

# 乳腺癌组织中 Bmi-1 和 CARD9 表达及其与淋巴结转移和预后的关联\*

张瑞瑞 赵桓玉 周武碧 孙艳兰 刘海燕

(南京医科大学附属淮安第一医院病理科, 江苏 南京 223300)

**【摘要】** 目的 探究乳腺癌组织中 Bmi-1、胱天蛋白酶募集域蛋白 9(CARD9)表达及其与淋巴结转移、预后的关联性。方法 以我院 2017 年 1 月~2018 年 11 月 96 例乳腺癌患者为研究对象,检测其乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况;分析乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况与临床病理及预后的关系。结果 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达率均高于癌旁组织( $P<0.05$ );Bmi-1 阳性表达组在 TNM 分期为 III、IV 期、组织学分级为 III 级、肿瘤长径 $\geq 2$  cm、存在淋巴结转移、ER+方面的人数比例高于 Bmi-1 阴性表达组,CARD9 阳性表达组在 TNM 分期为 III、IV 期、肿瘤长径 $\geq 2$  cm、存在淋巴结转移方面的人数比例高于 CARD9 阴性表达( $P<0.05$ );TNM 分期为 III、IV 期、肿瘤长径 $\geq 2$  cm、存在淋巴结转移是影响 Bmi-1 表达的危险因素,TNM 分期为 III、IV 期、存在淋巴结转移是影响 CARD9 表达的危险因素( $P<0.05$ );Bmi-1、CARD9 不同表达情况的 1 年生存率对比无明显差异( $P>0.05$ );乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况预测患者术后 1 年生存情况的 AUC 分别为 0.561、0.628。结论 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达率较高,且其阳性表达与淋巴结转移、TNM 分期相关,但 Bmi-1、CARD9 表达情况与术后 1 年生存情况无明显关联。

**【关键词】** 乳腺癌;Bmi-1;胱天蛋白酶募集域蛋白 9;淋巴结转移;预后

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.017

## The expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer tissues and their correlation with lymph node metastasis and prognosis

ZHANG Ruirui, ZHAO Huanyu, ZHOU Wubi, SUN Yanlan, LIU Haiyan

(Department of Pathology, Huaian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 223300, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the expression of Bmi-1 and caspase recruitment domain-containing protein 9 (CARD9) in breast cancer tissues and their correlation with lymph node metastasis and prognosis. **Methods** A total of 96 breast cancer patients between January 2017 and November 2018 were enrolled as the research objects. The expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer tissues and para-carcinoma tissues was detected. And their relationship with clinical pathology and prognosis was analyzed. **Results** The positive expression rates of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer tissues were higher than those in para-carcinoma tissues ( $P<0.05$ ). The proportions of patients with TNM staging at stage III and IV, histological grading at grade III, long diameter of tumor not shorter than 2 cm, lymph node metastasis and ER+ in Bmi-1 positive-expression group were higher than those in Bmi-1 negative-expression group. The proportions of patients with TNM staging at stage III and IV, long diameter of tumor not shorter than 2 cm and lymph node metastasis in CARD9 positive-expression group were higher than those in CARD9 negative-expression group ( $P<0.05$ ). TNM staging at stage III and IV, long diameter of tumor not shorter than 2 cm and lymph node metastasis were risk factors of Bmi-1 expression, while TNM staging at stage III and IV and lymph node metastasis were risk factors of CARD9 expression ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in 1-year survival rate among patients with different Bmi-1 and CARD9 ( $P>0.05$ ). AUC values of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer tissues for predicting 1-year survival were 0.561 and 0.628, respectively. **Conclusion** The positive expression rates of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer tissues are relatively high, and their positive expression is related to lymph node metastasis and TNM staging, while the expression of Bmi-1 and CARD9 is not significantly related to the survival at 1 year after surgery.

**【Key words】** Breast cancer; Bmi-1; CARD9; Lymph node metastasis; Prognosis

乳腺癌是发生于乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,其发病率居女性恶性肿瘤之首,已严重影响了患者的生命健康<sup>[1-2]</sup>。目前,分子靶向技术已成为各类恶性肿瘤治疗的热点,但乳腺癌的靶向药物治疗效率低下且价格较为昂贵,故研究乳腺癌发生、发展的分析机制,并探索新的靶标是提高该疾病的治疗效率的重点<sup>[3-4]</sup>。Bmi-1 基因属于转录抑制因子基因家族成员,调控细胞周期,并可通过结合 INK4a 位点,抑制 pRb 和 p53 蛋白介导的细胞凋亡,导致细胞生化、恶变甚至肿瘤化<sup>[5]</sup>。胱天蛋白酶募集域蛋白 9(caspase recruitment domain-containing protein 9, CARD9) 是一个重要的衔接蛋白,可调节核转录因子等信号通路,与胃癌、肾癌等多种恶性肿瘤存在者密切联系<sup>[6]</sup>,但目前其与乳腺癌发生、发展过程的联系至今尚无定论。故本研究通过分析乳腺癌患者癌组织及癌旁组织的 Bmi-1、CARD9 表情情况,旨在探究癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达与淋巴结转移、预后的关联性,为乳腺癌的治疗及病情预测提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 经我院伦理委员会审核通过,以 2017 年 1 月~2018 年 11 月 96 例乳腺癌患者为研究对象。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》<sup>[7]</sup>中关于乳腺癌的诊断标准,并经病理学检查确诊为乳腺癌患者。②患者知晓本研究的研究内容,且已签署同意书。③均行手术治疗。④临床资料完整者。排除标准:①严重肝肾功能异常者。②乳腺良性肿瘤患者。③其他原发性恶性肿瘤疾病患者。④入组前 1 个月内有激素替代治疗史患者。⑤入组前已接受手术或化疗治疗者。⑥妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法 标本采集:取距病灶边缘>3 cm 处的癌旁非肿瘤组织(经快速病理学检查证实为正常组织)0.1 g 及肿瘤组织 0.2 g。Bmi-1 表达检测:采用免疫组化法乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1 表达情况,应用北京中衫公司的免疫组化试剂盒,石蜡标本连续 4 μm 切片,将切片放置于二甲苯中脱蜡,10 min/次,共 2 次,然后行乙醇梯度水化处理,蒸馏水冲洗 15 min,应用 EDTA 修复液进行常规修复,在微波炉中高火 3 min 预热至沸腾,然后中低火加热 20 min 以暴露抗原位点,待其自然冷却后,应用 1% 的 PBS 溶液冲洗 3 次,紧接着用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 去离子水孵育 10 min;在溶液中滴加美国 upatate 公司的鼠抗人 Bmi-1 单克隆抗体(稀释度为 1:200),在 4℃ 下孵育过夜,然后用 PBS 溶液漂洗 3 次,5 min/次,滴加北京中衫公司 SP-

KIT A 液后在室温下孵育 15 min,用 PBS 溶液漂洗后滴加 B 液,在室温下孵育 10~15 min 后再次应用 PBS 溶液漂洗 3 次,DBA 显色 10 min,终止显色,用 PBS 液代替一抗做阴性对照,Bmi-1 阳性表达判断标准:光学显微镜下可观察到阳性表达的细胞核内呈棕黄色或棕褐色颗粒。CARD9 表达检测:用二甲苯进行脱蜡处理,并用醇梯度洗脱,应用 0.3# 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性,然后将组织切片与 CARD9 兔抗人单克隆抗体(美国 Abcam 公司)在 4℃ 下孵育过夜,随后与辣根过氧化物酶在室温下温育 30 min,用 SP 法显示免疫反应性,用 PBS 液代替一抗做阴性对照。CARD9 表达判断标准:阴性为未见阳性染色细胞,阳性为可见深棕黄色或淡黄色细胞着色,每个切片至少观察 5 个视野。

1.3 观察指标 ①比较乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况。②统计患者临床病理资料,包括年龄、TNM 分期、病理类型、组织学分级、淋巴结转移等,比较乳腺组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达及阴性表达患者病理资料的差异性,并分析影响乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达的危险因素。③预后:所有患者均术后随访 1 年,采用电话随访的方式对患者生存情况进行随访,比较乳腺组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达及阴性表达患者的 1 年生存率及死亡率,并分析乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况对术后 1 年生存情况的预测价值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23 软件行统计学分析,计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验比较组间差异;计量资料经正态检验后以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 *t* 检验比较组间差异;采用多元 logistics 回归分析影响乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达的危险因素;采用 Log-rank 检验对生存曲线进行比较;采用 ROC 曲线分析乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况对术后 1 年生存情况的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者病理类型 患者年龄 39~72 岁,平均(52.31±7.18)岁;TNM 分期:I 期 19 例、II 期 23 例、III 期 29 例、IV 期 25 例;病理类型:浸润性癌 36 例、髓样癌 29 例、黏液腺癌 31 例;组织学分级:I 级 43 例、II 级 30 例、III 级 23 例;肿瘤长径:≥2 cm 38 例、<2 cm 58 例;存在淋巴结转移者 34 例。

2.2 乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况分析 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达率均高于癌旁组织( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.3 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况与临床病理关系 Bmi-1 阳性表达组在 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期、组织学分级为Ⅲ级、肿瘤长径≥2 cm、存在淋巴结转移、ER+方面的人数比例高于 Bmi-1 阴性表达组, CARD9 阳性表达组在 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期、肿瘤长径≥2 cm、存在淋巴结转移方面的人数比例高于 CARD9 阴性表达( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况分析 [ $n, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer and adjacent tissues

组别	<i>n</i>	Bmi-1	CARD9
癌组织	96	69(71.88)	57(59.38)
癌旁组织	96	15(15.63)	13(13.54)
<i>t</i>		61.714	43.526
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况与临床病理关系

Table 2 Expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer and its relationship with clinicopathology

组别	<i>n</i>	Bmi-1				CARD9			
		阳性表达( <i>n</i> =69)	阴性表达( <i>n</i> =27)	$\chi^2$	<i>P</i>	阳性表达( <i>n</i> =57)	阴性表达( <i>n</i> =39)	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄				0.296	0.587			0.659	0.417
≤50 岁	42	29	13			23	19		
>50 岁	54	40	14			34	20		
TNM 分期				8.017	0.005			6.450	0.011
I、II 期	42	24	18			31	11		
III、IV 期	54	45	9			26	28		
病理类型				0.698	0.705			1.620	0.445
浸润性癌	36	25	11			21	15		
髓样癌	29	20	9			15	14		
黏液腺癌	31	24	7			21	10		
组织学分级				8.649	0.013			4.473	0.107
I 级	43	25	18			23	20		
II 级	30	23	7			16	14		
III 级	23	21	2			18	5		
肿瘤长径				4.735	0.030			7.483	0.006
≥2cm	38	32	6			29	9		
<2cm	58	37	21			28	30		
淋巴结转移				4.69	0.030			4.373	0.037
有	34	29	5			25	9		
无	62	40	22			32	30		
ER				3.973	0.046			0.612	0.434
+	44	36	8			28	16		
-	52	33	19			29	23		
PR				0.374	0.541			3.179	0.075
+	45	31	14			31	14		
-	51	38	13			26	25		

2.4 影响乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达的多因素分析 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期、肿瘤长径≥2cm、存在淋巴结转移是影响 Bmi-1 表达的危险因素, TNM 分

期为Ⅲ、Ⅳ期、存在淋巴结转移是影响 CARD9 表达的危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 影响乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis on the expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer

因素	Bmi-1 表达			CARD9 表达		
	OR	<i>P</i>	95%CI	OR	<i>P</i>	95%CI
TNM 分期(I、II vs III、IV)	1.711	0.032	1.048~2.793	1.756	0.025	1.076~2.886
组织学分级(I、II vs III)	1.621	0.054	0.993~2.646	0.516	0.097	0.929~2.474
肿瘤长径(≥2cm vs <2cm)	1.902	0.010	1.165~3.105	1.603	0.060	0.982~2.617
淋巴结转移(有 vs 无)	2.063	0.004	1.264~3.367	2.022	0.005	1.239~3.300
ER(+ vs -)	1.598	0.061	0.979~2.609	1.432	0.152	0.877~2.337

2.5 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况与预后关系 Bmi-1、CARD9 不同表达情况的 1 年生存率对比无明显差异( $P>0.05$ ),见表 4、图 1。

2.6 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况对预后的预测价值 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况预测患者术后 1 年生存情况的 AUC 分别为 0.561、0.628,见表 5、图 2。

表 4 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况与预后关系 [ $n, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Expression of Bmi-1 and CARD9 in breast cancer and its relationship with prognosis

组别	<i>n</i>	1 年生存	1 年死亡	Log-rank $\chi^2$	<i>P</i>
Bmi-1 阳性表达	69	64(92.75)	5(7.25)	0.013	0.910
Bmi-1 阴性表达	27	26(96.30)	1(3.70)		
CARD9 阳性表达	57	52(91.23)	5(8.77)	1.529	0.216
CARD9 阴性表达	39	38(97.44)	1(2.56)		

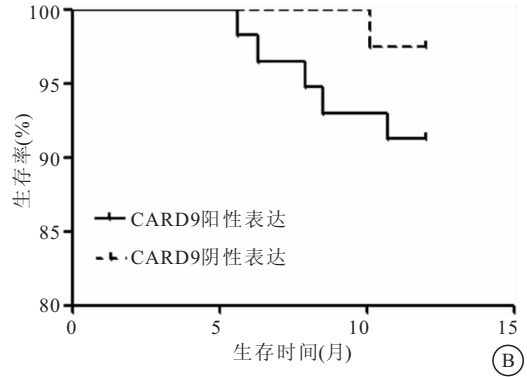
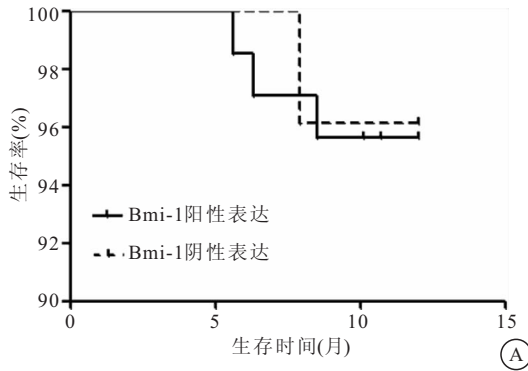


图 1 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达与预后的生存曲线分析

Figure 1 Survival curve analysis of Bmi-1, CARD9 expression and prognosis in breast cancer

注: A. Bmi-1 阳性表达组和 Bmi-1 阴性表达组的生存曲线比较; B. CARD9 阳性表达组和 CARD9 阴性表达组的生存曲线比较

表 5 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况对预后的预测价值

Table 5 The prognostic value of Bmi-1 and CARD9 expression in breast cancer

因素	AUC 值	SE 值	95%CI
Bmi-1	0.561	0.086	0.456~0.662
CARD9	0.628	0.087	0.523~0.724

蛋白,并可与 c-myc 协同作用引起细胞转化和肿瘤形成<sup>[8-9]</sup>。CARD9 是 CARD 蛋白家族中的一员,定位于细胞质中,并存在于人体多种组织中,同时在多种癌细胞系中有大量表达,提示其或与肿瘤的生长增殖有关<sup>[10-13]</sup>。本研究对乳腺癌组织及癌旁组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况进行分析,结果发现乳腺癌组织 Bmi-1、CARD9 阳性表达率均高于癌旁组织,表明乳腺癌细胞中存在 Bmi-1、CARD9 高表达的现象。

相关报道指出,多种肿瘤细胞中 Bmi-1 呈现为高表达状态,使肿瘤细胞不断更新成为癌症干细胞,其表达水平与肿瘤的发生、发展、侵袭、预后等病理指标相关<sup>[14-16]</sup>。但目前尚不知其与乳腺癌的病理特征的关系,为此本研究进行了相关研究,结果发现 TNM 分期为 III、IV 期、肿瘤长径 $\geq 2$ cm、存在淋巴结转移是影响 Bmi-1 表达的危险因素,说明 Bmi-1 表达与 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移有关,这可能是与 Bmi-1 基因可激活端粒酶逆转录酶的转录,诱导端粒酶活性,而促进肿瘤增殖有关<sup>[17-19]</sup>。CARD9 为衔接蛋白,可通过蛋白间的相互作用调节 NF- $\kappa$ B 等信号通路,调控肿瘤坏死因子、白介素等免疫因子的表达,并能调节机体固有免疫反应,对于维持机体微环境的稳态发挥着重要作用<sup>[20-22]</sup>。局部微环境的炎症反应是诱导癌症发生、发展的重要因素,慢性炎症可促进癌症的发生,并参与了肿瘤发生、转移等的病理过程<sup>[23]</sup>。有

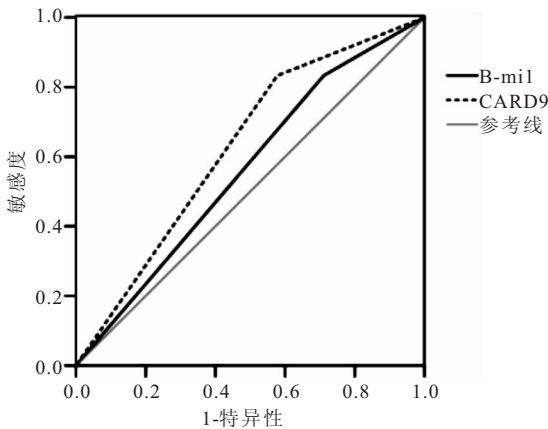


图 2 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况预测术后 1 年生存情况的 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis of Bmi-1 and CARD9 expression in breast cancer tissue predicting 1-year survival

### 3 讨论

Bmi-1 基因 PcG 家族中的核心成员之一,对胚胎期哺乳动物骨骼、造血及神经的发育发挥重要作用,其具有阻抑子功能,可阻断细胞周期中两种关键抑制

研究指出, CARD9 表达情况与肿瘤的恶性程度有关<sup>[24-25]</sup>。本研究结果显示, TNM 分期为 III、IV 期、存在淋巴结转移是影响 CARD9 表达的危险因素, 表明, 这主要是因为 CARD9 异常表达可促进病理炎症反应的发生, 而炎症参与了肿瘤的发生, 引起未恶化的癌细胞扩增, 促进血管生成, 有利于肿瘤细胞的生长、扩增, 也促进恶性肿瘤细胞扩散, 进而导致肿瘤出现淋巴结转移现象<sup>[26-27]</sup>。

经上述研究可知, Bmi-1、CARD9 表达与乳腺癌的发生发展过程的存在一定的联系, 提示其表达情况或与预后相关。但本研究发现, Bmi-1、CARD9 不同表达情况的 1 年生存率对比无明显差异, 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 表达情况预测患者术后 1 年生存情况的 AUC 均小于 0.7, 表明 Bmi-1、CARD9 表达情况与预后无较大关联, 且对预后的预测价值较低, 与既往研究结果存在差异<sup>[28-39]</sup>, 这可能与本研究样本量少、且研究时间尚短有关, 故后期需延长预后观察时间, 以进一步分析 Bmi-1、CARD9 表达与预后的关系。本研究不足之处在于, 纳入病例的 TNM 分期及病理类型的人数比例并不均匀, 可能对研究结果造成误差, 并且本研究在进行预后分析时, 观察时间较短, 未分析术后 3 年、5 年生存率, 无法准确得到 Bmi-1、CARD9 表达与预后的关系, 故后续需延长研究时间以分析其与预后的关联。

#### 4 结论

本研究结果显示, 乳腺癌组织中 Bmi-1、CARD9 阳性表达率较高, 且其阳性表达与淋巴结转移、TNM 分期相关, 但 Bmi-1、CARD9 表达情况与术后 1 年生存情况无明显关联。

#### 【参考文献】

[1] 刘金鹏, 魏辉, 江静, 等. 卡培他滨联合贝伐珠单抗治疗 HER2 阴性局部复发/转移性乳腺癌发生手足综合征与疗效的相关性[J]. 西部医学, 2018, 30(1):106-109.

[2] MAITI A, HAIT N C. Abstract 39: LCN2, CD133 expressions in breast cancer spinal bone metastasis and CD151, TWIST1, EPHA2 in lung metastasis: Prognostic value and organ-specific relapse[J]. Cancer Research, 2018, 78(13):39-39.

[3] 刘志, 赵春清, 张彬, 等. C-erbB-2、Bmi-1 和 COX-2 在大肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国医刊, 2018, 53(7):722-725.

[4] TSAI S T, JIN Y T, SU I J. Expression of EBER1 in primary and metastatic nasopharyngeal carcinoma tissues using in situ hybridization: A correlation with WHO histologic subtypes[J]. Cancer, 2015, 77(2):231-236.

[5] Correlation of caveolin-1 expression with microlymphatic vessel density in colorectal adenocarcinoma tissues and its correlation with prognosis[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine,

2015, 8(8):655-657.

[6] 刘德纲, 彭江州, 李军, 等. 肺癌组织中 Notch1、Bmi-1 蛋白的表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 23(57):63-65.

[7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.

[8] Wang L, Liu J L, Yu L, *et al.* Downregulated miR-45 Inhibits the G1-S Phase Transition by Targeting Bmi-1 in Breast Cancer[J]. Medicine, 2015, 94(21):e718.

[9] 何胜, 曾维政. 胃癌组织中 Bmi-1 表达与胃癌分化、转移及临床预后的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(3):189-192.

[10] RAMAIAH J, VAISHNAVE. BMI1 and PTEN are key determinants of breast cancer therapy: A plausible therapeutic target in breast cancer[J]. Gene, 2018, 26(15):302-311.

[11] 邵俊国, 焦文静, 王雪晓, 等. miR-429 和 Bmi-1 mRNA 在肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(5):369-373.

[12] 柯金, 周水阳, 包维莺, 等. 结直肠癌组织中 CD133 和 Bmi-1 的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(19):3083-3086.

[13] WANG Y, LV H, XU Z, *et al.* Huaier n-butanol extract suppresses proliferation and metastasis of gastric cancer via c-Myc-Bmi1 axis[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):447-449.

[14] 杨玉庆, 黄美玲, 李南林, 等. 21 基因在乳腺癌患者复发风险评估中的临床意义[J]. 西部医学, 2019, 31(7):1030-1033+1042.

[15] SIYING Z, YUNJIE H, SUJIN Y, *et al.* The regulatory roles of lncRNAs in the process of breast cancer 2 invasion and metastasis[J]. Bioscience Reports, 2018, 1861(7):1661-1675.

[16] 李咏, 王春风, 赵光叶, 等. 口腔黏膜癌变过程中 Bmi-1 及 P16 蛋白的表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(10):1051-1055.

[17] SIBIN M K, LAVANYA C H, BHAT D I, *et al.* CD133 and BMI1 expressions and its prognostic role in primary glioblastoma[J]. Journal of Genetics, 2015, 94(4):689-696.

[18] 王应权, 王晨霞, 李强, 等. Bmi-1、ki-67 和 p53 在皮肤鳞状细胞癌组织中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2018, 35(4):758-760.

[19] YAN Y, WANG Y, ZHAO P, *et al.* BMI-1 Promotes Self-Renewal of Radio- and Temozolomide (TMZ)-Resistant Breast Cancer Cells[J]. Reproductive Sciences, 2017, 24(12):1620-1629.

[20] YUEH-CHUN L, WEN-WEI C, YI-YING C, *et al.* Hsp90 $\alpha$  Mediates BMI1 Expression in Breast Cancer Stem/Progenitor Cells through Facilitating Nuclear Translocation of c-Myc and EZH2[J]. International Journal of Molecular Ences, 2017, 18(9):1986-1990.

[21] 孙振, 周海红, 郭红云, 等. CARD9 蛋白在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 2017, 37(3):245-254.

[22] ABE S, YAMASHITA S I, MIYAHARA S O, *et al.* Prognostic Significance of BMI-1 But Not MEL-18 Expression in Pulmonary Squamous Cell Carcinoma[J]. Anticancer Research, 2017, 37(4):1923-1929.

ance in children with bronchial asthma[J]. *China Medical Journal*, 2019, 16(5):76-79.

[12] 张媛媛, 贾伟娜. 阿奇霉素联合孟鲁司特钠对支原体肺炎患儿免疫球蛋白、补体水平及炎症因子的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(2):289-292.

[13] LIU Yang. 血清 IL-17 和儿童特应性体质肺炎支原体肺部感染的关系研究[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(7):1204-1206.

[14] 张文波, 程宝金. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 IL-10, IL-17 表达及其与肺功能的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 13(32):125-127.

[15] 石连霞, 魏寒松. 肺炎支原体肺炎患儿巨噬细胞趋化因子 8、白细胞介素-17、白细胞介素-23 及免疫球蛋白水平的变化情况[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(12):2241-2244.

[16] 李会娟, 梁东阁, 常会娟, 等. 伴有 MP 感染的大叶性肺炎患儿

BALF 中细胞因子水平变化及其意义[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(1):26-29.

[17] 廖震, 楼凌云, 管敏昌, 等. 血清 IL-18、IL-33 及 FeNO 与儿童支原体肺炎的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(6):984-986.

[18] 陈俊龙, 张春丽. 支气管肺发育不良患儿血清白细胞介素 33 的水平变化及临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(7):716-720.

[19] HU LIWEI. Clinical significance of detection of immunoglobulin IgM, IgG and IgA levels in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *Health nutrition in China*, 2017, 27(33):42-43.

[20] 李沫民, 柳旒, 张森, 等. 肺炎支原体感染患儿的免疫水平研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(16):3795-3797.

(收稿日期: 2021-01-11; 修回日期: 2021-04-29; 编辑: 张翰林)

(上接第 1646 页)

[23] 张佳铖, 周清臣, 毕良宽, 等. CARD10 在肾细胞癌中表达及其可能的作用机制[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(3):222-226.

[24] 常燕, 唐帆, 张启华, 等. 乳腺癌的 CARD9、P12-LOX 表达与钼靶 X 线表现相关性分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(11):1264-1265+1267.

[25] XUE J, WU X L, HUANG X T, *et al.* Correlation of caveolin-1 expression with microlymphatic vessel density in colorectal adenocarcinoma tissues and its correlation with prognosis[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2015, 8(8):655-657.

[26] 张茂娜, 张弘, 张雷, 等. 微小 RNA-326 靶向 CARD10 抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(9):

1063-1067.

[27] WEI X, HE J, WANG J, *et al.* Bmi-1 is essential for the oncogenic potential in CD133+ human laryngeal cancer cells[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(11):8931-8942.

[28] YUEH-CHUN L, WEN-WEI C, YI-YING C, *et al.* Hsp90 $\alpha$  Mediates BMI1 Expression in Breast Cancer Stem/Progenitor Cells through Facilitating Nuclear Translocation of c-Myc and EZH2[J]. *International Journal of Molecular Ences*, 2017, 18(9):1986-1989.

[29] REN H, DU P, GE Z, *et al.* TWIST1 and BMI1 in Cancer Metastasis and Chemoresistance[J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(9):1074-1080.

(收稿日期: 2020-12-23; 修回日期: 2021-03-30; 编辑: 张翰林)

(上接第 1654 页)

[21] FERNANDEZ-EGEA E, WALKER R, ZIAUDEEN H, *et al.* Birth weight, family history of diabetes and diabetes onset in schizophrenia. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e001036.

[22] TSAI H J, WANG G, HONG X, *et al.* Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(10):1197-1204.

[23] ENY K M, MAGUIRE J L, DAI D W H, *et al.* Association of accelerated body mass index gain with repeated measures of blood pressure in early childhood. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(7):1354-1362.

[24] PENNY M E, JIMENEZ M M, MARIN R M. Early rapid weight gain and subsequent overweight and obesity in middle childhood in Peru. *BMC Obes*, 2016, 3:55.

[25] VELAZQUEZ-BAUTISTA M, LÓPEZ-SANDOVAL J J, GONZÁLEZ-HITA M, *et al.* Association of metabolic syndrome with low birth weight, intake of high-calorie diets and acanthosis nigricans in children and adolescents with overweight and obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(1):11-17.

[26] 宋泽宇, 李秀红. 早产儿早期追赶生长对后期发育影响的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(3):265-267.

(收稿日期: 2021-04-26; 修回日期: 2021-06-11; 编辑: 张翰林)