],其在肺癌的发生与发展中起着重要作用。瘦素通过结合免疫细胞表面的瘦素受体(obesity related leptin receptor, obR)调节免疫炎症^[4]。研究发现^[5],肺癌的发生与发展中瘦素与 obR 水平存在异常,并且血清瘦素水平是 SCLC 预后的一个因素,但是肺癌组织中瘦素合成、表达,以及通过与受体结合后激活的具体信号通路及发挥的生物学效应仍然有待进一步研究。瘦素可能是防治肺癌的新靶点。

1 瘦素的结构和生物学作用

瘦素是一种由白色棕色脂肪组织分泌的细胞因

子激素,是由肥胖基因(ob)编码产生的亲水性蛋白质类激素,其相对分子量为 16×10^3 ,属于 I 类细胞因子家族,人类 ob 位于第 7 号染色体,全长约 20 kb,由 3 个外显子与 2 个内显子构成^[6]。obR 的主要功能是作为瘦素的结合蛋白或者转运蛋白,使瘦素经过血脑屏障到达作用位点以介导其功能,参与细胞增殖、分化、凋亡及细胞因子分泌等过程,obR 主要分布在下丘脑、脉络丛、甲状腺滤泡上皮细胞、肾上腺皮质细胞及心、肺、胸腺、前列腺等组织。obR 亚型共有 6 种,即 obRa、obRb、obRc、obRd、obRe 和 obRf。obR 上有 3 个作用位点:细胞外区域、跨膜区域和细胞内区域,根据细胞内段 obR 的氨基酸长度及序列不同,将其分为长受体亚型、短受体亚型及分泌型。长受体亚型为 obRb,是瘦素的主要功能受体,在大脑与代谢调节相关的区域高表达;短型受体亚型为 obRa、obRc、obRd 和 obRf,obRa 在肾脏、肺、脉络丛和脑微血管中表达,可能对瘦素通过血脑屏障转运到大脑中起重要作用,也与瘦素的清除有关。obRc 也为瘦素的转运体,可转运瘦素通过血脑屏障进入脑脊液^[7]。obRd

的功能目前尚不清楚。分泌型为 obRe, 是一可溶性受体亚型, 其结构中无跨膜区域, 可能与血液中瘦素的转运有关^[8]。瘦素的主要生物学作用有放大炎症及免疫信号^[9], 调控生殖发育^[10]、三大营养物质、能量代谢^[11-12], 促进癌细胞的增殖并抑制凋亡^[13-14], 调节神经内分泌^[15], 改善神经认知和记忆^[16]。

2 瘦素与肺癌的关系

胎儿肺组织中瘦素促进其发育和肺的成熟, 并维持肺功能稳态, 瘦素参与成人肺泡细胞的生理性和病理性增殖过程^[17-18]。目前瘦素对于肺癌的作用存在以下观点: 瘦素能促进肺癌细胞免疫逃逸, 并抑制肺癌细胞凋亡; 瘦素也可以促进肺癌血管内皮细胞生长因子表达上调, 导致肺癌发生转移^[19]。肺癌组织中瘦素主要表达在肺癌细胞的细胞质中, NSCLC 患者呼出气冷凝液、痰液、支气管肺泡灌洗液及血液、尿液中瘦素水平也明显升高, 病理学研究发现, 肺癌组织的瘦素及 obR 水平明显高于癌旁组织及良性病变区域, 瘦素可以作为一个生长因子通过 obR 来促进培养的人 NSCLC 细胞株增殖^[20-22]。然而, 有些观点认为^[23], 晚期肺癌患者血清瘦素水平与预后无关。此外, obR 基因功能区(LEP-2548G/A)的多态性的研究也越来越受重视, obR 基因多态性可作为 NSCLC 的进展和预后的分子标志^[24-25], 瘦素能够增加 NSCLC 的易感性, AA 基因型与腺癌和鳞癌相关, AA 基因型患者发生肺癌的年龄较早。

瘦素所调节的信号转导通路也是决定肺癌预后较为重要的因素, 肺癌的发生与发展是多种信号转导通路共同作用于肺癌微环境的结果。NSCLC 微环境中肿瘤相关成纤维细胞占肺癌细胞总数的 70%, 成纤维细胞可通过分泌多种细胞因子促进肺癌的进展^[26]。NSCLC 中成纤维细胞分泌产生的瘦素能够刺激肺癌微环境, 通过激活与免疫炎症因子相关的信号通路, 自分泌及旁分泌的方式影响 NSCLC 细胞株的增殖和迁移^[27]。瘦素又可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)等信号通路的活化负反馈促进自身的表达^[28]。

3 瘦素与肺癌微环境的相关信号通路的关系

3.1 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)

JAK/STAT 信号通路不仅参与调节人体正常的生理过程, 而且在肺癌的发生、发展中也起着重要作用^[29]。JAK/STAT 信号通路由酪氨酸激酶相关受体、JAK 和 STAT 组成。JAK 由 4 个成分组成, 分别为 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2)。STAT 由 7 个成分组成, 分别为

STAT 1、STAT 2、STAT 3、STAT 4、STAT 5a、STAT 5b 和 STAT 6。酪氨酸激酶相关受体与胞内段具有 JAK 的结合位点结合后活化, 并催化结合在受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化修饰, 活化的 STAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合, 调控基因的转录^[30]。研究发现^[31], NSCLC 中 JAK1 的高表达与不良预后相关, 可以作为不良预后的预测因子。瘦素与 obRb 结合后, 通过 JAK2 活化酪氨酸位点使 STAT3、STAT5 磷酸化(p-STAT3、p-STAT5), 进而调节凋亡基因的表达^[32]。STAT3、p-STAT3 及 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白在 A549 肺癌细胞中均有表达, 且表达随着瘦素浓度增加而升高, 瘦素可能通过 JAK/STAT3 信号通路, 活化 STAT3 介导抗凋亡基因 Bcl-2 的过度表达, 而使肺癌细胞持续增殖^[33]。

3.2 MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)

MAPK 超家族是联系细胞膜受体与细胞内重要调节靶目标的进化保守的酶类, MAPK/ERK 信号通路参与细胞增长、发育、增殖、分化和细胞恶性转化等^[34]。瘦素可激活 MAPK/ERK 信号通路调节细胞的生长发育相关的核因子, 从而影响免疫应答^[4]。成纤维细胞产生的瘦素可能通过 MAPK/ERK 信号通路旁分泌促进 NSCLC 细胞株的增殖和迁移^[21]。研究发现^[35], 上皮向间充质转化使肿瘤细胞具有更高的侵袭及扩散能力, 并产生抗药性。瘦素在体外 A549 肺癌细胞模型中能够促进上皮向间充质转化, 导致 A549 肺癌细胞增殖及侵袭^[36]。

3.3 PI3K/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路

PI3K 是具有调节细胞增殖、分化、凋亡能力的蛋白, AKT 为 PI3K 的下游调节蛋白, 成纤维细胞产生的瘦素可能通过 PI3K/AKT 信号通路旁分泌促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移^[37]。PATHAK 等^[38]研究发现, PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在 NSCLC 患者中呈活化状态, 瘦素能够激活此信号通路, 导致 NSCLC 细胞增殖。

4 瘦素在肺癌治疗方面的前景

目前, 治疗肺癌可以根据患者的机体状况、病理学类型、侵袭范围, 采用手术、放疗、化疗、生物靶向等不同的治疗方法, 提高患者的生存率, 改善患者的生活质量。尽管如此, 肺癌的发病机制尚未完全明确, 因此研究肺癌的发病机制寻找更多合适的药物治疗靶点显得极为重要。瘦素在肺癌患者体内通过介导各种信号通路抗肿瘤细胞凋亡, 增加癌细胞的增殖, 从而促进肺癌细胞的扩散及侵袭。因此, 通过调节

瘦素介导的信号通路及早期筛查 obR 基因多态性可能作为 NSCLC 的进展和预后的分子标志,也有可能成为肺癌的治疗靶点。低氧可以促进瘦素及 obR 的表达,刺激肺癌癌细胞的生长,而缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factors-1, HIF-1)是细胞对低氧分压反应的关键转录因子,拮抗 HIF-1 能够抑制瘦素及 obR 的表达^[39]。低氧肺癌微环境中的间充质干细胞会产生瘦素,它通过激活胰岛素样生长因子 1 受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R)信号通路诱导肺癌细胞对厄洛替尼耐药,因此,瘦素可能是表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药的预测因子^[40]。芹菜素是一种常见的食用黄酮类化合物,具有抗氧化性,芹菜素能增加 obR 及瘦素的合成,但不增加瘦素结合活性,在体外能干扰瘦素对 A549 肺癌细胞的增殖、凋亡的影响,增加 A549 肺癌细胞的自发性凋亡,因而其可能成为瘦素致癌活性的有效拮抗剂^[41]。研究发现^[42],经纳米颗粒包裹后的药物更易于渗透到细胞膜、减少靶外效应及内吞后溶酶体逃逸,有助于提高化疗药物的共给药效率,其比单独使用任何一种药物及联合化疗更为有效。细胞实验表明:构建共二甲双胍(Met)和水飞蓟宾(sIL)的磁性纳米颗粒对 A549 肺癌细胞具有抑制作用,且呈剂量依赖关系,随着药物包裹的磁性纳米颗粒浓度的增加,瘦素和 obR 水平明显降低。Met 和 sIL 包裹的磁性纳米颗粒可能通过影响瘦素和 obR 水平,进而影响其在肺癌微环境中介导的相关信号通路,给予肺癌的治疗提供了一种更加有前景的方向。

5 小结与展望

越来越多的研究证明,瘦素是一种新型的免疫调节因子,参与细胞增殖、分化、成熟、迁移、凋亡及细胞因子分泌等细胞生理和病理过程。在 NSCLC 中,瘦素具有抗凋亡及促进肺癌细胞免疫逃逸的作用,但是具体作用机制尚不清楚,仍需要深入研究。尽管本文介绍的许多物质能够拮抗瘦素作用通路,但尚未发现更有效的治疗或干预肺癌的瘦素拮抗剂,此外,对于瘦素调节的负面作用也需要进一步验证。

参考文献

[1] LI F, ZHANG S, ZHANG Q, et al. CYP1B1 G199T polymorphism affects prognosis of NSCLC patients with the potential to be an indicator and target for precise drug intervention [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1529564.

[2] TONG X, MA Y, ZHOU Q, et al. Serum and tissue leptin in lung cancer: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19699-19711.

[3] BERDIEL-ACER M, SANZ-PAMPLONA R, CALON A, et al. Differences between CAFs and their paired NCF from adjacent colonic mucosa reveal functional heterogeneity of CAFs, providing prognostic information [J]. Mol Oncol, 2014, 8(7): 1290-1305.

[4] 李茂, 文思敏, 钟舒怡, 等. 瘦素与免疫应答研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(5): 387-392.

[5] PETRIDOU E T, SERGENTANIS T N, ANTONOPOULOS C N, et al. Insulin resistance: an independent risk factor for lung cancer? [J]. Metabolism, 2011, 60(8): 1100-1106.

[6] PARK H K, AHIMA R S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism [J]. Metabolism, 2015, 64(1): 24-34.

[7] JIN W, TU F, DONG F, et al. Interplay between obesity and aging on myocardial geometry and function: role of leptin-STAT3-stress signaling [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2023, 1867(2): 130281.

[8] MÜNZBERG H, MORRISON C D. Structure, production and signaling of leptin [J]. Metabolism, 2015, 64(1): 13-23.

[9] ZEYTINLI AKSIT M, DEMET ARSLAN F, KARAKOYUN I, et al. Galectin-3 levels and inflammatory response in patients undergoing bariatric surgery [J]. Cytokine, 2022, 151: 155793.

[10] MISHRA A K, PARISH C R, WONG M L, et al. Leptin signals via TGFβ1 to promote metastatic potential and stemness in breast cancer [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178454.

[11] BOUZONI E, PERAKAKIS N, CONNELLY M A, et al. PCSK9 and ANGPTL3 levels correlate with hyperlipidemia in HIV-lipoatrophy, are regulated by fasting and are not affected by leptin administered in physiologic or pharmacologic doses [J]. Metabolism, 2022, 134: 155265.

[12] TORRES IRIZARRY V C, JIANG Y, HE Y, et al. Hypothalamic estrogen signaling and adipose tissue metabolism in energy homeostasis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 898139.

[13] LI K, WEI L, HUANG Y, et al. Leptin promotes breast cancer cell migration and invasion

- via IL-18 expression and secretion[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6):2479-2487.
- [14] CALGANI A, DELLE MONACHE S, CESARE P, et al. Leptin contributes to long-term stabilization of HIF-1 α in cancer cells subjected to oxygen limiting conditions[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1):1-9.
- [15] O'BRIEN C J O, HABERMAN E R, DOMINGOS A I. A tale of three systems: toward a neuroimmunoendocrine model of obesity [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2021, 37:549-573.
- [16] HIRSCHSTEIN Z, WANG A, ANDERSON M B, et al. MA-[D-Leu-4]-OB3, a small molecule synthetic peptide leptin mimetic, improves serum lipid profiles in mouse models of type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Pept Res Ther*, 2021, 27(2):1-8.
- [17] TSAI C F, CHEN J H, WU C T, et al. Induction of osteoclast-like cell formation by leptin-induced soluble intercellular adhesion molecule secreted from cancer cells[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919846806.
- [18] VAN DEN BORST B, SOUREN N Y, LOOS R J, et al. Genetics of maximally attained lung function: a role for leptin? [J]. *Respir Med*, 2012, 106(2):235-242.
- [19] PATHAK R R, GROVER A, MALANEY P, et al. Loss of tumor suppressor PTEN induces leptin mediated leptin gene expression: a feed-forward loop operating in the lung[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(41):29821-29835.
- [20] GAN L, GUO K, CREMONA M L, et al. TNF- α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(12):5821-5833.
- [21] 韦腾飞, 卢龙坤, 沈茜, 等. 瘦素系统与非小细胞肺癌关系的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(4):347-350.
- [22] XU Y J, SHAO Y F, ZHAO X, et al. Expression and clinical significance of leptin, the functional receptor of leptin (OB-Rb) and HER-2 in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(12):1841-1848.
- [23] ANAR C, DENIZ D, EROL S, et al. Are serum leptin levels a prognostic factor in advanced lung cancer? [J]. *Bratisl Lekarsk Listy*, 2017, 118(1):13-16.
- [24] RIBEIRO R, ARAÚJO A P, COELHO A, et al. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(8):1188-1193.
- [25] LI Y, GENG J, WANG Y, et al. The role of leptin receptor gene polymorphisms in determining the susceptibility and prognosis of NSCLC in Chinese patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(2):311-316.
- [26] LIAO Z, TAN Z W, ZHU P, et al. Cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment: accomplices in tumor malignancy[J]. *Cell Immunol*, 2019, 343:103729.
- [27] GIORDANO C, CHEMI F, PANZA S, et al. Leptin as a mediator of tumor-stromal interactions promotes breast cancer stem cell activity [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2):1262-1275.
- [28] SHEN Y, WANG Q, ZHAO Q, et al. Leptin promotes the immune escape of lung cancer by inducing proinflammatory cytokines and resistance to apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(2):295-299.
- [29] SATARKER S, TOM A A, SHAJI R A, et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(5):489-507.
- [30] O'SHEA J J, HOLLAND S M, STAUDT L M. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2):161-170.
- [31] LIU D, HUANG Y, ZHANG L, et al. Activation of Janus kinase 1 confers poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):3959-3966.
- [32] PAN W, ALLISON M B, SABATINI P, et al. Transcriptional and physiological roles for STAT proteins in leptin action[J]. *Mol Metab*, 2019, 22:121-131.
- [33] 殷凯, 岳静静, 冯源. 瘦素与低氧对肺癌生长作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(11):1968-1970.
- [34] Statement of Retraction: up-regulated microRNA-199b-3p represses the apoptosis of cerebral microvascular endothelial cells in ischemic

stroke through down-regulation of MAPK/ERK/EGR1 axis[J]. *Cell Cycle*,2022,21(23):2553.

[35] ZHENG Z,LI P,SHEN F,et al. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer:from initiation to metastasis[J]. *Arch Med Res*,2022,53(8):785-793.

[36] XU M,CAO F L,LI N,et al. Leptin induces epithelial-to-mesenchymal transition via activation of the ERK signaling pathway in lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*,2018,16(4):4782-4788.

[37] LI F,ZHAO S,GUO T,et al. The nutritional cytokine leptin promotes NSCLC by activating the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways in NSCLC cells in a paracrine manner[J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:2585743.

[38] PATHAK R R,GROVER A,MALANEY P,et al. Loss of tumor suppressor PTEN induces leptin mediated leptin gene expression:a feed-forward loop operating in the lung[J]. *J Biol Chem*,2013,288(41):29821-29835.

[39] 张妍蓓,方明,何凤莲,等. 缺氧诱导因子 1 α 调控人肺腺癌瘦素表达机制的初步研究[J]. *中华医学杂志*,2008,88(40):2848-2853.

[40] WANG F,ZHANG L,SAI B,et al. BMSC-derived leptin and IGFBP2 promote erlotinib resistance in lung adenocarcinoma cells through IGF-1R activation in hypoxic environment[J]. *Cancer Biol Ther*,2020,21(1):61-71.

[41] BRUNO A,SIENA L,GERBINO S,et al. Apigenin affects leptin/leptin receptor pathway and induces cell apoptosis in lung adenocarcinoma cell line[J]. *Eur J Cancer*,2011,47(13):2042-2051.

[42] SALMANI JAVAN E,LOTFI F,JAFARI-GH-ARABAGHLOU D,et al. Development of a magnetic nanostructure for co-delivery of metformin and silibinin on growth of lung cancer cells:possible action through leptin gene and its receptor regulation [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2022,23(2):519-527.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2023-11-24)
(编辑:唐 璞)

(上接第 280 页)

[13] XIAO N Z, LONG Q, TANG X J, et al. A community-based approach to non-communicable chronic disease management within a context of advancing universal health coverage in China: progress and challenges [J]. *BMC Public Health*,2014,14(Suppl. 2):2.

[14] JINGJING Y, HAIPENG W, JIA Y, et al. Factors associated with the utilization of community-based diabetes management care:a cross-sectional study in Shandong Province, China[J]. *BMC Health Serv Res*,2020,20(1):407.

[15] 耿晴晴,杨金侠,潘春林,等. 基层卫生人员基本公共卫生服务能力研究[J]. *卫生经济研究*,2016,16(7):33-37.

[16] 唐立健,钱东福,王中华,等. 农村高血压和糖尿病患者对健康管理服务的认知与评价研究:以扬州市江都区为例[J]. *中国卫生政策研究*,2016,9(5):49-53.

[17] 黄可慧,李颖,冯星淋. 慢性病管理视角下吉林省基本公共卫生服务覆盖现状及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*,2019,35(6):665-669.

[18] 尚晓鹏,邱银伟,徐校平,等. 浙江省基本公共卫生服务项目慢性病患者健康管理服务实施效果调查分析[J]. *中华健康管理学杂志*,2019,13(6):527-532.

[19] 敖琴,贾利高,刘军安,等. 城乡基层医疗卫生机构基本公共卫生服务居民满意度研究:以湖北省为例[J]. *中国卫生政策研究*,2018,11(4):73-76.

[20] 徐英,郭艳芳,刘峥,等. 慢性病患者社区健康管理服务利用情况及影响因素研究[J]. *中国全科医学*,2022,25(1):55-61.

[21] 刘辉,丁国武. 甘肃 5 县(区)居民基本公共卫生服务知晓度及满意度分析[J]. *重庆医学*,2016,45(11):1539-1541.

[22] 何元卓,时宏,何南芙,等. 东三省中老年流动人口慢性病患者健康管理服务利用及影响因素[J]. *中国老年学杂志*,2021,41(6):1330-1332.

[23] 曾志童,王朝昕,王慧,等. 基于国内外最新指南的慢性病个体化、精细化健康管理服务分析及我国发展前景——以糖尿病为例[J]. *中国全科医学*,2021,24(9):1037-1044.

(收稿日期:2023-06-19 修回日期:2023-11-28)
(编辑:张芃捷)