

甲状腺素、促甲状腺激素联合甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体检测在甲状腺疾病评估中的作用

罗水光¹, 宋 晗¹, 黄海深¹, 林汉贺¹, 梁洁如² (1. 东莞市黄江医院检验科, 广东东莞 523750; 2. 东莞市厚街医院检验科, 广东东莞 523960)

摘要: **目的** 探讨联合检测甲状腺素、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)在甲状腺疾病中应用价值。**方法** 检测207例甲状腺功能异常患者、82例健康对照者血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、TSH、TGAb、TPOAb水平,并用受试者工作特征(ROC)曲线分析联合检测在甲状腺疾病评估中作用。**结果** 原发性、亚临床甲减以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb诊断效能最高,AUC分别为0.975、0.938,约登指数最大值分别为0.877、0.722,特异性分别为100.0%、95.2%。原发性、亚临床甲亢以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb作为诊断指标,AUC分别为1.000、0.952,约登指数最大值分别为1.000、0.787,敏感性分别为100.0%、90.9%。**结论** FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb检测在评估甲状腺功能及诊断甲状腺疾病中具有较大应用价值。

关键词: 甲状腺功能; 甲状腺功能亢进; 甲状腺功能减退

中图分类号: R 581

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)06-0645-05

Role of thyroxine, thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody in thyroid diseases

LUO Shui-guang¹, SONG Han¹, HUANG Hai-shen¹, LIN Han-he¹, LIANG Jie-ru² (1. Clinical Laboratory of Huangjiang Hospital, Dongguan 523750, China; 2. Clinical Laboratory of Houjie Hospital, Dongguan 523960, China)

Abstract: **Objective** To study the application of thyroxine, thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in thyroid diseases. **Methods** Serum levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), TSH, TGAb, and TPOAb were detected in 207 patients with thyroid dysfunction and 82 healthy controls, and their diagnostic role was evaluated using ROC curve (AUC). **Results** The diagnostic efficiency of combined detection of FT3, FT4, TSH, TGAb, and TPOAb was top for primary and subclinical hypothyroidism, of which AUC, Youden index, and specificity were respectively 0.975, 0.938; 0.877, 0.722; and 100.0%, 95.2%. Their AUC, Youden index, and sensitivity were respectively 1.000, 0.952; 1.000, 0.787; and 100.0%, 90.9% for primary and subclinical hyperthyroidism. **Conclusion** Combined detection of FT3, FT4, TSH, TGAb and TPOAb is useful to evaluate thyroid function and diagnose thyroid diseases.

Key words: thyroid function; hyperthyroidism; hypothyroidism

随着人们生活水平的提高,饮食结构及生活方式的改变,甲状腺疾病的发病率正逐年增长,已成为我国常见的多发性疾病之一^[1-2]。目前常见的甲状腺疾病包括甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺炎、非毒性弥漫性和结节性甲状腺肿以及甲状腺肿瘤等^[3]。无论是何种甲状腺疾病,在其发病初期或亚临床状态均无明显的临床症状,容易发生漏诊和误诊^[4]。因此,临床上对患者甲状腺的功能状态及时

进行准确评估和判断是十分必要的。目前临床上检测甲状腺功能的常用指标有促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)等。本研究通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析FT3、FT4、TSH、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)联合检测在诊断和评估甲亢及甲减中的价值。

收稿日期: 2022-03-26

作者简介: 罗水光(1991-),男,本科,硕士,主管检验师, E-mail: 657836845@qq.com

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院2020年1月至2021年10月确诊的甲状腺功能亢进症^[5]患者78例及甲状腺功能减退症^[6]患者129例作为研究对象,分为原发性甲亢组47例(男19例,女28例,年龄19~64岁),亚临床甲亢组31例(男10例,女21例,年龄23~71岁),原发性甲减组60例(男21例,女39例,年龄19~71岁),亚临床甲减组69例(男19例,女50例,年龄23~71岁)。另随机选取同期本院健康体检者82例作为对照组(男32例,女50例,年龄20~67岁)。纳入标准:符合内分泌系统疾病基层诊疗指南标准^[5],年龄≥18岁且不存在其他脏器病变。排除标准:(1)有甲状腺家族病史者;(2)有精神意识障碍者;(3)伴有除甲状腺功能障碍以外的内分泌疾病者。本研究获医院伦理委员会审批且研究对象及家属均知情同意。

1.2 方法

所有研究对象空腹8h,采血前24h内禁止饮食和剧烈运动,于早晨抽取5mL肘静脉血。血液标本离心后提取血清,进行甲状腺功能3项(TSH、FT3、FT4)及TGAb、TPOAb检测。实验均采用深圳新产业4000PLus全自动电化学发光分析仪进行定量检测,严

格按深圳新产业公司提供的试剂盒说明进行操作。

1.3 观察指标

以所使用试剂盒提供的参数标准值为依据,各检测参数标准值分别为TSH 0.38~5.33 mIU/L, FT3 3.09~7.42 pmol/L, FT4 7.64~16.03 pmol/L, TGAb 0~4 IU/mL, TPOAb 0~9 IU/mL。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;ROC曲线分析各指标联合检测的敏感性及其特异性,以ROC曲线下面积(AUC)判断诊断效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺功能各项指标水平

原发性甲减组和亚临床型甲减组的TSH、TGAb、TPOAb水平均显著高于对照组($P<0.01$);原发性甲减组TSH水平高于亚临床型甲减组($P<0.01$),而FT3、FT4的水平则低于亚临床型甲减组及对照组($P<0.01$)。原发性甲亢组TSH水平低于亚临床甲亢组及对照组($P<0.01$);亚临床型甲减组和亚临床甲亢组的FT3、FT4与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组甲状腺功能各指标水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TSH/(mIU/L)	FT3/(pmol/L)	FT4/(pmol/L)	TGAb/(IU/mL)	TPOAb/(IU/mL)
原发性甲减组	60	9.48±3.04 ^{ab}	4.28±0.69 ^{ab}	9.74±2.25 ^{ab}	45.45±11.90 ^a	182.60±65.40 ^a
亚临床甲减组	69	4.63±1.40 ^a	5.08±0.59	10.89±1.46	44.64±10.10 ^a	176.40±48.30 ^a
原发性甲亢组	47	0.50±0.17 ^{ab}	9.15±7.24 ^{ab}	23.10±6.46 ^{ab}	42.80±19.60 ^{ab}	181.90±23.80 ^{ab}
亚临床甲亢组	31	0.81±0.26 ^a	5.45±0.55	11.72±1.30	8.08±3.94 ^a	77.43±18.80 ^a
对照组	82	2.17±1.46	5.11±0.61	11.15±1.45	1.37±0.49	3.19±1.81

与对照组比较:^a $P<0.01$;原发性甲减组与亚临床甲减组、原发性甲亢组与亚临床甲亢组比较:^b $P<0.01$

2.2 甲减患者各项指标ROC曲线分析

2.2.1 原发性甲减组与对照组各项指标ROC曲线分析 TGAb、TPOAb的AUC分别为0.917和0.919;多项联合可明显提升诊断效能,以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb诊断效能最高,AUC为0.975,约登指数最大值为0.877,特异性好,但敏感性有待进一步提高。见表2。

2.2.2 亚临床甲减组与对照组各项指标的ROC曲线分析 单项指标作为亚临床甲减诊断指标诊断效能一般(AUC均<0.9);多项联合可明显提升诊断效能,以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb诊断效能最高,AUC为0.938,约登指数最大值为0.722,敏感性较好(95.2%),但特异性有待进一步提高。见表2。

2.3 甲亢患者各项指标的ROC曲线分析

2.3.1 原发性甲亢组与对照组各项指标的ROC曲线分析 TPOAb作为原发性甲亢诊断指标具有较高准确性,其AUC为0.969;在联合指标中,2项(除TGAb+TPOAb外)、3项和4项联合未能提高其诊断效能,但FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb作为诊断指标,AUC为1.000,约登指数最大值为1.000,敏感性和特异性均为100.0%,可准确区分原发性甲亢患者。见表3。

2.3.2 亚临床甲亢组与对照组各项指标的ROC曲线分析 TGAb作为亚临床甲亢单项诊断指标具有较高准确性,其AUC为0.905;在联合指标中,TGAb联合其他指标可提高其诊断效能,其中以FT3、FT4、TSH

表2 原发性甲减组、亚临床甲减组与对照组各项指标ROC曲线分析

联合检测指标	原发性甲减组				亚临床甲减组			
	AUC	敏感性	特异性	约登指数最大值	AUC	敏感性	特异性	约登指数最大值
TSH	0.790	0.877	0.608	0.485	0.860	0.935	0.689	0.625
FT3	0.710	0.474	0.878	0.352	0.625	0.581	0.649	0.229
FT4	0.641	0.404	0.878	0.282	0.699	0.742	0.595	0.337
TGAb	0.917	0.860	0.878	0.738	0.794	0.645	0.905	0.551
TPOAb	0.919	0.807	0.959	0.766	0.808	0.629	0.959	0.588
TSH+FT3	0.808	0.632	0.838	0.469	0.859	0.855	0.757	0.612
TSH+FT4	0.789	0.877	0.608	0.485	0.869	0.871	0.770	0.641
TSH+TGAb	0.954	0.825	0.959	0.784	0.923	0.823	0.838	0.660
TSH+TPOAb	0.954	0.825	1.000	0.825	0.925	0.710	0.973	0.683
FT3+FT4	0.726	0.860	0.500	0.360	0.709	0.855	0.554	0.409
FT3+THAb	0.907	0.772	0.959	0.731	0.832	0.597	0.959	0.556
FT3+TPOAb	0.932	0.772	1.000	0.772	0.836	0.613	0.959	0.572
FT4+TGAb	0.941	0.930	0.797	0.727	0.850	0.661	0.932	0.594
FT4+TPOAb	0.952	0.842	0.946	0.788	0.845	0.597	0.973	0.570
TGAb+TPOAb	0.932	0.807	1.000	0.807	0.824	0.613	1.000	0.613
TSH+FT3+FT4	0.810	0.649	0.865	0.514	0.870	0.855	0.784	0.639
TSH+FT3+TGAb	0.958	0.912	0.919	0.831	0.926	0.935	0.784	0.719
TSH+FT3+TPOAb	0.960	0.947	0.932	0.880	0.924	0.710	0.973	0.683
TSH+FT4+TGAb	0.965	0.807	0.973	0.780	0.932	0.871	0.824	0.695
TSH+FT4+TPOAb	0.964	0.842	0.986	0.829	0.932	0.710	0.973	0.683
TSH+TGAb+TPOAb	0.964	0.877	1.000	0.877	0.930	0.742	0.973	0.715
FT3+FT4+TGAb	0.940	0.825	0.919	0.743	0.860	0.694	0.905	0.599
FT3+FT4+TPOAb	0.959	0.825	0.959	0.784	0.855	0.597	0.986	0.583
FT3+TGAb+TPOAb	0.932	0.807	1.000	0.807	0.847	0.661	0.986	0.648
FT4+TGAb+TPOAb	0.962	0.807	1.000	0.807	0.863	0.629	1.000	0.629
TSH+FT3+FT4+TGAb	0.958	0.912	0.905	0.818	0.930	0.919	0.797	0.717
FT3+FT4+TGAb+TPOAb	0.963	0.807	1.000	0.807	0.872	0.710	0.919	0.629
TSH+FT3+FT4+TGAb+TPOAb	0.975	0.877	1.000	0.877	0.938	0.952	0.770	0.722

联合TGAb、TPOAb作为诊断指标时,AUC为0.952,约登指数最大值为0.787,具有较好的敏感性(90.9%),但特异性有待进一步提高。见表3。

3 讨论

甲状腺是人体主要代谢器官,甲状腺所分泌的激素可促进机体骨骼、生殖器官以及大脑的生长和发育。近年来由于各种因素导致甲状腺疾病的患病率明显增高,严重者将影响患者生活质量,因此,准确检测、及时诊断和治疗具有重要的临床意义。通常情况下,甲状腺疾病患者在患病初期并无十分典型的临床症状,因而容易被漏诊。如亚临床甲亢通常无症状,但经长期随访,发现亚临床甲亢可造成心肌损害、心律失常,还可影响骨骼代谢,部分患者可能会出现轻微的精神症状和体征。而亚临床甲减经长期随访,如果得不到及时治疗,很容易转化为典型甲减。在发病率上,甲亢与甲减的患病率均与促甲状腺激素诊断的切点值、种族、年龄、性别及生活习惯等因素有关^[7]。在成人

中,女性患病的概率普遍比男性要高,并且随着年龄增长,其概率也会相应的上升。

甲状腺功能评估指标包括TSH、血清总T3(TT3)、总T4(TT4)、FT3及FT4,由于FT3和FT4不受甲状腺球蛋白(TG)的影响,比较TT3、TT4更能直观反映甲状腺功能状态^[8]。TGAb是一种非补体结合性抗体,约有80%的桥本氏甲状腺炎(HT)及桥本甲亢患者TGAb可明显升高,原发性甲减亦可见升高。而TPOAb其临床意义同TGAb,主要用于监测自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的免疫治疗效果,还可筛查有甲状腺疾病家族史的群体有无患病的可能性以及预测孕妇产后甲状腺机能障碍的发生几率。同时还可发现异常高TSH伴正常水平的FT4,此时TPOAb阳性则表明亚临床甲减或早期HT,而低水平的TPOAb在无症状的患者中约占10%,提示为AITD的易感人群^[9]。本文结果显示:原发性甲减组及亚临床型甲减组的TSH、TGAb、TPOAb水平均显著高于正常对照组,提示当患者的TSH、TGAb、TPOAb明显增高时可考虑

表3 原发性甲亢组、亚临床甲亢组与对照组各项指标ROC曲线分析

联合检测指标	原发性甲亢组				亚临床甲亢组			
	AUC	敏感性	特异性	约登指数最大值	AUC	敏感性	特异性	约登指数最大值
TSH	0.769	0.500	1.000	0.500	0.689	0.545	0.838	0.383
FT3	0.676	0.423	1.000	0.423	0.529	0.242	0.932	0.175
FT4	0.707	0.596	0.892	0.488	0.566	0.576	0.595	0.170
TGAb	0.872	0.731	0.905	0.636	0.905	0.818	0.878	0.697
TPOAb	0.969	0.904	0.919	0.823	0.809	0.727	0.865	0.592
TSH+FT3	0.702	0.481	0.973	0.454	0.650	0.485	0.824	0.309
TSH+FT4	0.728	0.481	1.000	0.481	0.664	0.485	0.838	0.323
TSH+TGAb	0.826	0.769	0.905	0.675	0.902	0.788	0.932	0.720
TSH+TPOAb	0.975	0.904	0.946	0.850	0.875	0.879	0.743	0.622
FT3+FT4	0.694	0.596	0.892	0.488	0.527	0.242	0.946	0.188
FT3+THAb	0.880	0.808	0.973	0.781	0.897	0.818	0.946	0.764
FT3+TPOAb	0.969	0.942	0.932	0.875	0.813	0.727	0.851	0.579
FT4+TGAb	0.905	0.808	0.973	0.781	0.914	0.879	0.878	0.757
FT4+TPOAb	0.981	0.923	0.973	0.896	0.791	0.606	0.959	0.566
TGAb+TPOAb	0.994	0.962	0.973	0.935	0.919	0.758	0.986	0.744
TSH+FT3+FT4	0.707	0.481	0.986	0.467	0.654	0.455	0.824	0.279
TSH+FT3+TGAb	0.787	0.654	0.973	0.627	0.912	0.848	0.878	0.727
TSH+FT3+TPOAb	0.809	0.654	0.973	0.627	0.869	0.727	0.905	0.633
TSH+FT4+TGAb	0.801	0.731	0.892	0.623	0.922	0.848	0.932	0.781
TSH+FT4+TPOAb	0.770	0.558	1.000	0.558	0.868	0.879	0.730	0.609
TSH+TGAb+TPOAb	0.897	0.827	1.000	0.827	0.942	0.818	0.919	0.737
FT3+FT4+TGAb	0.790	0.673	0.986	0.660	0.901	0.818	0.946	0.764
FT3+FT4+TPOAb	0.800	0.673	0.986	0.660	0.799	0.606	0.959	0.566
FT3+TGAb+TPOAb	0.797	0.596	1.000	0.596	0.928	0.758	0.986	0.744
FT4+TGAb+TPOAb	0.747	0.596	0.986	0.583	0.929	0.758	0.986	0.744
TSH+FT3+FT4+TGAb	0.794	0.673	0.986	0.660	0.922	0.848	0.932	0.781
FT3+FT4+TGAb+TPOAb	0.752	0.635	0.986	0.621	0.930	0.758	0.986	0.744
TSH+FT3+FT4+TGAb+TPOAb	1.000	1.000	1.000	1.000	0.952	0.909	0.878	0.787

是否患有甲减,以及是否需要做进一步检查。原发性甲减组TSH水平高于亚临床型甲减组,而FT3、FT4的水平则低于亚临床型甲减组及对照组,差异均有统计学意义;而亚临床型甲减组的FT3、FT4水平与对照组比较差异无统计学意义。提示亚临床甲减组患者虽然FT3、FT4水平正常,但TSH及甲状腺特异性抗体如TGAb、TPOAb阳性的亚临床甲减患者,更易于向典型甲减演变,且起病时患者的TSH水平高低对其病情的演变有较好的预测作用。同时有研究显示亚临床甲减患者如果得不到及时治疗,很容易转化为典型甲减^[10]。本文原发性甲亢组的FT3、FT4、TGAb、TPOAb水平显著高于亚临床甲亢组及对照组,原发性甲亢组及亚临床甲亢组的TSH水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。亚临床甲亢组的FT3、FT4水平与对照组比较差异无统计学意义,但TGAb、TPOAb水平显著高于对照组,差异具有统计学意义。这提示当患者TSH水平显著降低,但FT3、FT4水平明显增高时,可考虑为原发性甲亢。而患者TSH水平显著降低同时

T3、FT4水平正常时提示可能为亚临床甲亢。上述结果也显示了血清TSH、FT4、FT3、TGAb、TPOAb等指标与机体的甲状腺功能状态密切相关,能够即时反映甲状腺功能的状况。同时本文还结合ROC曲线分析TSH、FT4、FT3、TGAb、TPOAb各单项指标检测与联合检测时敏感性、特异性的变化以及使用AUC来判断联合检测在诊断和评估甲亢及甲减中的应用价值,结果显示: TGAb、TPOAb作为原发性甲减的单项诊断指标具有较高准确性(其AUC分别为0.917、0.919),各单项指标作为亚临床甲减的诊断指标,其诊断效能一般(AUC均<0.9),而多项指标联合可明显提升诊断效能,原发性甲减及亚临床甲减以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb诊断效能最高(其AUC分别为0.975、0.938),约登指数最大值分别为0.877、0.722;5项指标联合检测在原发性甲减组其特异性最高(100.0%),但敏感性(87.7%)有待进一步提高;而在亚临床甲减组,其敏感性较好为95.2%,但特异性(77.0%)有待进一步提高。TPOAb作为原发性甲亢及TGAb作为亚

临床甲亢的单项诊断指标,具有较高准确性(其AUC分别为0.969、0.905);而原发性甲亢组2项、3项和4项指标联合检测未能提高其诊断效能,但FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb作为诊断指标,其AUC为1.000,约登指数最大值为1.000,敏感性和特异性均为100.0%,可准确区分原发性甲亢患者;亚临床甲亢组以FT3、FT4、TSH联合TGAb、TPOAb作为诊断指标时,AUC为0.952,约登指数最大值为0.787,敏感性较好(90.9%),但特异性(87.8%)有待进一步提高。上述结果说明我们在选择检测指标时既要考虑敏感性和特异性的高低,还要考虑准确性的问题。甲状腺疾病多属于自身免疫性疾病,临床上多数患者病情复杂多变。如甲亢并发桥本甲亢较多见,甲减因桥本氏甲状腺炎而引起的也不少见,特别是桥本氏甲状腺炎与桥本甲亢在治疗上不宜采用手术和放射性¹³¹I治疗,药物治疗也与单纯GD有较大差异。因此,建议对初诊患者的甲状腺功能检查,除了检查其TSH、TT3或FT3、TT4或FT4外,还应将甲状腺自身抗体TGAb、TPOAb检测列为常规项目,以免出现治疗上的失误。

综上所述,TSH、FT3、FT4联合TGAb、TPOAb检测,更有利于诊断及鉴别甲状腺疾病,且检测操作简便,值得临床推广。

参考文献:

- [1]杨芳.合肥市社区常住居民糖代谢异常人群中甲状腺结节患病特点及影响因素的分析[D].安徽医科大学,2018.
- [2]潘少霞,梁妙芝,舒晴.甲功八项联合检测在评估甲状腺功能中的应用价值[J].当代医学,2020,26(10):42-44.
- [3]胡应龙,高鹏.甲状腺球蛋白、抗甲状腺球蛋白抗体与抗甲状腺过氧化物酶抗体联合检测在甲状腺疾病诊断中的价值[J].实用临床医学,2017,18(2):18-19,22.
- [4]廖芸,徐铁龙.甲状腺彩超联合甲状腺功能检查对甲状腺结节的诊断价值[J].现代诊断与治疗,2019,30(18):3265-3267.
- [5]内分泌系统疾病基层诊疗指南编写专家组.甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019(12):1129-1135.
- [6]内分泌系统疾病基层诊疗指南编写专家组.甲状腺功能减退症基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019(11):1029-1033.
- [7]康海岩,任赐菊.甲功五项测定在甲状腺功能诊断中的临床应用价值分析研究[J].现代养生,2018,18:138-139.
- [8]张蓉,史海霞.血清FT3、FT4、TSH及Hcy联合检测诊断甲状腺功能减退的临床价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(17):2478-2480.
- [9]黄海涛,陈婷婷,黄炳青.甲状腺功能7项指标联合检测在甲状腺疾病中的诊断价值[J].临床合理用药,2020,13(5):149-150.
- [10]刘丽.甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体诊断甲状腺疾病的临床价值探讨[J].当代医学,2017,23(9):117-119.

~~~~~  
(上接第629页)

- [8]PHAM J V, YILMA M A, FELIA A, et al. A review of the microbial production of bioactive natural products and biologics[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1404.
- [9]FU B T, ZHANG P. D-limonene protects pancreatic MIN6 cells against tunicamycin induced cellular damage[J]. Nat Prod Res Dev, 2018, 30: 1793-1797.
- [10]ZHOU Y, ZHOU X, HONG T, et al. Lysosome-mediated

- mitochondrial apoptosis induced by tea polysaccharides promotes colon cancer cell death[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10524-10537.
- [11]FOX J L, MACFARLANE M. Targeting cell death signalling in cancer: Minimising 'Collateral damage' [J]. Br J Cancer, 2016, 115(1): 5-11.