

巨噬细胞移动抑制因子在非小细胞肺癌患者血清及组织中的表达及意义

张洁¹, 廖慧芳², 郭禹标³

(1. 广州医科大学附属第一医院重症医学科, 广东广州 510080; 2. 中山大学附属第一医院检验科, 广东广州 510080; 3. 中山大学附属第一医院呼吸内科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清及肺癌组织中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)的表达水平,探讨MIF在NSCLC患者中的表达及其临床意义。【方法】NSCLC组患者66例,肺部良性病变组患者22例,健康体检者30例,用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清中MIF的浓度水平;用免疫组织化学法(IHC)检测两组患者肺组织中MIF的表达水平。应用SPSS17.0统计学软件进行分析。【结果】① NSCLC患者血清MIF浓度显著高于健康人(14.79 ng/mL vs 10.69 ng/mL, $P = 0.001$),略高于肺良性病变组但无统计学差异(14.79 ng/mL vs 13.68 ng/mL, $P = 0.580$)。NSCLC患者血清中MIF的水平与肿瘤的分化程度、临床分期及患者的性别、吸烟状态有关。②免疫组化结果显示,肺癌组织中MIF的高表达率显著高于肺良性病变组织(30.3% vs 4.5%, $P = 0.014$),且MIF的表达程度与肿瘤的病理类型、临床分期相关。③相关性分析显示,NSCLC患者血清MIF水平与肺癌组织的MIF高表达率呈正相关($P < 0.05$)。【结论】MIF在NSCLC患者中的表达与肺癌的临床病理特征有一定的关系,对NSCLC的诊断及临床评估有一定的价值。

关键词:巨噬细胞移动抑制因子;非小细胞肺癌;生物学标志物

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)02-0243-07

Expression and Clinical Significance of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Serum and Lung Tissues in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

ZHANG Jie¹, LIAO Hui-fang², GUO Yu-biao³

(1. Department of Clinical Care Medicine, The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China, 2. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: GUO Yu-biao, E-mail: guoyubiao@hotmail.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the expression and the clinical significance of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the serum and lung tissues of the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). 【Methods】 Eighty-eight eligible inpatients were confirmed by pathology of lung tissues, including 66 patients with NSCLC and 22 patients with benign lung lesions. ELISA was performed to measure serum concentration of MIF of these patients, which was compared with 30 healthy individuals. Meanwhile, immunohistochemistry (IHC) was performed to examine the expression of MIF in the lung tissues of the two groups. MIF expression level was compared between two groups and among different subgroups of NSCLC. The relationship between serum MIF level and high expression rate in lung tissues was also analyzed. All the data were analyzed by SPSS17.0. 【Results】 The serum concentration of MIF in NSCLC group was significantly higher than that in healthy control (14.79 ng/mL vs 10.69 ng/mL, $P = 0.001$), and was slightly higher but not significantly different from benign lung lesions group (14.79 ng/mL vs 13.68 ng/mL, $P = 0.580$). The comparison among subgroups of NSCLC showed that the serum MIF level was not only correlated with the histological grade and clinical stage of the cancer, but also correlated with the gender and smoking history of the host. Immunohistochemistry showed that the

收稿日期:2016-11-20

基金项目:广东省自然科学基金(10151008901000242)

作者简介:张洁,硕士研究生,研究方向:肺癌,现为广州医科大学附属第一医院重症医学科医生, E-mail: nhzjie@163.com; 郭禹标,通信作者,教授,主任医师,硕士生导师, E-mail: guoyubiao@hotmail.com

MIF high expression rate in the lung tissues of NSCLC was markedly higher than that of benign lung lesions group (30.3% vs 4.5%, $P=0.014$). Among the subgroups of NSCLC, IHC showed MIF high expression rate was correlated with the histopathologic types and clinical stage of the cancer. Simultaneously, the serum MIF level showed a positive correlation with MIF expression rate in the lung tissues in all patients and NSCLC group ($P<0.05$). 【Conclusion】 MIF was strongly related to the clinicopathological characteristics of NSCLC. It could be helpful for the diagnosis and clinical evaluation of NSCLC.

Key words: macrophage migration inhibitory factor (MIF); non-small cell lung cancer (NSCLC); biomarker

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 243-249]

肺癌是目前全球范围内最常见且死亡率较高的恶性肿瘤,尽管近年来肺癌的发病率及死亡率略有下降,但其5年生存率仍不足20%^[1],约80%的患者未得到早期诊断而仅能接受姑息性治疗^[2]。积极寻找及发现对肺癌的临床病理特征更具提示价值的生物学标记物及开发新的治疗靶点,对改善肺癌的早期诊断、准确评价预后及提高生存率等具有重要的意义。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)通过多种通路参与肿瘤的发生、发展,大量的研究结果显示,MIF在前列腺癌、乳腺癌、脑胶质瘤等多种肿瘤中过度表达,且表达水平与疾病的严重程度和肿瘤的侵袭性有关^[3]。关于MIF在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者血清及肺癌组织中的表达及临床意义,相关研究有限;血清MIF水平与肺癌组织中MIF表达水平的关系尚未见报道。本研究通过检测NSCLC患者及肺部良性病变患者血清中MIF的浓度及肺组织中MIF的表达水平,探讨血清MIF浓度、肺组织MIF的表达水平与NSCLC患者的临床病理特征的关系,进一步评价MIF表达对NSCLC的诊断及临床评估的意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料

以2011年3月至2012年3月期间于中山大学附属第一医院呼吸内科及胸外科收治的“肺部阴影查因”而无伴其他基础疾病的患者为初步入选对象。初步入选患者于入院次日空腹抽取静脉血5 mL, 2 h内常温离心分离血清,取血清1.0 mL移入EP管,置入-70℃冰箱保存待测。在初步入选患者中进一步筛选出本次住院期间经肺组织病理明确诊断的患者为最终入选对象。最终入选患者88例,其中NSCLC组患者66例(男性46例,女性20例;平均年龄56.96岁;有吸烟史者43例,无吸烟史者23例),肺部良性病变组患者22例(男性

11例,女性11例;平均年龄52.86岁;有吸烟史者15例,无吸烟史者7例)。NSCLC组,腺癌42例,鳞癌15例,腺鳞癌4例,大细胞癌2例,腺癌或大细胞癌1例,腺癌+大细胞癌1例,类癌1例。肺部良性病变组中,慢性肉芽肿4例,肺结核3例,胆固醇肺炎、隐球菌肺炎、非特异性间质性肺炎、支气管扩张症、肺软骨瘤型错构瘤各2例,支气管源性囊肿、肺纤维型滑膜瘤、慢性肺脓肿、炎性假瘤、正常肺组织各1例。同时随机抽取同期于中山大学附属第一医院体检中心行体检的健康人的血清30份(男性18例,女性12例,年龄25~48岁)作为血清MIF的正常对照。

1.2 标本检测

1.2.1 ELISA法检测血清中MIF的浓度 提前1天将冻存的血清标本置入2~8℃冰箱解冻。用美国R&D公司提供的ELISA双抗体夹心法试剂盒进行测定,严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 免疫组织化学两步法检测肺组织中MIF的表达 兔抗人多克隆抗MIF抗体(一抗)购自SANTA CRUZ公司,辣根过氧化物酶标记过的羊抗兔IgG(二抗)试剂盒购自基因科技上海有限公司。用已知乳腺癌MIF阳性表达切片作阳性对照,以PBS代替一抗作为阴性对照,抗原修复采用高压修复。具体步骤严格按照试剂说明书进行。

1.2.3 免疫组化结果判断 MIF主要表达于细胞浆,部分可见细胞核同时着色,本研究参照文献^[4],以细胞浆的表达为阳性判断依据,根据细胞浆的着色程度及着色区域在整张玻片中所占的面积百分比进行评分,在高倍($\times 200$ 倍)镜下观察玻片进行着色评分:以着色呈黄色为阳性判断标准,无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;在低倍($\times 40$ 倍)镜下观察着色区域面积的百分比并进行评分: $<35\%$ 为1分, $35\% \sim 75\%$ 为2分, $>75\%$ 为3分。每张切片的最后得分为两次评分的乘积,总分范围为0~9分, ≥ 4 分为高表达。高表达阳性率即为肺组织MIF免疫组化评分 ≥ 4 分所占的比率。

1.3 统计分析

应用SPSS17.0统计学软件进行分析。经正态性检验血清MIF浓度为非正态分布资料,结果用中位数(25百分位数~75百分位数)即 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;分类变量的描述采用构成比表示。血清MIF在不同组别间的差异比较采用秩和检验;免疫组化高表达率在不同组别间的差异比较采用 χ^2 检验。血清MIF水平与肺组织MIF表达水平的相关性采用Spearman秩相关检验。所有分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清MIF酶联免疫吸附法(ELISA)检测结果

健康人、肺部良性病变组患者、NSCLC组患者血清MIF浓度中位数分别为10.69 ng/mL、13.68 ng/mL、14.79 ng/mL;NSCLC组血清MIF浓度显著高于健康人($P = 0.001$),略高于肺部良性病变组,但差异无统计学意义($P = 0.580$)。NSCLC组内各亚组间比较,低分化组患者血清MIF浓度高于中

高分化组;临床分期为晚期组(Ⅲ期+Ⅳ期)的患者血清MIF浓度高于临床早期组(Ⅰ期+Ⅱ期);男性NSCLC患者的血清MIF浓度高于女性患者;有吸烟史的NSCLC患者血清MIF浓度高于无吸烟史组。肺腺癌与肺鳞癌、肿瘤直径 ≤ 3.0 cm与肿瘤直径 > 3.0 cm等组间比较,患者的血清MIF水平差异无统计学意义(表1)。

2.2 免疫组化结果

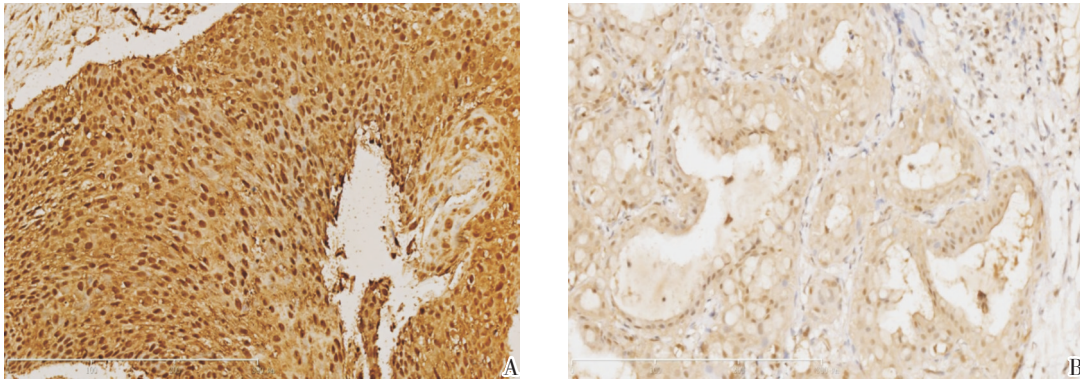
NSCLC组患者肺癌组织中MIF高表达阳性率为30.3%,肺部良性病变组织中MIF高表达阳性率为4.5%,两组间比较差异有统计学意义($P = 0.014$)。

NSCLC组内各亚组间比较,肺鳞癌组织中MIF高表达阳性率显著高于肺腺癌组(图1);临床分期为晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)的患者肺癌组织中MIF高表达阳性率明显高于临床早期组(图2)。肺癌分化程度高低、肿瘤直径 ≤ 3.0 cm与肿瘤直径 > 3.0 cm、患者的不同性别及有无吸烟史等不同组别间比较,肺癌组织MIF高表达阳性率差异无统计学意义(表1)。

表1 MIF表达与NSCLC各临床病理参数的关系

Table 1 Relationship between expression of MIF and pathological parameters

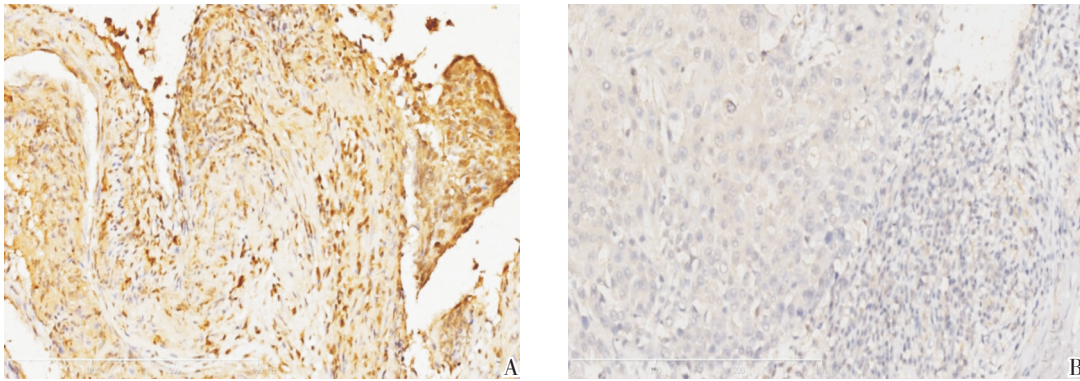
Clinical pathology features	n	Serum levels of MIF/ (ng/mL) $M(P_{25} \sim P_{75})$	P	Expression of MIF in tissue (n)		Percent of high expression/%	χ^2	P
				High	Low			
Age/years			0.945				0.009	0.926
< 65	49	15.4(9.6-21.1)		15	34	30.6		
≥ 65	17	13.0(9.2-23.4)		5	12	29.4		
Gender			0.015				0.382	0.536
Male	46	16.1(11.9-22.7)		15	31	32.6		
Female	20	10.0(8.1-17.3)		5	15	25.0		
Histology types			0.422				15.02	0.001
Adenocarcinoma	42	13.5(9.4-22.6)		6	36	14.3		
Squamous cell carcinoma	15	17.6(9.8-21.5)		10	5	66.7		
Pathology grading			0.012				2.298	0.130
Poorly differentiated	21	18.0(13.6-23.7)		9	12	42.9		
Moderately and highly	45	12.2(9.1-19.0)		11	34	24.4		
TNM stage			0.004				5.907	0.015
I + II	28	10.4(8.4-15.8)		4	24	14.3		
Ⅲ+Ⅳ	38	17.5(12.5-22.2)		16	22	42.1		
Tumor diameter			0.213				0.648	0.421
≤ 3.0 cm	28	12.9(9.2-19.6)		7	21	25.0		
> 3.0 cm	38	16.3(10.5-22.6)		13	25	34.2		
Smoking history			0.012				0.335	0.562
Yes	23	17.4(12.6-24.0)		8	15	34.8		
No	43	14.1(8.6-18.2)		12	31	27.9		



A: high expression of MIF in a lung squamous carcinoma($\times 200$); B: low expression of MIF in a lung adenocarcinoma ($\times 200$)

图1 免疫组化染色显示MIF在肺鳞癌与腺癌组织中表达的差异

Fig.1 The different expression of MIF detected by immunohistochemical staining in a lung squamous carcinoma and adenocarcinoma



A: high expression of MIF in a lung squamous carcinoma of III B clinical stage ($\times 200$); B: low expression of MIF in a lung squamous carcinoma of I B clinical stage ($\times 200$)

图2 免疫组化染色显示MIF在III B期及I B期肺鳞癌组织中表达的差异

Fig.2 The different expression of MIF detected by immunohistochemical staining in lung squamous carcinoma of III B and I B clinical stage

2.3 血清中MIF的浓度水平与肺癌组织中MIF表达的相关性

经 Spearman 秩相关检验, NSCLC 患者的血清 MIF 浓度与肺癌组织 MIF 高表达阳性率呈正相关 ($r = 0.249, P < 0.05$)。

3 讨论

巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是 1966 年 Bloom 等在研究迟发超敏反应过程中首次发现^[5], 后续的研究进一步阐明, MIF 具有多重生物学功能, 在炎症、缺氧及增殖信号等刺激下, MIF 可与其特异性天

然受体 CD74 的胞外区段高亲和力地结合, 同时引起 CD44 的募集与活化, 即 MIF 与 CD74/CD44 受体复合体结合, 引起下游的 PI3K/Akt、MAPK 等多条信号转导通路的活化, 并可上调 MMP9、VEGF、IL-8 等的表达^[6], 从而广泛参与机体的多种病理生理过程, 既可作为促炎因子参与炎症反应, 又通过促进肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡、促进肿瘤血管生成等途径成为一种重要的促肿瘤因子, 已有大量研究致力于探讨 MIF 与肿瘤的关系及 MIF 作为肿瘤的生物标志物及治疗靶点的可能性。

3.1 MIF 在 NSCLC 患者血清中的表达

关于肺癌患者血清 MIF 水平的研究报道较

少。有研究发现 NSCLC 患者与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或其他感染性疾病患者的血清 MIF 无显著差异^[7]。我们的研究结果也显示, NSCLC 组患者血清中 MIF 水平与肺部良性病变组相比, 未见统计学差异。我们的研究中肺部良性病变的病理诊断多为慢性炎症性疾病如肺结核、慢性肺脓肿等, 而肺结核等肺部慢性炎症存在一定程度的发生肺癌的风险^[8], 可能引起两组间血清 MIF 水平存在一定的重叠。也有研究发现, 血清 MIF 水平在感染性疾病与恶性肿瘤之间无明显差异, 不能作为感染性疾病与恶性肿瘤鉴别的指标^[9]。这提示血清 MIF 水平尚不足以有效区分肿瘤与炎症, 此则更进一步证明 MIF 可能是某些慢性炎症性疾病与瘤变之间的桥梁分子。

与既往肝癌^[10]、前列腺癌^[11]中的研究结果一致, 本研究同样发现, 血清 MIF 水平在不同临床分期及不同分化程度的 NSCLC 患者之间存在统计学差异, 较高的血清 MIF 水平提示 NSCLC 较晚的临床分期及较低的分化程度。逯峰等^[12]的研究也发现, III、IV 期 NSCLC 患者血清 MIF 水平较健康对照组显著升高, 而 I、II 期 NSCLC 患者血清 MIF 水平较对照组变化不显著。这均提示 MIF 参与 NSCLC 的发展进程, 血清 MIF 水平可能是肿瘤进展的标志。

本研究也发现, 男性及有吸烟史的 NSCLC 患者血清 MIF 水平分别较女性、无吸烟史的 NSCLC 患者明显升高, 血清 MIF 表达与性别、吸烟的关系尤其值得关注。吸烟引起肺癌的机制主要涉及烟草暴露引起气道慢性炎症及诱发基因突变两方面, MIF 可调节吸烟诱导的炎症反应, 并通过拮抗 P53 基因等途径抑制凋亡, 从而参与烟草暴露诱发的癌变过程^[13-14]。本研究的结果也间接论证了烟草暴露可能上调 MIF 的表达。另外, 吸烟多见于男性, 本研究中的女性患者均无吸烟史且男性 NSCLC 患者明显多于女性, 可能是男性 NSCLC 患者血清 MIF 水平明显高于女性的一个重要原因。

3.2 MIF 在肺癌组织中的表达

我们的体外研究发现, siRNA 靶向沉默 MIF 蛋白表达, 可抑制大细胞肺癌细胞株 H460 的增殖^[15]。有研究发现, miR-146a 可通过下调 MIF 蛋白的表达, 抑制 A549 细胞株的增殖并诱导癌细胞的凋亡^[16]。有学者相继报道, MIF 在肺癌组织匀

浆中的表达明显高于正常肺组织及良性肺部病变组织^[17], MIF mRNA 在 NSCLC 中的表达明显升高, 并且在不同的病理类型、不同分化程度的肺癌中表达均存在差异^[18]。赵劲松等^[19]的研究表明, MIF 在 NSCLC 组织中的表达较正常组织明显升高。与这些结果相同, 我们的研究也证实了 MIF 在非小细胞肺癌组织中的表达显著高于良性病变肺组织, 有助于鉴别肺组织的良恶性病变, 且与 NSCLC 的临床病理特征存在一定关系。

本研究中, MIF 的高表达阳性率在肺鳞癌组织中显著高于肺腺癌组织, 此与 Tomiyasu 等^[18]的研究结果一致。而国内张忠山等^[20]、刘倩等^[21]的研究中均以肺癌组织 MIF 表达阳性率而非高表达阳性率为主要评价指标, 结果并未发现 NSCLC 组织中 MIF 的表达在不同病理类型中存在差异。目前国内外的研究报告中 NSCLC 组织中 MIF 的表达与肿瘤病理类型的关系存在结果差异, 可能与研究规模、免疫组化评分系统的选择甚至人种等因素有关。目前需要更大规模的研究及更加统一的研究方法进一步明确 MIF 与 NSCLC 病理类型的关系。

肿瘤的 TNM 临床分期由原发肿瘤的大小和是否出现转移共同决定, 与预后密切相关。国内有研究回顾了 900 余例 NSCLC 患者, 发现肿瘤大小与临床分期明显相关, 在直径小 ≤ 3.0 cm 的 NSCLC 中, 超过 50% 尚未发生淋巴结及远处转移, 而直径 > 7.0 cm 的 NSCLC 中, 有近 70% 已发生转移^[22]。此与国外研究类似, 直径 ≤ 3.0 cm 的 NSCLC, 直径越小其肿瘤的临床分期处于 I 期的机会越大^[23-24]。而本研究中, 以 3.0 cm 为分界比较不同肿瘤直径大小的 NSCLC 组织 MIF 表达情况, 并未发现差异。既往的文献提示, 在 NSCLC 及结肠癌等肿瘤中, MIF mRNA 及 MIF 蛋白的表达水平与肿瘤直径无明显关系^[25-26]。原发肿瘤的直径并非肿瘤临床分期的唯一决定因素, 很多肿瘤可以在原发灶尚较小时已发生转移, 甚至有些肿瘤在发生远处转移后仍难以发现原发肿瘤病灶, 这与肿瘤的生物特性及不同的侵袭、转移机制有关。因此, 单用原发灶肿瘤的直径大小不能准确反映肿瘤的临床进展。在我们的研究中, MIF 的表达与肿瘤的直径大小无关, 但与肿瘤的临床分期相关, 临床晚期患者的肺癌组织中 MIF 表达显著高于临床早期患者, 这与既往的相关研究^[20-21]结果一致。

肿瘤细胞的分化程度对肿瘤的恶性程度、肿瘤细胞是否对放疗或化疗敏感及预后均有一定关系。既往的研究显示,MIF在神经胶质瘤、胃癌等组织中的表达与肿瘤的分化程度相关,低分化的肿瘤组织中MIF的表达较高分化者明显升高^[4,27],有学者在NSCLC的研究中也有类似发现^[19]。而本研究结果表明,NSCLC组织中的MIF表达水平在不同分化程度的各组间无统计学差异,分析其可能原因为本研究中入选的高分化及低分化组的病例数尚较少,不同分化程度的NSCLC病例数量不一,目前MIF与NSCLC分化程度的关系尚需更大规模的临床研究予以阐明。

3.3 MIF在血清与肺组织中表达的相关性

关于血清MIF浓度与组织MIF表达水平的相关性的研究不多,在大肠癌中的研究发现,大肠癌患者血清MIF水平与大肠癌组织MIF阳性程度呈正相关^[28],本研究发现NSCLC患者血清与组织中MIF的表达也呈类似的相关性,血清MIF水平越高的患者,其肺癌组织的MIF高表达阳性率的可能也越大。MIF可由肿瘤微环境形成过程中的肿瘤细胞及多种炎症细胞释放,表达于恶性肿瘤组织及血循环中^[29]。MIF可表达于肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞等多种肺组织的细胞,肺脏是血供较为丰富的器官之一,我们推测肺癌组织中过度表达的MIF可能更易由肺组织“溢流”入血循环。然而,值得探讨的是,我们的研究结果虽然提示血清MIF水平与肺组织MIF表达水平呈正相关但相关性并不强,且血清MIF水平、肺癌组织MIF的表达水平与肺癌临床病理特征的关系并不完全一致。前列腺癌中的研究发现,前列腺癌患者血清中MIF水平升高仅部分是由前列腺癌细胞产生MIF mRNA增加所致^[30];在前列腺癌切除术后的短期内,部分患者在未发生明显并发症的情况下其血清MIF水平可短暂性升高^[31];这提示肿瘤组织可能并非血清MIF的唯一来源,血清MIF浓度与组织MIF的表达水平并不一定呈同步变化,而我们并不能区分血清内MIF是来源于肿瘤组织或其它部位,也即血清内MIF的特异性不强,这也许可以解释血清MIF与组织内MIF表达关联性并不强。另外,在一项肝细胞癌的研究中,采用血浆标本进行MIF检测,发现肝细胞癌患者血浆中的MIF水平与肝癌组织中MIF的表达呈强烈相关^[32],血浆标本是否较血清标本更加可靠,目前尚无更

多的研究予以论证。

MIF广泛参与肿瘤的发生及发展过程,目前在结肠癌、肝癌等多种肿瘤的研究已表明,MIF有望成为具有诊断及预后评估价值的生物学标记物,并可能成为潜在的治疗靶点。作为多效能的细胞因子,MIF虽非与肿瘤特异性相关,但已被证实为炎症与肿瘤间重要的关联因子,在与慢性炎症关系较为紧密的NSCLC中,本研究发现NSCLC组织中MIF的表达水平明显高于慢性炎症组织,除外对NSCLC临床病理特征的提示意义,MIF作为炎症瘤变的监测也可能具有一定的鉴别及参考价值。

综上所述,尽管血清MIF在NSCLC患者中明显升高,尚不能有效区分NSCLC与肺部良性病变,但血清MIF水平与肺癌的高危因素如吸烟有关,且与肺癌组织中MIF的表达呈正相关;而NSCLC组织内MIF的表达则主要与肿瘤的临床分期、病理类型相关。MIF与NSCLC的临床病理特征密切相关,对NSCLC的诊断及临床评估有一定的价值,后续的研究可进一步探讨MIF表达与NSCLC患者的生存期的关系,进一步评估其对预后的影响。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Mcerlean A, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer [J]. Semin Roentgenol, 2011, 46(3): 173-177.
- [3] Conroy H, Mawhinney L, Donnelly SC. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF) -- the potential missing link [J]. QJM, 2010, 103(11): 831-836.
- [4] Wang XB, Tian XY, Li Y, et al. Elevated expression of macrophage migration inhibitory factor correlates with tumor recurrence and poor prognosis of patients with gliomas [J]. J Neurooncol, 2012, 106(1): 43-51.
- [5] Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity [J]. Science, 1966, 153(3731): 80-82.
- [6] Kindt N, Journe F, Laurent G, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in cancer and novel therapeutic targets [J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2247-2253.
- [7] Khan N, Cromer CJ, Campa M, et al. Clinical utility of serum amyloid A and macrophage migration inhibitory fac-

- tor as serum biomarkers for the detection of nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 101(2): 379-384.
- [8] 刘晶,王朝霞.慢性炎症与肺癌发病关系的研究进展[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(8): 603-605.
- [9] Bilgir O, Bilgir F, Kebapcilar L, et al. Comparative levels of macrophage migration inhibitory factor, procalcitonin, osteoprotegerin, interleukin-8, hs-C reactive protein, D-dimer in febrile neutropenia, newly diagnosed cancer patients, and infectious fever [J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 46(1): 19-24.
- [10] 廖慧芳,陈连周,刘敏.原发性肝细胞癌患者巨噬细胞移动抑制因子血清表达水平及其临床意义[J].*中国医师杂志*, 2009, 11(10): 1400-1401.
- [11] Tang WM, Gou X, Liu QX. Expression of macrophage migration inhibition factor (MIF) in serum of patients with prostate cancer and its clinical significance [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2011, 27(1): 97-98.
- [12] 逯峰,马德晶,翟乃亮,等. MIF在NSCLC患者血清中的表达及DP方案化疗对其水平的影响[J].*滨州医学院学报*, 2015, 38(6): 430-431, 435.
- [13] Munteanu I, Didilescu C. Chemistry and toxicology of cigarette smoke in the lungs [J]. *Pneumologia*, 2007, 56(1): 41, 43-46.
- [14] Samet JM. Is there more to learn about the epidemiology of lung cancer? [J]. *Eur J Epidemiol*, 2016.
- [15] 侯俊娜,罗益锋,王杜娟,等. siRNA沉默MIF基因抑制大细胞肺癌H460细胞增殖[J].*中国病理生理杂志*, 2011, 27(5): 853-858.
- [16] Wang WM, Liu JC. Effect and molecular mechanism of mir-146a on proliferation of lung cancer cells by targeting and regulating MIF gene [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016(9): 806-811.
- [17] Campa MJ, Wang MZ, Howard B, et al. Protein expression profiling identifies macrophage migration inhibitory factor and cyclophilin a as potential molecular targets in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(7): 1652-1656.
- [18] Tomiyasu M, Yoshino I, Suemitsu R, et al. Quantification of macrophage migration inhibitory factor mRNA expression in non-small cell lung cancer tissues and its clinical significance [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3755-3760.
- [19] 赵劲松,廖克龙,杨康.巨噬细胞移动抑制因子在非小细胞肺癌组织中表达的研究[J].*中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(24): 8123-8125.
- [20] 张忠山,李国亮,王小华,等.巨噬细胞移动抑制因子在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J].*中国医师杂志*, 2009, 11(7): 967-968.
- [21] 刘倩,杨红,张尚福. MIF和CD147在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].*四川大学学报(医学版)*, 2010, 41(1): 85-90.
- [22] Yang F, Chen H, Xiang J, et al. Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:474.
- [23] Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence [J]. *Chest*, 2005, 127(4): 1136-1139.
- [24] Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers [J]. *Chest*, 2004, 126(3): 761-765.
- [25] Tomiyasu M, Yoshino I, Suemitsu R, et al. Quantification of macrophage migration inhibitory factor mRNA expression in non-small cell lung cancer tissues and its clinical significance [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3755-3760.
- [26] Lee H, Rhee H, Kang HJ, et al. Macrophage migration inhibitory factor may be used as an early diagnostic marker in colorectal carcinomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129(5): 772-779.
- [27] Yu HP, Yu XH, Zhang SX. Expression and significance of macrophage migration inhibitory factor in gastric adenocarcinoma [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90(37): 2625-2628.
- [28] 何兴祥,李晓宇,郝元涛,等.巨噬细胞移动抑制因子与大肠癌肝转移的关系[J].*中华普通外科杂志*, 2007, 22(11): 855-858.
- [29] Bucala R, Donnelly SC. Macrophage migration inhibitory factor: a probable link between inflammation and cancer [J]. *Immunity*, 2007, 26(3): 281-285.
- [30] Meyer-Siegler KL, Bellino MA, Tannenbaum M. Macrophage migration inhibitory factor evaluation compared with prostate specific antigen as a biomarker in patients with prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(5): 1449-1456.
- [31] Michael A, Stephan C, Kristiansen G, et al. Diagnostic validity of macrophage migration inhibitory factor in serum of patients with prostate cancer: a re-evaluation [J]. *Prostate*, 2005, 62(1): 34-39.
- [32] Zhao YM, Wang L, Dai Z, et al. Validity of plasma macrophage migration inhibitory factor for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2463-2472.

(编辑 王晓鹰)