

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.023

早期非小细胞肺癌患者血清巨噬细胞抑制因子-1、趋化素与临床病理特征及预后的关系*

吕蒙¹ 王昂² 王杰³ 鄢文² 尤长宣^{1Δ}

(1 南方医科大学南方医院惠侨医疗中心肿瘤科 广东 广州 510000; 2 广东省第二人民医院肿瘤一区 广东 广州 510000;

3 广东省第二人民医院放疗科 广东 广州 510000)

摘要 目的:探讨早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)、趋化素(chemerin)水平与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选择72例NSCLC患者(NSCLC组)、53例肺良性疾病患者(良性组)、50例体检健康人群(对照组),分别检测血清MIC-1、chemerin水平,分析血清MIC-1、chemerin水平与NSCLC患者临床病理参数的关系。Kaplan-Meier法分析不同血清MIC-1、chemerin水平NSCLC患者生存时间的差异,COX比例风险回归分析血清MIC-1、chemerin水平与NSCLC患者预后的关系。**结果:**NSCLC组患者血清MIC-1、chemerin水平高于良性组和对照组($P<0.05$)。血清MIC-1水平与NSCLC患者年龄、目前吸烟、肿瘤直径、TNM分期、分化程度、复发或转移、生存状态有关($P<0.05$),chemerin水平与NSCLC患者目前吸烟、TNM分期、复发或转移、生存状态有关($P<0.05$)。高MIC-1水平患者生存率低于低MIC-1水平患者($P<0.05$),高chemerin水平患者生存率低于低chemerin水平患者($P<0.05$)。COX比例风险回归分析结果显示:血清MIC-1、chemerin、TNM分期与NSCLC不良预后独立相关。**结论:**血清MIC-1、chemerin水平与NSCLC患者部分临床病理参数和预后相关,可作为早期NSCLC患者预后预测的潜在指标。

关键词:非小细胞肺癌;巨噬细胞抑制因子-1;趋化素;病理特征;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4103-05

Relationship between Serum Macrophage Inhibitor-1, Chemokine and Clinicopathological Features and Prognosis in Patients with Early Non-small Cell Lung Cancer*

LV Meng¹, WANG Ang², WANG Jie³, YAN Wen², YOU Chang-xuan^{1Δ}

(1 Department of Oncology, Huiqiao Medical Center, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China; 2 First Ward of Oncology, Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong, 510000, China; 3 Department of Radiotherapy, Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum level of macrophage inhibitory factor-1 (MIC-1) and chemerin and clinicopathological features and prognosis in patients with early non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 72 patients with NSCLC (NSCLC group), 53 patients with benign pulmonary diseases (benign group) and 50 healthy people (control group) were selected. Serum MIC-1 and chemerin levels were detected respectively. The relationship between serum MIC-1 and chemerin levels and clinicopathological parameters of NSCLC patients was analyzed. The survival time of NSCLC patients with different serum levels of MIC-1 and Chemerin was analyzed by Kaplan-Meier method. The relationship between serum levels of MIC-1 and chemerin and the prognosis of NSCLC patients was analyzed by COX proportional risk regression. **Results:** The serum MIC-1 and chemerin levels in NSCLC group were higher than those in benign group ($P<0.05$). Serum MIC-1 level was correlated with age, current smoking, tumor diameter, TNM stage, differentiation degree, recurrence or metastasis, survival status of NSCLC patients ($P<0.05$), and chemerin level was correlated with current smoking, TNM stage, recurrence or metastasis and survival status of NSCLC patients ($P<0.05$). The survival rate of patients with high MIC-1 level was lower than that of patients with low MIC-1 level ($P<0.05$), and survival rate of patients with high chemerin level was lower than that of patients with low chemerin level ($P<0.05$). COX proportional risk regression analysis showed that serum MIC-1, chemerin and TNM stage levels were independently associated with poor prognosis of NSCLC. **Conclusion:** Serum MIC-1 and chemerin levels are correlated with some clinicopathological parameters and prognosis of NSCLC patients, and they can be used as potential prognostic indicators for early NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Macrophage inhibitor-1; Chemerin; Pathological characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4103-05

* 基金项目:广东省科技计划项目(2017B090901067)

作者简介:吕蒙(1988-),女,硕士研究生,医师,研究方向:肿瘤精准治疗,E-mail: quanli2019@126.com

Δ 通讯作者:尤长宣(1975-),男,博士,主任医师,研究方向:肿瘤精准治疗,E-mail: ycx6026@126.com

(收稿日期:2019-04-06 接受日期:2019-04-30)

前言

肺癌是我国发病率和致死率均排名第一的恶性肿瘤^[1],非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85.00%^[2]。多数NSCLC患者经历手术切除、术后辅助放疗等治疗后依旧存在亚临床转移病灶,难以避免肿瘤复发,五年生存率不到15%^[3]。因此探讨能够有效预测NSCLC患者预后的指标对于指导临床治疗,延长患者生存时间具有重要意义。巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族重要分支,参与着肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等生物学行为过程,在多种上皮来源的肿瘤中表达明显增高,被认为是新型、广谱肿瘤标志物^[4,5]。临床研究发现肺癌患者血清MIC-1水平明显升高,且与部分临床病理特征相关^[6]。目前研究发现脂肪因子与恶性肿瘤之间存在密切关系,趋化素(chemerin)是脂肪因子家族新成员,具有调节免疫系统脂肪细胞形成作用,在炎症反应、血栓形成、肿瘤相关代谢等方面均发挥重要作用^[7],与多种恶性肿瘤发生、发展和预后密切相关^[8]。现临床有关MIC-1、chemerin与早期NSCLC预后的相关性报道较为少见,本研究以早期NSCLC患者为研究对象,探讨血清MIC-1、chemerin与其临床病理特征和预后的关系,为临床治疗早期NSCLC提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择南方医科大学南方医院惠侨医疗中心肿瘤科2013年1月至2017年1月收治的72例NSCLC患者作为NSCLC组,纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②首次行肺癌根治术加系统性淋巴结清扫,术后病理细胞学及组织病理学确诊NSCLC;③肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期为I、II期;④术后根据国家癌症综合治疗网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)NSCLC治疗指南治疗;⑤愿意接受随访,随访资料完整。排除标准:①无法明确TNM分期或TNM分期III期及以上患者;②经腹部、头颅、骨CT/B超/MRI扫描确诊发生淋巴转移或远处转移,或合并其他恶性肿瘤;③术前接受过放疗化疗等辅助治疗;④依从性差,随访失联,不配合本研究者。另外选择同期我院收治的53例肺良性疾病患者(良性组)和50例体检健康人群(对照组),良性组患者均经病理细胞学或组织病理学排除肺癌,对照组均经体格检查、实验室或影

像检查排除系统性疾病和恶性肿瘤。本研究已经获得我院伦理会批准,研究期间保障患者诊疗安全和个人隐私。

1.2 方法

所有受试者均采集空腹12h以上肘静脉血标本3-5mL,良性组和对照组不限制采集时间,NSCLC组患者在手术或任何形式治疗之前采集标本,室温静置待血液凝固后获得血清样本,经-4℃1500 r/min离心20min后超低温保存(-70℃)。采用酶联免疫吸附试验(enzymelinked immunosorbent assay, ELISA)检测血清MIC-1、chemerin水平。chemerin试剂盒购自美国Mil-lipore公司, MIC-1试剂盒购自北京金紫晶生物技术有限公司。所有检测均于采集标本后24-48h内完成,严格按照说明书流程进行。

1.3 随访

NSCLC患者术后均定期接受复查或电话随访,复查内容为胸腹部增强CT扫描、头颅MRI、骨扫描等,观察肿瘤复发、转移情况,记录患者死亡时间和原因,随访截止时间为2019年1月。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,血清MIC-1、chemerin水平等计量资料经Levene法检测方差齐性,Kolmogorov-Smirnov(K-S)法进行拟合优度检验,均具备方差齐性和符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两对比采用LSD-t检验,两组间比较采用独立样本t检验。以率(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析MIC-1、chemerin对NSCLC患者结局事件的预测价值。Kaplan-Meier法绘制不同MIC-1、chemerin水平下NSCLC患者生存曲线,Log-Rank检验组间差异,COX比例风险回归分析血清MIC-1、chemerin水平与NSCLC患者预后的关系。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清MIC-1、chemerin水平对比

不同组间血清MIC-1、chemerin水平差异显著($P<0.05$)。NSCLC组患者血清MIC-1、chemerin水平均高于良性组和对照组,差异具有统计学意义($t_{MIC-1}=29.356, 63.357; t_{chemerin}=9.511, 15.257, P<0.05$),良性组血清MIC-1、chemerin水平均高于对照组($t_{MIC-1}=54.371; t_{chemerin}=6.905, P<0.05$),见表1。

表1 血清MIC-1、chemerin水平的组间差异
Table 1 Intergroup differences in serum MIC-1 and chemerin levels

Groups	n	MIC-1(pg/mL)	chemerin(pg/mL)
NSCLC group	72	1325.15 $\pm$ 152.62 ^{ab}	1605.23 $\pm$ 367.59 ^{ab}
Benign group	53	842.72 $\pm$ 56.29 ^a	1042.51 $\pm$ 236.59 ^a
Control group	50	342.68 $\pm$ 33.51	802.35 $\pm$ 68.95
F		29.356	63.357
P		0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with benign group, ^b $P<0.05$.

2.2 血清 MIC-1、chemerin 水平与 NSCLC 临床病理参数的关系

血清 MIC-1 水平与 NSCLC 患者年龄、目前吸烟、肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、复发或转移、生存状态有关($P<0.05$),与性别、病理类型无关($P>0.05$)。血清 chemerin 水平与 NSCLC

患者目前吸烟、TNM 分期、复发或转移、生存状态有关($P<0.05$),与年龄、性别、病理类型、肿瘤直径、分化程度无关($P>0.05$)。见表 2。

表 2 NSCLC 不同临床病理参数患者血清 MIC-1、chemerin 水平差异

Table 2 Differences of serum MIC-1 and chemerin levels in patients with different clinicopathological parameters of NSCLC

Projects		n	MIC-1 (pg/ml)		t	P	chemerin (pg/ml)		t	P
Age	≥ 60 years old	42	1402.51±	169.58	5.012	0.000	1602.59±	255.61	0.113	0.911
	<60 years old	30	1216.85±	131.55			1608.93±	202.59		
Gender	Male	45	1326.59±	150.33	0.107	0.915	1606.25±	325.46	0.035	0.973
	Female	27	1322.75±	151.27			1603.53±	334.51		
Current smoking	Yes	26	1398.52±	152.05	3.153	0.002	1712.54±	295.37	2.672	0.009
	No	46	1283.68±	146.37			1544.58±	231.62		
Tumor diameter	≥ 3cm	33	1381.51±	150.23	2.909	0.005	1606.23±	275.23	0.029	0.977
	<3 cm	39	1277.46±	143.26			1604.38±	271.39		
Pathological type	Squamous cell carcinoma	34	1325.65±	146.29	0.028	0.978	1607.53±	292.37	0.049	0.961
	Adenocarcinoma	38	1324.70±	145.62			1604.17±	283.59		
Differentiation degree	Low to moderate differentiation	31	1452.36±	172.35	6.164	0.000	1608.25±	294.57	0.077	0.939
	Highly differentiated	41	1228.97±	135.26			1602.95±	283.19		
TNM stage	I	39	1502.13±	196.35	10.178	0.000	1832.56±	352.46	6.415	0.000
	II	33	1115.99±	102.46			1336.57±	293.65		
Recurrence or metastasis	Yes	18	1523.64±	201.38	6.382	0.000	1892.35±	372.51	5.369	0.000
	No	54	1258.99±	132.85			1509.52±	214.85		
Survival status	Survival	63	1282.58±	133.59	6.443	0.000	1568.93±	231.20	3.234	0.002
	Death	9	1623.15±	232.84			1859.35±	376.25		

2.3 血清 MIC-1、chemerin 水平与早期 NSCLC 患者预后的关系

72 例 NSCLC 患者均接受定期随访,无 1 例失访,随访时间 2-6 年。随访期内肿瘤所致死亡 9 例(12.50%),复发 11 例(15.28%),转移 7 例(9.72%)。死亡患者血清 MIC、chemerin 水平高于存活患者,ROC 绘制 MIC-1、chemerin 预测早期 NSCLC 患者结局事件(复发、转移、死亡)曲线(见图 1),MIC-1 曲线下面积为 0.919 (95%CI:0.843-0.995, $P=0.000$);chemerin 曲线下面积为 0.796 (95%CI:0.674-0.918, $P=0.000$)。获得 MIC-1、chemerin 预测早期 NSCLC 不良预后的截断值(cut-off)分别为 1459.57 pg/mL、1500.00 pg/mL,根据 cut-off 将早期 NSCLC 分为高 MIC-1 水平组(25 例)、低 MIC-1 水平组(47 例)、高 chemerin 水平组(30 例)和低 chemerin 水平组(42 例),Kaplan-Meier 法绘制不同 MIC-1、chemerin 水平下 NSCLC 患者生存曲线(见图 2),高 MIC-1 水平组患者生存率为 62.35%,低于低 MIC-1 水平组(83.59%)(Log-Rank 检验 $\chi^2=34.919$, $P=0.000$),高 chemerin 水平组患者生存率为 77.60%,低于低 chemerin 水平组(87.30%)(Log-Rank 检验 $\chi^2=7.901$, $P=0.005$)。

2.4 COX 比例风险回归分析

以 NSCLC 患者结局事件为因变量,以年龄、目前吸烟、肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、MIC-1、chemerin 为自变量,校正

年龄、目前吸烟、肿瘤直径、TNM 分期、分化程度等混杂因素后,多因素 Cox 比例风险回归模型显示血清 MIC-1($\text{HR}=3.337$, 95%CI: 1.659-10.592, $P=0.000$)、chemerin ($\text{HR}=2.807$, 95%CI: 1.152-3.659, $P=0.001$) 水平、TNM 分期 ($\text{HR}=1.793$, 95%CI: 1.235-5.689, $P=0.000$)与 NSCLC 不良预后独立相关,见表 3。

3 讨论

近年来随着环境污染的加剧、吸烟人群的增长,肺癌发病率和死亡率不断增长,严重影响患者生存质量和期望寿命,造成人力资源损耗,加重家庭和社会经济负担^[9]。NSCLC 具有癌细胞倍增迅速、侵袭力强、恶性程度高、转移率高、预后差等特点,龚萍等人^[10]调查了湖南省某医院 NSCLC 患者 1、2、3、5 年生存率分别为 67.00%、40.00%、32.00%、16.00%。多数临床研究证实早期诊断、干预是改善肿瘤患者预后的关键和有效措施^[11,12]。肿瘤标志物是由肿瘤细胞产生并释放的反映肿瘤存在和增殖的一类生物活性物质,广泛存在于肿瘤组织、血液、细胞、组织液等中,在多种恶性肿瘤鉴别诊断中具有广泛而有效的应用价值。

MIC-1 是近年发现的肿瘤标志物,广泛参与正常细胞生长/凋亡、细胞外基质形成、脂肪组织堆积等生理过程,参与损伤后炎症反应,发挥组织修复作用^[13],在肿瘤细胞侵袭、转移、免

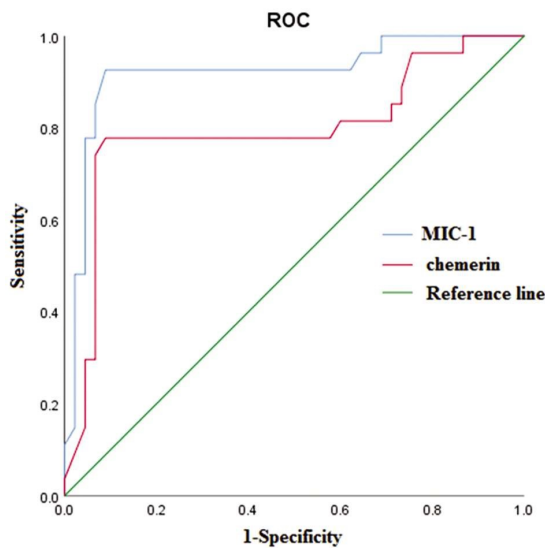


图1 MIC-1、chemerin 预测早期 NSCLC 患者结局事件的 ROC 图
Fig.1 ROC charts of MIC-1 and chemerin predicting outcome events in early NSCLC patients

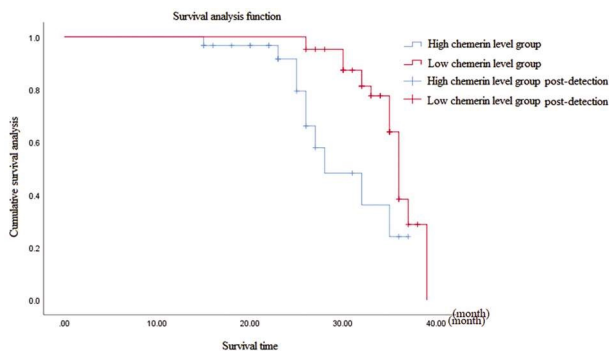


图2 不同 MIC-1、chemerin 水平下早期 NSCLC 患者生存曲线图
Fig.2 Survival curves of early NSCLC patients at different MIC-1 and chemerin levels

表3 影响早期 NSCLC 患者预后的因素分析

Table 3 Analysis of factors influencing the prognosis of early NSCLC patients

Variable	β	S.E.	Wald	HR(95%CI)	P
MIC-1	1.205	0.326	13.663	3.337(1.659-10.592)	0.000
chemerin	1.032	0.413	6.244	2.807(1.152-3.659)	0.001
Age	0.585	0.384	2.321	1.795(0.726-2.265)	0.069
Current smoking	-0.625	0.321	3.791	1.868(1.002-4.658)	0.058
Tumor diameter	0.425	0.376	1.278	1.530(0.685-2.685)	0.095
TNM stage	0.584	0.203	8.276	1.793(1.235-5.689)	0.000

化活性^[21,22]。近年 chemerin 在调节血管生成、细胞增殖和迁移、炎症反应、糖质代谢方面的作用受越来越多学者关注^[23,24]。不少研究发现胰腺癌^[25]、食管癌^[26]、胃癌^[27]、前列腺癌^[28]等多种肿瘤患者血清 chemerin 水平明显升高,且与不良预后密切相关。蔡岩等^[29]发现肺癌患者血清 chemerin 水平明显升高,且 chemerin 水平与肺癌患者 TNM 分期、淋巴结转移密切相关,是影响肺癌预后的独立危险因素。Xu^[30]招募 189 例 NSCLC 患者,发现 NSCLC 患者血清 chemerin 水平较健康人群明显升高,且与 TNM 分期和淋巴结、远处转移有关。本研究 NSCLC 患者血清

疫逃逸等过程也有重要作用^[14,15]。MIC-1 主要定位于细胞内,在正常组织中表达量极低,在癌细胞内表达急剧升高,且能促进癌细胞增殖,介导癌细胞免疫逃逸,增强癌细胞侵袭能力^[16]。癌细胞 MIC 通过形成二聚体成熟蛋白分泌至细胞外,进入血液循环,检测血清 MIC-1 水平有助于恶性肿瘤的诊断、病情评估和预后预测。本研究显示 NSCLC 组患者血清 MIC-1 水平明显高于良性组 and 对照组,且其水平与 NSCLC 患者年龄、目前吸烟、TNM 分期、分化程度、复发或转移、生存状态密切相关,张佩雯^[17]研究同样显示 MIC-1 表达与肺癌患者较差病理参数相关。以上结果说明 MIC-1 与肺癌危险因素有关,吸烟、高龄是肺癌危险因素,MIC-1 可能参与这一过程,但具体机制尚不清楚,MIC-1 能有效反应肺癌恶性程度、反应肺癌患者预后情况。为进一步了解 MIC-1 与 NSCLC 患者预后关系,为临床治疗提供可靠参考,本研究采用 ROC 获得 MIC-1 对 NSCLC 不良预后的预测价值,其截断值 1459.57 pg/mL,与刘宇宁^[1]报道结果接近,提示当血清 MIC-1 $\geq$ 1459.57 pg/mL 时,患者发生肿瘤复发、转移、死亡的风险较大,生存率仅 62.35%,低于 MIC-1<1459.57 pg/mL 患者,提示高水平 MIC-1 患者应给予更积极的辅助治疗,加强术后随访,以最大程度改善患者预后,Cox 比例风险回归分析结果也显示血清 MIC-1 与 NSCLC 不良预后相关。MIC-1 在 NSCLC 复发、转移中的机制尚不清楚,Husaini^[18]在前列腺癌大鼠模型中注射 MIC-1,发现肿瘤体积有所减小,病理分级降低,但是癌灶远处转移增多,说明 MIC-1 可能主要参与恶性肿瘤侵袭和转移等行为,验证了 MIC-1 与恶性肿瘤预后的关系。

脂肪素是一种多功能肽激素,具有能量平衡、饱腹感和免疫调节功能,在肿瘤血管生成、侵袭、分化和进展中发挥重要作用^[19,20]。chemerin 是新近发现的一种脂肪因子,由脂肪细胞分泌,经细胞外丝氨酸蛋白酶切除羧基末端部分氨基酸后具有趋

chemerin 水平明显高于肺良性病变患者和健康人群,chemerin 水平与 NSCLC 目前吸烟史、TNM 分期、复发或转移、生存状态均有关,高水平 chemerin 患者 PFS 生存率低于低水平 chemerin 患者,COX 生存分析结果示 chemerin 与 NSCLC 预后独立相关,与上述研究结果基本一致,提示血清 chemerin 水平可作为判断 NSCLC 转移与预后的一个参考指标。

综上,NSCLC 患者血清 MIC-1、chemerin 水平明显升高,且与 NSCLC 患者部分临床病理参数和不良预后相关,可作为判断早期 NSCLC 患者预后的潜在指标。由于本研究样本例数

有效, 随访时间较短, 早期 NSCLC 患者是否可以在血清 MIC-1、chemerin 水平监测中受益尚待大样本、多中心的临床研究和延长随访加以证实。

参考文献(References)

- [1] 刘宇宁, 王小兵, 王腾, 等. 巨噬细胞抑制因子-1 与早期非小细胞肺癌诊断及预后相关性[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(4): 207-215
- [2] 佟娟. 血清中趋化素在非小细胞肺癌中的表达和预后意义[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(3): 417-420
- [3] Wu HL, Tai YH, Chan MY, et al. Effects of epidural analgesia on cancer recurrence and long-term mortality in patients after non-small-cell lung cancer resection: a propensity score-matched study [J]. BMJ Open, 2019, 9(5): e027618
- [4] Danta M, Barber DA, Zhang HP, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor-15 as a predictor of colonic neoplasia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(3): 347-354
- [5] Xu CH, Xue JS, Zhang XW, et al. The value of macrophage inhibitory cytokine-1 level in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules[J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1473-1478
- [6] 孙莹, 张影, 宋昕, 等. 巨噬细胞抑制因子-1 及胃泌素释放肽前体水平对肺癌患者的诊断和预后评估价值 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(35): 6869-6871, 6816
- [7] Eichelmann F, Schulze MB, Wittenbecher C, et al. Association of Chemerin Plasma Concentration With Risk of Colorectal Cancer[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): e190896
- [8] Alkady MM, Abdel-Messeih PL, Nosseir NM. Assessment of Serum Levels of the Adipocytokine Chemerin in Colorectal Cancer Patients [J]. J Med Biochem, 2018, 37(3): 313-319
- [9] 孙健, 刘宁波, 王军, 等. 非小细胞肺癌低分割放疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2786-2788, 2779
- [10] 龚萍, 梁维君, 史百高, 等. 小细胞肺癌住院病例生存情况与预后影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(4): 398-402
- [11] Yang S, Song Z, Cheng G. Genomic alterations and survival in young patients aged under 40 years with completely resected non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(7): 140
- [12] Du Y, Zhao Y, Sidorenkov G, et al. Methods of computed tomography screening and management of lung cancer in Tianjin: design of a population-based cohort study [J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(1): 181-188
- [13] Jiang J, Wen W, Sachdev PS. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia[J]. Curr Opin Psychiatry, 2016, 29(2): 181-186
- [14] Tsai VW, Lin S, Brown DA, et al. Anorexia-cachexia and obesity treatment may be two sides of the same coin: role of the TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 [J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(2): 193-197
- [15] Wang X, Zhi X, Yang Z, et al. A novel serum based biomarker panel has complementary ability to preclude presence of early lung cancer for low dose CT (LDCT)[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45345-45355
- [16] Mohamed AA, Soliman H, Ismail M, et al. Evaluation of circulating ADH and MIC-1 as diagnostic markers in Egyptian patients with pancreatic cancer[J]. Pancreatolgy, 2015, 15(1): 34-39
- [17] 张佩雯, 杨洋. 肺癌患者巨噬细胞抑制因子-1 表达情况及其与临床病理的关系分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1168-1171
- [18] Husaini Y, Qiu MR, Lockwood GP, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) slows cancer development but increases metastases in TRAMP prostate cancer prone mice [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43833
- [19] Erdogan S, Yilmaz F M, Yazici O, et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer[J]. Tumor Biology, 2016, 37(5): 1-6
- [20] 赵景润, 孙轶, 郭震, 等. 血清内脏脂肪素在 58 例肝癌患者中的表达及其对长期生存的影响[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 548-553
- [21] Shin WJ, Pachynski RK. Chemerin modulation of tumor growth: potential clinical applications in cancer [J]. Discov Med, 2018, 26(141): 31-37
- [22] Wen J, Wang J, Guo L, et al. Chemerin stimulates aortic smooth muscle cell proliferation and migration via activation of autophagy in VSMCs of metabolic hypertension rats[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3): 1327-1342
- [23] El-Deeb TS, Bakkar SM, Eltoony L, et al. The adipokine Chemerin and Fetuin-A Serum Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: Relation to Obesity and Inflammatory Markers[J]. Egypt J Immunol, 2018, 25(1): 191-202
- [24] 杜玲玉, 王秀芬, 李英, 等. 脂肪因子 chemerin 的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(5): 423-428
- [25] Kiczmer P, Szydło B, Seńkowska AP, et al. Serum omentin-1 and chemerin concentrations in pancreatic cancer and chronic pancreatitis [J]. Folia Med Cracov, 2018, 58(2): 77-87
- [26] Kumar JD, Kandola S, Tiszlavicz L, et al. The role of chemerin and ChemR23 in stimulating the invasion of squamous oesophageal cancer cells[J]. Br J Cancer, 2016, 114(10): 1152-1159
- [27] Kumar JD, Aolymat I, Tiszlavicz L, et al. Chemerin acts via CMKLR1 and GPR1 to stimulate migration and invasion of gastric cancer cells: putative role of decreased TIMP-1 and TIMP-2[J]. Oncotarget, 2019, 10(2): 98-112
- [28] 李小娟, 韩晓琳, 孙广宇, 等. 前列腺癌患者手术前后血清 Chemerin、EPCA-2 检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 835-837
- [29] 蔡岩, 王大伟, 郑伟, 等. 血清 Chemerin 水平与肺癌临床病理特征及其预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 771-773
- [30] Xu CH, Yang Y, Wang YC, et al. Prognostic significance of serum chemerin levels in patients with non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 22483-22489