

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.018

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1729.048.html(2019-04-25)

PD-1、PDL-1 和 T 淋巴细胞亚群在乳腺癌中的表达及价值^{*}

钟亚春,陆璇[△],杨泳,彭文茜,黄倩

(武汉市第一医院甲状腺乳腺外科 430022)

[摘要] **目的** 探讨程序性死亡分子 1(PD-1)、程序性死亡配体 1(PD-L1)和 T 淋巴细胞亚群在乳腺癌中的表达及价值。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月该院收治的乳腺癌患者 92 例,检测肿瘤组织中 PD-1、PD-L1、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和调节性 T 淋巴细胞(Treg),并分析其与乳腺癌患者临床特征的相关性。**结果** 与癌旁组织比较,乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺T 淋巴细胞表达降低($P<0.01$)。与 TNM 分期为 I 或 II 期的患者比较,III 期的患者乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺T 淋巴细胞表达降低($P<0.01$)。与肿瘤直径小于 5 cm 的患者相比,大于或等于 5 cm 的患者乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺T 淋巴细胞表达降低($P<0.05$)。**结论** PD-1 和 PD-L1 在乳腺癌组织中升高,抑制 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤,与 TNM 分期和肿瘤直径有关。

[关键词] 乳腺肿瘤;T 淋巴细胞;程序性死亡分子 1;程序性死亡配体 1

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3134-04

The expression and value of PD-1, PDL-1 and T lymphocyte subsets in breast cancer^{*}

ZHONG Yachun, LU Xuan[△], YANG Yong, PENG Wenxi, HUANG Qian

(Department of Thyroid Breast Surgery, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expressions and values of PD-1, PDL-1 and T lymphocyte subsets in breast cancer. **Methods** From June 2017 to June 2018, 92 patients with breast cancer were collected in our hospital. The levels of PD-1, PD-L1, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells and Tregs in tumor tissues were detected, and their correlation with clinical characteristics of breast cancer patients were analyzed. **Results** When compared with the adjacent tissues, the expression of PD-1, PD-L1, Tregs and CD4⁺T cells increased in breast cancer tissues, while the expression of CD8⁺T cells decreased ($P<0.05$). When compared with the patients with TNM stage I or II, the expression of PD-1, PD-L1, Tregs and CD4⁺T cells in stage III breast cancer tissues increased, while the expression of CD8⁺T cells decreased ($P<0.05$). The expression of PD-1, PD-L1, Tregs and CD4⁺T cells in breast cancer tissues (≥ 5 cm) of patients were higher than those of patients with tumor diameter < 5 cm, while the expression of CD8⁺T cells was lower ($P<0.05$). **Conclusion** PD-1 and PD-L1 are elevated in breast cancer tissues and inhibit T cell killing, which is related to TNM stage and tumor diameter.

[Key words] breast neoplasms; T-Lymphocytes; programmed cell death 1; programmed death ligand-1

乳腺癌发病率高居女性恶性肿瘤的第二位,仅次于宫颈癌,近些年来,其发病率尚有年轻化和增高趋势^[1-3]。手术联合术后化疗是根治乳腺癌的主要方法,但乳腺癌术后复发率仍较高,可能是术前存在肿瘤微转移,这也是导致患者预后不良的主要危险因素^[4]。肿瘤细胞的快速生长和转移与肿瘤细胞的生物学特性紧密相关。正常组织中,人体细胞的生长、

凋亡处于一种动态平衡,但肿瘤细胞理论上可以无限复制,主要原因是肿瘤细胞的生物学特性可以让其逃脱机体免疫系统的杀伤作用。程序性死亡分子 1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)信号通路是诱导免疫逃逸的主要机制之一。有研究显示在结直肠癌患者中 PD-1 可以通过促进 T 淋巴细胞的凋亡,抑

^{*} 基金项目:湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX16B05)。 作者简介:钟亚春(1976—),主治医师,本科,主要从事甲状腺乳腺外科的研究。 [△] 通信作者, E-mail: l_xuan1977@126.com。

制细胞毒性 T 淋巴细胞活性,从而抑制机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用,达到肿瘤免疫逃逸的作用^[5-9]。本研究旨在探讨乳腺癌组织中 PD-1 介导的免疫信号通路及作用,为后续临床干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般方法 2017 年 6 月至 2018 年 6 月收集本院收治的乳腺癌患者 92 例,纳入标准:乳腺癌(诊断依据为病理);无远处转移;年龄 18~65 岁。排除标准:复发性乳腺癌;术前检查发现远处转移;感染;术前接受放化疗等;肝肾、心脑肺等重大疾病;合并其他恶性肿瘤;失访。本研究征得本院伦理委员会批准,并获得所有患者知情同意。92 例乳腺癌患者中,年龄 38~65 岁,平均(51.28±6.74)岁,TNM 分期为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期的分别为 22、43、27 例,直径 1.2~7.5 cm,平均(4.21±1.49)cm,肿瘤细胞分化程度为高、中、低的分别为 54、28、10 例,导管癌、小叶癌分别 62 和 30 例,Her-2 阳性的 43 例,淋巴结转移 25 例。

1.2 数据收集 检测 PD-1、PD-L1、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞和调节性 T 淋巴细胞(Treg)。分析 PD-1、PD-L1、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、Treg 与乳腺癌患者临床特征(年龄、TNM 分期、直径、肿瘤细胞分化程度)的相关性。

1.3 检测方法 (1)PD-1、PD-L1:择期行乳腺癌根治术,术中取得乳腺癌组织和癌旁组织标本,行免疫组织化学法检测,相关抗体、DAB 显色试剂盒、ElivisionTM plus 试剂盒由福建迈新生物技术有限公司统一提供。计分方式:包括染色强度和阳性细胞百分比

两项,深褐色(3 分)、黄色(2 分)、浅黄色(1 分)和无色(0 分);阳性细胞百分比大于 60%(3 分)、>30%~60%(2 分)、>0~30%(1 分)和 0(0 分);两个计分项目的和为总分,总分为 2~6 分即认为阳性,否则认为阴性。(2)CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞和 Treg:取相应组织制作细胞悬液,分离淋巴细胞(密度梯度离心法),磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,加入单克隆抗体,室温反应 30 min,流式细胞仪检测(美国 Beckman coulter 公司 Epics XL 型流式细胞仪)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,两组患者计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验分析。双侧检验下,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌组织和癌旁组织 PD-1 免疫信号通路相关指标差异 与癌旁组织比较,乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞表达降低(*P*<0.01)。见表 1。

2.2 年龄与 PD-1 免疫信号通路相关指标的相关性 年龄大于或等于 50 岁与小于 50 岁的患者乳腺癌组织中 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 TNM 分期与 PD-1 免疫信号通路相关指标的相关性 与 TNM 分期为Ⅰ或Ⅱ期的患者比较,Ⅲ期的患者乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞表达降低(*P*<0.01)。见表 3。

表 1 乳腺癌组织和癌旁组织 PD-1 免疫通路相关指标差异

组织类别	<i>n</i>	PD-1 [<i>n</i> (%)]	PD-L1 [<i>n</i> (%)]	Treg ($\bar{x} \pm s, \%$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s, \%$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s, \%$)
肿瘤组织	92	60(65.22)	54(58.70)	9.34±1.51	22.82±3.25	25.60±2.39
癌旁组织	92	36(39.13)	31(33.70)	7.28±1.61	18.84±3.12	27.93±3.60
<i>t</i> / χ^2		12.545	11.567	8.952	8.473	5.172
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 年龄与 PD-1 免疫通路相关指标的相关性

年龄(岁)	<i>n</i>	PD-1 [<i>n</i> (%)]	PD-L1 [<i>n</i> (%)]	Treg ($\bar{x} \pm s, \%$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s, \%$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s, \%$)
≥50	50	35(70.00)	32(64.00)	9.20±1.43	22.61±3.43	25.38±2.98
<50	42	25(59.52)	22(52.38)	9.51±1.46	23.07±3.18	25.86±3.05
<i>t</i> / χ^2		1.104	1.271	1.026	0.662	0.761
<i>P</i>		0.293	0.260	0.308	0.509	0.448

表 3 TNM 分期与 PD-1 免疫通路相关指标的相关性						
TNM 分期	<i>n</i>	PD-1 [<i>n</i> (%)]	PD-L1 [<i>n</i> (%)]	Treg ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)
Ⅲ期	27	50(76.92)	46(70.77)	9.87±1.43	23.54±3.28	24.32±2.87
I 或Ⅱ期	65	10(37.04)	8(29.63)	8.06±1.52	21.09±2.98	28.68±2.92
<i>t</i> / χ^2		13.378	13.317	5.427	3.348	6.602
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 肿瘤直径与 PD-1 免疫通路相关指标的相关性						
肿瘤直径 (cm)	<i>n</i>	PD-1 [<i>n</i> (%)]	PD-L1 [<i>n</i> (%)]	Treg ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)
≥5	40	32(80.00)	30(75.00)	9.76±1.36	23.55±3.19	24.41±2.89
<5	52	28(53.85)	24(46.15)	9.02±1.28	22.26±2.89	26.52±2.88
<i>t</i> / χ^2		6.817	7.760	2.675	2.029	3.478
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表 5 分化程度与 PD-1 免疫通路相关指标的相关性						
分化程度	<i>n</i>	PD-1 [<i>n</i> (%)]	PD-L1 [<i>n</i> (%)]	Treg ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s, \%$)
高分化	54	38(70.37)	34(62.96)	9.38±1.24	22.81±3.18	25.63±2.95
中低分化	38	22(57.89)	20(52.63)	9.28±1.34	22.83±2.89	25.56±2.98
<i>t</i> / χ^2		1.530	0.982	0.368	0.031	0.112
<i>P</i>		0.216	0.322	0.713	0.975	0.911

2.4 肿瘤直径与 PD-1 免疫信号通路相关指标的相关性 与肿瘤直径小于 5 cm 的患者相比,≥5 cm 的患者乳腺癌组织 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞表达降低(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 分化程度与 PD-1 免疫通路相关指标的相关性 中低分化和高分化的患者乳腺癌组织中 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 5。

3 讨 论

肿瘤的生物学特性对肿瘤细胞的生长和转移具有重大影响,这也是不同生物学特性患者临床预后不同的主要原因。本研究探讨了 PD-1 介导的免疫通路在乳腺癌患者发病和发展中的作用,结果发现乳腺癌组织中 PD-1、PD-L1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞表达增高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞表达降低(*P*<0.05),且与肿瘤直径、TNM 分期有关。

尽管对乳腺癌的治疗最近取得了一定进展,但 20% 的患者乳腺癌仍然发生转移和死亡^[10-12]。在过去的几十年中,分子机制参与了乳腺癌的转移已经被确定,因此各类靶向药物治疗目前日益得到重视。尽

管如此,乳腺癌的发病率和病死率仍高居不下,肿瘤细胞的免疫逃脱在乳腺癌的发病和发展中具有重要意义^[13-15]。正常情况下,组织中细胞生长和凋亡处于动态平衡,在病理条件下,这种平衡受到破坏,肿瘤的免疫受到诸多因素的影响,其中就有肿瘤细胞表面分子的改变,从而诱导抑制机体免疫功能,逃脱免疫系统对其杀伤作用。PD-1 是机体重要的免疫抑制分子之一,是一种免疫球蛋白,也是一种膜蛋白,由 268 个氨基酸残基组成,第一次在凋亡小鼠 T 淋巴细胞杂交瘤 2B4.11 被克隆出来。PDL-1 则是机体的一种蛋白质,由 CD274 基因编码,其主要功能是降低细胞毒性 T 淋巴细胞(主要由 CD8⁺ T 淋巴细胞分化而来),增加 Treg(主要由 CD4⁺ T 淋巴细胞受到免疫抑制分子的作用分化而来),达到抑制机体免疫系统的目的^[16-17]。乳腺癌组织中的 Treg 主要由 CD4⁺ T 淋巴细胞受到免疫抑制分子的作用分化而来,具有免疫抑制功能。Treg 细胞在肿瘤组织中的作用目前备受关注,可以导致免疫抑制、免疫无功能,促进多种癌细胞的生长和转移^[18-20]。本研究显示,乳腺癌组织中 PD-1、PDL-1、Treg、CD4⁺ T 淋巴细胞升高,且与肿瘤直径和 TNM 分期有关,说明 PD-1、PDL-1 在乳腺癌组

织中的高表达可以促进 Treg 和 CD4⁺ T 淋巴细胞的表达,进而促进肿瘤细胞的生长,导致患者预后不良。此外,本研究显示乳腺癌组织中 CD8⁺ T 淋巴细胞降低,CD8⁺ T 淋巴细胞在肿瘤微环境中可分化为细胞毒性 T 淋巴细胞,是杀伤肿瘤细胞的关键效应性 T 淋巴细胞,水平降低表明免疫系统对肿瘤细胞杀伤能力下降^[21-24]。由此可见 PD-1、PDL-1 的高表达还可以通过抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞的表达,导致其分化为细胞毒性 T 淋巴细胞的能力下降,从而促进乳腺癌细胞生长和转移。PD-1、PDL-1 在乳腺癌组织中的高表达可能与 NF- κ B 信号通路被激活有关^[25]。目前以 PD-1 和 PD-L1 为靶点的靶向药物治疗和免疫调节已经在临床开始尝试,在卵巢癌、肾癌、宫颈癌、非小细胞肺癌患者中已经被证实有效^[26-29]。因此以 PD-1 和 PD-L1 为靶点的靶向药物治疗和免疫调节可考虑在乳腺癌患者中进行,但是目前尚缺乏进一步研究。

综上所述,PD-1 和 PD-L1 在乳腺癌组织中升高,抑制 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤,与 TNM 分期和肿瘤直径有关。

参考文献

- [1] MEZENEC R. Epidemiology of gliomas in women diagnosed with breast cancer supports the protective role of estrogenic exposure[J]. Bratisl Med J, 2018, 119(8): 463-468.
- [2] ALAGOZ O, ERGUN M A, CEVIK M, et al. The universality of wisconsin breast cancer epidemiology simulation model: an update[J]. Med Decis Making, 2018, 38(suppl 1): S99-111.
- [3] PILAVAKI P, GIALLOUROS G, YIALLOUROU A I, et al. Epidemiology of breast cancer in Cyprus: Data on newly diagnosed cases and survival rates[J]. Data Brief, 2018, 19: 353-369.
- [4] QIU Y E, YU Q W, LIU Y Y, et al. Dual receptor targeting cell penetrating peptide modified liposome for glioma and breast cancer postoperative recurrence therapy[J]. Pharm Res, 2018, 35(7): 130.
- [5] NAIR V S, TOOR S M, TAHA R Z, et al. DNA methylation and repressive histones in the promoters of PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT, PD-L1, and galectin-9 genes in human colorectal cancer[J]. Clin Epigenetics, 2017, 10(1): 104.
- [6] JANIKOVITS J, MULLER M, KRZYKALLA J, et al. High numbers of PDCD1 (PD-1)-positive T cells and B2M mutations in microsatellite-unstable colorectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(2): e1390640.
- [7] YU G, WU Y, WANG W, et al. Low-dose decitabine enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by re-modulating the tumor microenvironment[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(4): 401-409.
- [8] FUJIMOTO H, SAITO Y, OHUCHIDA K, et al. Deregulated mucosal immune surveillance through Gut-Associated regulatory T cells and PD-1(+) T cells in human colorectal cancer[J]. J Immunol, 2018, 200(9): 3291-3303.
- [9] DOSSET M, VARGAS T R, LAGRANGE A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(6): e1433981.
- [10] ABDEL-RAHMAN O. Incidence and predictors of 1-year mortality among 9236 breast cancer patients referred for adjuvant chemotherapy[J]. Future Oncology, 2018, 14(23): 2335-2341.
- [11] DASGUPTA P, AITKEN J F, PYKE C A. Competing mortality risks among women aged 50-79 years when diagnosed with invasive breast cancer, Queensland, 1997-2012[J]. Breast, 2018, 41: 113-119.
- [12] GANGNON R E, STOUT N K, ALAGOZ O A, et al. Contribution of breast cancer to overall mortality for US women[J]. Med Decis Making, 2018, 38(1): S24-31.
- [13] 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014 年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 166-171.
- [14] MASSARWEH S A, SLEDGE G W, MILLER D P, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men[J]. Cancer Res, 2018, 78(4): 1396-1404.
- [15] TANG G H, SATKUNAM M, POND G R, et al. Association of metformin with breast cancer incidence and mortality in patients with type II diabetes: a GRADE-Assessed systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(6): 627-635.
- [16] SAMANTA D, PARK Y, NI X H, et al. Chemotherapy induces enrichment of CD47(+)/CD73(+)/PDL-1(+) immune evasive triple-negative breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(6): E1239-E1248.
- [17] REN X Y, WU H W, LU J L, et al. PD-1 protein expression in tumor infiltrated lymphocytes rather than PDL-1 in tumor cells predicts survival in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(5): 373-380.
- [18] LI F X, ZHAO Y, WEI L J, et al. Tumor-infiltrating Treg, MDSC, and IDO expression associated with outcomes of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(8): 695-705.
- [19] PEI X H, WANG X X, LI H X. LncRNA SNHG1 regulates the differentiation of Treg cells and affects the immune escape of breast cancer via regulating miR-448/IDO[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118(A): 24-30.
- [20] SU L, JIANG Y, XU Y, et al. Xihuang pill promotes apoptosis of Treg cells in the tumor microenvironment in 4T1 mouse breast cancer by upregulating (下转第 3142 页)

- 4 基因座中反义非编码 RNA 在慢性心力衰竭患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1095-1098.
- [5] THOMAS A A, FENG B, CHAKRABARTI S. ANRIL: a regulator of VEGF in diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1): 470-480.
- [6] SRINIVASAN S, RAMAN R, KULOYHUNGAN V, et al. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study-II [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(9): 894-900.
- [7] LUO D, ZHENG Z, XU X, et al. Systematic review of various laser intervention strategies for proliferative diabetic retinopathy[J]. Expert Rev Med Devices, 2015, 12(1): 83-91.
- [8] AMATO R, BIAQIONI M, CAMMALLERI M, et al. VEGF as a Survival Factor in Ex Vivo Models of Early Diabetic Retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(7): 3066-3076.
- [9] YAN B, YAO J, LIU J Y, Et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1143-1156.
- [10] LIU F T, ZHU P Q, LUO H L, et al. Long noncoding RNA ANRIL: a potential novel prognostic marker in cancer: a meta-analysis[J]. Minerva Med, 2016, 107(2): 77-83.
- [11] 黄珊珊, 鲁一兵. 长链非编码 RNA 与糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(4): 271-274.
- [12] ZHANG B, WANG D, JI T F, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model[J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 17347-17359.
- [13] 岳秀娟, 苏胜, 刘平. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(10): 1852-1855.
- [14] 蒋群, 朱小华, 刘新民, 等. MiR-200b 在高糖环境下对视网膜血管内皮细胞功能的影响及机制[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 577-581.
- [15] 徐芳. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(2): 309-312.
- [16] 王静, 公慧敏, 梁玲. 新型炎症因子 IL-17 表达水平与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(7): 428-432.
- [17] JIANG Y, ZHANG Q, STEINLE J J. Beta-adrenergic receptor agonist decreases VEGF levels through altered eNOS and PKC signaling in diabetic retina[J]. Growth Factors, 2015, 33(3): 192-199.
- (收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-06-16)
-
- (上接第 3137 页)
- ing MEKK1/SEK1/JNK1/AP-1 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1111-1119.
- [21] SANGILIYANDI G, MUHAMMAD Q, CHANHYEOK P, et al. Cytotoxic Potential and Molecular Pathway Analysis of Silver Nanoparticles in Human Colon Cancer Cells HCT116[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2269-2275.
- [22] HECHT M, HARRER T, KOEBER V, et al. Cytotoxic effect of Efavirenz in BxPC-3 pancreatic cancer cells is based on oxidative stress and is synergistic with ionizing radiation[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2A): 1728-1736.
- [23] FENG J H, QIN S K. The synergistic effects of Apatinib combined with cytotoxic chemotherapeutic agents on gastric cancer cells and in a fluorescence imaging gastric cancer xenograft model[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 3047-3057.
- [24] ABIDIN S A, RAJADURAI P, CHOWDHURY M, et al. Cytotoxic, antiproliferative and apoptosis-inducing activity of L-Amino acid oxidase from malaysian calloselasma rhodostoma on human colon cancer cells[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(5): 577-588.
- [25] LUCAS J, HSIEH T C, HALICKA H D, et al. Upregulation of PDL-1 expression by resveratrol and piceatannol in breast and colorectal cancer cells occurs via HDAC3/p300 mediated NF κ B signaling[J]. Int J Oncol, 2018, 53(4): 1469-1480.
- [26] MORSE C B, ELVIN J A, GAY L M, et al. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 21(1): 78-80.
- [27] CUI S. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Renal Cancer to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Preclinical Models[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3360-3366.
- [28] SAGLAM O, CONEJO-GARCIA J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer [J]. Integr Cancer Sci Ther, 2018, 5(2): PMID29955379.
- [29] PARK S E, LEE S H, AHN J S, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(1): 106-111.
- (收稿日期: 2018-12-22 修回日期: 2019-02-27)