doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.009

·临床研究·

循环亚油酸水平与动脉粥样硬化风险的因果关联：一项两样本孟德尔随机化研究 *

左 波[1,2] 钟国廷[3] 任 杰[3] 步昊阳[4] 朱 莎[3,5△]

（1 首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心 心内科 北京 100050；
2 北京大学第三医院心内科 分子心血管学教育部重点实验室 北京 100191；3 北京大学国际医院神经内科 北京 102206；
4 邯郸市第一医院东区神经内科 河北 邯郸 056001；5 北京大学人民医院神经内科 北京 100044）

摘要 目的：本文拟探讨遗传预测的循环亚油酸水平与不同部位动脉粥样硬化的因果关联。**方法：**采用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究方法，选择与亚油酸相关联的单核苷酸多态性位点（single nucleotide polymorphism, SNPs）作为工具变量（Instrument Variables, IVs），评估遗传预测的循环亚油酸水平与不同部位动脉粥样硬化的因果关联。**结果：**逆方差加权法（Inverse Variance Weighted, IVW）分析结果显示，遗传预测的循环亚油酸水平与冠状动脉粥样硬化风险存在显著正相关（OR=1.32, 95% CI: 1.09-1.61, *P*=0.005）；循环亚油酸水平与脑动脉粥样硬化风险之间无因果关联（OR=1.18, 95% CI: 0.63-2.23, *P*=0.602）。循环亚油酸水平与外周动脉粥样硬化风险存在显著负相关（OR= 0.55, 95% CI: 0.39-0.77, *P*=0.001）。循环亚油酸水平与其他动脉粥样硬化（不包括脑、冠状动脉和外周动脉）之间无显著的因果关联（OR=0.99, 95% CI: 0.81-1.21, *P*=0.916）。**结论：**遗传预测的循环亚油酸水平与冠状动脉粥样硬化及外周动脉硬化存在因果关联，亚油酸在动脉粥样硬化防治中的作用值得重视及进一步研究。

关键词：亚油酸；动脉粥样硬化；孟德尔随机化研究；因果关联
中图分类号：R543.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)11-2046-07

Causal Association between Circulating Linoleic Acid Levels and Risk of Atherosclerosis: A Two Sample Mendel Randomization Study*

ZUO Bo[1,2], ZHONG Guo-ting[3], REN Jie[3], BU Hao-yang[4], ZHU Sha[3,5△]

(1 Cardiovascular Centre, Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; 2 Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Beijing, 100191, China; 3 Department of Neurology, Peking University International Hospital, Beijing, 102206, China; 4 Department of Neurology, The First Hospital of Handan City, Handan, Hebei, 056001, China; 5 Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

ABSTRACT Objective: To explore the causal relationship between circulating linoleic acid levels predicted by genetics and atherosclerosis in different sites of the body. **Methods:** Two sample Mendelian randomization (MR) study was used to select single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with linoleic acid as instrument variables (IVs) to evaluate the causal relationship between circulating linoleic acid level predicted by inheritance and atherosclerosis in different sites. **Results:** The results of inverse variance weighted (IVW) analysis showed that circulating linoleic acid levels predicted by genetics was significantly positively correlated with the risk of coronary atherosclerosis (OR=1.32, 95% CI: 1.09-1.61, *P*=0.005). There was no causal relationship between circulating linoleic acid level and the risk of cerebral atherosclerosis (OR=1.18, 95% CI: 0.63-2.23, *P*=0.602). The level of circulating linoleic acid was negatively correlated with the risk of peripheral atherosclerosis (OR=0.55, 95% CI: 0.39-0.77, *P*=0.001). There was no significant causal relationship between circulating linoleic acid level and other atherosclerosis (excluding cerebral, coronary and peripheral arteries) (OR=0.99, 95% CI: 0.81-1.21, *P*=0.916). **Conclusion:** The circulating linoleic acid level predicted by genetics has a causal relationship with coronary atherosclerosis and peripheral atherosclerosis. The role of linoleic acid in the prevention and treatment of atherosclerosis deserves attention and further research.

Key words: Linoleic acid; Atherosclerosis; Mendelian randomization; Causal relationship
Chinese Library Classification(CLC): R543.5 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2023)11-2046-07

* 基金项目：国家自然科学基金项目（82000328）
作者简介：左波（1986-），男，博士研究生，主要研究方向：心血管疾病的临床与基础研究，E-mail: zuobo@bjmu.edu.cn
△ 通讯作者：朱莎（1985-），女，硕士研究生，主要研究方向：脑血管病、神经重症，电话：010-69006261，E-mail: zhusha@pkuih.edu.cn
（收稿日期：2022-11-28 接受日期：2022-12-23）

前言

动脉粥样硬化是一种复杂的炎症性疾病，其特征是动脉壁内进行性形成富含脂质的纤维斑块，血管壁的渐进性损伤最终导致动脉闭塞，导致狭窄或病变破裂，从而引发血栓形成，导致心肌梗死、中风、外周血管疾病等的发生，严重威胁人类健康[1,2]。因此，积极探索动脉粥样硬化的有效治疗靶点至关重要。

饮食中的脂肪摄入在动脉粥样硬化中的作用一直是人们关注的焦点。亚油酸作为一种 n-6 多不饱和脂肪酸（n-6 PUFA），是常见的多不饱和脂肪酸植物油（如葵花籽油、玉米油、大豆油和棉籽油）的主要成分[3,4]。研究表明，与多不饱和脂肪酸（PUFA）相比，摄入更多的反式脂肪和饱和脂肪可加速动脉粥样硬化，与冠心病风险增加有关[5-7]。既往研究证实 n-3 多不饱和脂肪酸具有比较肯定的心血管保护作用[8-10]。相比之下，关于 n-6 PUFA，尤其是亚油酸在动脉粥样硬化中的作用仍然存在争议[11-13]。

一些观察性研究发现，饮食中亚油酸摄入量或血清亚油酸与动脉粥样硬化风险呈正相关[14]。同时，也有一些观察性研究显示亚油酸摄入量或血清亚油酸水平与动脉粥样硬化风险呈负相关，还有一些关于亚油酸摄入量或血清亚油酸水平与动脉硬化风险的结果是中性的[15,16]。由于社会经济地位、生活方式和健康状况等多种因素的潜在混淆，观察性研究很难明确相应的因果关系。

由于传统观察性研究容易受到残余混杂效应及反向因果关系的影响而产生偏差，循环亚油酸与动脉粥样硬化的风险之间的因果关系尚不清楚。因此，有必要对亚油酸在动脉粥样硬化中的作用进行孟德尔（Mendelian randomization，MR）随机研究，明确因果关系。MR 设计的基本原理是，基因变异在受孕时即是固定的，并随机分配给个体。因此，MR 设计可以被概念化为自然实验，并克服传统观察性研究的局限性[17-19]（图 1）。基于此，本研究采用 MR 随机化研究来评估遗传预测的循环亚油酸水平和和不同部位动脉粥样硬化（脑动脉、冠状动脉、外周动脉及其他动脉硬化）之间的因果关系。

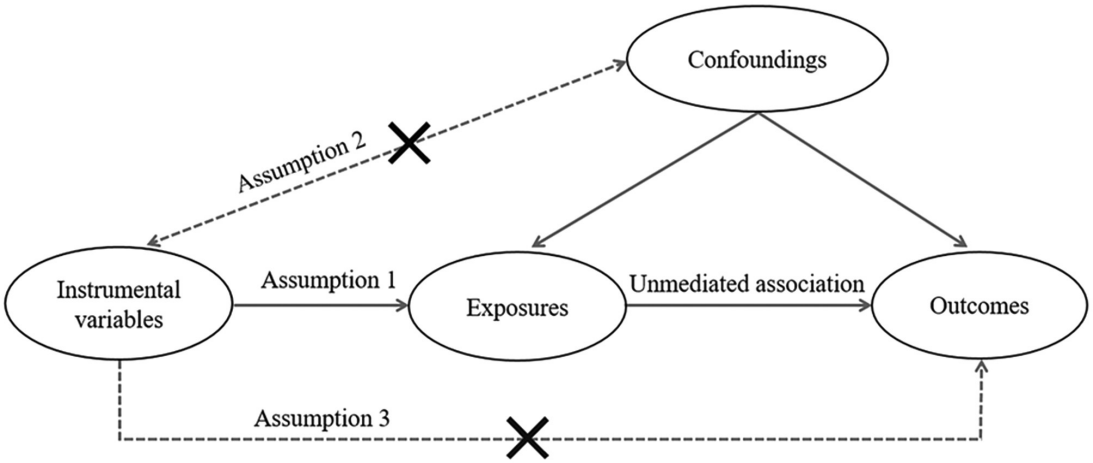

图 1 双样本 MR 研究的 MR 假设

Fig.1 MR hypothesis of double sample MR study

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究利用两样本 MR 随机化研究来评估亚油酸和动脉粥样硬化风险之间的因果联系。所有数据均来源于目前已公开发表的全基因组关联研究（Genome-wide association study，GWAS）及芬兰基因库（Finn Gen）。伦理知情及批准均在原始研究中完成，因此，无需额外的伦理批准或知情同意。研究设计概述流程图见图 2。检索 GWAS 汇总统计数据，提取与亚油酸统计学显著相关的 SNP 作为遗传工具变量，从已发表的大规模 GWAS 荟萃分析及 FinnGen consortium 中选取与脑动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化及其他动脉粥样硬化（不包括脑动脉、冠状动脉、外周动脉）相关的结局 GWAS 汇总统计数据，提取基因结果关联，进行孟德尔随机分析，并对结果进行相应的敏感性分析。

1.2 工具变量的选择

本研究的暴露因素选择 Borges CM 等人的研究中的全基因组显著的 SNPs（$P<5\times 10^{-7}$）作为的遗传工具变量，用于两样本孟德尔随机化研究。该研究包含以欧洲血统为主的 114999 名参与者（IEU Open GWAS project，https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/met-d-LA，GWAS ID: met-d-LA）。通过去除连锁不平衡后（$r^2\leqslant 0.001$）选择独立的 SNP，保留 P 值最小的 SNP。

1.3 结局 GWAS 数据集的选取

本研究选取的结局相关 GWAS 研究的参与者均为以欧洲血统为主的人群。结局汇总数据均来源于 FinnGen 数据库（数据冻结 7）。在 FinnGen 研究中，不同部位的动脉粥样硬化病例均使用其相应的国际疾病统计分类（International Statistical classification of Diseases，ICD）代码来定义，详见表 1。其中，冠状动脉粥样硬化有 36418 例病例和 260124 例对照；脑动脉粥样硬化包含 221 例病例和 308933 例对照；外周动脉粥样硬化包含 11197 例病例和 225597 例对照；其他动脉粥样硬化（不包括脑、冠状动脉和外周动脉）包含 11189 例病例和 288638 例对照（https://www.finngen.fi/en/）。

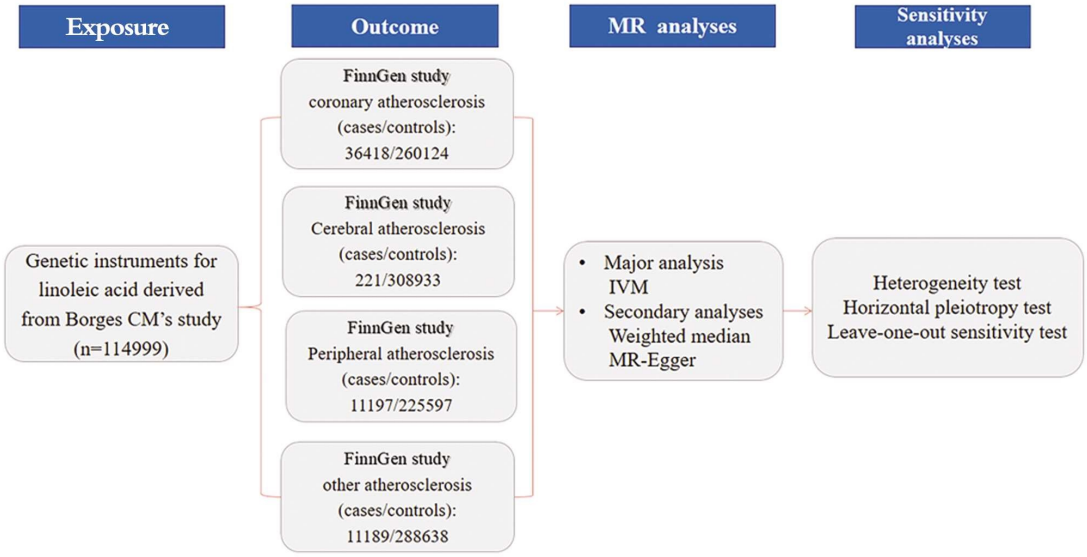

图 2 研究设计概述的流程图

Fig.2 The flowchart of study design overview

Note: IVM: Inverse Variance Weighted.

表 1 不同部位动脉粥样硬化 ICD 代码

Table 1 The ICD Code of atherosclerosis in different sites

	ICD-10
Coronary atherosclerosis	I24, I25, T82.2, Z95.1
Cerebral atherosclerosis	I67.2
Peripheral atherosclerosis	I70.2
Atherosclerosis in other sites (excluding cerebral, coronary, peripheral atherosclerosis)	I70

Note: International Classification of Diseases.

1.4 数据提取与 MR 分析

所有分析均使用 R 软件(4.1.2 版)中的 "TwoSample MR" 包进行。使用逆方差加权法(Inverse Variance Weighted,IVW)、加权中值法(Weighted Median,WM)、MR-Egger 回归分析 3 种方法进行 MR 分析。在主要分析中对 P 值进行了 Bonferroni 校正,校正后的阈值为 $P<0.0125$[$\alpha=0.0125$(0.05/4,检验为 4次)],$P<0.0125$ 是存在因果关系的统计证据,而 $0.01\geq P<0.05$ 表明存在提示性因果关联。最后,我们还进行了敏感性分析。使用 Cochran's Q 统计量检验异质性,MR-Egger 回归(截距项)来检验水平多效性。为了评估 MR 估计值是否可能由具有特别大的水平多效性效应的单个 SNP 驱动,我们进行了逐个剔除检验(leave-one-out)[20,21]。

2 结果

遗传预测的循环亚油酸水平与冠状动脉粥样硬化风险存在显著因果关联,循环亚油酸水平越高,冠状动脉粥样硬化风险越高(OR=1.32,95% CI: 1.09-1.61,P=0.005)。

进一步我们研究了遗传预测的循环亚油酸水平与脑动脉粥样硬化的关系。我们发现,亚油酸水平与脑动脉粥样硬化风险之间无因果关联(OR=1.18,95% CI: 0.63-2.23,P=0.602)。

本研究还观察到遗传预测的循环亚油酸水平与外周动脉粥样硬化风险存在显著负相关,循环亚油酸水平越高,外周动脉粥样硬化风险越低(OR=0.55,95% CI: 0.39-0.77,P=0.001)。最后,我们研究了遗传预测的循环亚油酸水平与其他动脉粥样硬化(不包括脑、冠状动脉和外周动脉)的关系,两者之前无显著的因果关联(OR=0.99,95% CI: 0.81-1.21,P=0.916)(图 3)。

散点图显示了遗传预测的循环亚油酸水平对不同部位粥样硬化风险的影响(图 4)。Cochran's Q 和 MR-Egger 回归分析的结果详见表 2。在逐个剔除检验中依次剔除单个 SNP 后得到的估计值未发生明显变化,这表明没有单个 SNP 对总体估计有过大的影响。

3 讨论

本研究探究了遗传预测的亚油酸水平与不同部位动脉粥样硬化风险的因果关联。遗传预测的亚油酸水平越高,冠状动脉粥样硬化的发病风险越高。而在外周动脉粥样硬化中,遗传预测的亚油酸水平与其发病风险存在显著负相关。我们还观察到遗传预测的循环亚油酸水平与脑动脉粥样硬化及其他动脉粥样硬化风险无统计学关联。以上结果表明,亚油酸在动脉粥样硬化中发挥重要作用,且在不同部位动脉粥样硬化中发挥不同作用。

与 n-3 多不饱和脂肪酸具有比较肯定的心血管保护作用相比,以亚油酸为代表的 n-6 PUFA 在冠脉动脉粥样硬化中的作用仍然存在争议。包括亚油酸在内的 n-6 PUFA 可发挥显著的促炎作用[22]。研究表明,亚油酸可直接刺激内皮细胞和平滑肌细胞中的促炎基因表达,并增强 L-6、IL-1β 和 TNF-α 等促炎细胞因子的作用,发挥显著的促炎作用[23,24]。此外低密度脂蛋白(LDL)中的亚油酸含量的增加可增强对 LDL 氧化的敏感性,进而干扰正常的血脂代谢而氧化的 LDL 可加重动脉粥样硬化斑块的进展,因此,亚油酸可能促进动脉粥样硬化疾病和血栓形成[25]。尽管有报道表明亚油酸可降低心血管疾病的发生率,但以亚油酸为代表的 n-6 PUFA 上述的促炎及代致谢紊乱作用仍然值得我们关注。

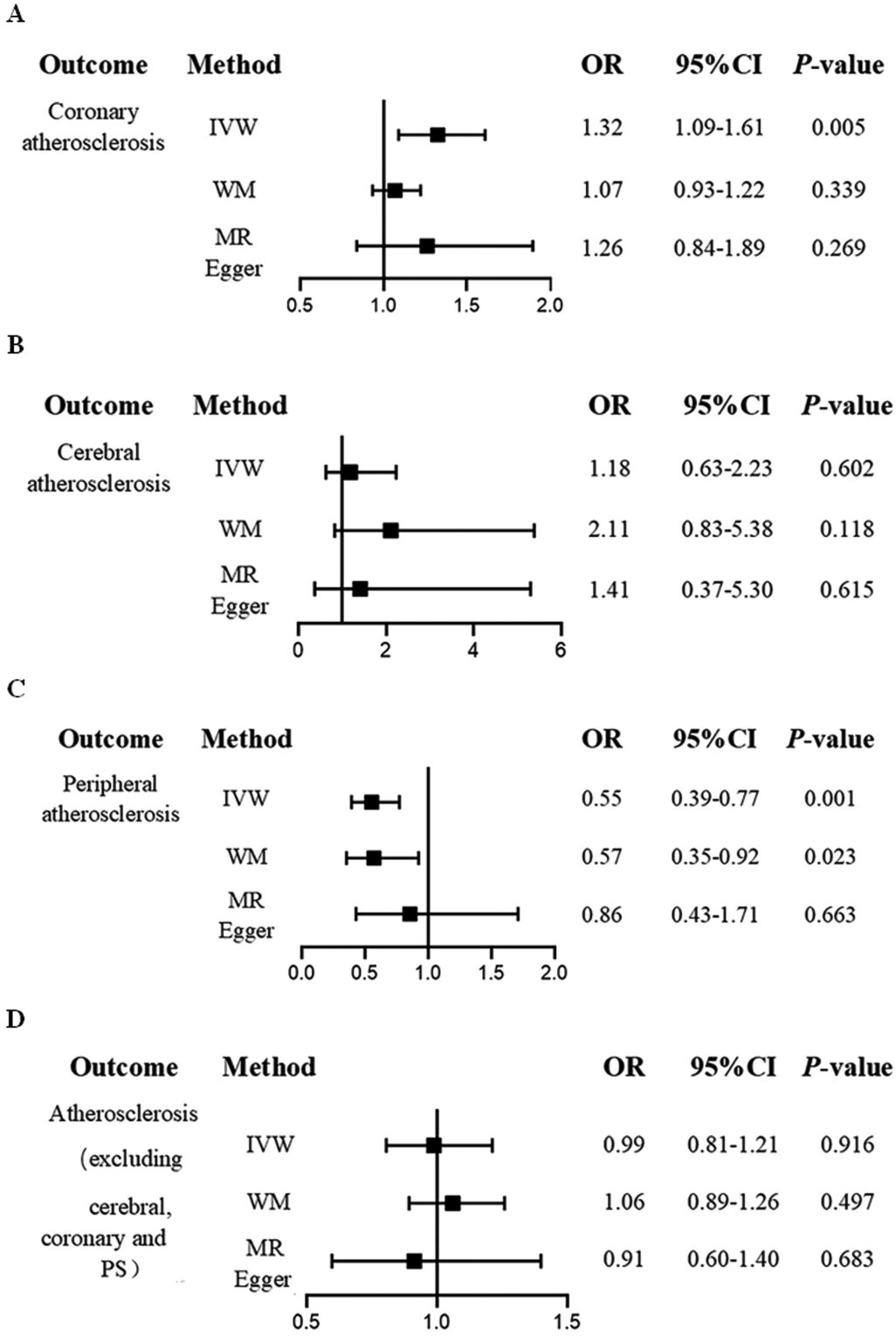

图 3 遗传决定的亚油酸水平对动脉粥样硬化风险的影响

Fig.3 The effect of genetically determined linoleic acid level on the risk of atherosclerosis

Note: A: Coronary atherosclerosis; B: Cerebral atherosclerosis; C: Peripheral atherosclerosis; D: Atherosclerosis, excluding cerebral, coronary, and PS. PS: peripheral atherosclerosis.

目前 n-6: n-3 PUFA 比例对于心血管疾病及炎症的影响引起研究者的重视[26,27]。研究表明，n-6: n-3 PUFA 比例高的饮食可能会增加炎症介质的产生并导致代谢综合征的病理，例如认知障碍、阿尔茨海默病和 2 型糖尿病[27-29]。随着 n-6 脂肪酸摄入量的增加导致循环中的 n-6 脂肪酸水平上升，血液中的 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 都是炎性细胞因子随之升高，而随着 n-3 脂肪酸摄入量的增加而降低。研究还发现，低 n-6/n-3 PUFA 比率可通过改善血脂代谢、抗炎和抗氧化应激作用以及改善内皮细胞对心血管危险因素产生有益的影响功能。高 n-6/n-3 PUFA 比率则具有显著的心血管不利影响[29-31]。

本研究对循环亚油酸水平与不同部位动脉粥样硬化结局的因果关系进行了探讨，为亚油酸在动脉粥样硬化中的作用提

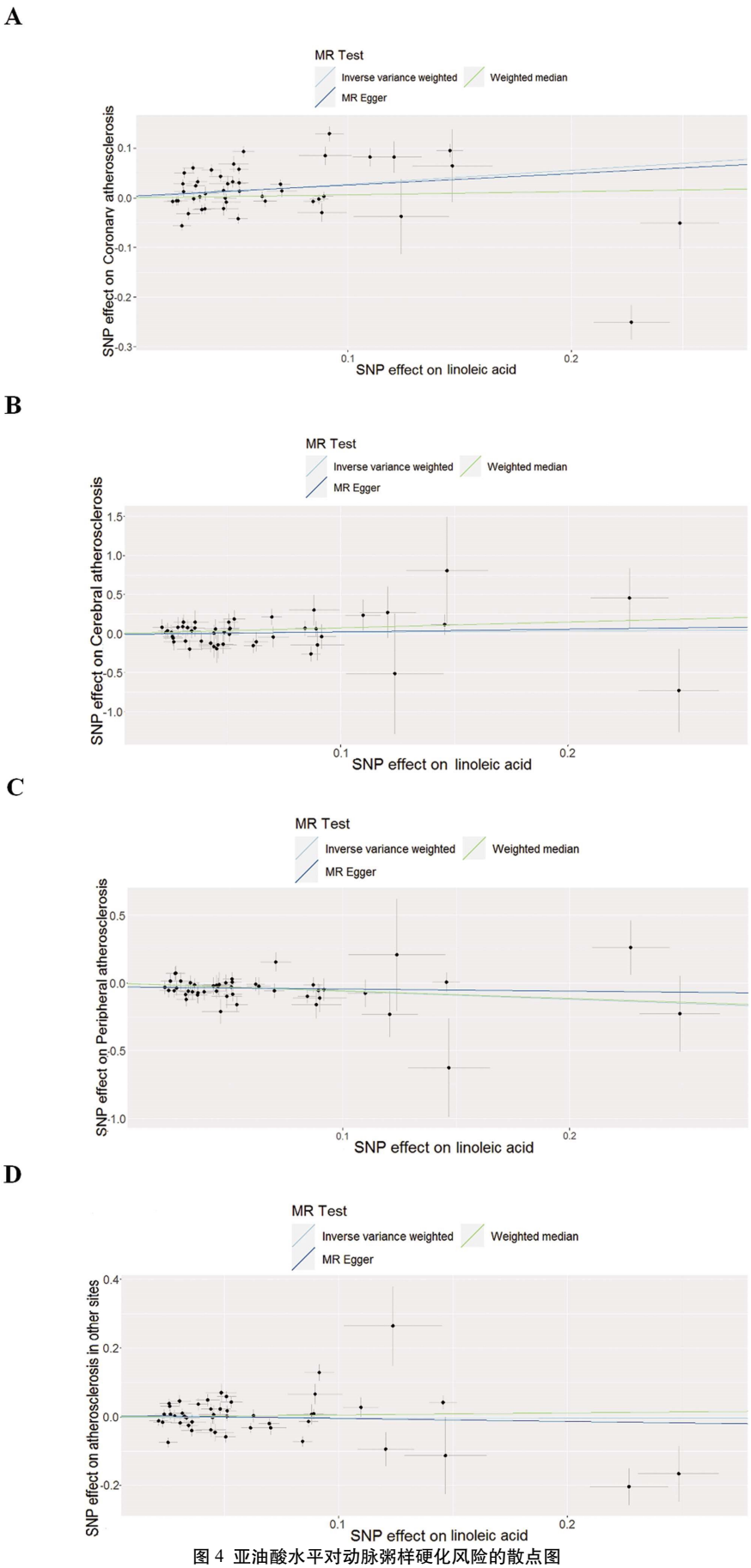

图 4 亚油酸水平对动脉粥样硬化风险的散点图

Fig.4 The scatter plot for the effect of linoleic acid level on the risk of atherosclerosis

Note: A: Coronary atherosclerosis, B: Cerebral atherosclerosis, C: Peripheral atherosclerosis, D: Atherosclerosis in other sites (excluding cerebral, coronary, and peripheral atherosclerosis).

表 2 亚油酸 SNPs 的异质性检验和水平多效性检验

Table 2 Heterogeneity test and horizontal pleiotropy test of linoleic acid associated SNPs

Outcome	Heterogeneity test				Horizontal pleiotropy test		
	IVW Cochran's Q	IVW *P* value	MR-Egger Cochran's Q	MR-Egger *P* value	Intercept	SE	Intercept *P* value
Coronary atherosclerosis	505.434	1.238e-78	504.628	5.304e-79	0.003	0.012	0.790
Cerebral atherosclerosis	49.333	0.341	49.238	0.307	-0.011	0.038	0.770
Peripheral atherosclerosis	50.469	0.301	48.303	0.341	-0.028	0.020	0.162
Atherosclerosis in other sites	229.923	2.711e-26	229.126	1.688e-26	0.005	0.012	0.682

Note: IVW: Inverse Variance Weighted, SE: sensitivity.

供了较为详尽的信息,这提示亚油酸可能是动脉粥样硬化的潜在的作用靶点,值得对其作用机制进行深入探讨。本文还进行了敏感性分析,结果趋势未发生改变,从而增加了本研究的可靠性。据我们所知,目前缺乏亚油酸与外周动脉粥样硬化的临床研究,本研究为这一方向提供了重要的提示,未来值得进一步探讨。

同时,本研究也存在一些局限。首先,本研究使用的工具变量的 SNPs 数量较少,结果存在一定的异质性,这可能影响检测的效应。其次,我们使用的可用数据是汇总的统计数据,缺乏个体结果层面更为详细的数据,因此,它可能会给我们的结果带来不可避免的偏差。最后,本研究数据均来自欧洲人群,缺乏对于其他种族人群的分析,使得本研究存在种族局限性。本文的结论是否可推广到其他人群,仍需进行后续相关研究进行验证。

总之,本研究采用两样本 MR 的方法,对遗传预测的亚油酸水平和不同部位动脉粥样硬化之间的因果关系进行探究,结果表明遗传预测的亚油酸水平与冠状动脉硬化风险呈正相关,而与外周动脉硬化风险呈负相关。亚油酸在动脉粥样硬化防治中的作用及机制值得关注,仍需进一步探讨。

4 致谢

本研究中使用的数据从 IEU Open GWAS 和 FinnGen 数据库下载获得。我们感谢所有 GWAS 参与者和研究人员对汇总统计数据的贡献。感谢所有研究人员分享相关数据。

参 考 文 献(References)

[1] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. Nature, 2021, 592(7885): 524-533

[2] Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches[J]. Med Clin (Barc), 2020, 155(6): 256-262

[3] Hamilton JS, Klett EL. Linoleic acid and the regulation of glucose homeostasis: A review of the evidence [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2021, 175: 102366

[4] Marangoni F, Agostoni C, Borghi C, et al. Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects [J]. Atherosclerosis, 2020, 292: 90-98

[5] Sakata Y, Shimokawa H. Saturated fatty acid intake and cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2013, 34 (16): 1178-1180

[6] Heileson JL. Dietary saturated fat and heart disease: a narrative review [J]. Nutr Rev, 2020, 78 (6): 474-485

[7] Ruiz-Nunez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease[J]. J Nutr Biochem, 2016, 36: 1-207

[8] Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits [J]. Annu Rev Food Sci Technol, 2018, 9: 345-381

[9] Fernandez ML, Blomquist SA, Hallmark B, et al. Omega-3 Supplementation and Heart Disease: A Population-Based Diet by Gene Analysis of Clinical Trial Outcomes [J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2154

[10] Innes JK, Cald er PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020 [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1362

[11] Wang DD. Dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Epidemiologic evidence [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 135: 5-9

[12] Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Nutr J, 2017, 16(1): 30

[13] Lands B. Historical perspectives on the impact of n-3 and n-6 nutrients on health[J]. Prog Lipid Res, 2014, 55: 17-29

[14] Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346: e8707

[15] Virtanen JK. Randomized trials of replacing saturated fatty acids with n-6 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease prevention: Not the gold standard? [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 133: 8-15

[16] Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Circulation, 2014, 130(18): 1568-1578

[17] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian Randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926

[18] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(5): 465-478

[19] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-98

[20] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations [J]. Wellcome Open Res, 2020, 4: 186

[21] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian Randomization to Improve the Design of Randomized Trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980

[22] Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 132: 41-48

[23] Woo Lee Y, Joo Park H, Hennig B, et al. Linoleic acid induces MCP-1 gene expression in human microvascular endothelial cells through an oxidative mechanism [J]. J Nutr Biochem, 2001, 12(11): 648-654

[24] Bousserouel S, Brouillet A, Bereziat G, et al. Different effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on the activation of rat smooth muscle cells by interleukin-1 beta [J]. J Lipid Res, 2003, 44 (3): 601-611

[25] Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, et al. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(1): 122-130

[26] Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(6): 937-946

[27] Wei Y, Meng Y, Li N, et al. The effects of low-ratio n-6/n-3 PUFA on biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis[J]. Food Funct, 2021, 12(1): 30-40

[28] Duan Y, Li F, Li L, et al. n-6: n-3 PUFA ratio is involved in regulating lipid metabolism and inflammation in pigs [J]. Br J Nutr, 2014, 111(3): 445-451

[29] Li N, Yue H, Jia M, et al. Effect of low-ratio n-6/n-3 PUFA on blood glucose: a meta-analysis[J]. Food Funct, 2019, 10(8): 4557-4565

[30] Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality[J]. Circulation, 2019, 139(21): 2422-2436

[31] Li N, Jia M, Deng Q, et al. Effect of low-ratio n-6/n-3 PUFA on blood lipid level: a meta-analysis [J]. Hormones (Athens), 2021, 20 (4): 697-706

（上接第 2097 页）

[13] 朱皖, 裴莉, 罗礼云, 等. 超声造影与增强 CT 鉴别诊断良恶性甲状腺结节[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(6): 871-874

[14] 高鸣, 王永莉, 刘蕊. 超声造影对甲状腺结节的诊断价值 [J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(8): 664-666

[15] 盂盈, 姚晓华, 王静, 等. ACR TI-RADS 联合超声造影诊断甲状腺结节良恶性的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(11): 980-983

[16] Babi¿ Leko M, Gunja¿a I, Plei¿ N, et al. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6521

[17] DU Y, Gao YH, Feng ZY, et al. Serum Thyroglobulin-A Sensitive Biomarker of Iodine Nutrition Status and Affected by Thyroid Abnormalities and Disease in Adult Populations [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(7): 508-516

[18] Citterio CE, Rivolta CM, Targovnik HM. Structure and genetic variants of thyroglobulin: Pathophysiological implications [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 528: 111227

[19] Jayasekara J, Jonker P, Lin JF, et al. Early postoperative stimulated serum thyroglobulin quantifies risk of recurrence in papillary thyroid cancer[J]. Surgery, 2020, 167(1): 40-45

[20] Beal EW, Cloyd JM. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastases: Simply Prognostic or Clinically Relevant?[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(8): 4072-4073

[21] Fukuda N, Toda K, Fujiwara YU, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for Anaplastic Thyroid Cancer Treated With Lenvatinib[J]. In Vivo, 2020, 34(5): 2859-2864

[22] Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies [J]. Mol Cancer, 2017, 16 (1): 137

[23] 韩晓栋, 杨迁妮. Ⅲ期宫颈癌患者外周血淋巴细胞计数与总生存率相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(23): 3814-3817