

血清 IL-8、Fractalkine、MIP-3 α 对于初诊肺癌患者病情的诊断价值

林建建 连周红 何伟兰 周裕乐

[摘要] 目的 探讨白细胞介素-8(IL-8)、Fractalkine 和巨噬细胞炎性蛋白-3 α (MIP-3 α)对于初诊肺癌患者病情的诊断价值。方法 选择279例肺癌患者及同期进行体检的志愿者70例的资料进行回顾性分析。首先按照TNM分期将患者分为Ⅰ期组72例、Ⅱ期组73例、Ⅲ期组75例、Ⅳ期组59例。同时将初诊肺癌患者按照病理类型分为小细胞癌组91例与非小细胞癌组188例。分析各组患者IL-8、Fractalkine、MIP-3 α 指标及其之间的关系。结果 按照TNM分期分组的情况下,五组患者的血清IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度比较,差异均有统计学意义(F 分别=23749.66、10655.44、3959.77, P 均 <0.05)。两两比较显示,TNM不同分期组患者的IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度均明显高于对照组(q 分别=8.53、7.40、6.55、5.66、11.26、12.36、10.29、8.88、7.65、5.70、6.67、9.92, P 均 <0.05),且IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度与TNM分期呈正相关(r 分别=0.98、0.98、0.97, P 均 <0.05)。按照病理类型分组的情况下,三组患者的血清IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度比较,差异均有统计学意义(F 分别=345.27、478.91、447.58, P 均 <0.05)。两两比较显示,小细胞癌组和非小细胞癌组患者的IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度均明显高于对照组(q 分别=7.72、6.46、8.92、9.55、11.25、9.57, P 均 <0.05),但小细胞癌组和非小细胞癌组之间比较,差异无统计学意义(q 分别=1.20、0.22、0.22, P 均 >0.05)。利用血清IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 浓度指标对五组患者进行判别分析,交叉验证判别正确率为100%。结论 初诊的肺癌患者IL-8、Fractalkine 和 MIP-3 α 三种趋化因子的浓度水平高于健康人,并且与疾病严重程度相关,三种趋化因子的浓度与肺癌类型没有关系,利用三种趋化因子水平对初诊肺癌患者进行病情推断拥有较高的诊断价值。

[关键词] 白细胞介素-8; 巨噬细胞炎性蛋白-3 α ; 肺癌; TNM分期

Diagnostic value of serum IL-8, Fractalkine and MIP-3 α on state of illness in patients with first diagnosed lung cancer LIN Jianjian, LIAN Zhouhong, HE Weilan, et al. Department of Cancer Treatment Center, Longquan People's Hospital, Longquan 323700, China

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of interleukin-8 (IL-8), fractalkine and macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) on state of illness in patients with first diagnosed lung cancer. **Methods** The retrospective analysis was performed on 279 patients with lung cancer and 70 volunteers who underwent physical examination during the same period. First, according to TNM staging, the patients were divided into 72 patients in stage I, 73 in stage II, 75 in stage III, and 59 in stage IV. At the same time, the first diagnosed lung cancer patients were divided into small cell cancer group (91 cases) and non-small cell cancer group (188 cases) according to pathological types. The concentrations of IL-8, Fractalkine, MIP-3 α indicators and their relationship among groups were analyzed. **Result** The differences in serum IL-8, Fractalkine and MIP-3 α concentrations among groups with different TNM stage were statistically significant ($F=23749.66, 10655.44, 3959.77, P<0.05$). The concentrations of IL-8, Fractalkine and MIP-3 α in the different TNM stage groups were significantly higher than those of the control group ($q=8.53, 7.40, 6.55, 5.66, 11.26, 12.36, 10.29, 8.88, 7.65, 5.70, 6.67, 9.92, P<0.05$). The concentrations of IL-8, Fractalkine and MIP-3 α were positively related with TNM stage ($r=0.98, 0.98, 0.97, P<0.05$). The serum IL-8, Fractalkine and MIP-3 α concentrations among the groups with different pathological type were statistically significant ($F=345.27, 478.91, 447.58, P<0.05$). The

IL-8, Fractalkine and MIP-3 α concentrations of the small cell carcinoma group and the non small cell carcinoma group were significantly higher than those

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.009

作者单位:323700 浙江龙泉,龙泉市人民医院肿瘤治疗中心

of the control group ($q=7.72, 6.46, 8.92, 9.55, 11.25, 9.57, P<0.05$). However, there were no significant differences in the IL-8, Fractalkine and MIP-3 α concentrations between the small cell carcinoma group and the non small cell cancer group ($q=1.20, 0.22, 0.22, P>0.05$). The serum levels of IL-8, Fractalkine and MIP-3 α were used to discriminate the severity of the disease. The accuracy rate of cross validation was 100%. **Conclusion** The levels of IL-8, Fractalkine and MIP-3 α of the primary lung cancer patients were higher than those of healthy people. And the concentration of the three chemokines were positively relate to the severity of the disease, but were not related to the type of lung cancer. The concentration of the three chemokines have high value for predict the severity of lung cancer.

[Key words] Interleukin -8; macrophage inflammatory protein -3 alpha; lung cancer; TNM stage

每年我国新发肺癌患者数量逐渐增高,肺癌已经成为导致我国人口死亡数量最多的恶性肿瘤,因为肺癌所导致的死亡占据全部癌症死亡患者数量的20%左右^[1-3]。肺癌缺乏早期可以进行诊断的特异性症状,特别是周围型肺癌,往往直到疾病的中晚期才出现症状,但此时患者早已失去了进行治疗的最佳时间^[4]。超过半数的肺癌初诊患者在就诊时可存在至少一处转移病灶,这不仅使病情治疗难度上升,而且大大增加了病死率^[5]。学者们一直在寻找对初诊肺癌进行疾病严重程度分级评判的指标,以达到对于不同严重级别的肺癌患者给予不同的治疗方案的目的。有研究结果显示,各类肿瘤细胞的转移和趋化因子之间有着密切的联系^[6],鉴于此,本次研究分析血清白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、Fractalkine和巨噬细胞炎性蛋白-3 α (macrophage inflammatory protein-3 α , MIP-3 α)的水平,将三种趋化因子对于初诊肺癌患者的病情分级诊断意义进行探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至12月在龙泉市人民医院肿瘤治疗中心治疗的肺癌患者279例纳入研究组,其中男性146例、女性133例,平均年龄(53.48 ± 8.11)岁。纳入标准:①符合《原发性肺癌诊疗规范》^[7]中的肺癌诊断标准;②患者首次接受治疗,且为单发性肺癌,身体其他部位未合并其他种类癌症;③患者数据资料完整;④患者及家属对本研究知情同意并且签署知情同意书。排除标准:①患者同时罹患身体其他部位的恶性肿瘤;②患者重要系统患有严重疾病,可能对本研究的结果产生影响;③患者所提供的数据无法满足研究需要;④患者在初诊时就已经使用过抗生素、镇痛或者激素类药物。同时选取本院进行健康体检的70例纳入对照组。研究组患者按照TNM分期^[8]分为四个组,其中I期组72例、II期组73例、III期组75例、IV期

组59例。同时将初诊肺癌患者按照病理类型分为小细胞癌组91例与非小细胞癌组188例。各组的性别、年龄、体重指数见表1, TNM不同分期患者和对照组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),不同病理类型患者与对照组一般资料比较,差异亦无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 各组患者的一般临床资料

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	体重指数/kg/m ²
TNM I期组	72	37/35	53.33 $\pm$ 7.73	24.48 $\pm$ 2.17
TNM II期组	73	36/37	53.14 $\pm$ 9.87	23.81 $\pm$ 2.55
TNM III期组	75	39/36	52.79 $\pm$ 9.65	24.50 $\pm$ 2.51
TNM IV期组	59	34/25	55.44 $\pm$ 7.94	24.62 $\pm$ 2.21
对照组	70	34/36	54.24 $\pm$ 7.92	24.75 $\pm$ 2.23
小细胞癌组	91	49/42	54.87 $\pm$ 8.04	24.52 $\pm$ 2.23
非小细胞癌组	188	98/90	55.07 $\pm$ 9.91	23.92 $\pm$ 2.45

1.2 方法 查阅所有患者的病历资料,采集患者的相关信息,如年龄、性别等,并采集全部患者的在初诊时未经过任何治疗情况下的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度值。血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度的检测:全部患者抽取空腹晨起肘部静脉血5 ml,在室温条件下静置15 min,然后以3 500 r/min的速度离心10 min,取上层血清,使用AU5800全自动生化分析仪(由美国贝克曼博尔特生产)进行检测,要求在血样采集后2 h内完成。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料使用例数(%)表示。计数资料比较采用 χ^2 检验,三组及以上计量资料数据比较采用方差分析,并采用 q 检验进行两两比较,利用Fisher判别分析计算判别函数。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNM不同分期患者和对照组的血清IL-8, Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较结果见表2

表2 五组患者的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较结果/ng/L

组别	IL-8	Fractalkine	MIP-3 α
TNM I 期组	25.18 $\pm$ 2.26*	85.48 $\pm$ 6.07*	13.29 $\pm$ 2.08*
TNM II 期组	47.66 $\pm$ 5.89*	101.58 $\pm$ 10.53*	17.45 $\pm$ 4.84*
TNM III 期组	86.85 $\pm$ 9.43*	137.57 $\pm$ 13.24*	32.27 $\pm$ 6.98*
TNM IV 期组	104.70 $\pm$ 12.91 *	158.43 $\pm$ 13.52*	41.29 $\pm$ 7.07*
对照组	13.10 $\pm$ 1.81	54.04 $\pm$ 3.03	6.39 $\pm$ 1.05

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,五组患者的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较,差异均有统计学意义(F 分别=23749.66, 10655.44, 3959.77, P 均 <0.05)。进一步两两比较发现,TNM不同分期组患者的IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度均明显高于对照组(q 分别=8.53、7.40、6.55、5.66、11.26、12.36、10.29、8.88、7.65、5.70、6.67、9.92, P 均 <0.05),且IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度与TNM分期呈正相关(r 分别=0.98、0.98、0.97, P 均 <0.05)。

2.2 不同病理类型患者与对照组的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较见表3

表3 不同病理类型患者与对照组的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较结果/ng/L

组别	IL-8	Fractalkine	MIP-3 α
小细胞癌组	64.28 $\pm$ 7.31*	97.35 $\pm$ 11.07*	25.36 $\pm$ 5.04*
非小细胞癌组	65.39 $\pm$ 7.89*	107.92 $\pm$ 12.51*	36.38 $\pm$ 6.74*
对照组	13.10 $\pm$ 1.81	54.04 $\pm$ 3.03	6.39 $\pm$ 1.05

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,三组患者的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度比较,差异均有统计学意义(F 分别=345.27、478.91、447.58, P 均 <0.05)。进一步两两比较发现,小细胞癌组和非小细胞癌组患者的IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度均明显高于对照组(q 分别=7.72、6.46、8.92、9.55、11.25、9.57, P 均 <0.05),但是小细胞癌组和非小细胞癌组之间比较,差异无统计学意义(q 分别=1.20、0.22、0.22, P 均 >0.05)。

2.3 利用血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度指标对五组患者进行Fisher判别函数的计算 将TNM不同分期患者和对照组的血清IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度指标进行Fisher判别函数计算,结果显示判别函数如下:

$$F_1 = -177.782 + 3.473X_1 + 5.336X_2 + 2.900X_3$$

$$F_2 = -485.377 + 6.526X_1 + 8.536X_2 + 5.537X_3$$

$$F_3 = -870.052 + 11.855X_1 + 10.320X_2 + 7.078X_3$$

$$F_4 = -2103.704 + 21.210X_1 + 14.319X_2 + 12.162X_3$$

$$F_5 = -2966.945 + 25.510X_1 + 16.604X_2 + 15.238X_3$$

其中 X_1 代表IL-8, X_2 代表Fractalkine, X_3 代表MIP-3 α ,交叉验证判别正确率为100%。

3 讨论

目前,肺癌已经从几十年前的稀有疾病变成了肿瘤科中的高发类型,我国人群中罹患肺癌的患者数量在近些年几乎呈现井喷式增长。作为一种恶性程度较高的癌症,肺癌在疾病的早期阶段缺乏进行诊断的特异性症状,患者被误诊或者漏诊的概率较高。只有当患者的临床症状较为严重而到医院就诊时,才可以通过各类影像学手段或者病理检查等对其确诊,而此时大多已经失去了进行治疗的最佳时机^[9,10]。晚期肺癌患者在确诊之后的5年生存率未超过20%,由此可见该种疾病对于人群的危害之大,肺癌不仅对于患者自身的生存质量是一个严重的威胁,同时也是患者家属与社会的一个沉重负担。对于肺癌的研究全球已经持续多年,但是由于致病原因尚没有清晰,所以缺乏根本性的预防与治疗方法,目前对于肺癌患者大多采用手术切除原发病灶,辅助以放化疗手段为主。尽管在近些年基因靶向治疗的方法成为了一个研究热点,并且有药物问世,但是该种方法的经济负担很大,我国人群的承受能力尚不足以支持长时间治疗。

目前较为务实的治疗方法一般是根据患者的病情严重程度分别给予不同的治疗方案,这样不仅可以保证患者治疗效果的最优化,也可以最大程度的节约社会资源。以此理论为基础,对于初诊肺癌患者的病情严重程度进行准确判定就成了首要问题。目前全球公认的肺癌分期的方法是遵循TNM分期,T表示肿瘤大小、N表示淋巴结转移、M表示远处转移情况。因此肺癌的体积与转移情况是对其病情严重程度进行判定的两个主要条件。一般而言对于原发病灶的体积信息获取较为容易,常规的影像学检查即可获得,但是对于肿瘤的转移情况却不同。在临床上一般认为肺癌是否出现转移对于患者的治疗效果影响较大,因此准确判定肺癌患者是否出现转移对于患者的治疗与预后意义重大。遗憾的是目前尚不清楚癌细胞的转移机制,从目前已经取得的研究成果看,癌细胞的转移可能与多种因素相关,比如肿瘤基质的成分降解、周边血管的生成、癌细胞的变形、趋化因子的刺激等等。而大

量的研究结果显示,趋化因子在癌细胞的转移过程中扮演着极其重要的角色。目前研究结果认为,趋化因子可以介导肿瘤细胞的血管生成过程与内皮细胞的增殖,这均可以促使癌细胞通过血行的转移。而部分文献报道也显示,由癌细胞自身分泌合成的趋化因子可以刺激癌细胞产生免疫耐受,这又可以使癌细胞通过淋巴途径产生转移^[11,12]。在本研究中所选择的IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 均为人体内重要的趋化因子。其中IL-8可以由中性粒细胞、巨噬细胞等多种细胞分泌合成,该种因子可以促使内皮细胞增殖,使肺癌组织细胞穿过内皮,还可以是肿瘤组织表达黏附因子,这可以导致癌细胞穿过血管内皮发生血行的转移。目前已经有动物实验结果显示,IL-8可以促进肿瘤细胞的表达,使侵袭相关因子表达程度提升,还能够使多种酶的活性产生变化,导致癌细胞的转移。研究结果显示,多种恶性肿瘤组织中的IL-8含量明显高于正常组织^[13]。Fractalkine是由373个氨基酸组成的大分子蛋白,含有多个结构域。在结构上Fractalkine与诸如CX-CLs、CCLs和XCLs等其他趋化因子不同,它有膜结合型和分泌型两种形式。Fractalkine具有趋化功能,参与白细胞特别是吞噬细胞和淋巴细胞的游走和活化,同时又表现黏附作用,介导细胞间黏附,这与其他趋化因子不同。最近发现它还具有其它多种潜在功能,例如增强细胞黏附、介导免疫损伤等。该因子通过多种免疫细胞的黏附,达成肿瘤细胞的免疫耐受,让癌细胞避免被免疫细胞杀伤。另有研究结果显示Fractalkine也是肿瘤细胞通过淋巴发生转移的主要环节,在癌细胞的转移过程中发挥了重要的作用^[14]。MIP-3 α 为CC亚族的趋化细胞因子,可以诱导白细胞到炎症反应部位,并通过淋巴回路对白细胞的数量进行调节,研究结果显示,该种因子与多种恶性肿瘤的发生发展,血管生成和局部的炎性细胞浸润有关,并且与癌细胞的转移与播散也有较为密切的联系。在人体内表达MIP-3 α 因子的器官较多,而肺组织是其主要表达的器官之一,在以往的研究结果中显示,MIP-3 α 的表达水平与肺癌组织的血管生成,癌细胞转移等关系较为密切^[15]。

本次研究将全部纳入研究的患者按照肺癌的TNM分期进行了分组,并设立了对照组。五组患者的IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 三种趋化因子有明显差异($P<0.05$),并且随着患者肺癌分期的增高,三种因子的浓度逐渐增高,呈明显正相关($P<0.05$)。

肺癌患者的TNM分期增高意味着病情的严重程度上升,同时也意味着癌细胞转移程度的提升,与癌细胞转移过程密切相关的各类因子浓度也就相应地上升。本次研究将不同病理类型患者与对照组的三种趋化因子进行比较,结果显示,小细胞肺癌和非小细胞肺癌组患者的IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 浓度均明显高于对照组($P<0.05$),但小细胞肺癌与非小细胞肺癌患者人群的三种趋化因子浓度数据差异均不具有统计学意义($P>0.05$),此结果提示此三种趋化因子的浓度与肺癌类型并没有关系,也从另一个角度说明了这三种因子只是对于肺癌转移情况的指示作用较为精确。同时本次研究利用三种趋化因子的数据对纳入研究的人群进行了判别分析计算,结果显示,判别内部验证准确率达到100%,说明利用IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 的血清浓度数值对于肺癌患者的分期进行判定,可以作为利用血清学指标对初诊肺癌患者进行病情推断的思路。

综上所述,初诊的肺癌患者IL-8、Fractalkine和MIP-3 α 三种趋化因子的浓度水平高于健康人,并且与疾病严重程度相关,利用三种趋化因子的数值对初诊肺癌患者进行病情推断拥有较高的价值,但是需要进行更加深入的探讨。

参考文献

- 1 李光,刘洪霞,刘军,等.不同化疗方案治疗复合性小细胞肺癌的效果和安全性比较[J].中国医药,2017,12(1):50-54.
- 2 徐秋萍,何斐,刘志强,等.性别对非小细胞肺癌预后的影响分析[J].中华流行病学杂志,2017,38(2):244-247.
- 3 徐忠良,张辉,王德征,等.2015年天津市户籍居民恶性肿瘤死亡及去死因期望寿命分析[J].中华流行病学杂志,2017,38(2):231-234.
- 4 Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. Cancer Res, 2013, 73(3):1180-1189.
- 5 尤朵,陈亚楠,杨如,等.初诊肺癌患者多次化疗外周血免疫相关指标动态变化的研究[J].中国肿瘤临床,2017,44(22):1135-1140.
- 6 李国栋,欧阳伟炜,苏胜发,等.趋化因子与肺癌[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(10):787-790.
- 7 支修益,吴一龙,马胜林,等.原发性肺癌诊疗规范(2011年版)[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):677-688.

(下转第519页)

液NGAL与PCT、CRP、腹透液白细胞具有正相关性。NGAL参与了PDRP的炎症趋化和免疫应答,腹腔发生细菌感染时,中性粒细胞受炎症因子IL-1 β 、TNF- α 等^[6]趋化到达炎症部位,释放NGAL类抗微生物肽。细菌分泌的肠菌素通过儿茶酚芳环 π 电子-O-Fe³⁺产生共轭作用形成稳定的[Fe-Ent]³⁻配位离子以摄取Fe³⁺。NGAL与[Fe-Ent]³⁻稳定结合,竞争细菌生长所需的铁,从而达到抑菌作用。

另外,在PDRP患者中观察到,第7天P-IL-1 β 、P-TNF- α 较第3天明显下降,第14天S-IL-1 β 、S-TNF- α 较第7天明显下降(P 均 <0.05)。事实上,炎症因子IL-1 β 、TNF- α 促进腹膜间皮细胞的上皮细胞-间质转型,即间皮细胞失去细胞极性,增加转移和侵袭力,从而修复细胞骨架结构,促进腹膜纤维化。NGAL mRNA一方面受IL-1 β 、TNF- α 调节^[7],一方面抑制Ras-MAPK通路^[8],抑制Ras诱导的E-cadherin的磷酸化和降解,使E-cadherin表达增加,抑制上皮细胞-间质转型进程。

综上所述,NGAL是PDRP敏感的生物标志物,可用来诊断及评估治疗效果。然而,本次研究尚有局限性,由于样本量问题,未能将PDRP患者根据致病菌分组,无法评估NGAL在G⁺菌、G⁻菌及培养阴性的PDRP患者中的差异,因此,还需要多中心、大样本的临床研究进一步验证。

参考文献

1 Liakopoulos V, Nikitidou O, Kalathas T, et al. Peritoneal

dialysis-related infections recommendations: 2016 update. What is new? [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(12): 2177-2184.

2 Klausen P, Niemann CU, Cowland JB, et al. On mouse and man: neutrophil gelatinase associated lipocalin is not involved in apoptosis or acute response[J]. Eur J Haematol, 2005, 75(4): 332-340.

3 Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (ngal) in inflammation and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1826(1): 129-169.

4 Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin[J]. Scand J Clin Laboratory Invest, 1995, 55(7): 577-588.

5 Martino FK, Filippi I, Giavarina D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of peritonitis: the case of neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. Contrib Nephrol, 2012, 178: 258-263.

6 Leung JC, Lam MF, Tang SC, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in continuous ambulatory peritoneal[J]. J Clin Immunol, 2009, 29(3): 365-378.

7 Mao S, Jiang T, Shang G. Increased expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin receptor by interleukin-1 β in human mesangial cells via MAPK/ERK activation[J]. Int J Mol Med, 2011, 27(4): 555-560.

8 Hanai J, Mammoto T, Seth P. lipocalin diminishes invasiveness and metastasis of ras-transformed cells[J]. J Biol Chem, 2005, 280(14): 13641-13647.

(收稿日期 2018-06-09)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第515页)

8 叶波, 赵珩. 第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[S]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(6): 337-342.

9 谢双华, 王刚, 郭兰伟, 等. 腰围与男性肺癌发病关系的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(2): 137-141.

10 苏建华, 车国卫. 肺癌患者术前肺功能评定的现状与进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(7): 301-305.

11 Nwajei F, Becerenbraun F, Gabrusiewicz K, et al. Organ specificity of cancer metastasis depends on the adaptive immune surveillance and the neuronal chemokine fractalkine(TUM10P.1030)[J]. J Immunol, 2015, 194(1): 211.

12 王菀菀, 孙俊宁, 操珍, 等. 肺癌患者血清趋化因子的表达水平及临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(2): 215-

218.

13 Zuccari DA, Leonel C, Castro R, et al. An immunohistochemical study of interleukin-8 (IL-8) in breast cancer [J]. Acta Histochem, 2012, 114(6): 571-576.

14 王菀菀, 钟春生, 孙俊宁等. 肺癌患者血清中21种细胞因子的表达水平及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(6): 650-655.

15 Iwata T, Tanaka K, Inoue Y, et al. Macrophage inflammatory protein-3 alpha(MIP-3a) is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2013, 107(2): 160-166.

(收稿日期 2018-02-27)

(本文编辑 蔡华波)