

原发性肝癌患者血清 CXCL13 表达水平及临床意义*

曾 灏¹, 鞏 纓¹, 吴志懂², 黄丽芳³

(广西贵港市人民医院:1. 检验科;2. 肝胆腺体外科;3. 病理科, 广西贵港 537100)

摘 要:**目的** 评估血清趋化因子配体 13(CXCL13)在原发性肝癌(PHC)患者血清中的表达及作用,并探讨其对 PHC 诊断治疗和预后评估的临床价值。**方法** 收集 80 例 PHC 患者,80 例慢性乙型肝炎(CHB)患者和 36 例健康对照者(HC)血清样本,通过酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清 CXCL13 水平。统计软件分析患者 CXCL13 水平与临床病理特征和实验室指标的关系,Spearman 相关分析患者 CXCL13 水平与肝功能预后指标的相关性,ROC 曲线分析 CXCL13、AFP 对 PHC 的诊断价值。**结果** PHC 患者血清 CXCL13 表达明显高于 CHB 组、HC 组,晚期 PHC(Ⅲ、Ⅳ)患者血清 CXCL13 水平明显高于早期 PHC(Ⅰ、Ⅱ)患者血清 CXCL13 水平;肿瘤直径大于 5 cm 患者血清 CXCL13 水平显著高于肿瘤直径小于或等于 5 cm 患者;肿瘤转移患者血清 CXCL13 水平明显高于无肿瘤转移患者;腹腔积液患者血清 CXCL13 水平明显高于无腹腔积液患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PHC 患者血清 CXCL13 水平与血红蛋白、血清清蛋白、胆碱酯酶及国际标准化比值相关。PHC 患者血清 CXCL13 水平与 Child-Pugh 评分呈正相关($r=0.459$ 、 $P=0.001$),与血清清蛋白和胆碱酯酶分别呈负相关($r=-0.319$ 、 -0.259 、 $P=0.004$ 、 0.008)。CXCL13 和甲胎蛋白(AFP)组合的 ROC 曲线值为 0.938,灵敏度和特异度分别为 82.8%和 100.0%。**结论** 血清 CXCL13 在 PHC 高表达,与肿瘤生长及转移密切相关,在诊断治疗及预后评估中具有重要的临床价值。

关键词:血清; 原发性肝癌; 趋化因子配体 13; 诊断
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.007 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1673-4130(2018)13-1557-05 **文献标识码:**A

Expression and pathological features of CXCL13 in clinical serum in patients with primary hepatic carcinoma*

ZENG Hao¹, HUI Ying¹, WU Zhidong², HUANG Lifang³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hepatobiliary Surgery; 3. Department of Pathology, Guigang People's Hospital, Guigang, Guangxi 537100, China)

Abstract:**Objective** To evaluate the expression and role of serum CXC chemokine ligand 13 (CXCL13) in Primary hepatic carcinoma (PHC) patients and explore the clinical value of PHC diagnosis and prognosis.
Methods Serum samples were collected from 80 patients with PHC, 80 patients with chronic hepatitis B (CHB) and 36 healthy controls (HC). Serum levels of CXCL13 in patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between clinicopathological features and laboratory parameters was analyzed by statistical software. The correlation between CXCL13 level and prognosis of liver function were tested by spearman correlation analysis, the diagnostic value of CXCL13 and AFP to PHC were analysed by ROC curve.
Results The levels of serum CXCL13 in patients with PHC were significantly higher than those in CHB and HC groups. The levels of serum CXCL13 in patients with advanced PHC (Ⅲ—Ⅳ) were significantly higher than those in patients with early PHC (Ⅰ—Ⅱ). Serum levels of CXCL13 in patients with tumor diameter more than 5cm were significantly higher than those tumor diameter less than or equal 5 cm. Patients that metastatic serum levels of CXCL13 were significantly higher than without tumor metastasis in patients. The level of serum CXCL13 in patients with ascites was significantly higher than that in patients without ascites, all the data were statistically significant ($P<0.05$). Serum levels of CXCL13 in patients with PHC were correlated with hemoglobin, serum albumin, cholinesterase, and international normalized ratios. There was a positive correlation between serum CXCL13 concentration and Child-Pugh score in PHC patients

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅课题(Z2015561)。
作者简介:曾灏,男,主管技师,主要从事肿瘤相关标志物检测研究。
本文引用格式:曾灏,鞏纓,吴志懂,等.原发性肝癌患者血清 CXCL13 表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(13):1557-1561.

($r = 0.459, P = 0.001$), and negatively correlated with serum albumin and cholinesterase ($r = -0.319, -0.259, P = 0.004, 0.008$). CXCL13 and AFP combination of the ROC curve were 0.938. Sensitivity and specificity were 82.8% and 100.0%. **Conclusion** High expression of serum CXCL13 in PHC is closely related to tumor growth and metastasis, and has important clinical value in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation.

Key words: serum; primary hepatic carcinoma; CXC chemokine ligand 13; diagnosis

原发性肝癌(PHC)以东亚和撒哈拉以南的非洲地区发病率最高,是临床常见的恶性肿瘤,其死亡率高居恶性肿瘤病死率第3位^[1-2]。研究表明 PHC 的发病机制与肝炎病毒感染、黄曲霉毒素、酒精滥用有关,这其中以乙型肝炎病毒感染引起 PHC 尤甚^[3]。PHC 患者的预后差是由于晚期诊断和高复发率, PHC 临床诊断现阶段多以甲胎蛋白(AFP)为基础的血清学检测结合影像学检查为主^[4],但是相关报道证实 AFP 诊断 PHC 约 20%~40% 的患者结果呈阴性,临床漏诊率相对较高^[5]。因此,寻找灵敏度高、特异度强的血清学标志物对于 PHC 早期临床诊断和预后评估治疗尤为重要。趋化因子作为细胞因子超家族的一员,在肿瘤、感染、炎症等病理生理条件下发挥着不可替代的作用^[6]。CXC 趋化因子配体 13 (CXCL13)与肺癌、乳腺癌、前列腺癌的发生密切相关^[7-8],这表明 CXCL13 可能有希望作为恶性肿瘤的早期诊断和预后标志物。最近一项新的研究发现, CXCL13 在 PHC 患者血清中升高^[9]。然而,关于 CXCL13 水平与 PHC 的临床特征之间的相关性知之甚少。因此笔者检测和比较 PHC 患者、慢性乙型肝炎(CHB)患者和健康人血清 CXCL13 水平,旨在研究血清 CXCL13 在 PHC 患者中的表达及与临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 12 月广西贵港市人民医院 80 例 PHC 患者作为研究对象。PHC 患者的诊断标准:根据 2011 年版原卫生部《原发性肝癌诊疗规范》标准,以病理学诊断为金标准,包括肝脏穿刺活检取病理学标本或者手术切除病理标本检查确诊。纳入标准:病理学诊断为 PHC,且病理类型为肝细胞肝癌;患者确诊前未行手术、肝动脉化疗栓塞术及靶向治疗等治疗方式。排除标准:本研究前行肝脏手术、肝动脉化疗栓塞术、射频消融、全身化疗、放疗、应用靶向药物及中药治疗等其他抗肿瘤治疗;继发性肝癌患者,伴感染、发热,或伴有肝癌外的其他肿瘤;并发或合并免疫缺陷性疾病或自身免疫性疾病服药治疗者;有器官移植病史。另外选取同期在本院就诊的 80 例 CHB 患者作为 CHB 组,纳入标准:乙肝表面抗原(HBsAg)阳性;血清 HBV-DNA 水平大于 1 000 copy/mL。排除标准:酒精性肝病、癌症等传染病、其他病毒感染,自身免疫性肝病。选取 36 例本院同期体检的健康人群作为 HC 组。医院伦理委

员会批准,患者签署知情同意书。PHC 组患者 80 例,男 69 例,平均年龄(56.04 ± 11.67)岁,女 11 例,平均年龄(58.04 ± 10.75)岁;CHB 组患者 80 例,男 65 例,平均年龄(52.87 ± 11.98)岁,女 15 例,平均年龄(54.43 ± 10.26)岁;HC 组 36 例,男 30 例,平均年龄(55.00 ± 10.33)岁,女 6 例,平均年龄(53.12 ± 7.98)岁。3 组间年龄、性别一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。PHC 组并发症中,发生腹腔积液 26 例,细菌性腹膜炎 2 例,肝性脑病 1 例,食管胃底静脉曲张 13 例,肝癌的破裂和出血 1 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 PHC 和 CHB 患者临床病例资料来源于本院电子病例系统及实验室相关指标来自检验科网络管理系统,包括年龄、性别、基础疾病、肿瘤大小及数目、并发症;生化指标、血液常规、病毒感染指标(HBsAg 和 HBV-DNA)、AFP 等。基于上述相关指标计算患者肝脏储备功能量化评估分级标准(Child-pugh)评分和终末期肝病模型(MELD)评分^[10-11]。从 PHC 组、CHB 组和 HC 组的每个非手术患者获得外周静脉血 5 mL,然后在 1 h 内将收集的血液及健康人群外周血在 4 °C 下以 $300 \times g$ 离心 10 min,收集上清与 EP 管中,置于 -80 °C 冻存,禁止反复冻融。

1.2.2 各项指标检测方法 血清 HBV-DNA 定量检测采用全自动荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪和 HBV-DNA 荧光定量试剂盒作定量测定;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 CHB 患者血清 HBsAg;血清 AFP 测定采用微粒子酶免法;通过 ELISA 试剂盒(R&D 公司,美国)检测这 3 组人群血清 CXCL13 的表达水平,具体操作过程参照使用说明书。测定各项 OD 值后,通过绘制标准曲线计算待测样本 CXCL13 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 版本软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验;独立样本 t 检验比较符合正态分布的计量资料,秩和检验比较非正态分布的计量资料;Spearman 检验相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据血清标本 CXCL13、AFP 的表达水平绘制应用受试者工作特征(ROC)曲线,并用 Z 检验比较 CXCL13、AFP 及 CXCL13 联合 AFP 的变量参数。

2 结果

2.1 CXCL13 在 3 组人群中血清的表达 PHC 组血

清 CXCL13 水平明显高于 CHB 组或 HC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但是,CHB 组血清 CXCL13 水平与 HC 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 PHC 组、CHB 组和 HC 组血清中 CXCL13 的表达				
组别	<i>n</i>	CXCL13 水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
PHC 组	80	191.27±142.81		
CHB 组	80	85.29±60.34*	6.114	0.000
HC 组	36	79.92±30.44*	6.646	0.000

注: * $P<0.05$,与 PHC 组比较

2.2 CXCL13 的表达同临床病理特征的关系 根据原发灶淋巴结远处转移(TNM)分期,晚期 PHC(Ⅲ、Ⅳ)患者血清 CXCL13 水平明显高于早期 PHC(Ⅰ、Ⅱ)患者血清 CXCL13 水平;肿瘤直径大于 5 cm 的 PHC 患者的 CXCL13 水平显著高于肿瘤直径小于或等于 5 cm 患者;肿瘤转移患者血清 CXCL13 水平明显高于无肿瘤转移患者;腹腔积液患者血清 CXCL13 水平明显高于无腹腔积液患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 CXCL13 的表达与临床病理特征的关系				
参数	<i>n</i>	CXCL13 水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄				
≤65 岁	56	180.39±119.71	1.609	0.112
>65 岁	24	229.40±136.25		
性别				
男性	69	195.55±122.39	1.205	0.232
女性	11	246.80±178.91		
TNM 分期				
Ⅰ~Ⅱ期	36	148.81±86.32	3.552	0.001
Ⅲ~Ⅳ期	44	242.64±146.95		
肿瘤直径				
≤5 cm	36	164.34±106.23	2.202	0.031
>5 cm	44	228.46±145.82		
肿瘤转移				
有	42	233.11±154.25	2.256	0.027
无	38	168.43±98.56		
肝硬化				
有	47	214.07±148.78	1.051	0.297
无	33	182.23±107.53		
腹腔积液				
有	27	263.15±177.26	2.449	0.020
无	53	173.54±96.23		
食管胃底静脉曲张				
有	15	288.19±193.90	2.007	0.062
无	65	183.81±113.24		

2.3 CXCL13 表达水平与临床实验室指标的关系 PHC 血清 CXCL13 水平与血红蛋白、血清清蛋白、胆碱酯酶及国际标准化比值(INR)相关($P=0.014$; $P=0.001$; $P=0.001$; $P=0.013$),而与白细胞数和血小板数、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、病毒感染指标 HBsAg 状态和 HBV-DNA 载量,以及肿瘤标志物 AFP 没有相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3 CXCL13 表达与实验室指标的关系				
参数	CXCL13 水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	
血红蛋白				
≤中位数	258.14±137.22	5.179	0.014	
>中位数	131.35±71.72			
白细胞数				
≤中位数	192.38±144.15	0.311	0.745	
>中位数	201.45±114.93			
血小板数				
≤中位数	212.51±145.40	1.789	0.073	
>中位数	163.74±92.68			
ALT				
≤中位数	200.83±140.85	0.384	0.706	
>中位数	189.79±114.71			
AST				
≤中位数	182.55±122.91	1.617	0.109	
>中位数	231.19±145.20			
ALP				
≤中位数	189.01±122.18	1.007	0.316	
>中位数	219.22±145.64			
胆碱酯酶				
≤中位数	241.60±150.75	3.532	0.001	
>中位数	145.46±83.10			
肌酐				
≤中位数	191.80±135.74	0.626	0.537	
>中位数	210.31±128.84			
血清清蛋白				
≤中位数	251.16±138.45	3.529	0.001	
>中位数	152.24±110.72			
INR				
≤中位数	169.66±97.02	2.644	0.013	
>中位数	250.12±166.20			
HBsAg				
阳性	201.80±137.32	1.268	0.203	
阴性	168.07±97.17			
HBV-DNA				
阳性	204.97±134.32	0.879	0.388	
阴性	180.12±118.05			
AFP				
≤中位数	198.31±137.54	1.979	0.108	
>中位数	143.13±110.35			

2.4 CXCL13 与预后指标的相关性分析 结果显示 PHC 患者血清 CXCL13 水平与 Child-Pugh 评分呈正相关($r=0.459, P=0.001$),与血清清蛋白和胆碱酯

酶呈负相关(分别为 $r=-0.319, P=0.004$; $r=-0.295, P=0.008$),见图 1。

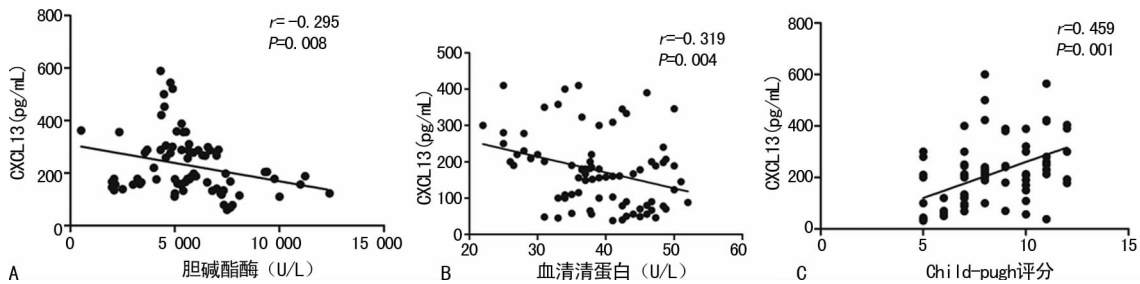


图 1 PHC 患者血清中 CXCL13 水平与肝功能预后指标的相关性

2.5 ROC 曲线评估 通过 ROC 分析评估血清 CXCL13 和 AFP 在 PHC 与 HC 组的表现特征,血清 AFP ROC 曲线下面积为 0.828($P<0.05$),灵敏度和特异度分别为 61.2%、100.0%。血清 CXCL13 的 ROC 面积为 0.813($P<0.05$),灵敏度和特异度分别为 56.8%、100.0%。通过 ROC 评估 CXCL13 和 AFP 的组合显示 ROC 曲线的面积为 0.938,灵敏度、特异度分别为 82.8%、100.0%。所以组合标记的诊断效率优于 CXCL13 或 AFP。见表 4、图 2。

对于 PHC 早期临床诊断和预后评估治疗尤为重要。

CXCL13 又称 B 细胞趋化因子,由次级淋巴组织、血清滤泡中树突细胞、淋巴结分泌的,通过与受体 CXCR5 结合引导成熟 B 细胞的游走和归巢^[13]。细胞因子和趋化因子是现在癌症研究的重点,其能够促进细胞增殖,血管生成,募集免疫细胞到肿瘤组织区域^[14]。研究证明细胞因子和趋化因子能够促进 PHC 的发展,但 CXCL13 在 PHC 中的作用尚未阐明^[15-16]。因此,研究中检测到血清 CXCL13 的水平,并探讨其临床病理特征的关系。

通过检测 PHC 患者血清 CXCL13 的表达,发现同 HC 组相比,PHC 患者血清 CXCL13 水平显著升高。WANG 等^[17]通过微阵列分析技术检测肺癌组织中 84 种细胞因子表达情况,发现一系列炎症相关因子水平明显升高,其中以 CXCL13 升高最为显著,与本研究的结果相一致,可能通过某个特殊的信号通路引起肿瘤的发生。肿瘤直径大于 5 cm 的 PHC 患者的血清 CXCL13 水平明显高于肿瘤大于或等于 5 cm 的患者,EL-HAIBI 等^[18]证实 CXCL13 通过 JNK 活化诱导前列腺癌细胞增殖,抑制 CXCL13 可以使前列腺癌细胞增殖明显减少,这表明 CXCL13 在 PHC 细胞的增殖和生长过程发挥着重要作用。本研究还发现 PHC 患者血清 CXCL13 的表达水平与 TNM 分期、肿瘤转移具有密切的关系,BISWAS 等^[19]证明 CXCL13 通过 Src 激酶途径激活和诱导乳腺癌细胞侵袭和转移,表明 CXCL13 是参与肿瘤生长,并在转移中起重要作用。这些结果暗示 CXCL13 可能作为一种预测和评估 PHC 的发生及转移的新指标。肝癌患者血清中 CXCL13 表达水平与 AST、ALP 等无关;与血清清蛋白、胆碱酯酶呈负相关($r=-0.319, P=0.004$; $r=-0.295, P=0.008$),与综合评估患者肝功能预后的 Child-pugh 评分呈正相关($r=0.459, P=0.001$),血清清蛋白作为肝功能的常规检测指标,胆碱酯酶作为判断肝脏合成功能和肝脏受损严重程度的常规指标,联合检测对于准确评估患者 Child-pugh 分级和肝脏储备功能及其预后具有重要的临床意义,

表 4 血清 CXCL13 和 AFP 在 PHC 和 HC 组中的 ROC 分析

变量	面积	标准误	P	95%CI
CXCL13	0.813	0.044	0.000	0.737~0.910
AFP	0.828	0.036	0.000	0.811~0.953
CXCL13+AFP	0.938	0.025	0.000	0.888~0.987

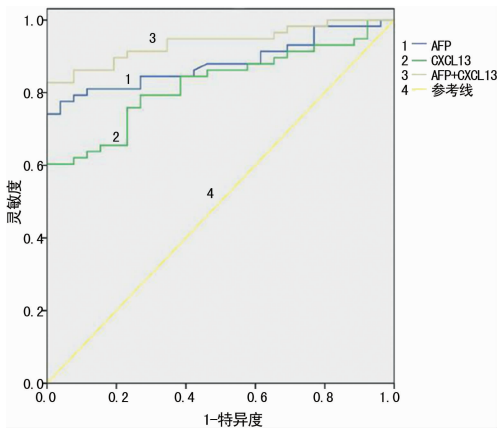


图 2 PHC 组和 HC 组相比的 ROC 曲线

3 讨 论

PHC 临床特点是具备治愈率低、易复发、转移率高,极大地影响到人们生命健康和生活质量^[12]。虽然手术、放疗、化疗、生物免疫治疗等常规手段有效治疗,但 PHC 患者因为其诊断的临床特点,因而临床预后差。AFP 诊断 PHC 的灵敏度较低,临床漏诊率较高,所以寻找灵敏度高、特异度强的血清学标志物

因此这提示 CXCL13 可作为评估 PHC 患者肝功能预后的血清学指标。前文已经指出目前 AFP 是诊断 PHC 最重要的肿瘤标记物,但因为灵敏度和特异度不高,并且在肝炎、肝硬化、肿瘤患者和妊娠等情况下患者血清 AFP 水平也升高,所以单独检测 AFP 不能成为 PHC 的理想诊断指标,通过 ROC 分析显示血清 CXCL13 和 AFP 的灵敏度较低(56.8%、61.2%)。然而, CXCL13 和 AFP 组合后, ROC 曲线下面积显著增加到 0.938,对 PHC 的灵敏度为 82.8%。因此, CXCL13 和 AFP 的组合可以应用于 PHC 的临床诊断,这可能有助于提高 AFP 对 PHC 的灵敏度。

4 结 论

CXCL13 在 PHC 患者血清中高表达,其水平与肿瘤的大小、转移、TNM 分期密切相关。因此,研究者预测 CXCL13 可作为 PHC 诊断和预后评估的血清学标志物,并有望成为治疗和预防 PHC 的新型生物学靶点。

参考文献

- [1] ZHU R X, SETO W K, LAI C L, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region [J]. Gut Liver, 2016, 10(3): 332-339.
- [2] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [3] CAI S H, LV F F, ZHANG Y H, et al. Dynamic comparison between Daan real-time PCR and Cobas TaqMan for quantification of HBV DNA levels in patients with CHB [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 85.
- [4] QIN Q F, WENG J, XU G X, et al. Combination of serum tumor markers dickkopf-1, DCP and AFP for the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(4): 409-413.
- [5] ZHAO L, MOU D C, PENG J R, et al. Diagnostic value of cancer-testis antigen mRNA in peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients [J]. World J Gastro, 2010, 16(32): 4072-4078.
- [6] 陈圣森, 陈明泉. 趋化因子在肝癌中的作用 [J]. 肝脏, 2015, 20(8): 645-649.
- [7] SINGH R, GUPTA P, KLOECKER G H, et al. Expression and clinical significance of CXCR5/CXCL13 in human non-small cell lung carcinoma [J]. Int J Oncol, 2014, 45(6): 2232-2240.

- [8] CHEN L, HUANG Z, YAO G, et al. The expression of CXCL13 and its relation to unfavorable clinical characteristics in young breast cancer [J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 168.
- [9] LI C, KANG D, SUN X, et al. The effect of C-X-C motif chemokine 13 on hepatocellular carcinoma associates with Wnt signaling [J]. Biomed Res Int, 2015, 20(1): 345-413.
- [10] 汤明胜, 雷华涛, 黎汉桥. Child-Pugh 分级, MELD 评分在肝硬化患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用价值 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2016, 23(2): 128-132.
- [11] 赵丽红, 王天芳, 薛晓琳, 等. 肝炎肝硬化患者舌象表现与 MELD 评分及其相关指标水平间相关性的探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1554-1557.
- [12] GALUN D, BASARIC D, ZUVELA M, et al. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols [J]. World J Hepatol, 2015, 7(20): 2274-2291.
- [13] 李莹, 高伟, 李伟艳, 等. 趋化因子 CXCL13 及其受体 CXCR5 在肿瘤中的研究进展 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 40(3): 154-158.
- [14] BONOMI M, PATSIAS A, POSNER M, et al. The role of inflammation in head and neck cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816(1): 107-127.
- [15] OHISHI W, COLOGNE J B, FUJIWARA S, et al. Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study [J]. Inter J Cancer, 2014, 134(1): 154-163.
- [16] CAO Z, FU B, DENG B, et al. Overexpression of chemokine (C-X-C) ligand 1 (CXCL1) associated with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Cell Int, 2014, 14(1): 86.
- [17] WANG G Z, CHENG X, ZHOU B, et al. The chemokine CXCL13 in lung cancers associated with environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution [J]. E life, 2015, 4(1): 9419.
- [18] EL-HAIBI C P, SINGH R, SHARMA P K, et al. CXCL13 mediates prostate cancer cell proliferation through JNK signalling and invasion through ERK activation [J]. Cell Prolif, 2011, 44(4): 311-319.
- [19] BISWAS S, SENGUPTA S, RCHOW S, et al. CXCL13-CXCR5 co-expression regulates epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells during lymph node metastasis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(2): 265-276.

(收稿日期: 2017-12-10 修回日期: 2018-02-21)