

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.024

术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值*

刘 贺 张 磊 曹 恒 杜习成 蒋宏传[△]

(首都医科大学附属北京朝阳医院乳腺外科 北京 100020)

摘要 目的:探讨术前糖类抗原 125(CA125)、骨桥蛋白(OPN)、趋化因子配体 8(CXCL8)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)联合检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值。**方法:**选取 2015 年 4 月-2016 年 4 月期间我院收治的乳腺癌改良根治术患者 384 例按照术后有无复发转移分为未复发转移组($n=345$)和复发转移组($n=39$),对比复发转移组、未复发转移组 CA125、OPN、CXCL8、NLR,乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线来判断 CA125、OPN、CXCL8、NLR 检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值。**结果:**复发转移组的 CA125、OPN、CXCL8、NLR 高于未复发转移组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌改良根治术患者术后复发转移与肿瘤最大直径、临床分期、术前新辅助化疗、人表皮生长因子受体 2(HER2)、淋巴结转移、组织学类型、细胞增殖标志抗原(ki-67)、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)、P53、术后放疗、术后内分泌治疗有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:OPN 偏高、CXCL8 偏高、NLR 偏高、肿瘤最大直径 ≥ 2 cm、淋巴结转移阳性、ER/PR 双阴性、临床分期为 III 期、术前未接受新辅助化疗是乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素($P<0.05$)。术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测评估复发转移的曲线下面积(AUC)为 0.855 均高于各指标单独检测。**结论:**乳腺癌改良根治术后复发转移与 OPN、CXCL8、NLR、肿瘤最大直径、淋巴结转移、ER/PR、临床分期、术前接受新辅助化疗均存在一定联系,临床需据此采取针对性干预措施加以防范。且术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测辅助评估术后复发转移的价值较高。

关键词:CA125;OPN;CXCL8;NLR;乳腺癌改良根治术;术后复发转移;评估价值

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1718-06

Value of Preoperative Detection of CA125, OPN, CXCL8, NLR in Evaluating the Recurrence and Metastasis Risk of Breast Cancer Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy*

LIU He, ZHANG Lei, CAO Heng, DU Xi-cheng, JIANG Hong-chuan[△]

(Department of Breast Surgery, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the value of preoperative detection of carbohydrate antigen 125 (CA125), osteopontin (OPN), chemokine ligand 8 (CXCL8) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in evaluating recurrence and metastasis risk of breast cancer patients undergoing modified radical mastectomy. **Methods:** 384 patients with modified radical mastectomy who were treated in our hospital from April 2015 to April 2016 were divided into non recurrent metastasis group ($n=345$) and recurrent metastasis group ($n=39$) according to postoperative recurrence and metastasis. Compared with CA125, OPN, CXCL8 and NLR in relapse metastasis group and non recurrence metastasis group, multivariate regression analysis was used to analyze the influencing factors of recurrence and metastasis after modified radical mastectomy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the value of CA125, OPN, CXCL8 and NLR in evaluating the recurrence and metastasis risk of breast cancer patients undergoing modified radical mastectomy. **Results:** The levels of CA125, OPN, CXCL8 and NLR in recurrence and metastasis group were higher than those in non recurrence and metastasis group ($P<0.05$). Postoperative recurrence and metastasis of modified radical mastectomy were related to tumor diameter, clinical stage, preoperative neoadjuvant chemotherapy, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), lymph node metastasis, histological type, cell proliferation marker antigen (Ki-67), estrogen receptor(ER) / progesterone receptor (PR), P53, postoperative radiotherapy, postoperative endocrine therapy ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that OPN was high, CXCL8 was high, NLR was high, tumor diameter was greater than 2 cm, lymph node metastasis was positive, ER/PR was double negative, clinical stage was III stage, and preoperative neoadjuvant chemotherapy was not a risk factor for recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical

* 基金项目:国家卫生计生委医药卫生科技发展项目(2018ZX09301005-001)

作者简介:刘贺(1990-),男,博士,住院医师,研究方向:乳腺疾病诊治,E-mail: liuhe016@163.com

△ 通讯作者:蒋宏传(1964-),男,硕士,主任医师,研究方向:乳腺疾病诊治,E-mail: jhc2000@souhu.com

(收稿日期:2021-11-23 接受日期:2021-12-18)

mastectomy ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of preoperative CA125, OPN, CXCL8 and NLR was 0.855, which was higher than that of each index. **Conclusion:** The recurrence and metastasis of breast cancer after modified radical mastectomy are related to OPN, CXCL8, NLR, tumor diameter, lymph node metastasis, ER/PR, clinical stage and preoperative neoadjuvant chemotherapy. The combined detection of CA125, OPN, CXCL8 and NLR before operation is of high value in evaluating postoperative recurrence and metastasis.

Key words: CA125; OPN; CXCL8; NLR; Modified radical mastectomy for breast cancer; Postoperative recurrence and metastasis; Evaluation value

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)09-1718-06

前言

乳腺癌是女性患者常见的恶性肿瘤,近年来其发病率不断升高,且呈年轻化趋势,对女性的身体健康产生极大的威胁^[1]。乳腺癌改良根治术是治疗乳腺癌的有效方案之一,可有效提高患者术后无病生存率和总体生存率^[2,3]。尽管如此,仍有部分乳腺癌患者术后出现复发转移情况。现有研究也表明,肿瘤的发生发展涉及到多种因子参与的过程^[4,5]。糖类抗原 125(CA125)是一种糖类肿瘤相关抗原,其水平升高程度与肿瘤疾病呈正相关^[6]。骨桥蛋白(OPN)是由人类骨基质细胞产生并在细胞与基质的矿物质形成的一种桥联,既往研究显示其参与着乳腺癌的发生、发展^[7]。趋化因子配体 8(CXCL8)属于 CXC 趋化因子超家族,主要由活化的单核细胞、巨噬细胞等分泌,可以形成适宜肿瘤细胞生存的炎性微环境而促进肿瘤生长^[8]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是目前临床常用的炎症反应指标之一,相关研究发现炎症的浸润可促进癌细胞的发生发展^[9,10]。目前有关术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测在乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值的相关报道不多见,本研究就此展开分析,以期对相关干预措施的制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月 -2016 年 4 月期间我院收治的乳腺癌患者作为研究对象。手术方式为乳腺癌改良根治术,术后完成标准的辅助治疗。纳入标准:(1)具备手术指征,术后病理标本组织学检测结果确诊;(2)术前无感染等影响血常规计数结果的疾病;(3)有完整的随访资料者。排除标准:(1)近 2 周内使用抗炎药物、输血的患者;(2)合并严重心、肝、肾等重要脏器病变者;(3)精神疾病患者或认知功能障碍者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)合并血液系统、免疫系统疾病者。符合上述要求的患者 392 例,随访 5 年,获得完整随访资料的 384 例(随访率为 97.96%,随访方式:门诊随访约 90.10%,电话约 9.90%)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均行乳腺癌改良根治术,患者手术身体恢复 7~10 d 后开始辅助化疗,应用蒽环类药物为主或者蒽环联合紫杉醇类药物,给予 4~8 个疗程辅助化疗,化疗时应密切监测患者一般状态,给予积极对症治疗。待患者化疗结束后一个月可行放疗,术后辅助性放疗包括胸壁、区域淋巴结区及内乳区的放疗。同时根据患者石蜡切片免疫组化检测结果,激素受体阳性的患者给予内分泌治疗。

1.2.2 实验室指标 术前采集患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,注入乙二胺四乙酸抗凝管中,将低温离心机预冷至 4℃,以 3300 r/min 离心 9 min,分离血清置于 -60℃ 保存,待所有样本收集完毕,统一检测以下各指标。采用酶联免疫吸附法检测血清 CA125、OPN、CXCL8 水平,试剂盒采购自上海酶联生物科技有限公司。另取一血液标本 2 mL 经法国 AB 公司生产 OT-16 全自动血液细胞分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞,并计算 NLR。

1.2.3 临床资料 根据病例资料获取患者的以下资料:年龄、肿瘤最大直径、临床分期、术前新辅助化疗、淋巴结转移、组织学类型、人表皮生长因子受体 2(HER2)、细胞增殖标志抗原(ki-67)和雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)、P53、绝经情况、术后是否化疗、术后是否放疗、术后是否内分泌治疗。取手术切除 24 h 内的乳腺癌组织,采用免疫组织化学染色链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶法检测 HER2、ki-67、ER、PR、P53,试剂盒采购自上海酶研生物科技有限公司。

1.2.4 复发转移情况 将 384 例患者按照术后有无复发转移分为未复发转移组($n=345$)和复发转移组($n=39$),停化疗药物时间超过 2 年内,通过身体检查(出现肿块、溃疡、片状红斑)、病理检查、超声或电子计算机断层扫描(CT)检查诊断为复发转移。

1.3 统计学方法

统计学处理采用 SPSS 23.0 统计学软件。计数资料以 n (%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 Shapiro-Wilk 检验,均符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,比较采用 t 检验。乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线来判断 CA125、OPN、CXCL8、NLR 检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 复发转移组、未复发转移组 CA125、OPN、CXCL8、NLR 对比

复发转移组的 CA125、OPN、CXCL8、NLR 高于未复发转移组($P<0.05$),见表 1。

2.2 术后复发转移的单因素分析

术后复发转移与年龄、绝经情况、术后化疗无关($P>0.05$);而与肿瘤最大直径、临床分期、术前新辅助化疗、HER2、淋巴结转移、组织学类型、ki-67、ER/PR、P53、术后放疗、术后内分泌治疗有关($P<0.05$),见表 2。

表 1 复发转移组、未复发转移组 CA125、OPN、CXCL8、NLR 对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of CA125, OPN, CXCL8 and NLR between recurrence metastasis group and non recurrence metastasis group($\bar{x} \pm s$)

Groups	CA125(U/mL)	OPN($\mu\text{g/L}$)	CXCL8(ng/mL)	NLR
Non recurrence metastasis group(n=345)	26.78 $\pm$ 4.75	28.05 $\pm$ 5.28	22.76 $\pm$ 4.21	1.58 $\pm$ 0.33
Recurrence metastasis group (n=39)	48.73 $\pm$ 6.41	62.92 $\pm$ 7.04	56.72 $\pm$ 5.13	2.67 $\pm$ 0.45
t	-20.751	-29.993	-46.637	-14.687
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 术后复发转移的单因素分析 [例(%)]

Table 2 Univariate analysis of postoperative recurrence and metastasis [n(%)]

Factors		Non recurrence metastasis group(n=345)	Recurrence metastasis group(n=39)	χ^2	P
Age(year)	<55	184(53.33)	15(38.46)	3.104	0.078
	$\geq$ 55	161(46.67)	24(61.54)		
Maximum diameter of tumor(cm)	<2	198(57.39)	12(30.77)	10.012	0.001
	$\geq$ 2	147(42.61)	27(69.23)		
Clinical stages	Istage	146(42.32)	6(15.38)	25.638	0.000
	IIstage	128(37.10)	11(28.21)		
	IIIstage	71(20.58)	22(56.41)		
Preoperative neoadjuvant chemotherapy	Yes	184(53.33)	10(25.64)	10.758	0.000
	No	161(46.67)	29(74.36)		
Lymph node metastasis	Positive	109(31.59)	26(66.67)	18.912	0.000
	Negative	236(68.41)	13(33.33)		
Histological type	Early invasive carcinoma	126(36.52)	0(0.00)	39.184	0.000
	Invasive special carcinoma	108(31.30)	2(5.13)		
	Invasive nonspecific carcinoma	111(32.17)	37(94.87)		
HER2	Negative	217(62.90)	9(23.08)	22.948	0.000
	Positive	128(37.10)	30(76.92)		
ki-67	Negative	237(68.70)	11(28.21)	25.268	0.000
	Positive	108(31.30)	28(71.79)		
ER/PR	Any positive	193(55.94)	14(35.90)	5.678	0.017
	Double negative	152(44.06)	25(64.10)		
P53	Negative	226(65.51)	11(28.21)	20.636	0.000
	Positive	119(34.49)	28(71.79)		
Menopause	Yes	189(54.78)	22(56.41)	0.048	0.847
	No	156(45.22)	17(43.59)		
Postoperative chemotherapy	Yes	177(51.30)	23(58.97)	0.832	0.363
	No	168(48.70)	16(41.03)		
Postoperative radiotherapy	Yes	212(61.45)	15(38.46)	7.648	0.005
	No	133(38.55)	24(61.54)		
Postoperative endocrine therapy	Yes	198(57.39)	12(30.77)	10.029	0.001
	No	147(42.61)	27(69.23)		

2.3 术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

以术后是否发生复发转移作为因变量(赋值:0=未复发转移,1=复发转移),以表1、表2中有统计学差异的因素作为自变量,赋值如下:CA125、OPN、CXCL8、NLR为连续性变量,原值输入;肿瘤最大直径:<2 cm=0,≥2 cm=1;临床分期:I期=0,II期=1,III期=2;术前新辅助化疗:是=0,否=1;淋巴结转移:阴性=0,阳性=1;组织学类型:早期浸润性癌=0,浸润性特殊性癌=1,浸润性非特殊性癌=2;ki-67:阴性=0,阳性=1;

ER/PR:任一阳性=0,双阴性=1;P53:阴性=0,阳性=1;术后放疗:是=0,否=1;术后内分泌治疗:是=0,否=1;HER2:阴性=0,阳性=1。建立多因素 Logistic 回归分析。结果显示:OPN 偏高、CXCL8 偏高、NLR 偏高、肿瘤最大直径≥2 cm、淋巴结转移阳性、ER/PR 双阴性、临床分期为 III 期、术前未接受新辅助化疗是乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素($P<0.05$),见表3。

表3 术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of postoperative recurrence and metastasis

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Constant	1.861	0.494	10.719	0.000	-
OPN was high	0.574	0.429	8.032	0.000	1.498(1.192~1.934)
CXCL8 was high	0.428	0.325	7.482	0.002	1.463(1.159~1.824)
NLR was high	0.364	0.294	9.274	0.000	1.572(1.294~1.866)
Maximum tumor diameter was greater than 2 cm	0.498	0.328	12.475	0.000	1.663(1.307~1.942)
Positive lymph node metastasis	0.385	0.462	10.094	0.000	1.774(1.329~2.194)
ER/PR was double negative	0.336	0.307	8.263	0.000	1.696(1.257~2.081)
The clinical stage was stage III	0.324	0.324	9.372	0.000	1.882(1.349~2.391)
No neoadjuvant chemotherapy was received before operation	0.438	0.358	9.884	0.000	1.796(1.318~2.187)

2.4 术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值

术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测评估复发转移

的 AUC 分别为 0.724、0.736、0.697、0.695,而四项指标术前联合检测预测术后复发转移的 AUC 为 0.855,均高于各指标单独检测。见表4、图1。

表4 术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值

Table 4 Preoperative assessment of CA125, OPN, CXCL8 and NLR in evaluating recurrence and metastasis risk of breast cancer patients undergoing modified radical mastectomy

Detection mode	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
CA125	0.724(0.514~0.926)	30 U/mL	0.692(27/39)	0.736(254/345)	0.428	0.732(281/384)
OPN	0.736(0.518~0.950)	40 μ g/L	0.744(29/39)	0.719(248/345)	0.463	0.721(277/384)
CXCL8	0.697(0.483~0.916)	36 ng/mL	0.718(28/39)	0.693(239/345)	0.411	0.695(267/384)
NLR	0.695(0.406~0.977)	2	0.692(27/39)	0.684(236/345)	0.376	0.685(263/384)
Combined application	0.855(0.739~0.960)	-	0.872(34/39)	0.823(284/345)	0.695	0.828(318/384)

3 讨论

乳腺癌术后复发转移是造成患者死亡的重要原因之一,可见,早期科学有效的预测术后复发转移,对降低术后复发转移率,提高生存率具有十分重要的作用^[11,12]。以往的研究认为,乳腺癌患者的预后与临床分期、肿瘤直径等因素相关^[13],但临床实际却发现,尽管患者临床分期、肿瘤直径等因素接近,但其预

后也不尽相同^[14]。可能是因为恶性肿瘤的发展受到多基因、多步骤等影响,故需寻求更多的影响因素,以更好的判断疾病预后。

CA125 是一种细胞表面化的似粘液的糖蛋白复合物,常作为女性肿瘤血清生物标志物之一^[15-17]。本次研究结果显示,复发转移组的 CA125 水平明显高于未复发转移组,但 CA125 水平偏高并不是术后复发转移的危险因素。考虑主要因为 CA125 水平常受到多种因素的影响,包括子宫内膜炎、妊娠早期、急性

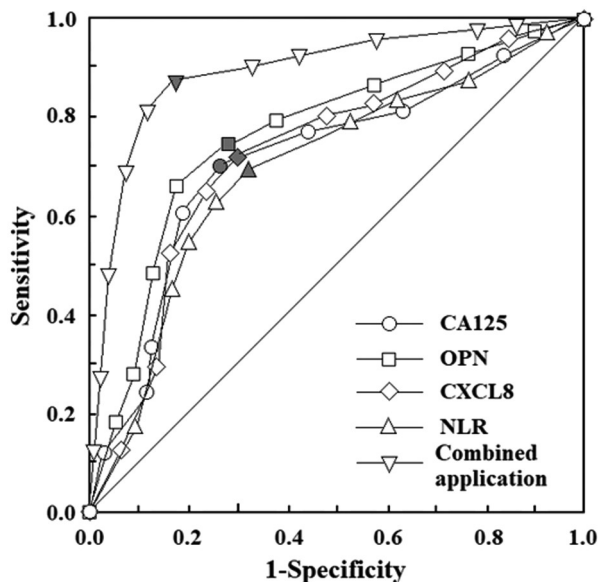


图1 术前CA125、OPN、CXCL8、NLR及其联合应用对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值的ROC分析曲线

Fig.1 Preoperative CA125, OPN, CXCL8, NLR and their combined application in evaluating the recurrence and metastasis risk of breast cancer after modified radical mastectomy

胰腺炎、肝硬化、肝炎等,均可导致其水平升高。OPN的主要功能有:介导细胞-细胞、细胞-基质的作用;促进细胞的趋化、黏附和转移等^[18,19]。既往有研究证实OPN可通过巨噬细胞、骨细胞等多种肿瘤细胞分泌,进而参与到乳腺癌的发病过程^[20]。故考虑其在乳腺癌术后复发转移中可能也存在一定的价值。本次观察结果发现,复发转移组的OPN高于未复发转移组,且OPN偏高是术后复发转移的危险因素。考虑主要是在特定病理条件下,OPN可与多种整合素受体及CD44相互结合,进而促进肿瘤血管生成,术后复发转移风险增加^[21]。本文的研究结果也发现,复发转移的患者CXCL8偏高,且CXCL8偏高是术后复发转移的危险因素。分析其原因,CXCL8作为一种趋化因子,可在预转移灶集聚中性粒细胞,形成适宜肿瘤细胞生存的炎性微环境^[22,23];此外,CXCL8还可抑制T细胞活性以保护肿瘤细胞逃离免疫监视而转移^[24]。近年来有研究表明肿瘤预后与机体本身炎症反应相关^[25]。NLR是评价机体炎症反应的常用指标,以往已有研究证实NLR增高是肺癌^[26]、肝癌^[27]、结直肠癌^[28]等肿瘤预后不良的独立危险因素。本次的研究结果也显示NLR偏高是导致乳腺癌患者术后复发转移的危险因素。NLR的异常是由于术前中性粒细胞计数的增多或淋巴细胞计数的减少或二者同时变化造成的。中性粒细胞过度表达可促进肿瘤血管生成及远处转移,而淋巴细胞计数减少提示机体免疫机制异常,抗肿瘤免疫能力下降;故NLR偏高提示复发转移风险提高^[29]。此外,研究还显示肿瘤最大直径 ≥ 2 cm、淋巴结转移阳性、ER/PR双阴性、临床分期为III期、术前未接受新辅助化疗是乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素。其中肿瘤最大直径 ≥ 2 cm、临床分期为III期可反映疾病进展程度,而疾病恶性程度越高,治疗难度越大,术后复发转移风险也越高。淋巴结转移阳性反映出癌细胞数量与活性均存在较大优势,可在一定程度上影响患者的免疫功能恢复,增加复发转移风险。术

前未接受新辅助化疗提示患者无法通过全身性、系统性的细胞毒性化学药物治疗以缩小原发病灶,导致术后复发转移风险增加。ER、PR主要由人体乳腺细胞分泌,其中ER可刺激脱氧核糖核酸(DNA)的复制与转录过程,而PR则可增强雌激素对ER的敏感性^[30]。ER/PR双阴性可增加肿瘤恶性程度,切除后仍有较大的局部复发与远处转移风险^[31]。本次研究结果显示,术前CA125、OPN、CXCL8、NLR联合检测评估复发转移的AUC均高于各指标单独检测。提示四者联合在评估乳腺癌术后复发转移中具有良好的预测价值。

综上所述,乳腺癌改良根治术后复发转移与OPN、CXCL8、NLR、肿瘤最大直径、淋巴结转移、ER/PR、临床分期、术前接受新辅助化疗均存在密切联系,且术前CA125、OPN、CXCL8、NLR联合检测辅助评估术后复发转移的价值较高。

参考文献(References)

- [1] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92
- [2] Stoyanov GS, Tsocheva D, Marinova K, et al. Drainage after Modified Radical Mastectomy - A Methodological Mini-Review [J]. Cureus, 2017, 9(7): e1454
- [3] Adesoye T, Irwin S, Sun SX, et al. Contemporary surgical management of inflammatory breast cancer: a narrative review [J]. Chin Clin Oncol, 2021, 10(6): 57
- [4] Lepucki A, Orlńska K, Mielczarek-Palacz A, et al. The Role of Extracellular Matrix Proteins in Breast Cancer [J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1250
- [5] Heitmeir B, Deniz M, Janni W, et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients: A Balancing Act between Stemness, EMT Features and DNA Damage Responses[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(4): 997
- [6] Einama T, Yamagishi Y, Takihata Y, et al. Co-expression of mesothelin and CA125/MUC16 is a prognostic factor for breast cancer, especially in luminal-type breast cancer patients [J]. Biomark Res, 2021, 9(1): 78
- [7] Bandopadhyay M, Bulbule A, Butti R, et al. Osteopontin as a therapeutic target for cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(8): 883-895
- [8] 王文涛,孔滨. 乳腺癌组织中CXCL8/CXCR1/CXCR2表达在新辅助化疗前后的变化及意义[J]. 山东医药, 2021, 61(26): 77-81
- [9] Zhou Y, Wei Q, Fan J, et al. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients[J]. Clin Chim Acta, 2018, 479(4): 181-189
- [10] Zhao Z, Zhao X, Lu J, et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(4): 849-857
- [11] 黄正春,杨枋,孙智强,等. 乳腺癌患者改良根治术后生活质量调查及复发转移的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 984-987, 1000
- [12] Leng Q, Li Y, Zhou P, et al. Injectable hydrogel loaded with paclitaxel and epirubicin to prevent postoperative recurrence and metastasis of breast cancer [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 129(10): 112390

- [13] 弋振营, 申凤乾, 李宁, 等. 乳腺癌改良根治术后放疗的疗效及预后影响因素分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(2): 171-173, 193
- [14] 邓兰, 尹静, 许思哲. 改良根治术治疗三阴性乳腺癌的效果及预后影响因素分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(6): 215-218
- [15] Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 1902-1912
- [16] Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, et al. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature[J]. J Pers Med, 2021, 11(11): 1115
- [17] Zhang C, Hu H, Wang X, et al. WFDC Protein: A Promising Diagnosis Biomarker of Ovarian Cancer [J]. J Cancer, 2021, 12(18): 5404-5412
- [18] Viana BPPB, Gomes AVP, Gimba ERP, et al. Osteopontin Expression in Thyroid Cancer: Deciphering EMT-Related Molecular Mechanisms[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1372
- [19] Amilca-Seba K, Sabbah M, Larsen AK, et al. Osteopontin as a Regulator of Colorectal Cancer Progression and Its Clinical Applications[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15): 3793
- [20] 刘明, 郭满, 张浩, 等. 血管生成拟态及骨桥蛋白和基质金属蛋白酶 2 在三阴性乳腺癌组织中的表达及意义 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(4): 345-349
- [21] 高金亮, 赵楠, 张浩, 等. 乳腺癌患者血清及癌组织中骨桥蛋白表达及意义[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 585-588
- [22] Han ZJ, Li YB, Yang LX, et al. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy [J]. Molecules, 2021, 27(1): 137
- [23] Mishra A, Suman KH, Nair N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(9): 6551-6561
- [24] Asokan S, Bandapalli OR. CXCL8 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1302(6): 25-39
- [25] 钱鹏, 恽华忠, 朱玲, 等. 炎性指标在乳腺癌术前诊断和预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3765-3767
- [26] Aloe C, Wang H, Vlahos R, et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(6): 2806-2818
- [27] Zeng F, Chen B, Zeng J, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. Int J Biol Markers, 2019, 34 (3): 213-220
- [28] Sunakawa Y, Yang D, Cao S, et al. Immune-related Genes to Dominate Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR) Associated With Survival of Cetuximab Treatment in Metastatic Colorectal Cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(4): e741-e749
- [29] 胡赞宏, 王铮元, 崔嵘嵘, 等. 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值与血小板 / 淋巴细胞比值对乳腺癌复发转移的预测价值及乳腺癌预后影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3657-3661
- [30] 袁小庆, 邢益祥, 赵铁. 雄激素受体(AR)在浸润性乳腺癌中的表达及其与乳腺癌分子分型的相关性[J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(4): 252-255
- [31] 闫丰, 杜华, 朱红成, 等. 乳腺浸润性导管癌新辅助化疗的效果及组织中雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2 和 Ki67 的变化[J]. 中国综合临床, 2022, 38(1): 11-18

(上接第 1778 页)

- [20] Ms A, Mt A, Cw A, et al. The peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 interacts with three early regulatory proteins of human cytomegalovirus - ScienceDirect[J]. Virus Res, 2020, 285(2): 198023
- [21] 潘家旭, 周婧. 核因子 κ B 信号通路在银屑病中的研究进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(5): 361-363
- [22] Ieda N, Itoh K, Inoue Y, et al. An irreversible inhibitor of peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 and evaluation of cytotoxicity.[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(3): 353-356
- [23] 陈小敏, 丁媛. 细胞焦亡在免疫相关性皮肤病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3383-3387
- [24] 王璐媛, 刘莉萍, 李遇梅, 等. Nesfatin-1 及其与皮肤疾病 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2018, 32(6): 697-701
- [25] Brandt MM, Van D, Ihsan C, et al. Endothelial loss of Fzd5 stimulates PKC/Ets1-mediated transcription of Angpt2 and Flt1 [J]. Angiogenesis, 2018, 21(4): 805-821
- [26] Wu X, Giobbie-Hurder A, Liao X, et al. Angiopoietin-2 as a Biomarker and Target for Immune Checkpoint Therapy [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(1): 17-28
- [27] 程龙龙, 姜述堃, 杜阳, 等. 银屑病的发病机制及其研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 227-232
- [28] 焦运慧, 谢媛媛, 刘鑫, 等. 早发型和晚发型银屑病的遗传学研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 439-443
- [29] 朱雨雨, 宋承霖, 孙洋. 银屑病发病机制及药物调控研究进展[J]. 药科学报, 2020, 55(7): 1393-1400
- [30] Ma XN, Wang S, Zhang H, et al. Changes in serum endocan and nesfatin -1 levels in patients with psoriasis vulgaris after phototherapy [J]. J Dermatol, 2017, 46(4): 243-246