

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.018

乳腺癌患者病理特征与 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况的关系分析*

王 洋¹, 刘 伟², 韩晓东³, 马 娜², 秦 蕊⁴

河北省唐山市人民医院:1. 乳腺三科;2. 门急诊事业部;3. 中医科;4. 骨外三科, 河北唐山 063000

摘要:目的 分析乳腺癌患者病理特征与 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)、趋化因子配体 13(CXCL13)、配对盒基因 8 抗体(PAX8)表达情况的关系。方法 收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 160 例乳腺癌患者临床资料。采用免疫组化法对其癌组织与癌旁组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况进行检测,并分析 3 项指标与患者病理特征的关系。结果 与癌旁组织比较,癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 阳性率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与雌激素受体(ER)阴性、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、孕激素受体(PR)阴性患者比较,ER 阳性、肿瘤最大径 <3 cm、PR 阳性患者中 Bcl-2 高表达占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$);与无淋巴结转移、I~II 期患者比较,淋巴结转移、III~IV 期患者中 CXCL13 高表达占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 I~II 期、高/中分化、无淋巴结转移患者比较,III~IV 期、低分化、有淋巴结转移患者中 PAX8 高表达占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。ER、PR 表达情况与 Bcl-2 表达情况呈正相关($P<0.05$),肿瘤最大径与 Bcl-2 表达情况呈负相关($P<0.05$);临床分期、淋巴结转移情况与 CXCL13、PAX8 表达情况呈正相关($P<0.05$);分化程度与 PAX8 表达情况呈负相关($P<0.05$)。结论 乳腺癌患者 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况对疾病的发生和发展具有明显影响,有望成为评估乳腺癌患者病情严重程度的标志物。

关键词:乳腺癌; B 细胞淋巴瘤/白血病-2; 趋化因子配体 13; 配对盒基因 8 抗体; 临床病理

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1431-05

Analysis of relationship between pathological features and expression of
Bcl-2, CXCL13 and PAX8 in patients with breast cancer*

WANG Yang¹, LIU Wei², HAN Xiaodong³, MA Na², QIN Rui⁴

1. the third Department of Breast; 2. Department of Outpatient and Emergency; 3. Department of
Traditional Chinese Medicine; 4. the third Department of Orthopedic Surgery,
Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between pathological features of breast cancer patients and the expression status of B-cell lymphoma/leukemia-2 gene (Bcl-2), chemokine ligand 13 (CXCL13) and paired-box gene 8 antibody (PAX8). **Methods** The clinical data of 160 breast cancer patients admitted to Tangshan Workers' Hospital from January 2021 to January 2023 were collected. The expression status of Bcl-2, CXCL13 and PAX8 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemical method, and the relationship between the three indicators and the pathological characteristics of patients was analyzed. **Results** The positive rates of Bcl-2, CXCL13 and PAX8 in cancer tissues were higher than those in paraneoplastic tissue ($P<0.05$). Compared patients with negative estrogen receptor (ER), tumor diameter ≥ 3 cm, negative progesterone receptor (PR), patients with positive ER patients, tumor diameter <3 cm, positive PR had a higher proportion of Bcl-2 high expression ($P<0.05$). Compared with patients with no lymph node metastasis and stage I — stage II, the proportion of patients with high CXCL13 expression was higher in patients with lymph node metastasis and stage III to stage IV ($P<0.05$). Compared with patients with stage I — stage II, highly/moderately differentiated and no lymph node metastasis, patients with stage III to stage IV, poorly differentiated and lymph node metastasis had a higher proportion of high PAX8 expression ($P<0.05$). The expression status of ER and PR correlated positively with the expression status of Bcl-2 ($P<0.05$), and the tumor diameter correlated negatively with the expression status of Bcl-2 ($P<0.05$). The expression status of CXCL13 and PAX8 correlated positively with clinical stage and status of lymph node metastasis ($P<0.05$).

* 基金项目:2022 年度河北省中医药管理局科研计划项目(2022571)。

作者简介:王洋,男,主治医师,主要从事乳腺良恶性疾病的诊治研究。

The degree of differentiation correlated negatively with PAX8 expression status ($P<0.05$). **Conclusion** The expression status of Bcl-2, CXCL13 and PAX8 had a significant impact on the disease certification and development of breast cancer, and which are expected to be markers to evaluate the severity of breast cancer patients.

Key words: breast cancer; B-cell lymphoma and leukemia-2; chemokine ligand 13; paired-box gene 8 antibody; clinical pathology

病理检查有助于临床判断乳腺癌患者病情进展及患者预后,但乳腺癌异质性较高,使得患者分子遗传物相差较大,导致病情状态相同的患者治疗后的预后也具有较大差异,因此,通过研究相关蛋白质分子与乳腺癌患者病理特征的关系具有重要意义^[1-2]。B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)是一种原癌基因,对细胞程序性死亡具有重要的调控作用,其表达水平异常可引起患者细胞凋亡异常,进而引发恶性肿瘤^[3];趋化因子配体 13(CXCL13)可促进恶性肿瘤细胞增殖和转移,进而促进患者病情进展^[4];配对盒基因 8 抗体(PAX8)为转录启动相关因子,与基因表达密切相关,其发生突变可增加恶性肿瘤发生的风险。因此,以上 3 项指标均与细胞异常增殖密切相关,可能共同调控乳腺癌的发生^[5],但目前关于以上 3 项指标与乳腺癌患者病情发展的关系尚未完全明确。本研究分析了乳腺癌患者病理特征与 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的 160 例乳腺癌患者的临床资料,所有患者均经手术治疗确诊,并留取相关的乳腺癌病灶部位组织及癌旁组织。160 例乳腺癌患者均为女性,年龄 24~73 岁,平均(49.68±4.17)岁;体质量指数(BMI)18~27 kg/m²,平均(22.10±1.28)kg/m²;分化程度:高/中分化 114 例,低分化 46 例;临床分期:I~II 期 98 例,III~IV 期 62 例;分化程度:高/中分化 114 例,低分化 46 例;有淋巴结转移 84 例,无淋巴结转移 76 例;肿瘤最大径:<3 cm 55 例,≥3 cm 105 例。雌激素受体(ER):阴性 61 例,阳性 99 例;孕激素受体(PR):阴性 58 例,阳性 102 例;人表皮生长因子受体-2(HER2):阴性 57 例,阳性 103 例;增殖标记蛋白(Ki-67):阴性 61 例,阳性 99 例。纳入标准:符合文献[6]中乳腺癌诊断标准;经手术后病理检查确诊;无放疗、化疗史等。排除标准:合并慢性消耗性疾病;合并

其他恶性肿瘤;入院前 3 个月有激素类药物治疗史;存在重要器官功能障碍;妊娠或哺乳期女性。剔除标准:临床资料不完整。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况检测 患者术后病理组织及癌旁组织经石蜡包埋后切片,经脱蜡、水化、染色后在显微镜下控制显色反应时间,后经复染、脱水、封片后在光学显微镜下观察 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况,视野中见细胞被染为棕黄色或棕褐色即为阳性细胞,视野中阳性细胞数目占比≥10%即可判断为阳性表达。

1.2.2 Bcl-2、CXCL13、PAX8 在不同病理特征癌组织中的表达情况 统计不同病理特征患者癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 高表达情况,根据细胞染色数目和染色强度进行评分^[7]。细胞染色数目评分标准:阳性细胞数<10%记 0 分,10%~<26%记 1 分,26%~<51%记 2 分,51%~<76%记 3 分,76%~100%记 4 分;染色强度评分标准:未见染色细胞记 0 分,黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分。总分=细胞染色数目评分×染色强度评分,得分<5 分为低表达,≥5 分为高表达,其中低表达包括阴性表达^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;采用 Spearman 相关分析乳腺癌患者癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况与病理特征的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者不同组织类型 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况 与癌旁组织比较,癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 阳性率更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。典型病例病理检测结果见图 1~3。

表 1 乳腺癌患者不同组织类型 Bcl-2、CXCL13、PAX8 的表达情况[n(%)]

组织类型	n	Bcl-2		CXCL13		PAX8	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	160	139(86.88)	21(13.13)	101(63.13)	59(36.88)	102(63.75)	58(36.25)
癌旁组织	160	103(64.38)	57(35.63)	34(21.25)	126(78.75)	55(34.38)	105(65.63)
χ^2		21.971		57.517		27.622	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

2.2 Bcl-2、CXCL13、PAX8 在不同病理特征癌组织中的表达情况比较 与 ER 阴性、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、PR 阴性患者比较,ER 阳性、肿瘤最大径 < 3 cm、PR 阳性患者中 Bcl-2 高表达占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与无淋巴结转移、I ~ II 期患者比较,淋巴结转移、III ~ IV 期患者中 CXCL13 高表达占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 I ~ II 期、高/中分化、无淋巴结转移患者比较,III ~ IV 期、低分化、有淋巴结转移患者中 PAX8 高表达占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 乳腺癌患者癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况与病理特征的相关性 ER、PR 表达情况与 Bcl-2 表达情况呈正相关($P < 0.05$),肿瘤最大径与 Bcl-2 表达情况呈负相关($P < 0.05$);临床分期、淋巴结转移情况与 CXCL13、PAX8 表达情况呈正相关($P <$

0.05);分化程度与 PAX8 表达情况呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

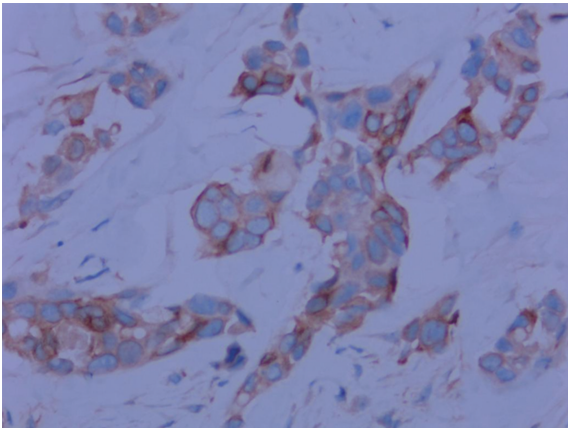


图 1 Bcl-2 阳性表达($\times 400$)

表 2 Bcl-2、CXCL13、PAX8 在不同病理特征癌组织中的表达情况比较[n(%)]

病理特征	n	Bcl-2				CXCL13				PAX8			
		高表达 (n=78)	低表达 (n=82)	χ^2	P	高表达 (n=96)	低表达 (n=64)	χ^2	P	高表达 (n=95)	低表达 (n=65)	χ^2	P
分化程度				3.594	0.058			2.690	0.101			9.547	0.002
高/中分化	114	61(53.51)	53(46.49)			73(64.04)	41(35.96)			59(51.75)	55(48.25)		
低分化	46	17(36.96)	29(63.04)			23(50.00)	23(50.00)			36(78.26)	10(21.74)		
临床分期				0.812	0.368			6.675	0.010			7.318	0.007
I~II 期	98	45(45.92)	53(54.08)			51(52.04)	47(47.96)			50(51.02)	48(48.98)		
III~IV 期	62	33(53.23)	29(46.77)			45(72.58)	17(27.42)			45(72.58)	17(27.42)		
淋巴结转移				2.558	0.110			14.052	< 0.001			17.899	< 0.001
有	84	46(54.76)	38(45.24)			62(73.81)	22(26.19)			63(75.00)	21(25.00)		
无	76	32(42.11)	44(57.89)			34(44.74)	42(55.26)			32(42.11)	44(57.89)		
肿瘤最大径 (cm)				11.509	< 0.001			2.886	0.089			0.207	0.649
< 3	55	37(67.27)	18(32.73)			28(50.91)	27(49.09)			34(61.82)	21(38.18)		
≥ 3	105	41(39.05)	64(60.95)			68(64.76)	37(35.24)			61(58.10)	44(41.90)		
ER				14.610	< 0.001			2.137	0.144			1.138	0.286
阳性	99	60(60.61)	39(39.39)			55(55.56)	44(44.44)			62(62.63)	37(37.37)		
阴性	61	18(29.51)	43(70.49)			41(67.21)	20(32.79)			33(54.10)	28(45.90)		
PR				11.428	< 0.001			0.162	0.687			0.274	0.601
阳性	102	60(58.82)	42(41.18)			60(58.82)	42(41.18)			59(57.84)	43(42.16)		
阴性	58	18(31.03)	40(68.97)			36(62.07)	22(37.93)			36(62.07)	22(37.93)		
HER2				0.068	0.795			0.005	0.946			3.004	0.083
阳性	103	51(49.51)	52(50.49)			62(60.19)	41(39.81)			56(54.37)	47(45.63)		
阴性	57	27(47.37)	30(52.63)			34(59.65)	23(40.35)			39(68.42)	18(31.58)		
Ki-67				1.927	0.165			0.040	0.842			0.005	0.942
阳性	99	44(44.44)	55(55.56)			60(60.61)	39(39.39)			59(59.60)	40(40.40)		
阴性	61	34(55.74)	27(44.26)			36(59.02)	25(40.98)			36(59.02)	25(40.98)		

表 3 乳腺癌患者癌组织 Bcl-2、CXCL13、PAX8 表达情况与病理特征的相关性

病理特征	Bcl-2		CXCL13		PAX8	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
分化程度	0.136	0.352	-0.027	0.775	-0.716	<0.001
临床分期	-0.093	0.594	0.694	<0.001	0.722	<0.001
淋巴结转移	-0.102	0.581	0.637	<0.001	0.693	<0.001
肿瘤最大径	-0.683	<0.001	0.089	0.604	0.067	0.618
ER 表达情况	0.648	<0.001	-0.027	0.791	0.083	0.421
PR 表达情况	0.673	<0.001	-0.045	0.733	-0.022	0.854
HER2 表达情况	0.025	0.795	-0.039	0.742	-0.047	0.733
Ki-67 表达情况	-0.042	0.741	0.102	0.369	0.084	0.422

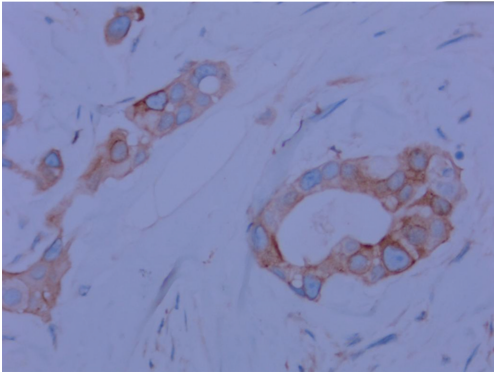


图 2 PAX8 阳性表达(×400)

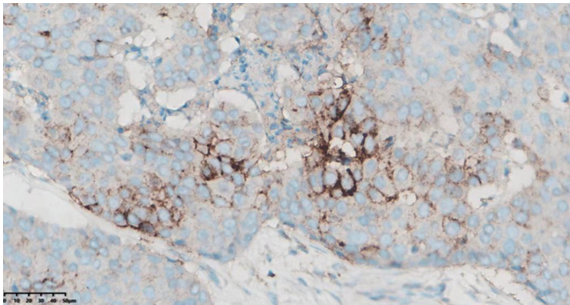


图 3 CXCL13 阳性表达(×400)

3 讨 论

乳腺癌是主要发生于女性群体的临床常见恶性肿瘤,40~60 岁绝经前后女性是乳腺癌高发群体,近年来其发病率呈逐年升高趋势,患者大多数早期症状不明显,且预后通常较差,患者出现明显的乳房皮肤改变、引流区淋巴结肿大时已经处于晚期,病情难以控制^[9-10]。手术后病理检查在评估患者病情进展情况或预后方面具有一定的应用效果,但受患者自身相关细胞因子表达情况、治疗方法等诸多因素的影响,相同的组织形态学结构的乳腺癌患者之间的预后也具有较大差异,Bcl-2、PAX8 均可调控细胞增殖特性,而 CXCL13 可促进细胞增殖后转移,在乳腺癌发生及发展的过程中可能起到协同作用,因此,通过分析相关蛋白质分子与疾病的关系有助于患者病情和预后的

评估^[11]。

Bcl-2 调控细胞凋亡的机制主要通过控制细胞色素 C 功能而对细胞增殖、凋亡产生影响,其通常表达于未分化的增殖细胞和正常组织的干细胞中,在乳腺中,Bcl-2 与 Bcl-2 关联 X 蛋白(Bax)同时表达于乳腺上皮细胞,二者表达水平的动态平衡是保证细胞正常增殖和凋亡的关键,Bcl-2 过表达而 Bax 低表达均可促进恶性肿瘤的发生^[12]。本研究结果显示,肿瘤最大径<3 cm、ER 阳性、PR 阳性表达患者中 Bcl-2 高表达占比更高,ER、PR 表达及肿瘤最大径均与 Bcl-2 表达关系密切,这与既往研究结果一致^[13]。ER、PR 阴性表达是三阴性乳腺癌的病理特征,其对乳腺癌患者病情进展具有重要促进作用,且可影响化疗药物的作用效果^[14],而 Bcl-2 过表达虽然对细胞凋亡具有抑制作用,但其也使得细胞周期延长,从而对肿瘤细胞增殖产生抑制作用,因此,从另一角度看出 Bcl-2 对于乳腺癌患者病情进展具有一定抑制作用^[15]。

趋化因子的表达与恶性肿瘤的发生及其增殖、黏附、侵袭等密切相关,CXCL13 对机体内环境稳定、炎症反应均具有重要调节作用,此外,对于恶性肿瘤患者,其对肿瘤组织中的血管新生具有重要促进作用,并可削弱细胞间黏附作用,促进肿瘤细胞远处转移^[16];此外,有研究结果显示,CXCL13 高表达可招募辅助性 T 淋巴细胞 17、B 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞,并促进肿瘤抗原的呈递,产生效应 T 细胞、浆细胞和抗体,增强抗肿瘤免疫^[17]。另一方面,CXCL13 高表达可与趋化因子受体 CXCR5 形成 CXCL13/CXCR5 轴,使得免疫抑制性细胞浸润到肿瘤微环境中,抑制免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用,因此,CXCL13 高表达对于恶性肿瘤患者是一把双刃剑。但本研究结果显示,与癌旁组织相比,癌组织 CXCL13 阳性率更高,而与无淋巴结转移、Ⅰ~Ⅱ患者相比,有淋巴结转移、Ⅲ~Ⅳ期患者中 CXCL13 高表达占比更高,同时临床分期、淋巴结转移情况与 CXCL13 表达情况呈正相关($P<0.05$),这其他研究结果接近^[18],说明在乳腺癌中,CXCL13 高表达可促进乳腺癌发生和发展。此外,本研究结果显示,Ⅲ~Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移患者中 PAX8 高表达占比更高,同时临床分期、淋巴结转移情况与 PAX8 表达情况呈正相关($P<0.05$),分化程度与 PAX8 表达呈负相关($P<0.05$),说明 PAX8 高表达对乳腺癌患者病情的发生和发展可能具有促进作用。PAX8 属于细胞系限制性转录因子,是转录因子配对盒基因家族成员,其可通过与脱氧核糖核酸序列中特异部位结合而启动转录,对基因表达具有控制作用,其发生突变是导致恶性肿瘤发生的主要原因之一,同时,其可通过调控磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路促进肿瘤组织中新生血管的形成,并降低肿瘤细胞与血管内皮细胞之间

的黏附作用^[19]。因此,PAX8 高表达可有效促进患者肿瘤细胞转移,促进患者病情进展^[20]。

综上所述,乳腺癌患者病情发展与 Bcl-2、CX-CL13、PAX8 表达情况关系密切,对疾病的发生和发展具有明显影响,有望成为评估乳腺癌患者病情严重程度的标志物。

参考文献

[1] SERRA-ANÓ P, INGLÉS M, BOU-CATALÁ C, et al. Effectiveness of myofascial release after breast cancer surgery in women undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(7): 2633-2641.

[2] GRABHER B J. Breast cancer: evaluating tumor estrogen receptor status with molecular imaging to increase response to therapy and improve patient outcomes[J]. J Nucl Med Technol, 2020, 48(3): 191-201.

[3] 张娜娜. Caspase-3 和 Bcl-2 表达与乳腺癌细胞凋亡及其临床病理特征的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(10): 1609-1613.

[4] MA Q Z, CHEN Y, QIN Q, et al. CXCL13 expression in mouse 4T1 breast cancer microenvironment elicits antitumor immune response by regulating immune cell infiltration[J]. Precis Clin Med, 2021, 4(3): 155-167.

[5] 董欢欢, 陈萍, 宋黄瑜, 等. 乳腺癌组织中 PAX8、MECOM 表达及与其临床病理特征、淋巴结转移的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 554-557.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.

[7] 韩文娟, 卢俊玮, 顿延飞. 表柔比星分别联合多西紫杉醇与长春瑞滨治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效及对患者预后生存影响分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(11): 1699-1700.

[8] 帅晋豪, 王鹏, 季映驰. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 在三阴性乳腺癌中的表达及对患者预后的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(2): 158-164.

[9] 李清苗, 谷国梅, 师晨阳. p53 及 bcl-2 蛋白在乳腺癌中的表达及与 c-erbB-2 表达的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 567-570.

[10] 陈金蓉, 唐小涵, 陈仕高, 等. 乳腺癌雌激素受体和人类表皮生长因子受体-2 联合表达与淋巴结转移相关性分析[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(6): 702-705.

[11] 马士辉, 凌飞海, 许宇光, 等. 循环肿瘤细胞联合超声造影预测乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 923-926.

[12] 吕德明, 俎彩霞, 吕凌霄. 乳腺癌 PTEN、Ki-67、Bcl-2 和 BRCA-1 蛋白表达情况及其与临床预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1921-1924.

[13] ZHANG G P, XU Z Y, YU M J, et al. Bcl-2 interacting protein 3 (BNIP3) promotes tumor growth in breast cancer under hypoxic conditions through an autophagy-dependent pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6280-6292.

[14] LIU M, SONG S S, PARK S. Coffee intake interacted with the Bcl-2 rs1944420, rs7236090, and rs2849382 haplotype to influence breast cancer risk in Middle-Aged women[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(1): 131-140.

[15] YANG J T, LI Q Y, ZHOU R, et al. Combination of mitochondria targeting doxorubicin with Bcl-2 function-converting peptide NuBCP-9 for synergistic breast cancer metastasis inhibition[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(5): 1336-1350.

[16] 张敏, 邵棋. 人乳腺珠蛋白、CXC 趋化因子配体 16 和特异性周期蛋白在乳腺癌患者外周表达的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2795-2798.

[17] 姜玉, 王珂, 张瑞, 等. CXCL13 联合 VEGFA 过表达抑制荷黑素瘤和结肠癌小鼠的肿瘤生长[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(5): 429-434.

[18] JIANG L, WANG D, SHENG M, et al. CXCL13/CXCR5 are potential biomarkers for diagnosis and prognosis for breast cancer[J]. J BUON, 2020, 25(6): 2552-2561.

[19] 李泓璇, 夏男男, 宋克娟, 等. CK7/SATB2/PAX8 与肿瘤最大径/侧向鉴别原发与下消化道转移性卵巢黏液癌[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(1): 122-126.

[20] 张昕, 周作枝, 崔雁飞, 等. 配对盒基因 8 在不同类型甲状腺癌细胞中的表达及对细胞增殖及摄碘能力的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(10): 1001-1004.

(收稿日期: 2023-10-11 修回日期: 2024-01-25)

(上接第 1430 页)

[17] LIU B J, PAN Y C, CAO L, et al. The prognostic value of serum uric acid in hospitalized patients with acute cerebral infarction[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 6103961.

[18] MA S C, LU G J, ZHANG Q, et al. Extracellular-superoxide dismutase DNA methylation promotes oxidative stress in homocysteine-induced atherosclerosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(9): 1222-1233.

[19] FU B B, MENG S Q, GAO G S. A combination of tetra-

methylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: a retrospective study[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3Special): 945-951.

[20] CAO Y Z, SU N, ZHANG D D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(6): 1931-1938.

(收稿日期: 2023-10-29 修回日期: 2024-02-08)