

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.02.012

· 临床研究 ·

HER2阳性乳腺癌组织MICA/B高表达延长患者的无病生存期

李景艳, 刘桂举, 梅家转, 李瑞君, 赵继智(南方医科大学附属郑州人民医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450003)

[摘要] **目的:** 探讨人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)阳性乳腺癌组织中主要组织相容性复合体-I类链相关蛋白A和B(MHC class I chain-related protein A/B, MICA/B)的表达水平与患者无病生存期(disease-free survival, DFS)的关系。**方法:** 收集南方医科大学郑州人民医院2009年1月至2010年6月*HER2*阳性乳腺癌癌旁组织存档蜡块26例及乳腺癌蜡块100例, 免疫组化染色检测癌旁组织及癌组织MICA/B的表达水平, 采用Kaplan-Meier生存曲线分析其与患者临床病理特征和DFS的关系。**结果:** MICA/B在癌旁组织中呈阴性(0/26); 乳腺癌组织中MICA/B表达率为92%(92/100), 其中高表达为65%(65/100); MICA/B在I期的高表达率高于II~III期(77.55% vs 52.94%, $P < 0.05$), 在T1期的高表达率高于T2~T4期(75.00% vs 52.27%, $P < 0.05$); ER、PR阳性(阳性细胞数 $\geq 1\%$)组MICA/B高表达率显著低于ER、PR阴性组(ER: 52.38% vs 74.14%; PR: 51.35% vs 73.02%, 均 $P < 0.05$)。MICA/B的表达与患者的临床分期、ER、PR的表达及肿瘤大小有关(均 $P < 0.05$), 与绝经状态、组织学分级及淋巴结转移无关(均 $P > 0.05$)。无论靶向治疗组(90.6% vs 72.2%, $P < 0.05$)或非靶向治疗组(78.4% vs 58.8%, $P < 0.05$) MICA/B高表达组6年DFS均显著高于低表达组。**结论:** *HER2*阳性乳腺癌组织中MICA/B高表达与患者的DFS密切相关, 可作为患者预后的潜在预测指标。

[关键词] MHC I类链相关蛋白A/B; 人表皮生长因子受体2; 乳腺癌; 无病生存期

[中图分类号] R737.9; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)02-0177-05

High expression of MICA/B prolongs disease-free survival in patients with *HER2*-positive breast cancer

LI Jingyan, LIU Guiju, MEI Jiazhuang, LI Ruijun, ZHAO Jizhi (Department of Oncology, Zhengzhou People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhengzhou 450003, Henan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the relationship between expression of MICA/B (MHC class I chain-related protein A/B) and disease-free survival (DFS) of patients with *HER2*⁺ (human epidermal growth factor receptor 2) breast cancer tissue. **Methods:** Twenty six cases of corresponding para-cancerous tissue and 100 cases of *HER2*⁺ breast cancer tissue that preserved in wax at Zhengzhou People's Hospital Affiliated to Southern Medical University from January 2009 to June 2010 were collected for this study. Expression of MICA/B in these tissue samples was detected by immunohistochemistry; and the relationship between MICA/B expression with clinicopathologic features as well as DFS was analyzed with Kaplan-Meier survival curve. **Results:** The expression of MICA/B in adjacent para-cancerous tissues was negative (0/26), however, it was highly positive in cancer tissues (92/100), and the percentage with high expression was 65%(65/100), the difference was significant ($P < 0.05$). High MICA/B expression rate in stage I was significantly higher than that in stage II-III (77.55% vs 52.94%, $P < 0.05$), and the high expression rate in stage T1 was also significantly higher than that in stage T2-T4 (75.00% vs 52.27%, $P < 0.05$). High MICA/B expression rate in ER⁺, PR⁺ group (with positive number $\geq 1\%$) was significantly lower than that in ER⁻, PR⁻ group (ER: 52.38% vs 74.14%, PR: 51.35% vs 73.02%, all $P < 0.05$). MICA/B expression was correlated with clinical stages, the expression of ER, PR and tumor size (all $P < 0.05$), but not associated with menopausal status, histological grade and lymph node metastasis (all $P > 0.05$). Over-expression of MICA/B was closely associated with much better 6-year DFS rate in patients no matter with or without targeted therapy (the targeted group: 90.6% vs 72.2%; the untargeted group: 78.4% vs 58.8%, all $P < 0.05$). **Conclusion:** Over-expression of MICA/B in *HER2*⁺ breast cancer tissue is closely related to DFS, which may be served as a potential prognosis indicator for patients with *HER2*⁺ breast cancer.

[基金项目] 郑州市科技局普通资助项目(郑科技[2014]2号)。Project supported by the Ordinary Program from Science and Technology Bureau of Zhengzhou City (Zheng Technology [2014] No.2)

[作者简介] 李景艳(1991-),女,硕士生,主要从事临床肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: 695632167@qq.com

[通信作者] 梅家转(MEI Jiazhuang, corresponding author), 博士,主任医师,硕士生导师,主要从事临床肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: mjzhuang@163.com

[Key words] MHC class I chain-related protein A/B (MICA/B); human epidermal growth factor receptor 2 (HER2); breast cancer; disease-free survival (DFS)

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(2): 177-181. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.02.012]

乳腺癌是影响女性健康最常见的恶性肿瘤之一^[1],*HER2*阳性乳腺癌患者占15%~20%,该类患者疾病进展快,易转移、复发,预后差^[2-3]。抗*HER2*单抗靶向治疗明显改善了该类患者预后。有研究^[4]发现,抗*HER2*治疗的作用与体内NK细胞的功能密不可分,而NK细胞的抗肿瘤作用与肿瘤细胞表面NKG2D配体相关。因此有研究者推测*HER2*信号通路与NKG2D配体表达存在某种联系。主要组织相容性复合体-I类链相关蛋白A和B(MHC class I chain-related protein A/B, MICA/B)是NKG2D最重要的配体,已有研究^[5]表明,MICA/B是乳腺癌预后较好的因素,但此研究主要是针对*HER2*阴性患者。本研究通过分析*HER2*阳性乳腺癌组织中MICA/B的表达与患者临床病理特征及无病生存期(disease-free survival, DFS)的关系,探讨MICA/B的表达是否可以作为*HER2*阳性乳腺癌患者预后良好的指标。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集南方医科大学郑州人民医院2009年1月至2010年6月*HER2*阳性乳腺癌癌旁组织存档蜡块26例及乳腺癌组织蜡块100例。年龄30~75岁,中位年龄53岁;根据WHO(2003版)标准进行乳腺癌组织学分级:I级52例,II~III级48例;TNM分期根据2009年AJCC第七版乳腺癌分期标准:I期49例,II~III期51例。所有患者经两位有经验的病理科医师诊断证实为*HER2*阳性乳腺癌。排除合并免疫系统疾病、肿瘤转移及其他部位肿瘤的病例。

1.2 主要试剂及仪器

鼠抗人MICA/B抗体购自美国R&D System公司,兔抗鼠/兔MaxVision™3/HRP试剂购自福州迈新公司,兔抗人ER、PR及*HER2*抗体购自福州迈新公司,Vysis PathVysion双探针试剂盒购自美国Abbott公司。

1.3 免疫组化染色及FISH法检测*HER2*阳性乳腺癌细胞

石蜡切片常规脱蜡、水化后,EDTA抗原修复液修复抗原,切片上滴加过氧化物酶阻断试剂(3%过氧化氢)。滴加一抗鼠抗人*HER2* IgG(1:70),4℃过夜,PBS冲洗,根据说明书滴加二抗兔抗鼠/兔IgG,室温下孵育30 min,PBS冲洗3次,加入新鲜配制的UltraDAB显色剂,自来水冲洗,苏木精衬染,中性树脂封固。阴性对照:用PBS代替一抗。通过免疫组化

染色方法及FISH法检测*HER2*,>10%肿瘤细胞呈现强而完整的细胞膜染色或FISH扩增(*HER2*基因拷贝数≥6或*HER2/CEP17*比值≥2)即为*HER2*阳性^[6];通过免疫组化染色法检测ER、PR的表达,细胞核阳性细胞≥1%为阳性^[6]。

1.4 MICA/B蛋白免疫组化染色分级与评分

MICA/B蛋白染色阳性信号位于细胞膜和(或)细胞质,随机选取5个高倍视野进行评分:以阳性细胞百分比及着色强度作为免疫组织化学染色分级标准。着色强度评分:未着色0分,淡黄色1分,黄色2分,黄棕色或黄褐色3分。阳性细胞百分比评分:染色细胞占视野细胞的1%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。最终评分为阳性细胞百分比得分和着色强度评分相加,<6分为低表达,≥6分为高表达^[7]。

1.5 随访

通过电话或者查阅患者临床病历的方式跟踪随访患者DFS,随访至2016年12月31日截止,中位随访时间为78个月。

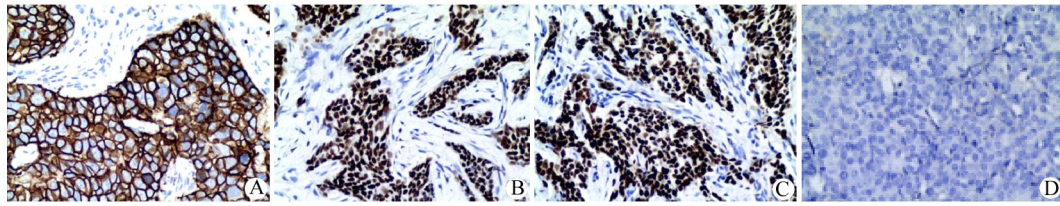
1.6 统计学处理

应用SPSS17.0统计软件,采用卡方检验分析MICA/B表达与患者临床病理特征之间的关系,采用Kaplan-Meier生存曲线分析DFS,并进行Log-Rank检验,用Cox回归模型进行单因素及多因素分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *HER2*阳性乳腺癌组织中MICA/B的表达和临床病理特征的关系

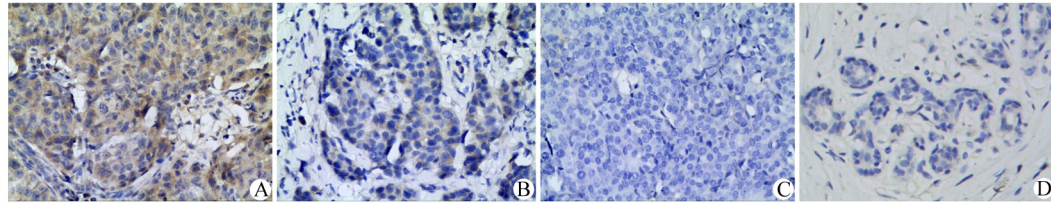
免疫组化染色方法及FISH法检测结果(图1)显示,>10%肿瘤细胞呈现强而完整的细胞膜染色或FISH扩增。MICA/B表达于细胞膜和细胞质(图2),MICA/B在癌旁组织中呈阴性(0/26),在乳腺癌组织阳性率为92%(92/100)、高表达为65%(65/100)。MICA/B的表达与患者的临床分期、ER和PR的表达及肿瘤大小有关,与绝经状态、组织学分级及淋巴结转移无明显相关性。MICA/B在I期高表达率高于II~III期(77.55% vs 52.94%, $P<0.05$),在T1期中的高表达率高于T2~T4期(75.00% vs 52.27%, $P<0.05$);ER、PR阳性(阳性细胞数≥1%)组MICA/B高表达率显著低于ER、PR阴性组(ER:52.38% vs 74.14%,PR:51.35% vs 73.02%;均 $P<0.05$)。见表1。



A: HER2 (positive); B: ER (positive); C: PR (positive); D: Negative control

图1 HER2、ER 及 PR 在 HER2 阳性乳腺癌组织中的表达(×200)

Fig.1 Expression of HER2, ER and PR in HER2 positive breast cancer tissues (×200)



A: High expression of MICA/B; B: Low expression of MICA/B; C: Negative control;

D: Negative expression in adjacent para-cancerous tissue

图2 HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达情况(×200)

Fig.2 Expression of MICA/B in HER2 positive breast cancer tissues (×200)

表1 HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达与患者临床病理特征的关系(n)

Tab.1 Relationship between MICA/B expression and clinicopathological features in HER2⁺ breast cancer patients(n)

Clinicopathological features	N	MICA/B expression		χ^2	P
		High	Low		
Age(t/a)				1.734	0.188
Pre-menopause	29	16	13		
Post-menopause	71	49	22		
T stage				5.594	0.018
T1	56	42	14		
T2-T4	44	23	21		
TNM stage				6.653	0.010
I	49	38	11		
II-IV	51	27	24		
Lymphatic metastasis				0.733	0.392
N0	40	28	12		
N1-N2	60	37	23		
WHO grade				0.113	0.737
I-II	52	33	19		
III	48	32	16		
PR				4.809	0.028
≥1%	37	19	18		
<1%	63	46	17		
ER				5.069	0.024
≥1%	42	22	20		
<1%	58	43	15		

2.2 HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达和患者 DFS 预后的关系

HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 高表达组 6 年的 DFS 明显高于低表达组(靶向治疗组: 90.6% vs 72.2%, $P < 0.05$; 非靶向治疗组 78.4% vs 58.8%, $P < 0.05$)(图3)。单因素分析显示, MICA/B 蛋白、TNM 分期、肿瘤大小以及 ER、PR 的表达均是影响患者 DFS 的危险因素(均 $P < 0.05$)(表2)。多因素分析显示, MICA/B 蛋白低表达($P < 0.01$)、TNM 分期晚($P < 0.01$)是影响患者 DFS 的独立危险因素(表3)。

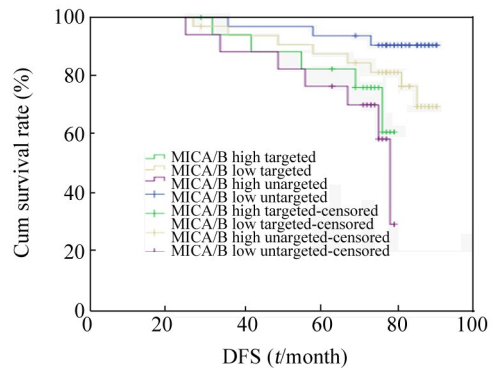


图3 HER2 阳性乳腺癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.3 Kaplan-Meier survival curves of HER2 positive breast cancer patients

3 讨论

乳腺癌是女性最多发的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升的趋势。HER2 阳性乳腺癌因其肿瘤驱动基因与肿瘤发生、发展密切相关,近年来成为研究者关注的热点。针对 HER2 阳性乳腺癌的靶向治

疗药物曲妥珠单抗能明显改善患者预后, *HER2* 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达与曲妥珠单抗的疗效

相关^[8], 因此探索 MICA/B 的表达对 *HER2* 阳性乳腺癌患者预后的影响有重要临床意义。

表2 *HER2* 阳性乳腺癌患者 DFS 的单因素 Cox 分析结果

Tab.2 Cox univariate analysis of DFS for *HER2* positive breast cancer patients

Index	Targeted treatment group		Untargeted treatment group	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
MICA/B protein	0.379(0.247-0.695)	0.007	0.419(0.293-0.792)	0.021
Age(/a)	1.032(0.735-1.869)	0.498	0.985(0.615-1.713)	0.398
TNM stage	2.157(1.037-3.915)	0.027	1.805(1.115-3.512)	0.043
T stage	2.320(1.345-5.112)	0.031	2.517(1.138-4.330)	0.042
WHO grade	1.040(0.837-1.825)	0.291	1.275(0.609-1.672)	0.084
Lymphatic metastasis	0.975(0.776-1.831)	0.091	1.004(0.835-1.732)	0.125
ER	1.785(1.371-3.007)	0.013	2.224(1.031-3.946)	0.024
PR	1.905(1.373-3.897)	0.021	1.578(1.113-2.975)	0.037

表3 *HER2* 阳性乳腺癌患者 DFS 的多因素 Cox 分析结果

Tab.3 Cox multivariable analysis of DFS for *HER2* positive breast cancer patients

Index	Targeted patients group		Untargeted treated group	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
MICA/B protein	0.441(0.205-0.746)	0.001	0.535(0.324-0.898)	0.009
TNM stage	1.971(1.214-3.247)	0.003	2.124(1.087-4.923)	0.002

NKG2D-NKG2D 配体信号通路是机体抗肿瘤的主要通路之一。MICA/B 作为 NKG2D 受体表面最重要的免疫活化性配体, 在多种肿瘤细胞表面都有表达或表达上调^[9]。MICA/B 在不同肿瘤的表达水平差异较大, De Kruijf 等^[5]报道, 手术切除的乳腺癌组织(主要为 *HER2* 阴性乳腺癌) 50% (287/574) 表达 MICA/B, 其中 *HER2* 阳性乳腺癌 MICA/B 表达率为 85.71% (36/42)。本研究显示 MICA/B 在 *HER2* 阳性乳腺癌中表达率为 92% (92/100), 高表达率为 65% (65/100), 结合 De Kruijf 等的研究, 笔者认为 *HER2* 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达率明显高于 *HER2* 阴性乳腺癌。

有研究^[10]表明, 肿瘤驱动基因调控 MICA/B 的表达, 在慢性髓系白血病中, *BCR/ABL* 基因影响 MICA 的表达; 驱动基因 *EGFR* 可能参与调控肺癌 MICA/B 的表达^[11]; 癌基因 *HER2* 可以调控乳腺癌细胞系 MICA/B 的表达^[12]。Venturina 等^[13]发现, 在 *HER2* 过表达乳腺癌细胞系中, 共济失调—毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia mutated, *ATM*) 的表达水平明显升高, *HER2* 与 *ATM* 之间相互关联^[14], 而后者可以调节 MICA/B 的表达^[15]。本研究中 MICA/B 表达率为 92%, 明显高于 *HER2* 阴性乳腺癌组织, 因此, 本研究推测作为机体免疫系统抗肿瘤的机制, *HER2* 可能通

过 *ATM* 参与调控乳腺癌组织中 MICA/B 的表达。

MICA/B 的表达与患者临床特征及预后密切相关, MICA 的表达是结直肠癌患者较好的预后指标^[16], 而 Gilvray 等^[17]研究表明, MICA 蛋白的表达与卵巢癌组织学分型有关, 是患者预后不良的指标。本课题组赵继智等^[11]也发现, MICA/B 蛋白在可手术肺癌中阳性表达率达 38%, MICA/B 蛋白高表达的可手术肺癌患者, PFS 较短, 提示 MICA/B 蛋白的高表达是可手术肺癌患者预后不良的预测指标。本研究结果提示, *HER2* 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达水平与患者肿瘤大小、临床分期以及 ER、PR 的表达有关。结果表明, ER 阳性、阴性组及 PR 阳性、阴性组 MICA/B 表达有差异, ER、PR 阳性 (阳性细胞数 $\geq 1\%$) 组 MICA/B 高表达率分别为 52.38%、51.35%, 显著低于 ER、PR 阴性组 MICA/B 高表达率 (分别为 74.14%、73.02%)。有研究^[18-20]报道, 癌基因 *HER2* 可以下调 ER、PR 的表达, 本研究表明 *HER2* 可能上调 MICA/B 的表达, 因此推测 *HER2* 阳性乳腺癌组织中 ER 阳性、阴性组及 PR 阳性、阴性组中 MICA/B 表达差异可能与 *HER2* 基因的调节有关。不管是靶向治疗组还是非靶向治疗组, MICA/B 表达水平与患者 DFS 相关, MICA/B 表达越高, 患者预后越好。

综上所述, MICA/B 是可手术 *HER2* 阳性乳腺癌

患者较好的预后指标,但需要大样本进一步研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] ULAS A, KOS T, AVCI N, et al. Patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: clinicopathological features, efficacy, and factors affecting survival[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(4): 1643-1649. DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.4.1643
- [2] ZHOU P, JIANG Y Z, HU X, et al. Clinicopathological characteristics of patients with HER2-positive breast cancer and the efficacy of trastuzumab in China[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(7): 2287-2295. DOI: 10.2147/OTT.S97583. eCollection2016.
- [3] BHARAT K R, CHAGANTY Y L, SONGBO Q, et al. Trastuzumab upregulates expression of HLA-ABC and T cell costimulatory molecules through engagement of natural killer cells and stimulation of IFN γ secretion[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(4): 7901-7911. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1100790.
- [4] CUTTER D, DARBY S, MCGALE P, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 2378(9793): 771-784. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- [5] DE KRUIJF E M, SAJET A, VAN NES J G, et al. NKG2D ligand tumor expression and association with clinical outcome in early breast cancer patients:an observational study[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 24-31. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- [6] 张兴洋,杨俊兰,马亚琪,等. 乳腺癌雄激素受体的表达及其与临床病理指标和分子亚型的关系[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(2): 1-4. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2017.02.009
- [7] FANG L, GONG J, WANG Y, et al. MICA/B expression is inhibited by unfolded protein response and associated with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 76-84. DOI:10.1186/s13046-014-0076-7.
- [8] ALESSANDRA B, ELENA S, ANDREA E, et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients[J]. *J Trans Med*, 2008, 6(8): 25-32. DOI: 10.1186/1479-5876-6-25.
- [9] CHO H, CHUNG J Y, KIM S, et al. MICA/B and ULBP1 NKG2D ligands are independent predictors of good prognosis in prognosis in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(12):76-84. DOI: 10.1186/1471-2407-14-957.
- [10] BOISSEL N, REA D, TIENG V, et al. BCR/ABL oncogene directly controls MHC class I chain-related molecule A expression in chronic myelogenous leukemia[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 5108-5116. DOI:https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.8.5108.
- [11] 赵继智,梅家转,宋玮,等. 可手术肺腺癌主要组织相容性复合体-I 类分子链相关蛋白A和B的表达及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(26): 2081-2085. DOI:10.3760/cmmj.issn.0376-2491.2016.26.009.
- [12] RIKI O, DIMITRIOS M, TAKASHA A, et al. HER2/HER3 signaling regulates NK cell-mediated cytotoxicity via MHC class I chain-related molecule A and B expression in human breast cancer cell lines [J]. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2136-2145. DOI: 10.4049/jimmunol.1102237.
- [13] PIER-LUIGI L, GIORDANO N, LORENA L, et al. Down regulation of major histocompatibility complex class I expression in mammary carcinoma of HER-2/neu transgenic mice[J]. *Int J Cancer*, 1998, 77(6): 937-941. DOI:10.1002/(SICI)1097-0215(19980911)77:6<937::AID-IJC24>3.0.CO;2-X.
- [14] VENTURINA S, ISABELLA M, VERONICA O, et al. ATM kinase sustains HER2 tumorigenicity in breast cancer [J]. *Nature*, 2015, 6(12): 6886-6896. DOI:10.1038/ncomms7886.
- [15] STEPHAN G, SANDRA O, ERIC J, et al. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands for the NKG2D receptor[J]. *Nature*, 2005, 436(7054): 1186-1190. DOI: 10.1038/nature 03884.
- [16] MCGILVRAY R W, EAGLE R A, WATSON N F, et al. NKG2D ligand expression in human colorectal cancer reveals associations with prognosis and evidence for immunoediting[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6993-7002. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0991.
- [17] GILVRAY R W, EAGLE R A, ROLLAND P, et al. ULBP2 and RAET1E NKG2D ligands are independent predictors of poor prognosis in ovarian cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(6): 1412-1420. DOI:10.1002/ijc.25156.
- [18] 李景艳,梅家转,赵继智,等. HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(5): 544-546. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.015.
- [19] CUI X J, SCHIFF R, ARPINO G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30): 4-19. DOI: 10.1200/JCO. 2005.09.004.
- [20] 孔潇,秦扬,李甲璐,等. 嵌合抗原受体修饰的NK-92MI细胞对HER2 阳性乳腺癌细胞的杀伤[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(5): 620-625. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.006.

[收稿日期] 2017-07-16

[修回日期] 2017-11-15

[本文编辑] 王映红

欢迎订阅《中国肿瘤生物治疗杂志》