



GARP、Foxp3及TGF- β 在桥本甲状腺炎病人PBMC中的表达及意义

程极, 于磊, 裴晓艳, 汪琼, 金国玺

引用本文:

程极, 于磊, 裴晓艳, 汪琼, 金国玺. GARP、Foxp3及TGF- β 在桥本甲状腺炎病人PBMC中的表达及意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1): 55-58.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.012>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

硒对桥本甲状腺炎的临床疗效及氧化抗氧化系统的作用

Effect of selenium on the clinical efficacy and oxidant/antioxidant system in Hashimoto thyroiditis

蚌埠医学院学报. 2019, 44(11): 1468-1472 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.11.009>

系统性红斑狼疮病人外周血血清TGF- β 1的表达及临床意义

Expression of TGF- β 1 in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 868-871,875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.007>

2型糖尿病甲状腺功能正常病人甲状腺激素与代谢指标的相关性分析

Correlation analysis of thyroid hormones and metabolic indexes in type 2 diabetes mellitus patients with normal thyroid function

蚌埠医学院学报. 2021, 46(8): 1041-1044 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.013>

彩色脉搏波技术定量评价Graves病早期颈动脉结构及功能变化

Application value of UFPWV in quantitative evaluating the early changes of carotid artery structure and function in patients with Graves disease

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 235-237 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.027>

萝卜硫素调控TGF- β 1/Smad信号通路抑制结肠癌HT-29细胞增殖的机制研究

Sulforaphane inhibits proliferation of colon cancer HT-29 cells via regulating TGF β 1/Smad signaling pathway

蚌埠医学院学报. 2020, 45(3): 311-314 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.007>

GARP、Foxp3 及 TGF- β 在桥本甲状腺炎病人 PBMC 中的表达及意义

程 极, 于 磊, 裴晓艳, 汪 琼, 金国玺

(蚌埠医科大学第一附属医院 内分泌科, 安徽 蚌埠 233004)

[摘要] 目的:探讨桥本甲状腺炎(HT)病人外周血单个核细胞(PBMC)中糖蛋白 A 重复序列为主的蛋白(GARP)、叉头框蛋白 p3(Foxp3)、转化生长因子 β (TGF- β) mRNA 表达水平和意义。**方法:**选取 HT 病人 32 例作为观察组,选取同期健康体检者 32 名作为对照组。采用化学发光免疫法测定 2 组血清促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)水平,放射免疫法检测甲状腺抗体 TmAb、TgAb 水平。采用实时荧光定量 PCR 检查 HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA,分析 HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达量与甲状腺功能指标水平的相关性。**结果:**2 组 TT3、TT4、TSH 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),观察组 TgAb 和 TmAb 水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。观察组 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。Pearson 相关分析显示,HT 病人 PBMC 中 GARP mRNA 表达水平与 TgAb 水平呈负相关关系($P < 0.05$),与 TT3 水平呈明显正相关关系($P < 0.01$)。**结论:**HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达降低。GARP mRNA 与 TgAb 水平呈负相关关系,与 TT3 水平呈明显正相关关系,可能与 HT 的发生、发展相关。

[关键词] 桥本甲状腺炎;糖蛋白 A 重复序列为主的蛋白;叉头框蛋白 p3;转化生长因子 β

[中图分类号] R 581.4

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.012

Expression and significance of GARP, Foxp3 and TGF- β in PBMC of Hashimoto's thyroiditis patients

CHENG Ji, YU Lei, PEI Xiaoyan, WANG Qiong, JIN Guoxi

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] Objective:To investigate the expression level of mRNA and significance of glycoprotein-A repetitions predominant protein (GARP), Forkhead box protein p3 (Foxp3) and transforming growth factor β (TGF- β) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of Hashimoto's thyroiditis (HT) patients. **Methods:**Thirty-two patients with HT were selected as the observation group and 32 healthy examinees as the control group. The levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3) and total thyroxine (TT4) were measured by chemiluminescence immunoassay, and the levels of thyroid antibodies TmAb and TgAb were detected by radioimmunoassay. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression levels of GARP, Foxp3 and TGF- β mRNA in PBMC of HT patients. The correlation of GARP, Foxp3 and TGF- β mRNA expression level in PBMC of HT patients with the level of thyroid function index was analyzed. **Results:**There was no significant difference in TT3, TT4 and TSH levels between the two groups ($P > 0.05$). The levels of TgAb and TmAb in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The expression levels of GARP, Foxp3 and TGF- β mRNA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that the expression level of GARP mRNA in PBMC of HT patients was negatively correlated with the level of TgAb ($P < 0.05$) and significantly positively correlated with the level of TT3 ($P < 0.01$). **Conclusions:**The expression of GARP, Foxp3 and TGF- β mRNA in PBMC of HT patients is decreased. GARP mRNA is negatively correlated with the level of TgAb and significantly positively correlated with the level of TT3, which may be related to the occurrence and development of HT.

[Key words] Hashimoto's thyroiditis; glycoprotein-A repetitions predominant protein; Forkhead box protein p3; transforming growth factor β

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)以自身甲状腺组织为抗原产生特异性抗体,甲状腺内

[收稿日期] 2021-12-28 [修回日期] 2022-07-17

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019ZD29)

[作者简介] 程 极(1995-),男,硕士研究生。

[通信作者] 金国玺,博士,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail:jyzjz1999@163.com

淋巴细胞浸润,从而损伤甲状腺组织结构,在疾病初期表现为甲状腺毒症,随着病情进展最终大多发展为甲状腺功能减退症,多见于 30 ~ 50 岁的女性^[1-2]。HT 作为最常见的自身免疫性疾病之一已被证实与调节性 T 细胞(Treg 细胞)亚群失衡有关,且 Treg 细胞的主要转录因子叉头框蛋白 p3(Foxp3)表达减少^[3]。Treg 细胞通过抑制机体对自身和外来抗原的免疫应答来调节免疫耐受,维持免疫稳态。

糖蛋白 A 重复序列为主的蛋白(glycoprotein-A repetitions predominant protein, GARP)表达于活化 Treg 细胞表面,可与整合素 $\alpha V\beta 8$ 结合促进转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)的分泌及活化,从而维持 Treg 细胞的免疫调节功能和稳态^[4]。来自 Treg 细胞的 TGF- β 对维持 Treg 细胞的功能和稳态至关重要。GARP 与 Foxp3 之间的关系仍不明确,研究^[5]表明下调 GARP 的表达可以部分损害 Treg 细胞的功能并下调 Foxp3 的表达,但也有研究^[6]显示沉默 GARP 并不影响 Foxp3 的表达。因此,在 HT 病人中,Treg 细胞的 GARP 表达情况有待深入研究。本研究探讨 GARP、Foxp3、TGF- β 在 HT 病人中的表达水平及意义。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月至 2021 年 6 月我院内分泌门诊就诊初次诊断、未使用甲状腺相关药物的 HT 病人 32 例作为观察组,符合 2008 年中华医学会内分泌学会《中国甲状腺疾病诊治指南》中 HT 的诊断标准:(1)超声检查示甲状腺质地不均匀改变,回声不均,可有低回声或甲状腺结节;(2)甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)或甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TmAb)阳性。排除标准:(1)合并其他甲状腺疾病,甲状腺彩超排除其他甲状腺增生性疾病;(2)合并其他自身免疫性疾病或恶性肿瘤;(3)合并有急慢性传染性疾病或肝、肾疾病及低蛋白血症;(4)处于感染、创伤等应激状态;(5)妊娠期及哺乳期妇女。选取同期健康体检者 32 名作为对照组,入选标准:(1)甲状腺彩超及甲状腺功能正常,TgAb 和 TmAb 均在正常范围内;(2)无甲状腺疾病病史;(3)无自身免疫性疾病病史;(4)无急慢性传染性疾病及肝肾功能、血脂正常。观察组男 2 例,女 30 例,年龄 24 ~ 70 岁;对照组男 3 名,女 29 名,年龄 24 ~ 66 岁,2 组性别、年龄

均有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 收集所有受试者的晨起空腹静脉血 5 mL 于 EDTA 抗凝试管,1 000 g 离心 15 min 分离血清,用以检测甲状腺功能指标。另采集外周静脉血 5 mL,EDTA 抗凝,取对应数量的 15 mL 离心管标号,加入淋巴分离液 5 μ L,用滴管吸取血样沿管壁缓慢加入到淋巴分离液液面上,然后梯度离心分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),放于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待检。

1.2.2 甲状腺彩超 使用 PHILIPS HD3 彩超诊断系统对 HT 病人行甲状腺超声检查,HT 主要表现为甲状腺体积增大,回声不均,颗粒增粗,可伴低回声区域或甲状腺结节。排除甲状腺恶性肿瘤、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿。

1.2.3 甲状腺功能指标检测 采用化学发光免疫法进行测定 2 组血清促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)。采用放射免疫法检测甲状腺抗体 TmAb、TgAb 水平,利用定量的标记抗原测定血清中的抗体滴度,采用二抗分离法,结果采用 B/T 的比值,正常参考值 TmAb < 20%、TgAb < 30%。

1.2.4 PBMC GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达测定 (1)总 RNA 提取:采用过柱吸附法,依据 EZ-10 Total RNA Mini-Preps Kit 试剂盒(上海生工生物工程有限公司)操作说明提取样本总 RNA,分光光度计检测提取的 RNA 浓度。(2)cDNA 模板合成:根据 NovoScript[®] Plus All-in-one 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix(gDNA Purge)试剂盒(苏州近岸蛋白质科技股份有限公司)^[7]操作说明将 RNA 逆转录为 cDNA 模板。(3)实时荧光定量 PCR:采用 IQ5 实时荧光定量 PCR 检测系统(美国 Bio-rad 公司),根据 SYBR Green Fast qPCR Mix 试剂盒(武汉爱博泰克生物科技有限公司)^[8]操作说明检测 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达水平,引物序列见表 1,各分子相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3 统计学方法

采用 t 检验、秩和检验、 χ^2 检验和 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 2 组甲状腺功能指标水平比较

2 组 TT3、TT4、TSH 水平差异均无统计学意义

($P > 0.05$), 观察组 TgAb 和 TmAb 水平均明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 引物序列

分子	序列(5'-3')
GARP F	CCC TGT AAG ATG GTG GAC AAG AA
GARP R	CAG ATA GAT CAA GGG TCT CAG TGT CT
Foxp3 F	GTG GCC CGG ATG TGA GAA G
Foxp3 R	GGA GCC CTT GTC GGA TGA TG
TGF- β F	GGC CAG ATC CTG TCC AAG C
TGF- β R	GTG GGT TTC CAC CAT TAG CAC
β -actin F	CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC
β -actin R	CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT

2.2 2 组 PBMC GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达水平比较

观察组 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达水平均明显低于对照组($P < 0.01$)(见表 2)。

2.3 HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA

表达量与甲状腺功能指标水平相关性分析

Pearson 相关分析显示,HT 病人 PBMC 中 GARP mRNA 表达水平与 TgAb 水平呈负相关关系($P < 0.05$),与 TT3 水平呈明显正相关关系($P < 0.01$);其他分子间无明显相关关系($P > 0.05$)(见表 3)。

3 讨论

HT 是淋巴细胞介导的自身免疫疾病,甲状腺特异性自身抗体长期处于高水平状态并伴有甲状腺组织损伤和体积增加^[1]。本研究中的病人均具有典型的甲状腺超声表现及显著升高的甲状腺自身抗体(TgAb > 30% 或 TmAb > 20%)。

多项研究^[10-11]已证实在 HT 病人和动物模型中,Treg 细胞功能异常发挥重要作用。Treg 细胞通过抑制炎症来调控免疫反应,诱导和维持自身免疫耐受^[11]。因此研究 Treg 细胞的活性在 HT 发病和进展中的作用已成为热点。

表 1 2 组甲状腺功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TT3/(nmol/L)	TT4/(nmol/L)	TSH/(mIU/L)	TgAb/%	TmAb/%
观察组	32	1.51 \pm 0.31	93.60 \pm 28.70	2.44(1.82,3.63)	32.59(15.76,45.98)	24.15(11.44,32.53)
对照组	32	1.61 \pm 0.23	88.10 \pm 19.53	2.37(1.40,3.56)	2.28(0.43,4.33)	1.69(0.38,3.85)
<i>t</i>	—	1.41	0.90	0.72 Δ	5.64 Δ	5.83 Δ
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

Δ 示 u_c 值

表 2 2 组 PBMC GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	<i>n</i>	GARP	Foxp3	TGF- β
观察组	32	0.27(0.16,0.62)	0.21(0.11,0.32)	0.45(0.29,0.62)
对照组	32	0.74(0.58,1.20)	0.66(0.48,1.16)	1.01(0.88,1.18)
u_c	—	4.78	4.81	4.96
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达量与甲状腺功能指标水平相关关系(*r*)

项目	GARP mRNA	Foxp3 mRNA	TGF- β mRNA
TgAb	-0.421 *	-0.020	-0.100
TmAb	-0.322	0.015	-0.125
TT3	0.453 **	0.283	0.101
TT4	0.243	0.088	0.011
TSH	-0.103	-0.310	0.328

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Foxp3 作为 Treg 细胞的特异标志物,对于 Treg 细胞的发育和功能至关重要^[12]。但单独的 Foxp3

表达不足以形成稳定的免疫调控表型^[13],而 GARP 可以在细胞表面募集 TGF- β 并增强其活化,从而增强 Treg 细胞的免疫抑制功能^[14]。已有研究^[5]表明,与 CD25⁺ GARP⁻ Treg 细胞相比,CD25⁺ GARP⁺ Treg 细胞表现出更强的免疫抑制活性。越来越多的研究^[15-16]证实 GARP 在多种免疫疾病和移植物抗宿主病中抗炎和免疫调节的治疗潜力,但在 HT 中尚未有相关的研究。本研究发现 HT 病人 PBMC GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达明显降低,且 GARP mRNA 水平与 TgAb 水平呈负相关关系,与 TT3 水平呈明显正相关关系,提示 GARP、Foxp3、TGF- β 可能参与了 HT 疾病的发展过程,其中 GARP 的结果在以往研究中未见报道,Foxp3、TGF- β 的结果与以往 HT 病人中的研究^[9]结果一致。因此,我们推测 GARP 的表达减少可引起 Th 细胞表面 TGF- β 的募集和通路活性下降,导致 Treg 细胞分化减少及功能受损,引起自身免疫耐受的紊乱,促进甲状腺炎症发生。由于本研究的病人多数为初诊病人,有的处于炎症的甲状腺毒症期,与长病程 HT 发展成

甲状腺功能减退的病人表现相反,可能是本研究中 Foxp3、TGF- β 未呈现与甲状腺激素相关性的原因。

综上所述,HT 病人 PBMC 中 GARP、Foxp3、TGF- β mRNA 表达降低。GARP mRNA 与 TgAb 水平呈负相关关系,与 TT3 水平呈明显正相关关系,GARP 可能通过影响 TGF- β 通路活性影响 Treg 细胞的分化和活性。因此,诱导体内 Treg 细胞高表达 GARP 或过继传输 CD25⁺ GARP⁻ Treg 细胞有可能成为今后 HT 新的治疗思路。本研究虽然初步揭示了 GARP、Foxp3、TGF- β 与 HT 发病的相关性,但 GARP 调节 Treg 分化及活性的具体分子机制以及是否具有临床干预潜力尚不清楚。

[参 考 文 献]

- [1] 陈玉敏,胡枫淑,黄慧,等. Treg 与 Th17 细胞在桥本氏甲状腺炎发病机制中的作用[J]. 西部医学,2018,30(10):1438.
- [2] 周路路,金国玺,吕高友,等. 硒对桥本甲状腺炎的临床疗效及氧化抗氧化系统的作用[J]. 蚌埠医学院学报,2019,44(11):1468.
- [3] YANG X, LUN Y, JIANG H, *et al.* SIRT1-regulated abnormal acetylation of FOXP3 induces regulatory T-cell function defect in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*,2018,28(2):246.
- [4] LIÉNART S, MERCERON R, VANDERAA C, *et al.* Structural basis of latent TGF- β 1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells[J]. *Science*,2018,362(6417):952.
- [5] WANG R, KOZHAYA L, MERCER F, *et al.* Expression of GARP selectively identifies activated human FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(32):13439.
- [6] PROBST-KEPPER M, GEFTERS R, KROGER A, *et al.* GARP: a key receptor controlling FOXP3 in human regulatory T cells[J]. *J Cell Mol Med*,2009,13(9B):3343.
- [7] DONG B, WANG C, ZHANG J, *et al.* Exosomes from human

umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*,2021,12(1):204.

- [8] LEE M, LI J, LI J, *et al.* Tet2 inactivation enhances the antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Cancer Res*,2021,81(8):1965.
- [9] XUE H, YU X, MA L, *et al.* The possible role of CD4⁺ CD25⁺ (high) Foxp3⁺/CD4⁺ IL-17A⁺ cell imbalance in the autoimmunity of patients with Hashimoto thyroiditis [J]. *Endocrine*,2015,50(3):665.
- [10] CAO Y, JIN X, SUN Y, *et al.* Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance[J]. *Autoimmunity*,2020,53(1):35.
- [11] ZHANG X, OLSEN N, ZHENG SG. The progress and prospect of regulatory T cells in autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2020,111:102461.
- [12] LU L, BARBI J, PAN F. The regulation of immune tolerance by FOXP3[J]. *Nat Rev Immunol*,2017,17(11):703.
- [13] ALLAN SE, CROME SQ, CRELLIN NK, *et al.* Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production[J]. *Int Immunol*,2007,19(4):345.
- [14] METELLI A, SALEM M, WALLACE CH, *et al.* Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF- β in inflammation and cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):24.
- [15] ESCHBORN M, WEIGMANN B, REISSIG S, *et al.* Activated glycoprotein A repetitions predominant (GARP)-expressing regulatory T cells inhibit allergen-induced intestinal inflammation in humanized mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2015,136(1):159.
- [16] WANG H, SONG H, PHAM AV, *et al.* Human LAP⁺ GARP⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells attenuate xenogeneic graft versus host disease[J]. *Theranostics*,2019,9(8):2315.

(本文编辑 赵素容)

(上接第 54 页)

- [10] YANG C, QIN S. Apatinib targets both tumor and endothelial cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*,2018,7(9):4570.
- [11] HOU Z, ZHU K, YANG X, *et al.* Apatinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase ER II clinical trial[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(17):1047.
- [12] WAIDMANN O. Recent developments with immunotherapy for hepa-tocellular carcinoma[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2018,18:905.
- [13] 黄剑,葛乃建,徐伟,等. TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝癌细胞癌 16 例[J]. 介入放射学杂志,2021,30(8):774.
- [14] DING J, CHEN X, GAO Z, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans [J]. *Drug Metab Dispos*,2013,41(6):1195.
- [15] PARK JW, CHEN M, COLOMBO M, *et al.* Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. *Liver Int*,2015,35(9):2155.

- [16] 李淑雯,高小平,陈倩琪,等. 恶性肿瘤患者免疫治疗相关肝不良事件的影响因素[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(1):50.
- [17] 王锋,秦叔逵,方维佳,等. 抗 PD-1 单抗 SHR-1210 治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生症的临床病理报告[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(12):1066.
- [18] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, *et al.* A randomized phase 3 study of camrelizumab plus chemotherapy as 1st line therapy for advanced/metastatic non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*,2019,14(10 Suppl):215.
- [19] CHEN X, MA L, WANG X, *et al.* Reactive capillary hemangiomas: a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210 [J]. *Cancer Biol Med*,2019,16(1):173.
- [20] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2020,25(9):840.

(本文编辑 卢玉清)