

性激素与肿瘤相关性研究进展

刘梦园¹, 朱吉海², 武建英²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院心脏血管外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

性激素分为两种, 一种为内源性性激素, 一种为外源性性激素。随着我国居民生活方式、生活环境的改变以及饮食安全等问题对人体健康的影响, 某些肿瘤的发生率也越来越高, 且不同肿瘤的男女发生比例也不同, 而导致这种差异的原因不仅与男女生活习惯的不同有关, 也可能与其体内的性激素有关, 本文从性激素研究方面, 综述了内源性性激素, 主要是雌激素、雄激素及其受体等与肿瘤的发生发展的相关性, 以及在肿瘤疾病中的作用, 以期为其他肿瘤的发病机制的研究及预防提供科学依据。

关键词

性激素, 雌激素, 雄激素, 受体, 肿瘤

Research Progress on the Relationship between Sex Hormones and Tumors

Mengyuan Liu¹, Jihai Zhu², Jianying Wu²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiovascular Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

There are two kinds of sex hormones, one is endogenous hormone and the other is exogenous hormone. With the changes of Chinese residents' lifestyle, living environment and the impact of dietary safety on human health, the incidence of some tumors is also higher and higher, and the incidence ratio of men and women with different tumors is also different. The reasons for this dif-

ference are not only related to the different living habits of men and women, but also related to their sex hormones. From the perspective of sex hormone research, this paper reviews the correlation between endogenous hormones, mainly estrogen, androgen and their receptors, and the occurrence and development of tumors, as well as their role in tumor diseases, in order to provide scientific basis for the research and prevention of the pathogenesis of other tumors.

Keywords

Sex Hormone, Estrogen, Androgen, Recipient, Tumor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤是严重威胁人类生命健康的疾病之一。其中一些肿瘤的生存需要依赖于一定的激素环境，这类激素能够影响肿瘤细胞的增殖和分化，并且能够在肿瘤组织中发现特异性激素受体的存在，说明这类肿瘤具有激素依赖性，即激素依赖性肿瘤。激素依赖性肿瘤大多源于靶器官，但近年来，许多研究发现在一些传统的非性激素器官的正常组织及肿瘤细胞组织中发现了性激素及其受体，在一定程度上说明这些肿瘤也具有一定的激素依赖性。并且有一些肿瘤的发病率存在明显的性别差异[1] [2] [3]，比如：胃癌、膀胱癌、甲状腺癌及一些副神经节瘤等，这些肿瘤疾病的男女发病率均存在一定的差异性；除去男女不同的生活习惯及环境因素的暴露，例如吸烟饮酒等，随着性激素与肿瘤关系的研究的不断进展，以及有关性激素参与肿瘤免疫应答的报道逐渐增多，一部分学者对于导致男女发病率的性别差异的现象，更倾向于与其体内性激素及其受体的作用有关。此外，雌激素与乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌的关系以及雄激素参与前列腺癌发生发展等，均说明性激素直接或间接的参与某些肿瘤疾病的发生和发展，并且在此过程中扮演着重要的角色。本综述从性激素的角度出发，通过分析性激素与不同系统肿瘤发生发展的关系，探讨相关性激素及其受体在肿瘤发生发展过程中的作用。

2. 性激素及其如何参与调节肿瘤免疫应答

人体性激素是一种类固醇激素。性激素来源可分为两种，一种是内源性性激素，包括卵巢分泌的雌激素和孕激素，以及睾丸分泌的雄激素。而雌激素又包括雌二醇(E2)，雌三醇(E3)，雌酮，孕激素主要为孕酮；雄激素主要是睾酮(T)、双氢睾酮(DHT)。另一种是外源性性激素，也叫做环境激素。美国癌症病因部指出内源性性激素或外源性性激素作用与40%~60%的人类癌症病因有关[4]。本综述只论述内源性性激素与肿瘤发生及发展的相关性。

性激素受体主要位于细胞核上。性激素受体除了在正常的组织器官中有表达以外，当机体发生肿瘤疾病时，在肿瘤组织中同样发现了性激素受体的表达异常，而基于性激素肿瘤免疫微环境理论，性激素正是与这些受体结合后调节肿瘤免疫应答的[5]。一方面，由于性激素是类固醇类激素，具有脂溶性，可以通过自由扩散方式透过细胞膜，当性激素透过细胞膜进入细胞后，与其相应的受体结合，并形成一种性激素-胞质受体复合物，通过DNA转录影响蛋白质合成，产生一系列生物效应，并发挥其重要的生理作用。另一方面，性激素-胞质受体复合物通过与转录无关的因子之间进行相互作用，从而间接地参与并影响免疫功能[5] [6]。

3. 性激素与某些肿瘤发生进展的相关性

3.1. 性激素与乳腺癌

乳腺作为性器官之一，其生长和发育受到多种激素的影响，并且乳腺肿瘤也被认为是激素依赖性肿瘤[7]。2020年全球新增乳腺癌患者超过226万，占女性所有恶性肿瘤的24.5%，死亡约68.5万，占女性恶性肿瘤死亡的15.5% [8]。乳腺癌的高危因素包括：初潮年龄早(<12岁)、绝经年龄晚(>55岁)、不孕及初次生育年龄晚(>30岁)、哺乳时间短、停经后进行雌激素替代疗法等。而这些高危因素均与体内雌激素变化有关。雌激素受体主要有雌激素受体 α (ER α)和雌激素受体 β (ER β)。目前已有数据证明雌激素可增加乳腺癌与子宫内膜癌的风险[9]。异常的雌激素信号传导促进乳腺癌的发生发展，也就是说，在乳腺癌早期病程中，雌激素及其受体的表达量是增加的，类似于启动因子[10]的角色，其在乳腺发育中所扮演的角色已经在ER α 基因敲除(ER α KO)小鼠中得到证实，ER α 能够影响乳腺上皮细胞的增殖和分化[10]。ER α 在乳腺癌患者的乳腺上皮细胞中表达异常，比其在正常乳腺上皮细胞中的表达要高很多，从而促进了乳腺癌的发生和发展。而雄激素虽是男性主要的性激素，但在女性体内也会分泌少量的雄激素，主要是由卵巢分泌的。芳香化酶是体内催化合成雌激素的限速酶，在芳香化酶的作用下，雄激素可转化为雌激素，因而，我们可以通过抑制芳香化酶的活性，抑制雄激素向雌激素的转化，从而达到抑制乳腺癌发展的作用。目前，芳香化酶抑制剂已广泛应用于乳腺癌的治疗，并逐渐发展为一线内分泌治疗药物[11] [12]。

3.2. 性激素与前列腺癌

前列腺是一种雄激素依赖性器官。Huggins教授[13]最早提出前列腺癌是一种激素依赖性肿瘤。雄激素及其受体参与调节细胞增殖与分化，所以雄激素在前列腺癌的发生发展过程中有着很重要的作用。例如，有文献[14]表明，在早期激素敏感时期，前列腺癌的肿瘤细胞的生长主要依靠睾丸所分泌的雄激素；而学者Sonnenschein认为，雄激素可能不直接参与前列腺癌的生长，而是通过血浆中的一种叫“抑制因子”的物质，来调节前列腺癌的生长，这种“抑制因子”对前列腺癌的固有增殖起抑制作用，在雄激素水平正常情况下，便会阻断“抑制因子”的作用，那么此时的前列腺进行正常固有增殖；但当雄激素水平增高时，由于雄激素之间相互作用，此时会减弱对“抑制因子”的阻断作用，所以前列腺癌的固有增殖减弱或停止[15] [16]，从而参与前列腺癌的发生发展。还有研究发现，治疗前睾酮水平高的患者预后要优于睾酮水平低的患者，这在某种程度上就说明了低雄激素水平影响前列腺癌的发生发展及预后水平[17] [18]；虽然对于雄激素直接或间接参与前列腺癌的机制尚未明确，但总体概括来说，雄激素与前列腺癌的发生密不可分，雄激素分泌越多，前列腺癌的发病几率就越高，而雄激素水平下降，此时前列腺上皮细胞萎缩，前列腺癌细胞也会发生同样的变化，所以，降低体内雄激素水平，抑制雄激素的分泌便是治疗前列腺癌的基础。

3.3. 性激素与甲状腺癌

甲状腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。甲状腺虽然不是雌、孕激素的靶器官，但已有相关文献报道，性激素受体(雌激素受体及孕激素受体)在甲状腺正常组织及肿瘤细胞中均有表达[19] [20] [21]。且根据流行病学调查表明，性激素影响甲状腺的生长，尤其是雌激素[22]。由于雌激素在女性体内分泌较多，且受很多因素影响，其变化较男性显著，所以当雌激素水平升高时，反馈作用于垂体，此时腺垂体细胞上的TRH受体数量增加，从而促进腺垂体分泌TSH。TSH的长期分泌增多，可使甲状腺滤泡增生，最终导致形成甲状腺结节甚至癌变。所以雌激素水平升高，TSH水平亦升高，从而作用于甲状腺，雌激素间接参与调节甲状腺肿瘤的发生及发展。虽然甲状腺肿瘤的发病机制目前尚有争议，但从甲状腺正常组织及肿瘤组织中已经发现雌激素受体来说，甲状腺肿瘤患者女性发病率多于男性或许与雌激素间接作用

于甲状腺有一定的相关性。

3.4. 性激素与胃癌

虽然胃癌在传统理论上被认为并不是雌激素靶器官的肿瘤,但雌激素受体已在其肿瘤细胞中检测到,并且有研究表明,胃癌发病存在明显的性别差异,男女发病之比约为 2:1 [23];随着年龄的增长,胃癌的男女发病比在 60 岁左右达到高峰,约 2.5:1,而在 60 岁后逐渐下降至 1.5:1 [23] [24]。我们认为出现这种性别差异现象的原因,可能为:第一,由于男女生活习惯不同,比如吸烟、饮酒以及幽门螺旋杆菌感染等外在环境因素,男性往往在这些因素上的暴露率要高于女性;其次,出现这种性别差异我们或许可以考虑与体内性激素的变化有关。目前,已经有多项国外流行病学研究数据表明,未绝经或绝经晚的女性其患胃癌的风险要比绝经早的女性要低[25] [26] [27] [28]。另外,有动物实验研究结果[29] [30]表明,高水平的雌激素有抑制胃癌发病的作用,而高水平雄激素则对胃癌的发生有一定的促进作用。以上研究结果及实验说明,性激素与胃癌发病风险具有一定的相关性,且性激素可能是导致胃癌发病率出现性别差异的原因之一。但由于缺乏定量检测指标,性激素与胃癌发病机制之间的具体相关性仍存在争议,需要我们进一步探索并加以验证。

3.5. 性激素与膀胱癌

膀胱癌的发病率也呈现较大的性别差异,男性发病率是女性发病率的 3 倍[31]。在膀胱正常组织及肿瘤组织中发现性激素及其受体,包括雄激素受体和雌激素受体。雄激素可以增加膀胱肿瘤细胞的生长,减少凝血酶敏感蛋白-1 (TSP-1)的表达,这在一定程度上这可以解释膀胱癌男女发病率差异性[32] [33];目前,已由许多临床实验数据表明雄激素及其受体与膀胱癌的发生发展有着明确的相关性。其中, Hsu 团队[34]发现雄激素受体通过 P53 基因从而参与调控膀胱癌的发生及发展。另外, Kauffman [35]等通过研究认为,雄激素受体信号通路在膀胱癌的进展中有着极其重要的作用。Miyamoto 等[36]人通过动物实验发现,由化学致癌物 BBN 诱导的膀胱癌中,雄性小鼠的发病率高于雌性小鼠,去势后其发生率明显降低,从而认为雄激素可以促进膀胱癌的发生发展,并且在其发生发展过程中发挥重要作用。但关于雌激素与膀胱癌发生的机制的研究及报道很少,部分文献表明,雌激素在癌变过程中,尤其是膀胱癌中,扮演着非常重要的角色[37] [38]。但雌激素及其受体在膀胱癌中的具体作用机制目前尚不明确。但这已足以说明在膀胱癌的发生进程中,性激素起着非常重要的作用。

3.6. 性激素与副神经节瘤

副神经节瘤是一种较为罕见的富血供神经内分泌肿瘤。其中颈动脉体瘤(CBT)是来源于颈动脉体的化学感受器肿瘤,是头颈部最常见的副神经节瘤。CBT 常表现为颈部无痛性包块,临床表现缺乏特异性。CBT 多为良性,约 5%的恶变率[39]。且根据调查研究显示,CBT 女性患者的发病率要高于男性患者,不同海拔地区的男女比例也不相同。相关文献[40] [41]表明,高海拔地区 CBT 患者男女比例约 1:8.3,低海拔地区男女比例约为 1:2;其中青海地区 CBT 患者男女之比约为 1:4。颈动脉体瘤的发病机制尚不明确,目前多认为 CBT 的发生发展与机体慢性缺氧与长期居住高海拔地区有关。但女性较男性发病率高的原因尚未明确。有文献表明,这可能与男性肺活量较大可以耐受慢性缺氧以及女性月经期有周期性的红细胞丢失有关[41] [42]。根据我们对性别差异肿瘤的研究及分析,我们是否也可以假设推断,颈动脉体瘤女性发病率高于男性的原因是否与女性体内性激素及其受体的作用有关?对于这种假设,我们正在研究收集此类数据,并进行统计分析,通过比较颈动脉体瘤患者与健康人群体内血清性激素水平,分析颈动脉体瘤与性激素水平的关系,从而探讨女性颈动脉体瘤发病率高的原因。

综上所述,性激素及其受体不仅在正常的组织器官中发挥其重要的生理作用,并且当机体发生肿瘤

性疾病时,尤其在性别发病率差异较大的肿瘤的发生发展过程中,同样发挥着极其重要的作用。而近年来,有关性激素与肿瘤关系的研究越来越多,并且已证实除靶器官外,在一些非靶器官的实体肿瘤中也检测出性激素及其受体,更加说明许多肿瘤的发生发展与性激素及其受体的作用有着密切的关系;虽然性激素在肿瘤疾病中发挥作用的分子机制尚未完全阐明,但随着科学技术与学术领域的不断融合和发展,研究性激素与肿瘤发生发展的关系,不仅为以后研究此领域的学者奠定了理论及实践基础,也为研究某些发病机制尚不明确的肿瘤疾病提供了新的科学角度及思路。另外,从性激素角度出发,为研究肿瘤的预防和治疗提供了科学依据,为解决威胁人类生命健康方面指明了道路。但在这一研究领域仍然存在许多矛盾及争议,需要我们继续对此方面做进一步的研究和讨论。

参考文献

- [1] 杨丹, 韩秋菊, 张建. 肿瘤雌激素受体信号通路及其与肿瘤免疫应答间的交互作用[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 748-751.
- [2] 贺宇彤, 郑荣寿, 孙喜斌, 王庆生, 王宁, 陈万青. 中国恶性肿瘤性别发病差异分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(3): 174-179.
- [3] 陈颖, 胡容, 唐爽, 裴宗琴, 黄先志, 王照华. 2019年成都市双流区恶性肿瘤发病与死亡的性别差异分析[J]. 职业卫生与病伤, 2021, 36(1): 36-41.
- [4] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., et al. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [5] 闫敏, 叶峥嵘. 性激素调节肿瘤免疫应答的作用机制研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(27): 22. <https://doi.org/10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.27.015>
- [6] 牛志立, 张平安. 性别与免疫功能关系的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(15): 2699-2703.
- [7] 王翔. 性激素与乳腺癌之间的关系[J]. 抗癌之窗, 2019(4): 20-22.
- [8] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [9] Rossellini, M., Imthurn, B., Keller, P.J., et al. (1995) Circulating Nitric Oxide (Nitrate/Nitrite) Levels in Postmenopausal Women Substituted with 17-Estradiol and Norethisterone Acetate: A Two-Year Follow-Up Study. *Hypertension*, **25**, 848-853. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.848>
- [10] 赵谊宁, 陶陶, 张力杰, 陈恕求, 姜华, 陈明. 雌激素受体 ER α 及 ER β 与肿瘤关系的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(3): 418-422.
- [11] Glueck, S., Minckwitz, G.V. and Untch, M. (2013) Aromatase Inhibitors in the Treatment of Elderly Women with Metastatic Breast cancer. *Breast*, **22**, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.12.015>
- [12] Tremont, A., Lu, J. and Cole, J.T. (2017) Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. *Ochsner Journal*, **17**, 405-411.
- [13] Huggins, C. and Hodges, C.V. (2002) Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *The Journal of Urology*, **167**, 948-951. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(02\)80307-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(02)80307-X)
- [14] 马麒, 邱瑞莹, 李钊, 阿不都克尤木·麦麦提依明, 摆俊博, 安恒庆. 转移性前列腺癌(mPCa)患者睾酮水平的控制与疾病进展的相关性研究[J]. 新疆医学, 2021, 51(6): 622-626+657.
- [15] Sonnenschein, C., Olea, N., Pasanen, M., et al. (1989) Negative Controls of Cell Proliferation: Human Prostate Cancer Cells and Androgens. *Cancer Research*, **49**, 3474-3481.
- [16] 龙鑫淼, 钟淑芳, 王江, 张文君, 李勇, 李卿. 血清睾酮水平与前列腺癌发生和进展的相关性探讨[J]. 智慧健康, 2019, 5(31): 49-51+64.
- [17] 李汉忠, 董德鑫. 前列腺癌热点研究与前景展望[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 253-256.
- [18] 徐辉, 王志勇, 常辉, 王振潮, 马光. 前列腺癌患者 PSA 与性激素水平的相关性研究[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(1): 75-76.
- [19] 林旭明, 宁莫凡, 晋援朝. 性激素受体与甲状腺疾病的相关性[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(2): 125-127.

- [20] 王翠芳, 李冠群, 姜卫国. 甲状腺癌性激素受体的临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 1994(6): 372.
- [21] 李自强, 谷化平, 苏红, 李春光, 熊正文. 甲状腺良恶性病变中 ER、PR、CEA 和 AgNOR 相关性的研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 1995, 11(2): 129.
- [22] 周琳, 顾园园, 周盛杰. 甲状腺癌与 ER、PR 的表达及女性激素水平的相关研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(24): 141-143.
- [23] 王少明, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈茹, 孙可欣, 等. 2015 年中国胃癌流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(12): 1517-1521.
- [24] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [25] Sanikini, H., Muller, D.C., Sophiea, M., *et al.* (2020) Anthropometric and Reproductive Factors and Risk of Esophageal and Gastric Cancer by Subtype and Subsite: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *International Journal of Cancer*, **146**, 929-942. <https://doi.org/10.1002/ijc.32386>
- [26] Lope, V., Fernández de Larrea, N., Pérez-Gómez, B., *et al.* (2016) Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Gastric and Colorectal Cancer in Spain. *PLoS ONE*, **11**, Article ID: e0164620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164620>
- [27] Wang, Z., Butler, L.M., Wu, A.H., *et al.* (2016) Reproductive Factors, Hormone Use and Gastric Cancer Risk: The Singapore Chinese Health Study. *International Journal of Cancer*, **138**, 2837-2845. <https://doi.org/10.1002/ijc.30024>
- [28] Kim, S.M., Min, B.H., Lee, J., *et al.* (2018) Protective Effects of Female Reproductive Factors on Lauren Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Yonsei Medical Journal*, **59**, 28-34. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.1.28>
- [29] Watanabe, H., Okamoto, T., Matsuda, M., *et al.* (1993) Effects of Sex Hormones on Induction of Intestinal Metaplasia by X-Irradiation in Rats. *Pathology International*, **43**, 456-463. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1993.tb01158.x>
- [30] Furukawa, H., Iwanaga, T., Koyama, H., *et al.* (1982) Effect of Sex Hormones on Carcinogenesis in the Stomachs of Rats. *Cancer Research*, **42**, 5181-5182.
- [31] Boorjian, S., Ugras, S., Mongan, N.P., *et al.* (2004) Androgen Receptor Expression Is Inversely Correlated with Pathologic Tumor Stage in Bladder Cancer. *Urology*, **64**, 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.025>
- [32] Johnson, A.M., O'Connell, M.J., Miyamoto, H., *et al.* (2008) Androgenic Dependence of Exophytic Tumor Growth in a Transgenic Mouse Model of Bladder Cancer: A Role for Thrombospondin-1. *BMC Urology*, **8**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-8-7>
- [33] 李航, 杨建军. 膀胱癌与性激素受体关系的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2010, 29(3): 352-354.
- [34] Hsu, J.W., Hsu, I., Xu, D., *et al.* (2013) Decreased Tumorigenesis and Mortality from Bladder Cancer in Mice Lacking Urothelial Androgen Receptor. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1811-1820. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.018>
- [35] Kauffman, E.C., Robinson, B.D., Downes, M.J., *et al.* (2011) Role of Androgen Receptor and Associated Lysine-Demethylase Coregulators, LSD1 and JMJD2A, in Localized and Advanced Human Bladder Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **50**, 931-944. <https://doi.org/10.1002/mc.20758>
- [36] Miyamoto, H., Yang, Z., Chen, Y.T., *et al.* (2007) Promotion of Bladder Cancer Development and Progression by Androgen Receptor Signals. *Journal of the National Cancer Institute*, **99**, 558-568. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk113>
- [37] Horie, S. (2010) Editorial Comment to Inverse Expression of Estrogen Receptor-Beta and Nuclear Factor-κB in Urinary Bladder Carcinogenesis. *International Journal of Urology*, **17**, 810-810. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02627.x>
- [38] Bolenz, C., Lotan, Y. and Ashfaq, R. (2009) Estrogen and Progesterone Hormonal Receptor Expression in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European Urology*, **56**, 1093-1095. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.032>
- [39] 郑月宏, 顾光超, 周家伟. 颈动脉体瘤的诊治现状及进展[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(3): 177-178.
- [40] Wang, Y.-H., Zhu, J.-H., Yang, J., Ma, W., Zhong, H., Zhang, W.-S. and Wu, J.-Y. (2022) The Characteristics of Carotid body Tumors in High-Altitude Region: Analysis from a Single Center. *Vascular*, **30**, 301-309. <https://doi.org/10.1177/17085381211005238>
- [41] Rodríguez-Cuevas, S., *et al.* (1998) Carotid Body Tumors in Inhabitants of Altitudes Higher than 2000 Meters above Sea Level. *Head & Neck*, **20**, 374-378. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199808\)20:5<374::AID-HED3>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199808)20:5<374::AID-HED3>3.0.CO;2-V)
- [42] Spinelli, F., Massara, M., La Spada, M., *et al.* (2014) A Simple Technique to Achieve Bloodless Excision of Carotid Body Tumors. *Journal of Vascular Surgery*, **59**, 1462-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.075>