

炎症因子与乳腺癌关系的孟德尔随机化研究

宋文富^{1,2}, 关徐涛^{1,2}, 王冰¹, 孙士玲^{1,2}, 李盈盈^{1,2}

1.河南中医药大学第一附属医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 采用两样本孟德尔随机化 (MR) 方法探究炎症因子与乳腺癌的因果关系, 为乳腺癌防治提供依据。 **方法** 通过公开数据库收集 91 种炎症因子 ($n=14\ 824$) 和 5 种乳腺癌亚型 ($n=247\ 173$) 的全基因组关联研究 (GWAS) 数据, 选取与 91 种炎症因子相关的单核苷酸多态性 (SNP) 位点为工具变量。以炎症因子为暴露, 乳腺癌为结局, 采用逆方差加权法进行 MR 分析。采用 FDR 校正降低 I 类错误风险和多重检验的影响。采用 Steiger 方向检验、MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验和留一法验证结果的稳定性和可靠性。 **结果** β 神经生长因子、白介素-5、胱抑素 D 和 C-X-C 基序趋化因子 1 等 23 种炎症因子与乳腺癌存在统计学关联 (均 $P<0.05$); 经 FDR 校正后, 仅发现抑瘤素 M 丰度升高与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险增加存在统计学关联 ($OR=1.186$, $95\%CI: 1.081 \sim 1.302$, $P=0.001$, $q=0.029$), 其他 22 种炎症因子与乳腺癌的关联发生 I 类错误的风险较高 (均 $q>0.1$)。敏感性分析显示结果稳健, 未发现对结果有强影响的工具变量, 可排除异质性、水平多效性和反向因果对该结果产生的影响。 **结论** 抑瘤素 M 丰度升高可能增加 Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险。

关键词: 乳腺癌; 炎症因子; 抑瘤素 M; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 因果关系

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 08-0714-05

Association between inflammatory factors and breast cancer: a Mendelian randomization study

SONG Wenfu^{1,2}, GUAN Xutao^{1,2}, WANG Bing¹, SUN Shiling^{1,2}, LI Yingying^{1,2}

1.Department of Hematological and Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2.First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To examine the causal relationship between inflammatory factors and breast cancer using two-sample Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the basis for the prevention and treatment of breast cancer. **Methods** Data of 91 inflammatory cytokines ($n=14\ 824$) and 5 subtypes of breast cancer ($n=247\ 173$) were collected from genome-wide association studies (GWAS). Single nucleotide polymorphism (SNP) associated with 91 inflammatory factors were selected as instrumental variables. MR analyses were performed using the inverse-variance weighted (IVW) method with inflammatory factors as exposure factors and breast cancer as outcome variables. The risk of type I error and the effect of multiple testing were reduced using the FDR correction method. The stability and reliability of the results were verified using Steiger test of directionality, MR-Egger regression, MR-PRESSO test and leave-one out method. **Results** Twenty-three inflammatory factors, including β nerve growth factor, interleukin-5, cystatin D and C-X-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.08.016

基金项目: 河南省教育厅重点科研项目 (24A360006); 河南省高等学校青年骨干教师项目 (2023GGJS083); 河南省中医药管理局重点项目 (2023ZY2004, 2023ZY2015, 20-21ZY1010); 第七批全国老中医专家学术经验继承工作指导项目 (20230522); 河南省青苗人才指导项目 (20210411)

作者简介: 宋文富, 硕士研究生在读, 中西医结合防治恶性肿瘤疾病研究专业

通信作者: 孙士玲, E-mail: sunshiling@sina.com

C chemokine ligand 1 were statistically associated with breast cancer (all $P < 0.05$). After FDR adjustment, only evaluated abundance of oncostatin-M was found to be statistically associated with an increased risk of Basal-like (triple-negative) breast cancer ($OR = 1.186$, $95\%CI: 1.081-1.302$, $P = 0.001$, $q = 0.029$), and the other 22 inflammatory factors had a high risk of type I error (all $q > 0.1$). The sensitivity analysis indicated that the results were robust. No instrumental variables were found to have a significant impact on the results, which could exclude the influence of heterogeneity, horizontal pleiotropy, and reverse causality on the outcome. **Conclusion** The increased abundance of oncostatin-M may increase the risk of Basal-like (triple-negative) breast cancer.

Keywords: breast cancer; inflammatory factor; oncostatin-M; Mendelian randomization; genome-wide association studies; causal relationship

慢性炎症是诱发乳腺癌的重要因素，炎症因子通过阻碍 T 细胞增殖，抑制细胞免疫，在乳腺癌的发生、侵袭和转移过程中扮演着复杂而关键的角色。已有孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究系统地探讨了某些炎症因子与乳腺癌风险之间的因果关系。相关研究采用大规模的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据分析了多种炎症因子与包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的关系，强调了不同炎症因子与乳腺癌之间可能存在不同的风险关联，如巨噬细胞移动抑制因子是乳腺癌的保护因素，循环肾上腺髓质素前体与乳腺癌风险增加有关^[1]。MÄLARSTIG 等^[2]发现 Toll 样受体 1、CD160 和 DNPH1 等是乳腺癌发生的危险因素。然而，目前研究所涵盖的炎症因子尚不全面。本研究利用炎症因子和乳腺癌的公共 GWAS 数据，采用两样本 MR 方法分析 91 种炎症因子与 5 种亚型乳腺癌发病风险的关联，探索与乳腺癌发病相关的炎症因子，为乳腺癌防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

乳腺癌遗传数据来自 ZHANG 等^[3]发布在乳腺癌协会联盟的公开 GWAS 数据 (<https://bcac.ccgemedischl.cam.ac.uk/bcacdata>)，总样本量为 247 173 人 (133 384 例病例和 113 789 名对照)，包括 luminal A、luminal B (Her-2 阴性)、Her-2 阳性 (HR 阳性)、Her-2 阳性 (HR 阴性) 和 Basal-like (三阴性) 5 种亚型。炎症因子数据来自 ZHAO 等^[4]开展的涉及 14 824 名参与者、91 种炎症因子的全基因组蛋白质数量性状位点 (protein quantitative trait loci, pQTL) 研究 (<https://www.phpc.cam.ac.uk/ceu/proteins>)。

1.2 工具变量的筛选

MR 分析基于 3 个核心工具变量假设：(1) 工具变量与暴露因素相关。将阈值调整为 $P < 10^{-5}$ 以获得完整可靠的单核苷酸多态性 (single nucleotide poly-

morphisms, SNP) 结果。设置距离 10 000 kb，连锁不平衡 $r^2 < 0.001$ 为标准以减少遗传变异残留的连锁不平衡所造成的偏差^[5]。(2) 工具变量与混杂因素无关联。(3) 工具变量与结局变量无直接关联。

采用 PhenoScanner 搜索所有符合条件的 SNP，排除与乳腺癌相关混杂因素 (如抑郁、肥胖、吸烟、酒精和初潮年龄等) 的 SNP^[6]。为保证选定的 SNP 与乳腺癌具有强相关性并避免弱工具变量产生偏倚，将 $F > 10$ 定义为无弱工具偏倚，计算公式： $F = (N - K - 1) \times R^2 \div (1 - R^2) \div K$ ， $R^2 = \beta^2 \div (\beta^2 + SE^2 \times N)$ ，式中， N 为样本量， R^2 为暴露数据库中由 SNP 解释的变异所占的比例^[7]， β 为等位基因效应值， SE 为 β 的标准误。

1.3 MR 分析

以 91 种炎症因子为暴露、5 种亚型乳腺癌为结局进行 MR 分析。逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 为主要分析方法，通过计算单个 SNP 对应的 Wald 比值并进行加权合并，评估暴露与结局之间的关联^[8]。另外，在蛋白水平的 MR 分析中，编码基因附近的顺式变异被认为具有更强的生物学相关性。从 National Library of Medicine 获得炎症因子相应染色体及基因座位置信息，在上下游各延伸 500 kb，筛选出与炎症因子表达显著相关的 cis-pQTL ($P < 10^{-5}$) 进行 MR 分析，对结果进行验证^[9]。

1.4 敏感性分析

采用 IVW 和 MR-Egger 回归法进行异质性检验， $P < 0.05$ 表示 SNP 之间存在异质性。采用 MR-Egger 回归法进行多效性检验，MR-Egger 截距 $P < 0.05$ 表示存在多效性。采用留一法，每次去除 1 个 SNP，对剩余的 SNP 进行 IVW 分析，评估结果是否由单个 SNP 决定。采用 MR-PRESSO 检验剔除离群值，去除与潜在混杂表型相关的 SNP。

1.5 FDR 校正

为了避免增加 I 类错误风险，并验证研究结果是否受多重检验的影响，使用 q -value 程序进行错误发

现率 (false discovery rate, FDR) 校正, q 值 <0.1 提示阳性关联。

1.6 Steiger 方向检验

采用 Steiger 方向检验评估暴露和结局之前是否存在反向因果关系。通过 SNP 对疾病的解释比数据, 比较两变量与 SNP 的关联强度, 如果一个变量与 SNP 的关联显著强于另一个变量, 那么更强关联的变量更可能是因果链中的上游因素^[10]。

1.7 统计分析

采用 R 4.3.2 软件的 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 程序包统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR 分析结果

发现 23 种炎症因子与 5 种亚型乳腺癌存在关联

(均 $P<0.05$)。其中, β 神经生长因子、FMS 样酪氨酸激酶 3 配体、白介素-22 受体亚单位 α -1、白介素-5、潜伏相关肽转化生长因子 β 1、白血病抑制因子受体、转化生长因子- α 与 Luminal A 乳腺癌存在关联; 胱抑素 D、C-X-C 基序趋化因子 10、白介素-4、白介素-7、硫转移酶 1A1 与 Luminal B (Her-2 阴性) 乳腺癌存在关联; 神经鞘脂素、胱抑素 D、C-X-C 基序趋化因子 1、白介素-12 亚单位 β 、潜伏相关肽转化生长因子 β 1、干细胞因子与 Her-2 阳性 (HR 阳性) 乳腺癌存在关联; 未发现与 Her-2 阳性 (HR 阴性) 乳腺癌有关的炎症因子; Caspase 8、T 细胞表面糖蛋白 CD5、CUB 结构域蛋白 1、C-X-C 基序趋化因子 9、白介素-17A、抑瘤素 M、干细胞因子、肿瘤坏死因子配体超家族成员 14 与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌存在关联。见表 1。

表 1 炎症因子与乳腺癌的两样本 MR 分析结果

Table 1 Two-sample MR analysis between inflammatory factors and breast cancer

暴露	结局	SNP 数量	OR 值	95%CI	P 值	FDR 校正 q 值
β 神经生长因子	luminal A	20	1.130	1.009~1.265	0.035	0.528
FMS 样酪氨酸激酶 3 配体	luminal A	26	0.892	0.804~0.989	0.031	0.559
白介素-22 受体亚单位 α -1	luminal A	11	0.812	0.707~0.932	0.003	0.275
白介素-5	luminal A	12	1.143	1.007~1.297	0.039	0.503
潜伏相关肽转化生长因子 β 1	luminal A	19	1.140	1.021~1.270	0.020	0.450
白血病抑制因子受体	luminal A	17	0.871	0.785~0.968	0.010	0.461
转化生长因子- α	luminal A	11	0.837	0.725~0.966	0.015	0.445
胱抑素 D	Luminal B (Her-2 阴性)	29	1.191	1.011~1.403	0.036	0.658
C-X-C 基序趋化因子 10	Luminal B (Her-2 阴性)	21	1.323	1.055~1.660	0.016	0.707
白介素-4	Luminal B (Her-2 阴性)	14	0.682	0.509~0.914	0.010	0.950
白介素-7	Luminal B (Her-2 阴性)	15	0.661	0.471~0.928	0.017	0.514
硫转移酶 1A1	Luminal B (Her-2 阴性)	18	1.277	1.036~1.574	0.022	0.496
神经鞘脂素	Her-2 阳性 (HR 阳性)	19	1.490	1.027~2.163	0.036	0.654
胱抑素 D	Her-2 阳性 (HR 阳性)	29	0.730	0.550~0.969	0.029	1.000
C-X-C 基序趋化因子 1	Her-2 阳性 (HR 阳性)	12	1.497	1.010~2.221	0.045	0.678
白介素-12 亚单位 β	Her-2 阳性 (HR 阳性)	26	0.820	0.685~0.982	0.031	0.929
潜伏相关肽转化生长因子 β 1	Her-2 阳性 (HR 阳性)	19	1.612	1.039~2.499	0.033	0.751
干细胞因子	Her-2 阳性 (HR 阳性)	29	1.459	1.147~1.856	0.002	0.191
Caspase 8	Basal-like (三阴性)	12	0.848	0.758~0.949	0.004	0.121
T 细胞表面糖蛋白 CD5	Basal-like (三阴性)	21	1.126	1.042~1.216	0.003	0.127
CUB 结构域蛋白 1	Basal-like (三阴性)	24	1.093	1.022~1.170	0.010	0.222
C-X-C 基序趋化因子 9	Basal-like (三阴性)	23	1.098	1.004~1.202	0.041	0.616
白介素-17A	Basal-like (三阴性)	14	0.906	0.820~1.000	0.049	0.557
抑瘤素 M	Basal-like (三阴性)	15	1.186	1.081~1.302	0.001	0.029
干细胞因子	Basal-like (三阴性)	31	0.927	0.867~0.991	0.027	0.484
肿瘤坏死因子配体超家族成员 14	Basal-like (三阴性)	25	0.929	0.865~0.997	0.041	0.529

2.2 MR 分析结果的检验

经 FDR 校正后, 发现仅抑瘤素 M 丰度升高与

Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险增加存在阳性关联 ($q<0.1$), 而其他 22 种炎症因子与乳腺癌亚型

之间的关联发生 I 类错误的风险较高, 见表 1。使用 $P < 5 \times 10^{-6}$ 对抑瘤素 M 的 SNP 进行筛选, 再进行 MR 分析, 得出与使用 $P < 10^{-5}$ 时一致的结果, 提示结果具有稳健性。通过抑瘤素 M 的 GWAS 获得其相应基因座上下游 500 kb 的 pQTL 数据进行结果验证, 同样显示抑瘤素 M 与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险增加有关 (Wald 比值法, $OR=1.581$, $95\%CI: 0.987 \sim 2.531$, $P=0.047$)。Steiger 方向检验结果显示抑瘤素 M 与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌无反向因果关系 ($P=0.849 \times 10^{-54}$)。

2.3 敏感性分析结果

抑瘤素 M 与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险不存在异质性 ($P=0.502$); MR-Egger 回归法显示工具变量不存在水平多效性 ($P=0.769$)。漏斗图显示, 散点基本呈对称分布, 提示结果不存在潜在偏倚。在去除任一 SNP 后, MR 结果均较为稳健。MR-PRESSO 检验未发现离群值。

3 讨论

本研究共对 91 种炎症因子与乳腺癌的关联进行 MR 分析, 可能会得到 91 个 (即 5%) 假阳性结果。经 FDR 校正后, 仅抑瘤素 M 丰度升高与 Basal-like (三阴性) 乳腺癌发病风险增加存在关联 ($q < 0.1$), 而其他 22 种炎症因子与乳腺癌的关联发生 I 类错误的风险较高。

抑瘤素 M 是白介素-6 家族成员中的多效性细胞因子, 具有多种生物学活性, 在造血、细胞生长分化、炎症反应、代谢调控、肿瘤形成及免疫调控等方面发挥广泛的作用。抑瘤素 M 在乳腺癌细胞脱落和血管生成中发挥作用, 可促进体内肿瘤进展和转移^[11]。HOLZER 等^[12] 研究显示, 肿瘤相关脂肪组织通过分泌抑瘤素 M 和 JaK/STAT3 信号通路促进乳腺癌的进展。抑瘤素 M 通过抑制雌激素受体- α 表达促进乳腺癌进展, 并与乳腺癌预后不良有关^[13]。WEST 等^[14] 发现抑瘤素 M 通过下调细胞膜 E-cadherin 表达、上调 slug 和 snail 表达而诱导乳腺癌细胞的间叶细胞表型。基质抑瘤素 M/抑瘤素 M 受体轴还可重新编程免疫和非免疫微环境, 促进乳腺癌的进展^[15]。

在三阴性乳腺癌中, 抑瘤素 M 作为上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的重要介质影响 Basal-like (三阴性) 乳腺癌的治疗效果^[16], 并抑制干扰素- β 的表达和信号传导影响肿瘤

干细胞表型的细胞丰度, 使 Basal-like (三阴性) 乳腺癌的预后变差^[17]。ASHRUF 等^[18] 通过在 Basal-like (三阴性) 乳腺癌细胞系 BT549 中过表达抑瘤素 M, 揭示了抑瘤素 M 对 EMT 过程及 STAT3、ERK 信号通路的显著影响。总的来说, 目前抑瘤素 M 对乳腺癌影响的研究结果较为统一: 抑瘤素 M 的高表达与乳腺癌的发生及不良预后相关^[19]。可能是因为癌基因的激活所引发的细胞老化会限制异常细胞的增殖, 同时保持组织的健康状态, 这是机体的一种防御机制。然而, 癌基因诱发的细胞老化需要特定蛋白质的参与, 这些蛋白质在晚期恶性肿瘤细胞中通常受到损害^[20-21]。

本研究采用 MR 方法有效排除了社会环境、生活方式等混杂因素的干扰, 并通过敏感性分析、FDR 校正、Steiger 方向检验、不同筛选阈值及蛋白水平的顺式变异进行验证, 使研究结果更加可靠。但本研究使用的数据均来自欧洲人群, 结果并非适用于所有人群; 在传统全基因组显著水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 下许多炎症因子仅有少量或无法筛出 SNP, 因此本研究选择了较高的全基因组显著水平 ($P < 1 \times 10^{-5}$ 和 $P < 5 \times 10^{-6}$), 可能导致基因水平多效性。本研究结果为炎症因子在乳腺癌病因学中的作用研究提供了证据, 抑瘤素 M 是否可以作为防治乳腺癌的潜在靶点仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] YARMOLINSKY J, ROBINSON JW, MARIOA D, et al. Association between circulating inflammatory markers and adult cancer risk: a Mendelian randomization analysis [J]. EBioMedicine, 2024, 100: 1-21.
- [2] MÄLARSTIG A, GRASSMANN F, DAHL L, et al. Evaluation of circulating plasma proteins in breast cancer using Mendelian randomisation [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 1-9.
- [3] ZHANG H Y, AHEARN T U, LECARPENTIER J, et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses [J]. Nat Genet, 2020, 52 (6): 572-581.
- [4] ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets [J]. Nat Immunol, 2023, 24 (9): 1540-1551.
- [5] MA J, LI J L, JIN C, et al. Association of gut microbiome and primary liver cancer: a two-sample Mendelian randomization and case-control study [J]. Liver Int, 2023, 43 (1): 221-233.
- [6] KAMAT M A, BLACKSHAW J A, YOUNG R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations [J]. Bioinformatics, 2019, 35 (22): 4851-4853.

(下转第 722 页)

- [8] 胡建功, 赵莹颖, 张艳艳, 等. 学龄前儿童家长意外伤害应急处理能力及其影响因素分析 [J]. 中国健康教育, 2022, 38 (7): 627-630.
- [9] 苏醒. 幼儿意外伤害家庭急救技能问卷的编制及应用 [D]. 承德: 承德医学院, 2021.
- [10] 李锋, 江帆, 沈晓明. 托幼机构保教人员儿童急症救助知识调查 [J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17 (1): 35-37.
- [11] 彭晶, 傅文婷, 杨秀琳. 甘南藏族自治州老年人群健康素养调查 [J]. 预防医学, 2023, 35 (6): 546-550.
- [12] 谭锋云, 黄志宇, 刘彩清, 等. 南宁市儿童意外伤害及家长安全急救知识知晓情况调查 [J]. 实用预防医学, 2023, 28 (6): 740-743.
- [13] WYCKOFF M H, GREIF R, MORLEY P T, et al. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: summary from the basic life support; advanced life support; pediatric life support; neonatal life support; education, implementation, and teams; and first aid task forces [J]. *Circulation*, 2022, 146 (25): 483-557.
- [14] 陈曦, 李昕. 健康传播视角下我国急救宣传普及研究 [J]. 今传媒, 2020, 28 (11): 137-140.
- [15] 薛丽丽, 黄俊, 李云, 等. 规范化系统性健康宣教平台搭建及其对儿童家长科学育儿能力的促进作用 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (5): 979-981.
- [16] 陈镭, 毛紫娟, 杨桂丽, 等. 温州市初二学生安全与急救相关知识需求调查 [J]. 预防医学, 2020, 32 (11): 1167-1170.
- 收稿日期: 2024-03-06 修回日期: 2024-05-06 本文编辑: 徐亚慧

(上接第717页)

- [7] BURGESS S, THOMPSON S G, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40 (3): 755-764.
- [8] SLOB E A W, BURGESS SA comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data [J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44 (4): 313-329.
- [9] RASOOLY D, PELOSO G M, PEREIRA A C, et al. Genome-wide association analysis and Mendelian randomization proteomics identify drug targets for heart failure [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 1-15.
- [10] HEMANI G, TILLING K, DAVEY SMITH G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13 (11): 1-22.
- [11] LAPEIRE L, HENDRIX A, LAMBEIN K, et al. Cancer-associated adipose tissue promotes breast cancer progression by paracrine oncostatin M and Jak / STAT3 signaling [J]. *Cancer Res*, 74 (23): 6806-6819.
- [12] HOLZER R G, RYAN R E, TOMMACK M, et al. Oncostatin M stimulates the detachment of a reservoir of invasive mammary carcinoma cells: role of cyclooxygenase-2 [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21 (2): 167-176.
- [13] WEST N R, MURPHY L C, WATSON P H. Oncostatin M suppresses oestrogen receptor- α expression and is associated with poor outcome in human breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19 (2): 181-195.
- [14] WEST N R, MURRAY J I, WATSON P H. Oncostatin-M promotes phenotypic changes associated with mesenchymal and stem cell-like differentiation in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (12): 1485-1494.
- [15] ARAUJO A M, ABAURREA A, AZCOAGA P, et al. Stromal oncostatin M cytokine promotes breast cancer progression by reprogramming the tumor microenvironment [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (7): 1-17.
- [16] BOTTAI G, DIAO L, BAGGERLY K A, et al. Integrated microRNA-mRNA profiling identifies oncostatin M as a marker of mesenchymal-like ER-negative / HER2-negative breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (1): 1-13.
- [17] DOHERTY M R, PARVANI J G, TAMAGNO I, et al. The opposing effects of interferon-beta and oncostatin-M as regulators of cancer stem cell plasticity in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21 (1): 1-12.
- [18] ASHRUF Z F, PARVANI J, JACKSON M. Oncostatin-M induces epithelial-mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells [J]. *Ohio J Sci*, 2018, 118 (1): 20-21.
- [19] 张艳艳, 骆莹, 吴国珍, 等. 抑瘤素 M 通过诱导衰老抑制肝癌细胞增殖 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44 (8): 360-364.
- [20] MASJEDI A, HAJIZADEH F, BEIGI DARGANI F, et al. Oncostatin M: a mysterious cytokine in cancers [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90 [2024-06-27]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107158>.
- [21] CALIGIURI A, GITTO S, LORI G, et al. Oncostatin M: from intracellular signaling to therapeutic targets in liver cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (17): 1-14.
- 收稿日期: 2024-03-25 修回日期: 2024-06-27 本文编辑: 徐文璐