

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.006

乳腺癌患者外周血白细胞中 P53、PTEN、c-Myc 表达及其临床意义*

黄光成¹, 钟晓武^{1,2,3}, 姚丽华¹, 徐磊³, 马强^{1,3}, 邹江³, 孙茹², 郭晓兰^{1,2,3△}

1. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000; 2. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000; 3. 川北医学院转化医学研究中心, 四川南充 637000

摘要:目的 研究肿瘤相关基因 P53、PTEN、c-Myc 在乳腺癌和良性乳腺疾病患者外周血白细胞中的表达情况, 探讨其与临床病理资料间的相互关系及其潜在的临床应用价值。方法 采用实时荧光定量 PCR 法检测 304 例研究对象外周血白细胞中 P53、PTEN、c-Myc mRNA 相对表达水平, 其中乳腺癌组 105 例, 良性乳腺疾病组 107 例, 对照组 92 例。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 相对定量法对各基因表达情况进行相对定量, 使用 Mann-whitney U 检验比较各组间基因表达差异。结果 乳腺癌组和良性乳腺疾病组中 PTEN 和 P53 mRNA 相对表达水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性乳腺疾病组 P53 mRNA 相对表达水平明显低于乳腺癌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 各组 c-Myc mRNA 相对表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。乳腺癌组淋巴结转移阴性患者外周血白细胞中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于淋巴结转移阳性患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 PTEN mRNA 相对表达水平下调能预警更为早期的乳腺癌发生, 对肿瘤的早期和无创诊断极具潜在的临床应用与推广价值。

关键词: 外周血白细胞; 乳腺癌; P53; PTEN; c-Myc

中图法分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)12-1684-05

Expression of P53, PTEN, c-Myc in peripheral blood leukocytes from patients with breast cancer and its clinical significance*

HUANG Guangcheng¹, ZHONG Xiaowu^{1,2,3}, YAO Lihua¹,

XU Lei³, MA Qiang^{1,3}, ZOU Jiang³, SUN Ru², GUO Xiaolan^{1,2,3△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of North Sichuan

Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, North

Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. Translational

Medicine Research Center, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To detect the expression of P53, PTEN, c-Myc mRNA in peripheral blood leukocytes from patients with breast cancer and benign breast diseases, and investigate its correlation with the clinico-pathologic characteristics, further to explore the potential clinical application significance. **Methods** Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was employed in this study to detect the expression of P53, PTEN, c-Myc mRNA in peripheral blood leukocytes from 304 cases, including 105 patients with breast cancer group, 107 cases of benign breast diseases group and 92 healthy women as control group. $2^{-\Delta\Delta CT}$ was used to relative quantitative the level of gene expression and Mann-whitney U test was used to compare the expression of gene among groups. **Results** The mRNA relative expression levels of PTEN and P53 in breast cancer group and benign breast disease group were significantly lower than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The relative expression level of P53 mRNA in benign breast disease group was significantly lower than that in breast cancer group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the relative expression level of c-Myc mRNA among all groups ($P > 0.05$). The relative expression level of PTEN mRNA in peripheral white blood cells of the breast cancer group with lymph node metastasis negative was significantly lower than that of the breast cancer group with lymph node metastasis positive

* 基金项目: 南充市科技局基础课题研究项目(18SXHZ0487); 南充市科技局重要技术攻关项目(18SXHZ0514); 川北医学院附属医院科技发展计划项目(2020ZD200、2020JC005)。

作者简介: 黄光成, 男, 技师, 主要从事肿瘤疾病分子机制研究。△ 通信作者, E-mail: zwx_strive@163.com。

本文引用格式: 黄光成, 钟晓武, 姚丽华, 等. 乳腺癌患者外周血白细胞中 P53、PTEN、c-Myc 表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1684-1687.

($P<0.05$). **Conclusion** The downregulation of PTEN mRNA relative expression level can predict the early occurrence of breast cancer, and has potential clinical application and promotion value for the early and non-invasive diagnosis of tumor.

Key words: peripheral white blood cells; breast cancer; P53; PTEN; c-Myc

乳腺癌的发病率和致死人数远高于其他女性肿瘤,严重威胁着女性生命健康。据国际癌症研究机构公布的有关全球癌症状况的最新数据显示:2018 年全年约有 210 万乳腺癌新增病例,约占女性肿瘤总新增病例 25%,乳腺癌仅次于肺癌已成为全球第二大常见癌症^[1]。早期发现和有效的治疗监测是乳腺癌的治疗关键^[2-3]。探索一种能在乳腺癌产生早期就能对其进行检测诊断,甚至在乳腺癌发生前的良性病变阶段就能预测和预警乳腺癌发生概率的检测指标和方法,对于降低乳腺癌的发生率和致死率具有极为重要的科学意义。基于目前肿瘤诊治过程中对于肿瘤早期诊断及实体肿瘤手术切除后的治疗监测中所遭遇的困境,本研究探索性引入新兴的肿瘤检测方法“液体活检”^[4],以外周血白细胞作为检测对象,研究乳腺癌患者外周血白细胞中肿瘤相关基因 P53、PTEN、c-Myc 的表达情况,以期发挥液体活检在肿瘤疾病诊治中的优势,为乳腺癌的预防、诊断和治疗检测探讨新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 11 月至 2015 年 12 月于川北医学院附属医院住院患者作为研究对象,其中乳腺癌 105 例(乳腺癌组),年龄为 29~62 岁,中位年龄 46 岁,良性乳腺疾病 107 例(良性乳腺疾病组),包括乳腺良性肿瘤 40 例、乳腺腺病 38 例和乳腺炎 29 例患者,年龄为 17~57 岁,中位年龄 41 岁。以上病例均按照 2012 年 WHO 乳腺肿瘤分类标准由病理活检确诊^[5],排除其他肿瘤疾病及慢性疾病,且均为首次确诊及治疗,对照组为本院体检健康女性共 92 例,年龄为 28~58 岁,中位年龄 43 岁,均排除肿瘤疾病及其他慢性疾病。

1.2 仪器与试剂 NanoDrop 2000c 分光光度计(Thermo scientific)、BIO-RAD T100™ Thermal Cycler PCR 仪、Roche LightCycler® 96 实时荧光定量 PCR 仪(Roche, USA); P53、PTEN、c-Myc、β-actin 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成; Random primer、Oligo(dT)均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,总 RNA 提取试剂 Trizol 购自 invitrogen 公司,逆转录试剂盒 M-MLV Reverse Transcriptase 购自 Promega 公司,实时荧光定量试剂盒采用 Roche 的 FastStart Essential DNA Green Master。

1.3 方法

1.3.1 抗凝外周血采集和 Trizol 法提取总 RNA 分别采集研究对象 4 mL 抗凝外周静脉血,3 800 r/min 离心 5 min 留取血细胞,溶血剂溶血后用磷酸

盐缓冲溶液清洗 3 次去除红细胞碎片和血红蛋白。将白细胞沉淀转移至 1.5 mL EP 管内,加入 1 mL Trizol,然后按照厂家提供说明书提取总 RNA,提取完成后琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性,并用 Nanodrop 2000c 分光光度计检测 RNA 浓度。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 按照每 25 μL 逆转录体系包含 1.8 μg RNA 和 200 U M-MLV Reverse Transcriptase 在 BIO-RAD 上将 RNA 逆转录成 cDNA。在逆转录完成后,采用实时荧光定量 PCR 试剂盒 FastStart Essential DNA Green Master,按照 10 μL 体系中含 0.5 μL cDNA 在 Roche LightCycler® 96 上进行实时荧光定量 PCR。P53、PTEN、c-Myc、β-actin 引物序列参照文献^[6-8]。见表 1。

表 1 引物序列			
基因	引物	引物序列(5'→3')	产物长度 (bp)
P53	正向	CCA GGG CAG CTA CGG TTT C	205
	反向	CTC CGT CAT GTG CTG TGA CTG	
PTEN	正向	TTT GAA GAC CAT AAC CCA CCA C	134
	反向	ATT ACA CCA GTT CGT CCC TTT C	
c-Myc	正向	CGT CTC CAC ACA TCA GCA CAA	86
	反向	CAC TGT CCA ACT TGA CCC TCT TG	
β-actin	正向	GCA AGC AGG AGT ATG ACG AG	144
	反向	CAA ATA AAG CCA TGC CAA TC	

1.4 统计学处理 数据采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 相对定量法对个基因表达情况进行相对定量,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS17.0 统计软件对最终结果进行 Mann-whitney U 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组外周血白细胞中 PTEN、P53、c-Myc mRNA 相对表达水平比较 乳腺癌组和良性乳腺疾病组中 PTEN 和 P53 mRNA 相对表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);良性乳腺疾病组 P53 mRNA 相对表达水平明显低于乳腺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$);各组 c-Myc mRNA 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组外周血白细胞中 PTEN、P53、c-Myc mRNA 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	P53 mRNA	PTEN mRNA	c-Myc mRNA
乳腺癌组	105	0.50±0.14*	0.55±0.06*	0.89±0.12
良性乳腺疾病组	107	0.30±0.05*#	0.55±0.05*	0.84±0.13
对照组	92	1.00±0.15	1.00±0.06	1.00±0.09

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与乳腺癌组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 乳腺癌组外周血白细胞中的 P53、PTEN、c-Myc mRNA 相对表达水平与临床病理特征的关系 乳腺癌组淋巴结转移阴性患者外周血白细胞中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于淋巴结转移阳性患

者,差异有统计学意义($P<0.05$);乳腺癌组 TNM 0+Ⅰ+Ⅱ期患者外周血白细胞中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于 TNM Ⅲ+Ⅳ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺癌组外周血白细胞中的 P53、PTEN、c-Myc mRNA 相对表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)							
临床病理特征	<i>n</i>	P53 mRNA	<i>P</i>	PTEN mRNA	<i>P</i>	c-Myc mRNA	<i>P</i>
年龄							
<50 岁	77	0.51±0.18	0.98	0.54±0.06	0.68	0.83±0.14	0.15
≥50 岁	28	0.50±0.19		0.55±0.17		1.06±0.21	
分子亚型							
Luminal A+B	66	0.50±0.22	0.70	0.50±0.09	0.26	0.88±0.12	0.20
HER-2 高表达型	27	0.48±0.13		0.58±0.14		1.02±0.33	
基底细胞样型	12	0.58±0.27		0.77±0.16		0.67±0.48	
肿瘤组织学分级							
Ⅰ+Ⅱ级	70	0.49±0.20	0.82	0.51±0.08	0.85	0.81±0.14	0.57
Ⅲ级	35	0.49±0.23		0.52±0.15		0.73±0.22	
临床病理分期							
TNM 0+Ⅰ+Ⅱ期	76	0.47±0.19	0.37	0.50±0.08	0.01	0.86±0.14	0.55
TNM Ⅲ+Ⅳ期	29	0.61±0.21		0.71±0.10		0.95±0.24	
淋巴结转移情况							
阴性	47	0.48±0.30	0.45	0.43±0.06	0.04	0.87±0.22	0.81
阳性	58	0.52±0.11		0.65±0.11		0.88±0.14	
是否形成癌栓							
是	16	0.41±0.22	0.47	0.52±0.13	0.71	0.81±0.25	0.65
否	89	0.51±0.17		0.56±0.08		0.91±0.14	
肿瘤最大直径(cm)							
<2	29	0.62±0.33	0.42	0.46±0.09	0.24	0.76±0.13	0.40
2~5	64	0.45±0.18		0.58±0.10		0.94±0.18	
>5	12	0.62±0.32		0.71±0.09		0.98±0.32	

注:TNM 为肿瘤分期系统,即原发肿瘤的大小及向周围的进展(T),所属淋巴结有无转移及其范围(N),有无远处转移(M)。

2.3 良性乳腺疾病组外周血白细胞中 c-Myc mRNA 相对表达水平比较 良性乳腺疾病组的乳腺炎患者外周血白细胞中 c-Myc mRNA 相对表达水平低于乳腺良性肿瘤患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 良性乳腺疾病组外周血白细胞中 P53、PTEN、c-Myc mRNA 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	P53 mRNA	PTEN mRNA	c-Myc mRNA
乳腺良性肿瘤	40	0.40±0.10	0.62±0.07	1.05±0.27
乳腺腺病	38	0.26±0.07	0.43±0.08	0.84±0.22
乳腺炎	29	0.24±0.07	0.62±0.14	0.63±0.14*

注:与乳腺良性肿瘤比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

肿瘤的发生、发展是多基因参与、多步骤协同作

用的过程,癌基因的激活、抑癌基因的失活在肿瘤发生过程中有重要意义。P53、PTEN、c-Myc 分别是与肿瘤相关的重要的抑癌和促癌基因,在肿瘤组织中三者常出现明显的表达异常或者突变,是参与调控乳腺癌发生发展、侵袭转移、化疗耐药的关键基因^[9-11]。而人体的免疫系统在肿瘤的发生、发展及肿瘤细胞的侵袭转移和耐药产生中都扮演了关键的角色^[12-13]。免疫细胞在发挥肿瘤免疫作用时,除了接受免疫系统自身调控,还会直接或间接受到来自肿瘤细胞和肿瘤微环境的影响。具体表现为不同组织来源和肿瘤基因背景的肿瘤,其肿瘤免疫过程中所参与的主要免疫细胞成分及免疫细胞功能存在明显差异,并伴随免疫细胞相关基因差异表达^[14-15]。而且肿瘤患者在血液和肿瘤组织间存在免疫细胞、免疫效应分子和免疫调控分子的交换^[16]。因此,肿瘤患者血液中的免疫细胞或

直接来源于肿瘤组织,或受肿瘤组织产生免疫效应分子和免疫调控分子影响可能出现某些基因表达的改变。

本研究探索性地对 304 例外周血白细胞标本中的 P53、PTEN、c-Myc mRNA 相对表达水平进行了检测。既往研究显示,免疫细胞中抗肿瘤基因 P53 和 PTEN 可通过调控巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞等免疫细胞的分化成熟和功能状态,以及各种细胞因子合成和分泌来发挥免疫监视、抗肿瘤免疫及维持免疫稳态作用^[17]。本研究结果显示,乳腺癌组和良性乳腺疾病组中 PTEN 和 P53 mRNA 相对表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组 c-Myc mRNA 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示乳腺癌患者外周血白细胞中抗肿瘤基因 P53 和 PTEN mRNA 相对表达水平的下降可能参与构成了人体免疫系统对肿瘤免疫的功能失调。推测白细胞中表达下调的 P53 和 PTEN 导致免疫细胞免疫监视作用削弱而参与了肿瘤的发生,或者在肿瘤发生后受肿瘤组织所释放免疫调控分子的调控,出现 P53 和 PTEN 表达降低。结合临床资料分析发现,PTEN 的下调程度与是否出现淋巴结转移及其临床病理分期存在一定关联,提示外周血白细胞中 PTEN mRNA 相对表达水平下调程度具有预警乳腺癌发生及乳腺癌是否发生淋巴结转移的潜能。另外,本研究包含了 107 例良性乳腺疾病患者外周血白细胞标本,研究结果提示良性乳腺疾病患者外周血白细胞中部分肿瘤相关基因发生改变。因此,通过对良性乳腺疾病患者进行肿瘤相关基因筛查,同时结合特定的肿瘤标志物检测可能成为一种预测乳腺癌发生的有效手段。

综上所述,乳腺癌患者外周血白细胞中肿瘤相关基因 P53、PTEN mRNA 相对表达水平下降对乳腺肿瘤的存在有良好的提示作用。这种出现于肿瘤患者中异于健康人群的免疫细胞的基因表达变化有可能成为一种用于肿瘤诊治和预防的新的突破口。而且相对于病理组织,外周血白细胞作为临床检测标本在肿瘤的诊断和治疗监测中具有侵袭力低、易定期反复获取等优势。由于血液标本成分均一,能有效消除因肿瘤组织异质性所造成的病理检测结果差异,且利于患者在实体肿瘤切除后的治疗监测和预后判断^[18]。因此,利用外周血白细胞进行液体活检是一种潜在的肿瘤检查手段。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

- [2] WANG L. Early diagnosis of breast cancer[J]. Sensors (Basel), 2017, 17(7): 1572-1572.
- [3] JAFARI S H, SAADATPOUR Z, SALMANINEJAD A, et al. Breast cancer diagnosis; Imaging techniques and biochemical markers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 5200-5213.
- [4] VAIDYANATHAN R, SOON R H, ZHANG P, et al. Cancer diagnosis; from tumor to liquid biopsy and beyond [J]. Lab Chip, 2018, 19(1): 11-34.
- [5] LAKHANI S R, ELLIS I O, SCHNITT S J, et al. WHO classification of tumors of the breast[M]. Lyon: LARC press, 2012.
- [6] WANG B, NIU D, LAI L, et al. P53 increases MHC class I expression by upregulating the endoplasmic reticulum aminopeptidase ERAp1 [J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 2359.
- [7] FOSTER J S, FISH L M, PHIPPS J E, et al. Odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) inhibits growth and migration of human melanoma cells and elicits PTEN elevation and inactivation of PI3K/AKT signaling [J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 227.
- [8] LIU B, ZHANG J, HUANG C, et al. Dyskerin overexpression in human hepatocellular carcinoma is associated with advanced clinical stage and poor patient prognosis [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43147.
- [9] MANTOVANI F, COLLAVIN L, DEL SAL G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(2): 199-212.
- [10] LEE Y R, CHEN M, PANDOLFI P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(9): 547-562.
- [11] LANCHO O, HERRANZ D. The MYC Enhancer-ome: long-range transcriptional regulation of MYC in cancer [J]. Trends Cancer, 2018, 4(12): 810-822.
- [12] GONZALEZ H, HAGERLING C, WERB Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression[J]. Genes Dev, 2018, 32(19/20): 1267-1284.
- [13] KULKARNI B, KIRAVE P, GONDALIYA P, et al. Exosomal miRNA in chemoresistance, immune evasion, metastasis and progression of cancer[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(10): 2058-2067.
- [14] AZIZI E, CARR A J, PLITAS G, et al. Single-Cell Map of Diverse Immune Phenotypes in the Breast Tumor Micro-environment[J]. Cell, 2018, 174(5): 1293-1308.
- [15] WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape [J]. Immunity, 2018, 48(3): 399-416. (下转第 1691 页)

定位诊断 UTI 的检验指标。

CD64 是一种相对分子质量为 72 000 的跨膜糖蛋白,能识别并高度亲和 IgG 单体,使得体液免疫和细胞免疫能相互协调,发挥作用。正常情况下 CD64 在外周血中性粒细胞表面表达水平较低^[10-11]。中性粒细胞 CD64I 检测也逐渐在细菌感染的诊断和治疗中应用。且 CD64 不受肝脏影响,与降钙素原和 C 反应蛋白相比干扰因素较少^[12]。本研究结果显示,CD64I 与 U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0. 902、0. 679、0. 562、0. 796、0. 803, $P < 0. 05$)。当 CD64I $> 1. 58$ 时,阳性预测值和阴性预测值分别为 87. 8% 和 90. 5%,明显强于 UTI 传统检测指标,提示 CD64I 针对 UTI 诊断具有重要参考价值。

当机体泌尿系统被感染后,泌尿道黏膜被尿液中的细菌侵袭后,发生充血、水肿、中性粒细胞激活并向损伤的黏膜趋向性移动,U-HBP 在尿液中升高较快^[13-14]。本研究也同样发现,U-HBP 与 U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0. 701、0. 603、0. 878、0. 825, $P < 0. 05$);当 CD64I 联合 U-HBP 检查诊断儿童 UTI 时,诊断效率最高,AUC 高达 0. 987。

综上所述,CD64I 和 U-HBP 对儿童 UTI 早期诊断具有参考价值,当二者联合检测时,诊断价值尤为显著。但本研究也具有一定缺陷,如没有将真菌及衣原体和病毒感染者纳入研究,而且本研究样本量较少,期待后续研究中进一步扩大样本量验证。

参考文献

[1] 王迪,金磊,陈锐,等. 尿液肝素结合蛋白浓度在尿路感染中的临床诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(12):953-958.

[2] SUTTON A G,CHANDLER N,ROBERTS K B. Recent studies on the care of first febrile urinary tract infection in infants and children for the pediatric hospitalist[J]. Rev Recent Clin Trials,2017,12(4):269-276.

[3] NAJEEB S,MUNIR T,REHMAN S,et al. Comparison

of urine dipstick test with conventional urine culture in diagnosis of urinary tract infection[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2015,25(2):108-110.

[4] 任玮,吴森,魏捷,等. 血浆肝素结合蛋白在脓毒性休克中的研究及应用进展[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(7):548-551.

[5] 张庭艳,关瑞莲,梁红,等. 中性粒细胞 CD64 对新生儿感染早期判断的研究[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2205-2208.

[6] LI S,HUANG X,CHEN Z,et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection:a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis,2013,17(1):12-23.

[7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(七):泌尿系感染诊疗指南[J]. 中华儿科杂志,2010,48(11):814-816.

[8] FLORES-MIRELES A L,WALKER J N,CAPARON M,et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options[J]. Nat Rev Microbiol,2015,13(5):269-284.

[9] SCHNEEBERGER C,HOLLEMAN F,GEERLINGS S E. Febrile urinary tract infections: pyelonephritis and urosepsis[J]. Curr Opin Infect Dis,2016,29(1):80-85.

[10] 熊克官,柯坤宇,孔金峰,等. 中性粒细胞 CD64 对自发性细菌性腹膜炎抗生素应用的指导价值[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(19):70-73.

[11] PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M,LEKKA K,ZISI-MOPOULOS K,et al. Role of CD64 expression on neutrophils in the diagnosis of sepsis and the prediction of mortality in adult critically ill patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2015,82(3):234-239.

[12] 陈荣华. 急性白血病化疗前后体内细胞凋亡及血清标志物水平的变化[J]. 社区医学杂志,2016,14(12):22-25.

[13] 赖开生,杨继勇. 泌尿系致病大肠埃希菌毒力特征研究进展[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(1):67-71.

[14] 梅方超,戴海英,尚小玲,等. 尿液 HBP、LE、U-NIT 和 WBC 联合检测与尿液细菌定量培养对急性尿道感染的诊断意义[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(5):126-128.

(收稿日期:2020-09-14 修回日期:2021-05-08)

(上接第 1687 页)

[16] CHEN D S,MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature,2017,541(7637):321-330.

[17] MUÑOZ-FONTELA C,MANDINOVA A,AARONSON S A,et al. Emerging roles of p53 and other tumour-suppressor genes in immune regulation[J]. Nat Rev Immu-

nol,2016,16(12):741-750.

[18] KLAUS P,ALIX-PANABIÈRES C. Liquid biopsy and minimal residual disease-latest advances and implications for cure[J]. Nat Rev Clin Oncol,2019,16(7):409-424.

(收稿日期:2020-07-17 修回日期:2021-04-22)