

## 曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体及卡培他滨对 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌患者血清 LCN-2 及 Six1 表达的影响

韩敏, 王坚, 郑玮薇

(马鞍山市人民医院 肿瘤放疗科, 安徽 马鞍山 243000)

**【摘要】 目的:**探讨曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体及卡培他滨(HPX联合方案)对于人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor-2, HER-2)阳性复发性转移乳腺癌患者血清脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN-2)及Six1(sine oculis homeobox homolog 1)表达的影响。**方法:**将2012年1月至2015年12月间马鞍山市人民医院收治的HER-2阳性复发转移性乳腺癌患者100例作为研究对象,随机分为观察组和对照组。观察组患者采用HPX方案进行治疗,对照组患者采用紫杉醇脂质体及卡培他滨(PX方案)进行治疗,对比治疗前后2组患者临床疗效、血清LCN-2与Six1的表达水平,记录住院期间不良反应发生率,随访1年中2组患者的生存率和生活质量。**结果:**观察组治疗的总有效率(78%)较对照组(58%)高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,2组患者血清LCN-2和Six1均下降,观察组患者血清LCN-2明显低于对照组[(76.22 ± 10.25) ng · mL<sup>-1</sup> vs (86.36 ± 10.85) ng · mL<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ],血清Six1明显低于对照组[(4.95 ± 0.43) ng · mL<sup>-1</sup> vs (5.39 ± 0.61) ng · mL<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ];2组患者不良反应发生率相似;随访1年,观察组、对照组患者的生存率分别为90%和86%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组患者生活质量高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**HPX联合方案可降低HER-2阳性复发性乳腺癌患者血清LCN-2及Six1表达水平,抑制肿瘤细胞的增殖分裂,安全可靠。

**【关键词】**曲妥珠单抗;紫杉醇脂质体;卡培他滨;复发性乳腺癌;脂质运载蛋白-2

**【中图分类号】**R979.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)08-0026-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.006

## Effect of herceptin combined with paclitaxel liposome and capecitabine on the expression of serum LCN-2 and Six1 in patients with HER-2 positive recurrence-metastasis breast cancer

HAN Min, WANG Jian, ZHENG Wei-wei

(Department of Radiation Oncology, Ma'anshan City People's Hospital, Anhui Ma'anshan 243000, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the influence of herceptin combined with paclitaxel liposome and capecitabine (HPX combination scheme) on serum LCN-2 and six1 in patients with HER-2 positive recurrence-metastasis breast cancer. **Methods:** From January 2012 to December 2015, 100 cases of patients with HER-2 positive recurrence-metastasis breast cancer were randomly divided into the observation group and the control group. Patients in the observation group were treated with HPX combination scheme, while the control group were treated with paclitaxel liposome and capecitabine (PX scheme). The clinical efficacy, expression level of serum LCN-2 and Six1 were compared before and after treatment, and the adverse reaction rate was recorded during the hospital-stay time. The survival rate and quality of life were compared within 1 year after discharge. **Results:** The total effective rate of the observation group was 78%, higher than that of the control group (58%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); after treatment, the serum LCN-2 and Six1 decreased in both of the two groups, the serum level of LCN-2 in the observation group were significantly lower than those in the control group [(76.22 ± 10.25) ng · mL<sup>-1</sup> vs (86.36 ± 10.85) ng · mL<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ], and the serum levels of Six1 were significantly lower than those in the control group [(4.95 ± 0.43) ng · mL<sup>-1</sup> vs (5.39 ± 0.61) ng · mL<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ]. The incidence of adverse reactions in the two groups was similar. During the one year follow up, the survival rates of the observation group and the control

[收稿日期] 2018-02-03

[作者简介] 韩敏,男,大学本科,副主任医师;研究方向:恶性肿瘤放疗化疗治疗;Tel:13956235020;E-mail:momolin123@126.com

group were 90% and 86% respectively ( $P>0.05$ ), the quality of life in the observation group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** HPX combination scheme is safe and reliable, can reduce the expression of serum LCN-2 and Six1 in patients with HER-2 positive recurrent breast cancer, depressing the proliferation and division of tumor cells.

**【Key words】** herceptin; paclitaxel liposome; capecitabine; advanced breast cancer; lipocalin-2

乳腺癌发病率已居于全球女性恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>,其中,部分患者可逐渐进展,发展为复发转移性乳腺癌,使得病情难以控制,当此类患者的人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor-2, HER-2)为阳性时,其预后往往更差。脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN-2)是脂质运载蛋白家族的 2 号成员,在多种肿瘤中表达上调,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[2]</sup>。Six1(sine oculis homeobox homolog 1)是同源盒基因 Six 家族的成员,是一种高度保守的转录调控因子,与多种肿瘤的发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。目前已经有关于乳腺癌患者中 LCN-2 表达的研究,但是有关乳腺癌患者中 Six1 的研究尚未少见,而最新的研究表明, Six1 可以在包括乳腺癌在内的多类肿瘤中发挥作用<sup>[4]</sup>。对 HER-2 为阳性的复发转移性乳腺癌患者,卡培他滨及紫杉醇的应用较为广泛,然而,最近的研究表明,生物靶向制剂曲妥珠单抗联合其他化疗药物对于此类乳腺癌患者的效果较好<sup>[5]</sup>。在上述基础上,本研究探索了曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体及卡培他滨(HPX 联合方案)对于 HER-2 阳性复发性转移乳腺癌患者血清 LCN-2 及 Six1 表达的影响,以期为临床治疗提供参考。该研究经医院伦理委员会审查通过(伦理编号:YL-2012-05)。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

马鞍山市人民医院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月间收治的 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌患者。患者均知情同意,自愿参加此次研究。纳入标准:①病理诊断证实为复发或者转移性乳腺癌患者;②免疫组化结果显示 HER-2 为阳性, ER 及 PR 表达为阴性;③预期生存时间在 3 个月以上;④沟通能力正常,可以配合研究,并已签署知情同意书;⑤复发转移后尚未接受治疗。排除标准:①合并神经系统疾病;②合并其他系统肿瘤;③对治疗方案中药物过敏者;④合并严重心肾肝肺功能障碍者;⑤妊娠

及哺乳期妇女;⑥合并严重的感染;⑦合并不稳定脑转移;⑧心、肝、肾等重要脏器功能有明显异常,不可接受化疗。

### 1.2 方法

**1.2.1 试验设计** 将研究期间内所有符合条件的患者全部作为研究对象,然后按照随机数字表的方法分为观察组和对照组。

**1.2.2 治疗方法** 对照组:采用紫杉醇脂质体及卡培他滨(PX 方案)进行治疗,注射用紫杉醇脂质体(力扑素)(生产厂家:南京绿叶制药有限公司,批准文号:国药准字 H20030357),静脉滴注,剂量为  $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 分别在第 1、8 及第 15 天应用;卡培他滨片(希罗达)(生产厂家:上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字 H20073024),口服,每次剂量:  $2500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 每日 2 次,连用 2 周,休息 1 周,疗程为 9 周。观察组:采用 HPX 方案进行治疗,在对照组的基础上给予注射用曲妥珠单抗(赫赛汀)(生产厂家:上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字 J20110020),静脉滴注,剂量为首次  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 随后每周 1 次,维持剂量为  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 疗程为 9 周(本研究所涉及药物均免费)。

**1.2.3 观察指标** 疗效监测指标:按照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[6]</sup>,将病灶分为完全缓解(原发病灶完全消失),部分缓解(原发病灶最长径总和缩小 30% 以上,维持 4 周),稳定(非部分缓解/进展)和进展(原发病灶最长径总和增加 20%)。有效率(%) = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 稳定例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。第 3 次化疗后对患者的疗效进行评估。

LCN-2 及 Six1 表达水平:分别于入院次日及第 3 次化疗后抽取患者清晨空腹时外肘静脉血 10 mL,室温静置 30 min 后,于 2500 g 离心机上离心 10 min,收集上层血清,于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱中保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)定量检测

多有患者血清 LCN-2 与 Six1 表达水平。LCN-2 检测试剂盒购于 R&D 公司, Six1 检测试剂盒购于北京易科攀博生物科技有限公司。试验操作和方法严格按照试剂盒说明书进行。

不良反应分析:在住院期间对 2 组患者不良反应进行分析,对比 2 组方案的安全性。

患者出院后,应用电话随访的方式对患者进行随访,时间为 1 年,1 年后对比 2 组患者的生存率及生存质量,采用 SF-36 健康调查表<sup>[7]</sup> 对患者的生活质量进行评估,包括生理功能、躯体疼痛、精神健康、情感等 8 个维度,分值为 0~100 分,分值越高代表生活质量越好。

**1.2.4 统计分析** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共观察患者 100 例,均为女性,每组患者 50 例。观察组患者年龄 27~48 岁,平均( $36.22 \pm 2.85$ )岁;对照组患者年龄 28~45 岁,平均( $35.81 \pm 2.50$ )岁。2 组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 2 组患者临床疗效比较

观察组患者中共 2 例患者为完全缓解,14 例患者为部分缓解,23 例患者为稳定,11 例患者为进展;对照组患者中共 1 例患者为完全缓解,10 例患者为部分缓解,18 例患者为稳定,21 例患者为进展。观察组治疗的总有效率(78%)高于对照组(58%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.60, P < 0.05$ )。

### 2.3 治疗前后 2 组患者血清 LCN-2 与 Six1 水平比较

2 组患者治疗前血清 LCN-2、Six1 水平相当,

差异无统计学意义( $P > 0.05$ );第 3 次化疗后,2 组患者血清 LCN-2、Six1 水平较治疗前下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果见表 1。

### 2.4 2 组患者住院期间不良反应分析

2 组患者用药后的主要不良反应为注射部位疼痛,关节疼痛,潮热,恶心、呕吐和食欲不振,2 组不良反应总发生率分别为 34.00% 和 30.00%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.18, P > 0.05$ )。对症治疗后,不良反应减轻,无后遗症。具体结果见表 2。

### 2.5 2 组患者随访 1 年内生存率及生活质量

1 年内随访结果显示,观察组患者出现 5 例死亡病例,对照组患者出现 7 例死亡病例,2 组患者生存率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.38, P > 0.05$ )。随访 1 年后,观察组患者总体生活质量[( $84.36 \pm 2.17$ )分]优于对照组[( $75.41 \pm 3.22$ )分],差异有统计学意义( $t = 15.221, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

近年来,乳腺癌的发病率呈现出逐年上升的趋势<sup>[8]</sup>。由于乳腺癌的早期临床表现并不明显,部分患者在得到确诊时往往已经失去了手术治疗的机会,其中约 20% 的患者可表现为 HER-2 阳性,患者具有预后差、生存周期短和死亡率高等特点<sup>[9]</sup>。因此,对 HER-2 阳性乳腺癌患者进行非手术治疗尤为重要。目前,卡培他滨及紫杉醇脂质体的应用已得到人们的认可,但是对于进展较快的 HER-2 阳性复发性转移乳腺癌患者,有研究认为曲妥珠单抗联合紫杉醇类药物具有较好的临床疗效<sup>[10]</sup>。为此,我们对比了化疗药物联合或者不联合曲妥珠单抗的治疗效果,希望可以为乳腺癌的治疗提供一种可供借鉴的方法。

表 1 治疗前后 2 组患者血清 LCN-2 与 Six1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

组别	LCN-2				Six1			
	治疗前	第 3 次化疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	第 3 次化疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	95.74 $\pm$ 11.53	76.22 $\pm$ 10.25	8.95	0.00	6.71 $\pm$ 0.77	4.95 $\pm$ 0.43	14.11	0.00
对照组	96.15 $\pm$ 10.42	86.36 $\pm$ 10.85	4.60	0.00	6.52 $\pm$ 0.69	5.39 $\pm$ 0.61	8.68	0.00
$t$ 值	0.19	4.80			1.30	4.17		
$P$ 值	0.85	0.00			0.20	0.00		

表 2 2 组患者住院期间不良反应分析[n(%)]

组别	注射部位疼痛≥3 级	关节疼痛	潮热	恶心、呕吐	食欲不振	总发生率
观察组	4(8.00)	2(4.00)	0(0.00)	8(16.00)	3(6.00)	17(34.00)
对照组	3(6.00)	3(6.00)	2(4.00)	5(10.00)	2(4.00)	15(30.00)

本研究中,观察组总有效率显著高于对照组,说明 HPX 联合方案缩小肿瘤病灶体积的作用效果是值得肯定的。分析认为,曲妥珠单抗为纯度较高的单克隆抗体,对 HER-2 受体的选择性较高,通过抑制 HER-2 基因的表达,抑制肿瘤细胞生长信号传递,增强化疗药物对于肿瘤细胞的杀伤性等发挥作用与上述两种化疗药物联合应用可发挥协同作用。这与黄香等<sup>[11]</sup>的研究结果一致,其研究表明,HPX 联合方案治疗 HER-2 阳性复发性转移乳腺癌的疗效确切,值得肯定。LCN-2 编码的小分子分泌型蛋白是脂质运载蛋白家族的成员,调控细胞的增值分化和凋亡<sup>[12-13]</sup>。沉默 LCN-2 基因对肿瘤的增殖,乳腺癌的发生具有抑制作用,乳腺癌组织中 LCN-2 过表达可能会促进肿瘤的浸润转移,乳腺癌患者血清中的 LCN-2 也存在过表达现象,并且与患者的生存期有相关性。因此,参照张萍等<sup>[14]</sup>的研究,通过观察患者血清 LCN-2 的表达水平可以在一定程度上反映乳腺癌患者的疾病状态,并用以评价治疗方案的效果。连续化疗 3 次后,观察组患者 LCN-2 表达水平显著低于对照组,说明联合用药治疗可发挥更好的抑制作用,具体作用机制尚不明确。血清 LCN-2 水平降低可以使乳腺癌发生过程中肿瘤细胞的分化增殖受影响,不利于肿瘤病灶的生长。分析原因可能是 HPX 联合方案可通过抑制 DNA 合成等多种机制抑制肿瘤细胞的增殖分裂,且患者耐药的可能性降低,因而抑制了 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌患者的肿瘤进展。

Six1 是同源盒基因家族中的一员,其通过特异性结合 DNA 来调控下游基因表达,在细胞增殖过程中发挥关键作用。研究发现<sup>[15]</sup>,Six1 在人体正常组织中表达过低,在肿瘤组织中异常高表达,其阳性表达率与肿瘤组织学分级,肿瘤病灶转移密切相关,可能与 LCN-2 共同参与乳腺组织恶变的发生和发展过程。本研究结果表明,观察组患者血清 Six1 表达明显低于对照组患者。这说明,曲妥珠单抗联

合紫杉醇脂质体及卡培他滨可以使血清 Six1 表达水平下降,可能是 3 种药物协同作用,可通过抗 HER-2 作用使 HER-2 所介导的 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶(MAPK)等信号传导通路受阻,从而影响患者的预后<sup>[16]</sup>,又可以从基因水平抑制肿瘤细胞的形成,而 Six1 可以通过激活 Cyclin D1、Cyclin A1 等基因来完成细胞周期的调控,在细胞增殖及分裂的过程中发挥作用,因而可以促进肿瘤细胞的增殖、迁移,最终促进肿瘤的转移,对于肿瘤细胞的杀伤作用可以使得上述过程被打乱,引起血清 Six1 表达水平降低<sup>[17]</sup>。结合治疗方案对于血清 LCN-2 水平的影响,说明化疗方案可以通过同时影响血清 Six1 和 LCN-2 来发挥抗肿瘤作用,这也进一步解释了不同化疗方案治疗结果差异性的原因。

为评估两种药物联合使用的安全性,我们对患者住院治疗期间的不良反应做了观察记录,结果发现 2 组患者不良反应发生率相当,对部分反应较重者给予对症治疗,症状均得到缓解,患者均按原方案接受治疗,不存在因不良反应中止的病例。说明两种方案的安全性相当,不增加患者不良事件发生风险。此外,我们对患者 1 年内的跟踪随访结果显示,2 组患者出院后 1 年内生存率差异无统计学意义,这可能与本次研究纳入样本量较小有关。另外,我们也随访评估了 2 组患者 1 年内的生活质量,结果发现,观察组患者的生存质量显著优于对照组( $P < 0.05$ ),乳腺癌患者本身会由于对于疾病的恐惧产生焦虑抑郁等负面情绪,影响自身甚或质量。而观察组生存质量更佳,可能与观察组治疗更为有效,患者心理负担有所减轻有关。

综上所述,曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体及卡培他滨可降低 HER-2 阳性复发性转移乳腺癌患者血清 LCN-2 及 Six1 表达水平,使肿瘤细胞分裂增殖转移过程受影响,且不增加不良事件发生风险,且能保障患者具有一定的生活质量。

(下转第 34 页)

- 183-185.
- [7] Are C, Rajaram S, Are M, et al. A review of global cancer burden: trends, challenges, strategies, and a role for surgeons [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2013, 107(2):221-226.
- [8] 吴慧娟, 邹宏志. SP 方案与 XELOX 方案治疗晚期胃癌的疗效及安全性[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(2):44-45.
- [9] Rolfo C, Bronte G, Passiglia F, et al. Management of toxicity induced by anti-EGFR therapy in metastatic col-orectal cancer [J]. *Current Colorectal Cancer Reports*, 2013, 9(3):250-260.
- [10] 曾伟, 方和敬. 穴位注射黄芪注射液对 XELOX 方案化疗胃癌患者免疫功能的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(6):643-645.
- [11] Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IM-RT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall-and disease-free survival in advanced gastric cancer [J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2013, 189(5):417-423.
- [12] 姚强, 邓建良, 周炎, 等. 自拟益气养阴方联合 XELOX 方案治疗老年晚期胃癌[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(21):3446-3448.
- [13] 陈洪亮, 蒋华锋. 升血汤联合 Xelox 方案化疗治疗转移性结肠癌免疫功能及预后分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2):510-512.
- [14] 束家和, 周荣耀, 吴丽英, 等. 养正消积胶囊联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 35 例临床观察[J]. *世界中医药*, 2013, 8(4):465-468.
- [15] 邵娜娜, 贺新爱, 吕晶晶. 养正消积胶囊联合化疗治疗晚期食管癌临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(13):1731-1732.
- [16] 吴国武, 曾娟紫, 黄喜文, 等. 探讨 XELOX 化疗方案对老年晚期胃癌的近期临床疗效和用药安全性[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(3):334-336.
- [17] 高秋洁, 王贵吉. 养正消积胶囊联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. *中国实用医刊*, 2014, 41(6):31-32.
- [18] 张剑, 吴敏, 张自森, 等. 养正消积胶囊对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者细胞免疫功能及血管形成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(13):189-192.
- [19] 廖东彪. 养正消积胶囊加替吉奥片联合顺铂治疗进展期胃癌疗效观察[J]. *河南中医*, 2014, 34(6):124.
- [20] 刘霞, 肖宝荣, 朱兆峰. 养正消积胶囊对晚期肺癌化疗患者生存质量的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2013, 34(4):300-301.

(上接第 29 页)

#### 【参考文献】

- [1] 柳慧星, 王燕忠, 于海涛, 等. 雌激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药机制的研究进展[J]. *肿瘤*, 2015, 35(9):1039-1044.
- [2] Pb M, Jarjapu S, Nanchari S R, et al. LCN2 promoter methylation status as novel predictive marker for microvessel density and aggressive tumor phenotype in breast cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer*, 2015, 16(12):4965-4969.
- [3] 马小斌, 宋雅璠, 陈洪志, 等. 乳腺癌患者血清中 Six1 的检测及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(17):2450-2452.
- [4] 彭浩, 宋立伟, 周正, 等. 乳腺癌患者血清 CTGF、Six1 水平观察[J]. *山东医药*, 2016, 56(23):27-30.
- [5] 胡爱玲. 曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(35):3948-3950.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):85-90, 111.
- [7] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2):38-42.
- [8] 兰瑛, 胡蝶, 何琴, 等. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(3):360-364.
- [9] 严颖, 邸立军, 李惠平, 等. 拉帕替尼治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性[J]. *肿瘤*, 2016, 36(11):1246-1253.
- [10] 郭继红, 徐兵河, 马飞, 等. 曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7):557-560.
- [11] 黄香, 吴昊, 李薇, 等. 曲妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡培他滨治疗 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):550-554.
- [12] Gomez-Chou, Swidnicka-Siergiejko A K, Badi N, et al. Lipocalin-2 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating inflammation in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10):2647-2660.
- [13] Cruz-Monserrate Z, Gomez S B, Swidnicka-Siergiejko A K, et al. Lipocalin-2 promotes obesity-induced pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating inflammation in the tumor microenvironment [J]. *Pancreas*, 2016, 45(10):1501.
- [14] 张萍, 任世云, 张雷. 乳腺癌患者血清脂质运载蛋白-2 和基质金属蛋白酶-9 的表达及临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(1):72-74.
- [15] 彭浩, 宋立伟, 周正, 等. 血清 Six1 与乳腺癌临床病理特征的关系研究[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(6):94-96.
- [16] 崔剑锋. 曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的疗效分析[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(7):759-762.
- [17] 金爱花, 金海燕. Six1 蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(4):437-440.