

本文引文格式:张全,刘丽雯,莫远新,等.低密度脂蛋白与转铁蛋白比值在肺癌患者中的预后价值[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):275-280.

【论著与临床报道】

低密度脂蛋白与转铁蛋白比值在肺癌患者中的预后价值

张全,刘丽雯,莫远新,陆榆金,邱模勤,丘宏图,苏翠云,赵文华
(广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科,广西南宁 530021)

摘要:目的 研究低密度脂蛋白与转铁蛋白比值(LTR)在接受免疫治疗的晚期非小细胞肺癌患者中的预后价值。方法 利用回顾性分析的方法纳入广西医科大学附属肿瘤医院2019年3月10日至2022年12月31日期间入院的168例驱动基因阴性的非小细胞肺癌患者的住院信息,用受试者工作特征曲线(ROC)找到最佳截断值对LTR进行分组,并进行两组间单因素和多因素COX分析,评估影响预后的因素。使用卡普兰梅尔(Kaplan-Meier)和分层分析评估两组预后差异。结果 高LTR组(≥ 1.43 mmol/L)显示出较高的死亡风险(单因素 $HR = 1.88, 95\% CI : 1.04 \sim 3.40, P = 0.036$;多因素 $HR = 3.60, 95\% CI : 1.02 \sim 12.67, P = 0.046$)。Kaplan-Meier分析表明高LTR组生存期较短($P = 0.033$)。分层分析显示LTR在65岁以下患者和无肝转移的患者中有显著预测价值。结论 LTR可作为接受一线免疫联合化疗治疗晚期非小细胞患者的潜在预后生物标志物,特别是在年轻患者和无肝转移的患者中。

关键词:转铁蛋白;低密度脂蛋白;免疫治疗;癌,非小细胞肺

中图分类号:R730.26

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)02-0275-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.013

Prognostic value of the low-density lipoprotein to transferrin ratio in patients with lung cancer

ZHANG Quan, LIU Liwen, MO Yuanxin, LU Yujin, QIU Moqin,
QIU Hongtu, SU Cuiyun, ZHAO Wenhua

(Department of Respiratory Oncology, Affiliated Tumor Hospital of
Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of low-density lipoprotein to transferrin ratio (LTR) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing immunotherapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the hospitalization information of 168 patients with driver gene-negative NSCLC admitted to the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University from March 10, 2019, to December 31, 2022. The optimal cutoff value for LTR was determined using the receiver operating characteristic (ROC) curve, and patients were grouped accordingly. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to assess factors influencing prognosis. The Kaplan-Meier method and stratified analysis were used to evaluate prognostic differences between the two groups. **Results** The high LTR group (≥ 1.43 mmol/L) exhibited a higher risk of mortality (univariate $HR = 1.88, 95\% CI : 1.04$ to $3.40, P = 0.036$; multivariate $HR = 3.60, 95\% CI : 1.02$ to $12.67, P = 0.046$). Kaplan-Meier analysis indicated shorter survival in the high LTR group ($P = 0.033$). Stratified analysis revealed significant prognostic value of LTR in patients

基金项目:广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2023092)

第一作者:张全,硕士,住院医师,研究方向:呼吸系统肿瘤,E-mail:quanzhang549@gmail.com

通讯作者:赵文华,博士,主任医师,研究方向:呼吸系统肿瘤,E-mail:3194753378@qq.com

under 65 years old and those without liver metastasis. **Conclusion** LTR can serve as a potential prognostic biomarker for patients with advanced NSCLC receiving first-line immunotherapy combined with chemotherapy, particularly in younger patients and those without liver metastasis.

Key words: transferrin; low-density lipoprotein; immunotherapy; carcinoma, non-small cell lung

肺癌在全球癌症中的发病率和死亡率均居首位,肺癌中约 3/4 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。目前免疫检查点(Programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)/(Programmed Cell Death 1, PD-1)抑制剂联合化疗是晚期驱动基因阴性 NSCLC 患者的标准一线治疗^[1],然而它的总体治疗的反应率仅为 20%~40%。目前有几种生物标志物可以预测肿瘤免疫治疗相关的疗效,例如 PD-L1 的表达、肿瘤突变负荷、微生物组成等^[2-3]。然而,这些生物标志物仍存在局限性,例如 PD-L1 表达在空间和时间上存在差异,同一患者的检测结果可能在不同时间和不同检测部位得到不同的结果^[4];肿瘤突变负荷仅在高负荷患者组有一定的预测作用^[5]。免疫治疗的效果依赖于 T 细胞,以前的研究通常将低密度脂蛋白(LDL)与心血管疾病联系起来。但最近的研究表明,LDL 在 CD8⁺T 细胞抗肿瘤免疫中是必需的^[6]。另一方面,铁可以影响葡萄糖和脂肪代谢,转铁蛋白和转铁蛋白受体信号通路对肿瘤的形成和癌变至关重要,其载体也广泛用于肿瘤治疗^[7-8]。综上,LDL 和转铁蛋白在肿瘤发展中扮演着各自独特且互补的角色,两者的相关性尚不明确,本研究通过将低密度脂蛋白与转铁蛋白比值(LTR)作为研究指标,旨在消除单一因素潜在的量级差异和测量偏差,从而使得研究结果更具可比性和科学性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究的方法,资料来自于 2019 年 3 月 10 日至 2022 年 12 月 31 日期间在广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科住院的患者。患者资料纳入标准:①年满 18~80 岁;②肿瘤体力状态评分(ECOG)0~2 分;③组织学或者病理学确诊的非驱动基因阳性(EGFR 基因突变、ALK 融合、ROS1 融合、BRAF V600/NTRK 融合、MET14 外显子跳跃突变、RET 融合、KRAS G12C、HER-2 突变)的 NSCLC 患者;④国际肺癌联盟(IASLC)肺癌第八版分期 IV A 或 IV B 期;⑤一线接受过至少两周期的 PD-1 抑制剂联合化疗方案。排除标准包括:①治疗前未检测 LDL 或转铁蛋白;②缺少随访数据。共有 168 例患者被纳入进一步分析,研究中每 3 个月进行 1 次随访,最后随访时间为 2023 年 8 月 15 日。筛选流程见图 1。

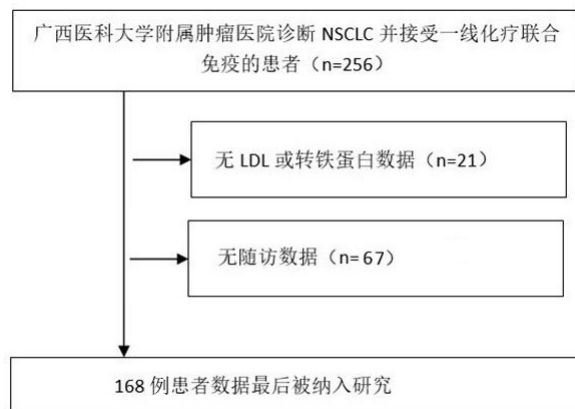


图 1 筛选患者流程图

1.2 数据收集及分析 本研究收集的患者资料包括性别、年龄、肿瘤转移(转移部位被分开考虑,以单独评估各个部位转移对预后的影响)、ECOG 评分、病理类型、吸烟史(当前吸烟或曾经有过吸烟行为记为有吸烟史,否则为无吸烟史)、转移部位、病理分期、LDL、转铁蛋白,将 LTR 数值变量用 PowerStats (<https://www.empowerstats.com>, X and Y Solutions, Inc, Boston, MA)的受试者工作特征曲线(ROC)方法,选取最佳截断值 1.43 mmol/L 作为分界点,转换为二分类变量,即高 LTR 组(LTR \geq 1.43 mmol/L)和低 LTR 组(LTR<1.43 mmol/L)。研究设计已得到广西医科大学附属肿瘤医院伦理审查委员会的批准,审查委员会批准号为 LW2024108。

1.3 分析方法 分类变量以频率和百分比显示,连续变量以($\bar{x} \pm s$)显示。连续和分类变量的测量使用了学生 *t* 检验和皮尔逊 χ^2 检验。为了确认治疗前 LTR 对总生存期(OS)的独立预测影响,使用了单因素和多因素 COX 风险回归模型分析。通过 Kaplan-Meier 生存分析来确定治疗开始时的 LTR 水平是否可以作为预测 NSCLC 患者联合免疫治疗和化疗疗效的预后生物标志物。为了进一步评估 LTR 在不同患者特征中的预测效力,还进行了分层分析。本研究统计分析使用了 R(<https://www.R-project.org>)和 PowerStats 软件。双侧 $P < 0.05$ 被视为具有统计学意义。

2 结果

2.1 人群特征 共有 168 例患者资料被纳入分析(见表 1),其中低 LTR 组(LTR<1.43 mmol/L)73 例,高 LTR 组(LTR \geq 1.43 mmol/L)95 例。由于临床样本条件、检测时间等问题,部分患者未能获得 PD-L1 相

关检测数据,共获得 PD-L1 检测数据共 75 例。两组的分布仅在肝转移方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而在年龄、性别、吸烟史、ECOG 评分、病理类型、PD-L1 表达、TNM 分期或脑转移方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 人群基线特征

因素	LTR<1.43 mmol/L (n=73)	LTR≥1.43 mmol/L (n=95)	P
年龄/岁			0.271
<65	52(71.23)	60(63.16)	
≥65	21(28.77)	35(36.84)	
性别			0.506
男	52(71.23)	72(75.79)	
女	21(28.77)	23(24.21)	
吸烟史			0.749
无	32(43.84)	44(46.32)	
有	41(56.16)	51(53.68)	
ECOG 评分			0.529
0	20(27.40)	22(23.16)	
1~2	53(72.60)	73(76.84)	
病理类型			0.771
腺癌	45(61.64)	54(56.84)	
鳞癌	23(31.51)	35(36.84)	
其他	5(6.85)	6(6.32)	
PD-L1			0.479
<1	9(36.00)	14(28.00)	
≥1	16(64.00)	36(72.00)	
TNM 分期			0.344
ⅣA	43(58.90)	49(51.58)	
ⅣB	30(41.10)	46(48.42)	
脑转移			0.052
无	68(93.15)	79(83.16)	
有	5(6.85)	16(16.84)	
肝转移			0.015
无	67(91.78)	74(77.89)	
有	6(8.22)	21(22.11)	
骨转移			0.417
无	49(67.12)	58(61.05)	
有	24(32.88)	37(38.95)	

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.2 单因素 COX 回归分析 与非吸烟者相比,有吸烟史的患者死亡风险增加了 81%($P = 0.045$),而高 LTR 组患者的死亡风险是低 LTR 组的 1.88 倍($P = 0.036$)。年龄、性别、ECOG 评分、PD-L1 表达、TNM 分期和转移部位在死亡风险上差异无统计学意义,见表 2。

2.3 多因素 COX 回归分析 调整了年龄、性别、吸烟史、ECOG 评分、PD-L1 表达、TNM 分期和转移等变量,得到了与单因素分析一致的结果($P = 0.046$),见表 3。

2.4 Kaplan-Meier 生存分析 高 LTR 组患者的 OS 为 12.4 个月,而低 LTR 组患者的 OS 为 15 个月。两组之间的生存差异有统计学意义($P = 0.033$),见图 2。

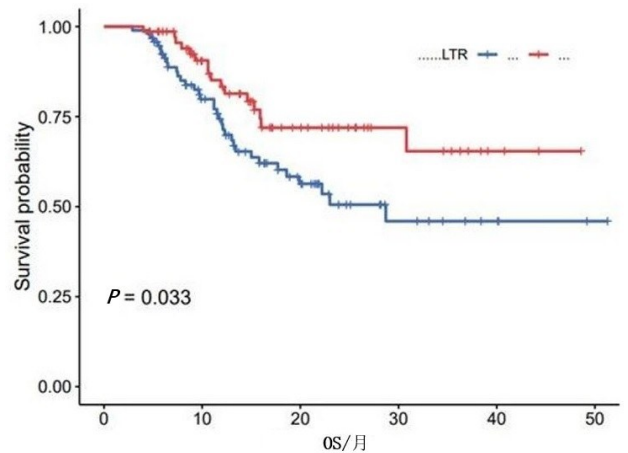
表 2 单因素 COX 回归分析

因素	n (%)	HR	95% CI	P
年龄/岁				
<65	112(66.67)	1.00		
≥65	56(33.33)	1.37	0.78~2.41	0.269
性别				
男	124(73.81)	1.00		
女	44(26.19)	0.68	0.35~1.32	0.251
吸烟史				
无	76(45.24)	1.00		
有	92(54.76)	1.81	1.01~3.25	0.045
ECOG 评分				
0	42(25.00)	1.00		
1~2	126(75.00)	1.90	0.94~3.82	0.072
病理类型				
腺癌	99(58.93)	1.00		
鳞癌	58(34.52)	0.88	0.50~1.56	0.662
其他	11(6.55)	0.00	0.00~Inf	0.995
PD-L1				
<1	23(30.67)	1.00		
≥1	52(69.33)	1.30	0.47~3.58	0.614
TNM 分期				
ⅣA	92(54.76)	1.00		
ⅣB	76(45.24)	1.50	0.86~2.60	0.151
脑转移				
无	147(87.50)	1.00		
有	21(12.50)	1.58	0.79~3.16	0.192
肝转移				
无	141(83.93)	1.00		
有	27(16.07)	1.07	0.52~2.20	0.853
骨转移				
无	107(63.69)	1.00		
有	61(36.31)	0.98	0.55~1.75	0.941
LTR				
<1.43 mmol/L	73(43.45)	1.00		
≥1.43 mmol/L	95(56.55)	1.88	1.04~3.40	0.036

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

表 3 多因素 COX 分析

因素	HR	95% CI	P
LTR<1.43 mmol/L	1.00		
LTR≥1.43 mmol/L	3.60	1.02~12.67	0.046



图中红色线条代表低 LTR 组,蓝色线条代表高 LTR 组;纵坐标代表生存率,横坐标代表生存时间。

图 2 不同 LTR 分组下患者 OS 的生存曲线

2.5 分层分析 在没有肝转移的晚期 NSCLC 患者中, LTR 对免疫联合化疗的预测效力更高 ($P = 0.012$), 在年龄 < 65 岁患者中也发现了同样的规律 ($P = 0.009$), 见表 4。

表 4 分层分析

因素	<i>n</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
年龄/岁				
<65	112(66.67)	3.42	1.37~8.54	0.009
≥65	56(33.33)	0.85	0.28~2.61	0.773
性别				
男	124(73.81)	2.12	0.95~4.72	0.066
女	44(26.19)	1.86	0.46~7.58	0.387
吸烟史				
无	76(45.24)	2.03	0.63~6.47	0.234
有	92(54.76)	2.24	0.93~5.42	0.074
ECOG 评分				
0	42(25.00)	5.14	0.94~28.14	0.059
1~2	126(75.00)	1.64	0.75~3.54	0.213
PD-L1				
<1	23(30.67)	3.20	0.30~34.59	0.338
≥1	52(69.33)	3.96	0.78~20.20	0.098
TNM 分期				
ⅣA	92(54.76)	2.32	0.88~6.12	0.088
ⅣB	76(45.24)	1.77	0.65~4.82	0.265
脑转移				
无	147(87.50)	2.00	0.95~4.24	0.069
有	21(12.50)	1.50	0.20~11.54	0.697
肝转移				
无	141(83.93)	2.68	1.25~5.75	0.012
有	27(16.07)	0.40	0.06~2.57	0.334
骨转移				
无	107(63.69)	2.27	0.97~5.33	0.060
有	61(36.31)	1.82	0.55~6.07	0.327

注:表内计数资料数据用 [n (%)] 表示。

3 讨论

本研究共有 168 例接受化疗联合免疫治疗的 NSCLC 患者资料被纳入分析, 单因素和多因素 COX 回归分析结果均表示治疗前高 LTR 组的生存期较短。同时, 在分层分析中结果显示, LTR 水平在年龄较小和无肝脏转移的患者组中, 更具有提示意义。

目前少有将铁代谢指标和脂肪代谢指标联合预测 NSCLC 预后的研究。然而, 既往研究表明铁和脂质代谢所代表的代谢重编程在肿瘤的发生发展中扮演着至关重要的角色^[9]。科学界普遍认同肥胖与某些癌症的发展有关^[10], 肥胖本身已被证实是肿瘤远处转移和耐药的一个重要风险因素^[11]。LDL 可以向癌细胞提供胆固醇, 满足肿瘤细胞生长的高胆固醇需求^[12]。特别是在肺癌中, 有研究发现高 LDL 水平与预后不良相关, 这其中就包括接受免疫治疗和靶向治疗的患者^[13]。脂肪代谢促进肿瘤生长的能力与它能够抑制

免疫微环境有关。更多的 LDL 吸收增加了其与 CD36 (一种清道夫受体) 的结合^[14], 通过 CD36 CAF 中的脂质过氧化/p38/CEBPs 轴招募 CD33 来源的髓系抑制细胞, 增强免疫抑制的肿瘤微环境。有研究表明, LDL 通过调节细胞表面 T 细胞受体和 MHC-I 的水平 PCSK9 (一种前蛋白酶) 调控癌症中的免疫检查点^[6]。目前, 各种药物正在与 PCSK9 抑制剂和免疫检查点抑制剂联合研究中^[15]。肿瘤的代谢重编程从不孤立发生。如前所述, PCSK9 促进 LDL 受体的降解并提高 LDL 水平, 且被 SREBP 负向调控^[16-17]。SREBF 是脂肪调节的促进因子, 在包括胶质母细胞瘤、前列腺癌和乳腺癌在内的各种肿瘤背景中异常表达^[18]。研究表明, 在黑色素瘤中, SREBF2 结合的启动子的一个亚组调控参与铁稳态的基因^[19], 诱导转铁蛋白的转录。转铁蛋白在肝脏中合成, 其主要作用是运输铁, 肿瘤细胞通常需要大量铁以支持其快速增长和增殖。转铁蛋白通过运输铁间接影响肿瘤细胞的铁获取和生长, 失调的铁代谢影响免疫细胞。鸟苷三磷酸环化酶 1 促进了激活 T 细胞中的线粒体铁转运蛋白和线粒体铁蛋白的表达。同样, 铁的减少会减少 B 细胞的增殖^[20], 而铁的增加则促进浆细胞分化和 IgG 的产生^[21]。因此, 多项研究聚焦于靶向铁死亡以增强癌症治疗免疫疗法的有效性, 铁的减少预示着肿瘤的不良预后^[22-23]。综上, 高 LDL 水平以及低转铁蛋白水平均能通过影响肿瘤微环境中的免疫活性, 对肿瘤的免疫调节产生抑制作用。本研究选择将 LTR 作为生物标志物来评估其对肺癌免疫治疗的潜在影响, 这种比值的使用可以更综合地反映出患者体内两种重要代谢过程的交互作用, 进而提供更全面的预后信息。通过分析 LTR, 能够探索并验证这两种标志物在调节免疫反应及肿瘤生长中的协同作用, 为开发新的治疗策略提供理论基础。

不同年龄肿瘤患者的免疫功能不同, 有研究显示外周 T 细胞比例随年龄增长逐渐下降^[24], 年龄较小的患者更容易调动体内的免疫来抵抗肿瘤。在本研究的分层分析中, LTR 在年龄 ≥ 65 周岁的患者中预测效能更好, 这也和上文提到的 LTR 对免疫调节功能有关。肝脏会调节外周血液中 LDL 和转铁蛋白水平^[25], 同时肝脏转移肿瘤会改变局部微环境, 导致免疫抑制因子的增加, 使抗肿瘤药物可依赖的肿瘤免疫反应减弱^[26], 在本研究中就体现在 LTR 在有肝转移晚期 NSCLC 患者中的预测效能不佳。

以往的研究主要集中在脂肪代谢或铁代谢对于肿瘤发生发展的影响, 但是很少有将二者看作整体来研究。本研究通过观察 LTR 对免疫联合化疗治疗肿瘤患者 OS 的影响, 选择了合适的统计分析方法, 通过分层分析来找出 LTR 在不同人群特征上的预测效果。

LTR 作为一种潜在的预后生物标志物,其临床应用前景值得进一步探讨。首先,LTR 的测定相对简单且成本较低,只需要常规的血生化检查即可获得,这使得其在临床上的推广具有可行性。相比于其他需要复杂基因检测的免疫标志物,如 PD-L1 表达或肿瘤突变负荷(TMB),LTR 的易获得性使得其特别适合在资源有限的环境中使用。此外,LTR 的使用可以帮助临床医生更好地为患者制定个体化的治疗策略。对于高 LTR 的患者,可能需要更加积极的干预措施,例如更频繁的随访或联合使用其他治疗药物来控制肿瘤进展。结合其他生物标志物使用,LTR 还可以作为一个辅助指标,帮助筛选可能受益于免疫治疗的患者。然而,在将 LTR 应用于临床之前,还需要进一步的前瞻性研究来验证其在不同人群中的预测效能和临床应用价值。例如,本研究中所纳入的患者全部来自于单一医院,这可能会导致一定的选择性偏倚。未来的研究应包括来自不同地区和种族背景的患者,以增强结论的普适性。尽管本研究得出了 LTR 作为 NSCLC 患者预后生物标志物的初步结论,但依然存在一些局限性。首先,本研究的样本量相对有限,仅纳入了 168 例患者,这可能会影响统计分析的稳定性。未来的研究可以通过多中心、大样本的设计来进一步验证 LTR 的预测价值。此外,LTR 在肿瘤治疗中的机制尚不完全明确,虽然本研究提出了一些可能的生物学机制,但这些机制仍需要通过体内和体外实验进行验证。未来的研究还可以探索如何有效干预 LDL 和转铁蛋白的代谢来改善患者的预后。例如,PCSK9 抑制剂已被证实能够通过降低 LDL 水平来改善心血管健康,是否能够在癌症患者中起到类似的抗肿瘤作用,值得进一步研究。此外,调节铁代谢的药物,如铁螯合剂,是否能够改善高 LTR 患者的免疫反应,也是一个值得探索的方向。

综上所述,LTR 作为一个新型的预后生物标志物,具有重要的临床应用潜力。它不仅能够反映肿瘤代谢的综合状态,还能够一定程度上预测免疫治疗的疗效,为个体化治疗提供参考依据。希望未来通过更多的基础和临床研究,能够进一步验证和扩展这一发现,使 LTR 真正应用于临床实践中,造福更多的晚期 NSCLC 患者。

参考文献:

[1] NOVELLO S, KOWALSKI D M, LUFT A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1999-2006.

- [2] LANTUEJOL S, SOUND-TSAO M, COOPER W A, et al. PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 499-519.
- [3] TRAVIS W D, DACIC S, WISTUBA I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 709-740.
- [4] HIRSCH F R, MCELHINNY A, STANFORTH D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222.
- [5] RIZVI N A, CHO B C, REINMUTH N, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 661-674.
- [6] YUAN J J, CAI T, ZHENG X J, et al. Potentiating CD8+ T cell antitumor activity by inhibiting PCSK9 to promote LDLR-mediated TCR recycling and signaling[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(4): 240-260.
- [7] KIM H, VILLAREAL L B, LIU Z L, et al. Transferrin receptor-mediated iron uptake promotes colon tumorigenesis[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2023, 10(10): e2207693.
- [8] CANDELARIA P V, LEOH L S, PENICHERET M L, et al. Antibodies targeting the transferrin receptor 1 (TfR1) as direct anti-cancer agents[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 607692.
- [9] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [10] PETRELLI F, CORTELLINI A, INDINI A, et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(3): e213520.
- [11] LI S, WU T, LU Y X, et al. Obesity promotes gastric cancer metastasis via diacylglycerol acyltransferase 2-dependent lipid droplets accumulation and redox homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101596.
- [12] MAYENGBAM S S, SINGH A, PILLAI A D, et al. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(6): 101043.
- [13] KARAYAMA M, INUI N, INOUE Y, et al. Increased serum cholesterol and long-chain fatty acid levels are associated with the efficacy of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1): 203-217.
- [14] ZHU G Q, TANG Z, HUANG R, et al. CD36⁺ cancer-associated fibroblasts provide immunosuppressive microenvironment for hepatocellular carcinoma via secretion of macrophage migration inhibitory factor[J]. *Cell*

- Discov,2023,9(1):25.
- [15] WOLCHOK J D, KLUGER H, CALLAHAN M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2):122-133.
- [16] KATSUKI S, JHA P K, LUPIERI A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) promotes macrophage activation via LDL receptor-independent mechanisms[J]. *Circ Res*, 2022, 131(11):873-889.
- [17] HORTON J D, SHAH N A, WARRINGTON J A, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(21):12027-12032.
- [18] CHEN M, ZHANG J W, SAMPIERI K, et al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2):206-218.
- [19] HONG X, ROH W, SULLIVAN R J, et al. The lipogenic regulator SREBF2 induces transferrin in circulating melanoma cells and suppresses ferroptosis [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):678-695.
- [20] CRONIN S J F, SEEHUS C, WEIDINGER A, et al. The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer [J]. *Nature*, 2018, 563(7732):564-568.
- [21] HILL D L, CARR E J, RUTISHAUSER T, et al. Immune system development varies according to age, location, and anemia in African children[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(529):eaaw9522.
- [22] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 569(7755):270-274.
- [23] CHIANG H C, LIN M Y, LIN F C, et al. Transferrin and prealbumin identify esophageal cancer patients with malnutrition and poor prognosis in patients with normal albuminemia; a cohort study[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(10):3546-3555.
- [24] XU Z H, HAN D L, ZHANG Y, et al. The effects of aging, sex, and tumor burden on the peripheral blood immune cell profile and absolute counts [J]. *J Cancer*, 2024, 15(12):3930-3938.
- [25] KNOPP R H. Introduction: low-saturated fat, high-carbohydrate diets: effects on triglyceride and LDL synthesis, the LDL receptor, and cardiovascular disease risk [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000, 225(3):175-177.
- [26] LI J J, WANG J H, TIAN T, et al. The liver microenvironment orchestrates FGL1-mediated immune escape and progression of metastatic colorectal cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6690.

收稿日期:2025-01-09;修回日期:2025-02-20

(本文编辑 钟琳)

(上接第 269 页)

- [19] 门娅玲,何伶俐,赵春蓉,等. 人类免疫缺陷病毒相关免疫性血小板减少症患者糖皮质激素治疗后复发的影响因素[J]. *中国性科学*, 2023, 32(1):133-137.
- [20] 黄强,王宇,江渊,等. (1-3)- β -D 葡聚糖联合降钙素原、CD4⁺ T 淋巴细胞多指标在艾滋病患者马尔尼菲篮状菌感染早期诊断临床研究[J]. *中国真菌学杂志*, 2024, 19(1):21-24, 29.
- [21] 郭娜,宋爱心,张秋月,等. HIV-1 感染早期 B 淋巴细胞免疫应答研究进展[J]. *中国病毒病杂志*, 2018, 8(2):109-113.
- [22] 沈林霞. 马尔尼菲篮状菌通过精氨酸代谢影响巨噬细胞极化和杀伤的机制[D]. 南宁:广西医科大学, 2019.
- [23] 郭悦,张燕琳,朱丹,等. 病毒学抑制的 HIV-1 感染者免疫衰老相关 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的分析[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(12):2262-2270.
- [24] PATEL P P, WELLER J H, WESTERMANN C R, et al. Appendectomy and cholecystectomy outcomes for pediatric cancer patients with leukopenia: a NSQIP-pediatric study[J]. *J Surg Res*, 2021, 267:556-562.
- [25] WANG G, WEI W D, JIANG Z S, et al. *Talaromyces marneffi* activates the AIM2-caspase-1/-4-GSDMD axis to induce pyroptosis in hepatocytes[J]. *Virulence*, 2022, 13(1):963-979.
- [26] 张怡洁,黄金龙,杨薇. 艾博韦泰治疗获得性免疫缺陷综合征的效果及药物不良反应[J]. *中国药物与临床*, 2024, 24(2):125-129.
- [27] 樊慧峰,曾森强,黄莉,等. 人类免疫缺陷病毒阴性儿童马尔尼菲篮状菌感染 11 例外周血免疫学特征及基因变异分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(1):44-48.
- [28] 戴国瑞,种雪静,肖江,等. 成人 HIV/AIDS 病人 HAART 前血小板减少的发生率及相关因素分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(11):860-863.
- [29] 何清辉,黄劲华,罗育勤,等. 高效抗逆转录病毒治疗 AIDS 伴有严重血小板低下的疗效观察[J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(3):334-336.

收稿日期:2024-10-06;修回日期:2024-12-23

(本文编辑 覃黎黎)