

论著·临床研究

细胞因子 IL-6、TNF- α 和循环肿瘤细胞在乳腺癌预后监测中的临床意义^{*}

邹 麟, 向 瑜[△], 李秋锦

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘 要:**目的** 探讨乳腺癌患者手术前后血清内白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平及全血中循环肿瘤细胞(CTC)的数量作为监测乳腺癌患者预后指标的临床意义。**方法** 选取 2014—2015 年重庆医科大学附属第一医院乳腺外科入院且行手术的 61 例乳腺癌患者,监测患者手术前后血清内 IL-6、TNF- α 的水平及全血中循环肿瘤细胞的数量,同时比较上述指标在免疫组化指标 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 全阳性组和非全阳组中表达差异。**结果** 手术前后血清中 IL-6 水平差异有统计学意义($P<0.05$),而 TNF- α 水平及 CTC 的数量的差异无统计学意义($P>0.05$)。以免疫组化指标 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 的阴阳性分组,术前的标本中:全阳性组的 IL-6 水平, TNF- α 水平和 CTC 平均个数与非全阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后标本中:全阳性组与非全阳性组的 IL-6 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);而全阳性组 TNF- α 水平和 CTC 平均个数与非全阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乳腺癌患者术后血清中高水平的 IL-6 与患者预后差相关。

关键词:乳腺癌; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 循环肿瘤细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.016

中图法分类号:R737.9;R446.6

文章编号:1673-4130(2019)11-1346-05

文献标识码:A

The role of cytokines IL-6, TNF- α and circulating tumor cells in the prognosis of breast cancer and its clinical significance^{*}

ZOU Lin, XIANG Yu[△], LI Qiujin

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) and the number of circulating tumor cells (CTC) in whole blood as prognostic indicators in patients with breast cancer before and after operation. **Methods** A total of 61 inpatients with breast cancer from 2014 to 2015 in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were enrolled in the study, the levels of serum IL-6 and TNF- α and the number of circulating tumor cells in patients before and after operation were monitored. At the same time, the indexes were compared between CerbB-2, ER, PR, P53, Ki67 in all-positive and not-all-positive groups. **Results** There was a statistical significance in serum IL-6 level between before and after surgery ($P<0.05$), but there was no statistical significance in the level of TNF- α and the number of CTCs ($P>0.05$). When the patients were divided according to the positive and negative results of CerbB-2, ER, PR, P53 and Ki67, in the preoperative specimens; there were no statistical significances in IL-6, TNF- α levels and the average number of CTC between all-positive group and not-all-positive group ($P>0.05$). In the postoperative specimens; the difference of IL-6 level between the all-positive group and the not-all-positive group was statistically significant ($P<0.05$), while the differences of TNF- α level and the average number of CTC were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The high level of IL-6 in serum of patients with breast cancer after operation is related to poor prognosis.

Key words: breast cancer; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; circulating tumor cell

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,是 女性最常见的肿瘤之一,全球每年约 40 万女性死于

^{*} 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJ1600230)。

作者简介:邹麟,女,主管技师,主要从事临床肿瘤免疫学研究。 [△] 通信作者, E-mail:99720Jenny@163.com。

本文引用格式:邹麟,向瑜,李秋锦. 细胞因子 IL-6、TNF- α 和循环肿瘤细胞在乳腺癌预后监测中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11):1346-1349.

该病^[1]。乳腺癌的发生和发展是内分泌、免疫系统等诸多因素共同作用的结果,一般要经历从增生到非典型增生再到原位癌,最终发展为浸润性癌^[2]。目前手术仍是乳腺癌治疗的主要手段,但是术后仍有将近 60% 患者发生复发转移,而复发转移是导致乳腺癌患者预后差的主要原因^[3]。因此提高乳腺癌患者术后生存期,对乳腺癌预后情况的判断就尤为重要。

目前,临床上用于监测乳腺癌的预后指标有很多,如原发肿瘤的大小、受侵腋窝淋巴结个数、肿瘤的组织学、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)、Her-2 基因的扩增、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、循环肿瘤细胞(CTC)等。

IL-6 是由内皮细胞和正常造血细胞等多种细胞产生的多效性细胞因子,具有促进生长和抗凋亡的作用。已有研究证实,IL-6 在肿瘤患者血清内高度地表达并与患者预后较差相关^[4]。TNF- α 是一种具有抗肿瘤作用的细胞因子,其高水平的表达与乳腺癌的分级相关。CTC 是指存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称,它来源于原发肿瘤或转移肿瘤,是获得脱离基底膜的能力并入侵通过组织基质进入血管的肿瘤细胞,已有研究发现 CTC 是了解乳腺癌发病机制和监测乳腺癌进展及预后的指标^[5]。

本研究拟通过检测乳腺癌患者手术前后血清内 IL-6、TNF- α 水平及全血中 CTC 的表达数量,以确定其作为监测乳腺癌患者预后指标的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014—2015 年在本院乳腺外科接受手术治疗的乳腺癌患者 61 例,年龄 31~63 岁,平均年龄 43.8 岁。所有病例均符合世界卫生组织(WHO)乳腺癌的诊断标准,按照 TNM 临床分期均为 I 期。其中进行免疫组化染色[免疫组化指标包括人表皮生长因子受体 II 型中分化群内的基因蛋白(CerbB-2)、ER、PR、抑癌基因(P53)、肿瘤增殖抗原(Ki67)]38 例。通过上述免疫组化指标的阳性情况将 38 例乳腺癌患者分为全阳性组和非全阳性组。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在 61 例乳腺癌患者手术前以及手术后(24 h 内)分别抽取患者外周静脉血 2~3 mL 用于细胞因子的检测,另抽取患者外周静脉血 8~10 mL 于加有防腐剂的 CellSave 血样本储存管中用于 CTC 的检测。

1.2.2 细胞因子水平的检测 用 IMMULITE 1000 化学发光分析仪(西门子公司)及其试剂盒(化学发光法)测定血清样本中 IL-6 和 TNF- α 水平,实验方法按照说明书进行。

1.2.3 CTC 检测 用 CellSearch 检测系统按照

CellSearch 循环上皮细胞检测试剂盒(免疫磁颗粒细胞捕获+荧光染色法,强生医疗器材有限公司)进行全血中的上皮源性的 CTC 的计数检测。将 7.5 mL 血样从 CellSave 血样本储存管移入带标记的相应 15 mL 锥形试管中。加入 6.5 mL 的稀释缓冲液,盖上锥形试管的盖子,上下颠倒 5 次混合均匀。在吊篮式离心机中,以 800 g 的相对离心力离心样本 10 min,离心过程关闭制动器。将上述制备好的样本放入 CellTracksAutoPrep 系统中,CellTracksAutoPrep 系统处理后的样本转移到样本盒中,然后用 CellTracks Analyzer 分析仪进行分析。上皮细胞(CK-PE)特殊荧光试剂以及白细胞(CD45⁺)核染剂用于电脑制造细胞图像,当形态学特征中包括肿瘤细胞特征并显示出显型 EpCAM⁺,CK-PE⁺,DAPI⁺ 和 CD45⁻ 时,图像被分类为 CTC。报告检测的结果为:CTC 的数目/7.5 mL 的血液。

1.2.4 免疫组化染色 免疫组化采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(SP)法,CerbB-2、ER、PR、Ki67 试剂盒购自 Ventana Medical Systems,Inc.,p53 试剂盒购自福建迈新生物技术有限公司,按试剂盒操作步骤进行。以 PBS 取代一抗作为阴性对照,已知的 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 阳性乳腺癌切片作为阳性对照。

1.3 免疫组化染色结果及判定 ER、PR、P53、Ki67 显色在细胞核内呈现为棕色或棕黄色颗粒,CerbB-2 则以胞浆和胞膜呈棕黄色为阳性。根据染色数量和染色强度综合判断,阳性细胞数低于 10% 为阴性,阳性细胞数高于 10% 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,数据为偏态分布,结果以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间比较采用 Wilcoxon (Mann-Whitney U) 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后 IL-6、TNF- α 水平及 CTC 的数量比较 IL-6 在术后水平升高,手术前后血清中 IL-6 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),而 TNF- α 水平及 CTC 的数量的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 IL-6、TNF- α 表达水平及 CTC 的数量在手术前后的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	术前	术后	P
IL-6(pg/mL)	2.0(2.0,2.5)	8.5(5.4,13.6)	0.001
TNF- α (pg/mL)	5.7(4.6,7.2)	5.2(4.6,7.3)	0.492
CTC	1	2	0.543

2.2 各免疫组化指标阳性率分析 61 例乳腺癌患者中,进行免疫组化染色患者共计 38 例,其中 CerbB-2

阳性患者 33 例,阳性率 87%;ER 阳性患者 27 例,阳性率 71%;PR 阳性患者 21 例,阳性率 55%,P53 阳性患者 21 例,阳性率 55%;Ki67>20% 20 例,阳性率 52%(Ki67>20%为高增殖活性,表中 Ki67>20%即为 Ki67 阳性)。见表 2。

表 2 各免疫组化指标阳性率

	阳性(n)	阴性(n)	阳性率(%)
CerbB-2	33	5	87
ER	27	11	71
PR	21	17	55
P53	21	17	55
Ki67	20	18	52

2.3 全阳性组/非全阳性组术前及术后 IL-6、TNF-α 水平及 CTC 数量比较 以免疫组化指标 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 对 38 例乳腺癌患者进行分组,全阳性的 11 例患者为全阳性组,其余 27 例患者为非全阳性组,分别对手术前后免疫组化指标全阳性组和非全阳性组 IL-6、TNF-α 表达水平及 CTC 的数量进行比较。术前两组 IL-6、TNF-α 表达水平及 CTC 的数量的差异均无统计学意义($P>0.05$),术后 IL-6 的表达水平在全阳性组表达升高,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而 TNF-α 表达水平及 CTC 的数量在两组中的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3、4。

表 3 术前 IL-6、TNF-α 表达水平及 CTC 的数量进行比较[M(P_{25} 、 P_{75})]

指标	全阳性组	非全阳性组	P
IL-6(pg/mL)	2.0(2.0,2.3)	2.0(2.0,2.84)	0.773 1
TNF-α(pg/mL)	5.7(4.0,8.0)	6.1(4.9,7.5)	0.342 4
CTC	0	0	0.870 1

表 4 术后 IL-6、TNF-α 表达水平及 CTC 的数量进行比较[M(P_{25} 、 P_{75})]

指标	全阳性组	非全阳性组	P
IL-6(pg/mL)	16.5(10.2,20.7)	7.2(4.4,10.7)	0.017 2
TNF-α(pg/mL)	5.4(4.9,8.0)	6.4(4.6,8.2)	0.357 3
CTC	0	1	0.742 4

3 讨 论

近年来乳腺癌发病率有升高趋势,病死率居女性恶性肿瘤第 2 位,女性的身心健康受到严重威胁^[6]。目前认为乳腺癌是由环境和遗传等多种因素共同作用而导致的一种复杂疾病,但其发生、发展的机制仍不清楚,因此受到了临床的高度关注。尽管乳腺癌可

早发现、早诊断、早治疗,包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗及生物靶向治疗等,但仍有 10%~15%的乳腺癌患者在手术后的 2 年内进展为晚期乳腺癌,5 年生存率为 21%^[7]。乳腺癌术后一旦发生转移,将不可治愈,因此寻找乳腺癌的预后监测指标至关重要。

目前用传统的影像诊断、血清肿瘤标记物检查等方法来判断乳腺癌的预后,存在对微小转移灶的早期检出率低等缺点,而 CTC 可以早期发现微小转移灶^[8]。肿瘤的转移程度与 CTC 阳性检测呈正相关,治疗前检测 CTC 结果为阳性预示转移性乳腺癌患者预后不良^[9]。在本实验中,术前组 CTC 个数平均数为 1,术后组 CTC 个数平均数为 2,两组进行比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而 CRISTOFANILI 等^[10]利用 CellSearch 系统对 177 例转移性乳腺癌患者进行了前瞻性研究,发现治疗前有 CTC 的患者无病进展生存期和总生存期均缩短。IGNATIADIS 等^[11]检测 444 例乳腺癌患者外周血 CTC 并进行了随访,中位时间为 53.5 个月,结果显示与 CTC 阴性患者相比,CTC 阳性患者的局部复发率和远处转移率显著升高,而无病生存期以及总生存期显著缩短。本研究标本采集时间分别为术前 24 h 和术后 24 h,CTC 在外周血中的播散及消失是一个较长的过程,需要更长的时间,在术前、术后 24 h 内并没有显著的变化。本研究只针对患者手术前后的 CTC 的数量进行分析,并没有在手术后对患者进行随访,没有了解到患者术后的转移复发情况,不能对术后复发转移的患者及预后良好的患者 CTC 个数进行比较分析,所以后续实验需要跟进了解患者术后的预后情况,从而做出更全面的判断。

乳腺癌的形成是一个复杂的过程,包括细胞增殖分化侵袭、凋亡的紊乱、肿瘤基质和肿瘤周围血管及肿瘤微环境形成等多个方面,而这些方面又受到各种因子的调控,其中细胞因子起到了非常重要的作用。有文献报道肿瘤手术后大量炎症细胞因子释放,促进组织损伤修复,同时也是肿瘤复发的风险因素^[12]。IL-6 是主要由淋巴细胞、激活的巨噬细胞和血管内皮细胞产生,可促进炎症介质释放,它既能调节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和单核-巨噬细胞的免疫活性,又参与某些免疫病理的发生^[13]。TNF-α 是由单核巨噬细胞所产生的参与多种生理和免疫过程的重要介质。作为炎症环境的中心调节因子,之前的研究认为 TNF-α 可直接进入肿瘤杀死癌细胞,但近年来不少的研究认为肿瘤微环境中 TNF-α 的长期表达可导致肿瘤细胞进一步恶化^[14]。TNF-α 促进上皮细胞类型的乳腺癌细胞转为间充质干细胞类型,增强了入侵性和转移性。因此,细胞因子 IL-6 和 TNF-α 与乳腺癌预

后相关。

本研究结果显示,IL-6 水平:术前组为 2.0(2.0, 2.5),术后组为 8.5(5.4,13.6),术后组 IL-6 的表达水平升高,两组比较,IL-6 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。患者手术后 IL-6 水平显著高于术前,则提示患者可能预后差。已有文献证实 IL-6 与乳腺癌临床分期、转移复发相关^[15]。PIERCE 等^[16]研究证实:血清中的炎症因子不仅为没有发生复发和转移的乳腺癌患者提供早期的疾病复发风险的信息,还可以为评估乳腺癌复发风险提供新的策略。他们的研究结果与本研究相符。已有文献报道,免疫组化指标 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 与乳腺癌的预后有关,这些指标阳性提示患者预后差^[17-20]。在患者术后,全阳性组 IL-6 水平为 16.5(10.2,20.7),非全阳性组 IL-6 水平为 7.2(4.4,10.7),全阳性组 IL-6 的表达水平升高,两组比较,IL-6 表达差异有统计学意义($P<0.05$)。全阳性组 IL-6 水平明显高于非全阳性组,而免疫组化指标全阳性组预后不良,因此患者术后血清中 IL-6 水平高可能与患者预后差相关。

在体内,肿瘤细胞内源性 TNF- α 通过诱导恶性乳腺上皮细胞等肿瘤细胞增殖,并促进血管再生、肿瘤细胞侵袭和转移等从而促进肿瘤发展^[21]。TNF- α 可作为肿瘤复发转移的重要标记物并且能鉴定肿瘤预后。本研究结果是:术前组 TNF- α 水平为 5.7(4.6,7.2),术后组为 5.2(4.6,7.3),两组 TNF- α 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此本研究无法确定 TNF- α 水平是否可作为乳腺癌预后监测的指标。上述文献中所选研究对象有近 300 例,而本研究对象为 61 例,不能完整反映 TNF- α 水平变化情况。后续实验需要对患者进行随访,了解其预后情况,并对其血清中 TNF- α 水平进行监测,从而更全面了解 TNF- α 在乳腺癌患者预后监测中的作用。

4 结 论

乳腺癌患者手术后血清中 IL-6 水平显著高于术前,并且免疫指标 CerbB-2、ER、PR、P53、Ki67 全阳性患者的血清中 IL-6 水平显著高于非全阳性组。因此,乳腺癌患者血清中 IL-6 的高水平与乳腺癌预后差相关。

参考文献

[1] KOSFI O,BYRNE C,COCILOVO C,et al. Phytohemagglutinin-induced mitotic index in blood lymphocytes: a potential biomarker for breast cancer risk[J]. Breast Cancer,2010,4 (4):73-83.

[2] 高忠诚,张莲芳,刘夫芸. COX-2 和 TGF- β 1 表达与乳腺癌发生发展相关性的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,

20(14):1057-1060.

[3] BIESAGA B,NIEMIEC J,ZIOBRO M,et al. Prognostic potential of topoisomerase II α and HER2 in a retrospective analysis of early advanced breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline chemotherapy[J]. Breast,2011,20(4):338-350.

[4] KAMEL M,SHOUMAN S,EL-MERZEBANY,et al. Effect of tumour necrosis factor-alpha on estrogen metabolic pathways in breast cancer cells[J]. J Cancer,2012,3 (1):310-321.

[5] PUREHITA,NEWMAN S P,REED M J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer[J]. Breast Cancer Res,2002,4(2):65-69.

[6] LIU S H,LIU Y F,LIOU S H,et al. Mortality and cancer incidence among physicians of traditional Chinese medicine: a 20-year national follow-up study [J]. Occup Environ Med,2010,67(3):166-169.

[7] ROSA MENDOZA E S,MORENO E,CAGUIOA P B. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2013,139(4):645-652.

[8] HAROUAKA R,KANG Z,ZHENG S Y,et al. Simulating tumor cells: Advances in isolation and analysis, and challenges for clinical applications[J]. Pharmacol Ther,2014,141(2):209-221.

[9] 刘平,魏子白,于俊岩,等. CellSearch 检测循环肿瘤细胞对转移性乳腺癌预后的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,8(23):4244-4250.

[10] CRISTOFANILLI M,BUDD G T,ELLIS M J,et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med,2004,351(8):781-791.

[11] IGNATIADIS M,XENIDIS N,PERAKI M,et al. Different prognostic value of cytokeratin-19 mRNA positive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER2 status in early-stage breast cancer[J]. Clin Onco,2007,25(33):5194-5202.

[12] 刘景汉,欧阳锡林,李蕊,等. 去白细胞输血在大剂量输血患者中的临床应用疗效分析[J]. 解放军医学杂志,2002,27(6):550-551.

[13] JONES S A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6 [J]. J Immunol,2005,175(6):3463-3468.

[14] LEIBOVICH-RIVKIN T, LIUBOMIRSKI Y, BERNSTEIN B,et al. Inflammatory factors of the tumor microenvironment induce plasticity in nontransformed breast epithelial cells: EMT, invasion, and collapse of normally organized breast textures[J]. Neoplasia,2013,15(12):1330-1346.

- [3] 赵雪然,贺新建,李红艳,等.支原体肺炎合并心肌损害患儿心电图特征与心肌酶谱变化分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(7):1628-1630.
- [4] MA Z,ZHENG Y,DENG J,et al.Characterization of macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Shenzhen, China[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2014, 49(7):695-700.
- [5] 毛顺峰,冯俊杰,陆晓萍,等.阿奇霉素序贯疗法联合特布他林治疗小儿支原体肺炎临床研究[J].中国妇幼保健,2016,31(12):2481-2483.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [7] 郑静,宋闻.阿奇霉素联合特布他林和布地奈德治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J].中国妇幼保健,2016,31(13):2655-2657.
- [8] 弓育梅,李健,梅鹏.阿奇霉素联合特布他林雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的疗效分析[J].实用临床医药杂志,2017,21(21):159-161.
- [9] SIMPSON A J,BOOD J R,ANDERSON S D,et al.A standard, single dose of inhaled terbutaline attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction and mast cell activation in athletes [J]. *J Appl Physiol*, 2016, 120(9):1011-1017.
- [10] 鱼建飞,梅玲华,贺兆平.特布他林辅助阿奇霉素序贯治疗小儿肺炎的疗效及其对患儿气道炎症因子的影响[J].海南医学,2017,28(1):73-76.
- [11] WANG Z H,LI X M,WANG Y S,et al.Changes in the Level of Interleukin-17 Between Atopic and Non-atopic Children with *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumonia Inflammation*, 2016, 39(6):1871-1875.
- [12] 陆烨,方凤,袁洁,等.阿奇霉素联合双黄连颗粒治疗支原体肺炎患儿的疗效及对炎症因子与心肌酶的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(3):580-582.
- [13] 杜晓宁,梁丽霞,严慧芳,等.阿奇霉素序贯疗法联合特布他林治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(6):740-742.
- [14] LIU X,WU Y,ZHU J,et al. Totally thoracoscopic repair of atrial septal defect reduces systemic inflammatory reaction and myocardial damage in initial patients [J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19(2):13.
- [15] 朱振君,宋桂玲,江铁成,等.磷酸肌酸钠与维生素 C 对肺炎支原体感染心肌损害患儿炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,29(30):5926-5929.
- [16] NATHAN S D,REFFETT T,BROWN A W,et al. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2013, 143(6):1692-1698.
- [17] LENG X,WANG J,CARSON A,et al. Ultrasound detection of myocardial ischemic memory using an E-selectin targeting peptide amenable to human application [J]. *Mol Imaging*, 2014, 13(4):1-9.
- [18] 林春旺,邓明红,孙艳娜,等.E-选择素在肺炎支原体肺炎患儿心肌损伤中的诊断价值[J].中国妇幼保健,2016,31(8):1651-1655.
- (收稿日期:2018-11-24 修回日期:2019-02-15)
- (上接第 1349 页)
- [15] POOJA S,CHAUDHARY P,NAYAK L V,et al. Polymorphic variations in IL-1 β , IL-6 and IL-10 genes, their circulating serum levels and breast cancer risk in Indian women[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1):122-128.
- [16] PIERCE B L,BALLARD-BARBASH R,BERNSTEIN L,et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21):3437-3444.
- [17] 董春鸽,章杰,吴亮,等.乳腺癌伴神经内分泌分化与预后因素的相关性[J].温州医科大学学报,2011,41(2):132-135.
- [18] SASSER A K,SULLIVAN N J,STUDEBAKER A W,et al. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-alpha-positive human breast cancer[J]. *FASEB J*, 2007, 21(13):3763-3770.
- [19] SHIRLEY S H, RUNDHAUG J E, TIAN J, et al. Transcriptional regulation of estrogen receptor by p53 in human breast cancer cells [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(8):3405-3414.
- [20] DOWSETT M, SMITH I E, EBBS S R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2):167-170.
- [21] WARREN M A, SHOEMAKER S F, SHEALY D J, et al. Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB-2 transgenic mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9):2655-2663.
- (收稿日期:2018-11-08 修回日期:2019-01-16)