

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.018

胆囊癌组织中 IL-8 表达及 TAM 计数的临床病理意义

蔡春琳¹ 周力学² 曾 亮^{3,4△} 蒋芳清¹ 陈跃飞¹

(1 长沙市第一医院感染四科 湖南 长沙 410011; 2 湖南省人民医院肝胆外科 湖南 长沙 410000;

3 湖南省肿瘤医院暨中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院病理科 湖南 长沙 410013; 4 吐鲁番地区中心医院病理科 新疆 吐鲁番 838000)

摘要 目的:检测胆囊腺癌组织中白细胞介素-8(IL-8)mRNA 的表达、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)计数并探讨其临床病理意义。**方法:**收集中南大学湘雅二医院及湖南省人民医院近五年胆囊腺癌手术切除标本 36 例及慢性胆囊炎手术切除标本 10 例,采用原位分子杂交方法检测 IL-8 表达,ABC 免疫组化法进行 TAM 计数。比较胆囊腺癌和慢性胆囊炎标本组织中 IL-8 mRNA 表达和 TAM 计数的差异,并分析其与胆囊腺癌临床病理特征之间的关系。**结果:**胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 表达阳性率及其评分均明显高于慢性胆囊炎 ($P<0.01$),IL-8 mRNA 表达阳性率及其评分与其侵犯胆总管及发生淋巴结转移显著相关 ($P<0.05$)。胆囊腺癌组织中 TAM 计数(24.89 ± 0.84)明显高于慢性胆囊炎组织(16.19 ± 0.66),差异有统计学意义($P<0.01$);侵犯胆总管、肝脏及发生淋巴结转移的胆囊腺癌组织中 TAM 计数高于未侵犯胆总管、肝脏及发生淋巴结转移的胆囊腺癌组织 TAM 计数,其中侵犯胆总管和发生淋巴结转移之间差异显著($P<0.01$)。IL-8 mRNA 阳性病例的 TAM 计数均明显高于阴性病例($P<0.01$),TAM 计数与 IL-8 mRNA 评分间也存在显著正相关($r=0.748, P<0.001$)。**结论:**IL-8 和 TAM 计数与胆囊癌的发生和发展密切相关,IL-8 可能在促进 TAM 向胆囊癌组织迁移浸润中起作用。

关键词:胆囊癌;白细胞介素-8;肿瘤相关巨噬细胞;慢性胆囊炎

中图分类号:R735.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)21-4071-04

Clinicopathological Significance of IL-8 Expression and TAM Count in Gallbladder Carcinoma

CAI Chun-lin¹, ZHOU Li-xue², ZENG Liang^{3,4△}, JIANG Fang-qing¹, CHEN Yue-fei¹

(1 Four Infection Department, The first hospital of Changsha City, Changsha, Hunan, 410011, China; 2 Department of hepatobiliary surgery, Hunan People's Hospital, Changsha, Hunan, 410000, China; 3 Department of Pathology, Hunan Provincial Tumor Hospital & Tumor Hospital of Xiangya School of medicine of Central South University, Hunan, Changsha 410013, China;

4 Department of Pathology Tulufan Central Hospital, Turpan, Xinjiang, 838000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of IL-8 mRNA and Tumor associated macrophages(TAM)count in gallbladder carcinoma tissues and their clinical significance. **Methods:** 36 cases of gallbladder carcinoma operation samples and 10 cases of Chronic cholecystitis operation samples were collected from Hunan province Ren min Hospital and Second Xiangya Hospital. The expression of IL-8 was detected by in situ hybridization method, TAM count was determined by ABC immunohistochemical method. The difference of IL-8 mRNA expression and TAM count were compared between gallbladder carcinoma and Chronic cholecystitis, and their relationship with clinicopathological features of gallbladder carcinoma were analyzed. **Results:** The positive rate and score of IL-8mRNA expression in gallbladder carcinoma tissues were significantly higher than those of the chronic cholecystitis tissues ($P<0.01$). The positive rate and score of IL-8mRNA expression in gallbladder carcinoma tissues were significantly related to the infringement of common bile duct and the incidence of lymph node metastasis. TAM count of Gallbladder adenocarcinoma (24.89 ± 0.84) was significantly higher than that of the chronic cholecystitis tissues(16.19 ± 0.66)($P<0.01$). gallbladder adenocarcinoma TAM count with violations of common bile duct, the liver and lymph node metastasis were higher than those without violations of common bile duct, liver and lymph node metastasis with significant differences ($P<0.01$). TAM count of IL-8 mRNA positive cases were significantly higher than those in IL-8 mRNA negative cases ($P<0.01$). **Conclusion:** IL-8 and TAM count were closely related to the occurrence and development of gallbladder carcinoma, and IL-8 may promote TAM infiltrating to gallbladder carcinoma tissue.

Key words: Gallbladder carcinoma; Interleukin-8; Tumor associated macrophages; Chronic cholecystitis

Chinese Library Classification(CLC): R735.8 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)21-4071-04

作者简介:蔡春琳,女,本科,副主任医师,主要研究方向:肝胆系
统疾病的诊断和治疗,电话:13627484736

△通讯作者:曾亮,病理学主任医师,E-mail: zlx03@126.com,
电话:13574886092

(收稿日期:2013-10-30 接受日期:2013-11-23)

前言

胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,易浸润转移和复发,预后差。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是一种重要的化学趋化因子,新近国内外学者研究发现 IL-8 表达水平与肝癌、食道癌、宫颈癌、黑色素瘤、肺癌等恶性肿瘤发生发展、血管生成、转移发生及预后均有密切关系,为重要的生物学标记物^[1-4]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)为浸润至肿瘤部位的巨噬细胞分化而成,对肿瘤的发生、生长速率、基质形成及溶解均有影响^[5,6]。本研究应用免疫组织化学检测胆囊腺癌组织中 TAM 计数,应用原位分子杂交方法测定其 IL-8 mRNA 表达,旨在探讨 IL-8 mRNA 表达及 TAM 计数与胆囊腺癌的发生发展、生物学行为和特征及预后的关系,为胆囊癌的临床防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例情况

收集中南大学湘雅二医院及湖南省人民医院近五年胆囊腺癌手术切除标本 36 例,其中男 10 例,女 26 例,年龄范围 35~80 岁,平均为(52±16)岁;均为胆囊腺癌,包括高分化 7 例,中分化 13 例,低分化 16 例;临床和病理证实侵犯胆总管 18 例(50%),侵犯肝脏 15 例(41.7%),淋巴结转移 16 例(44.4%)。另收集慢性胆囊炎手术切除标本 10 例,其中男 4 例,女 6 例,年龄范围 35~67 岁,平均(44±10)岁,病检证实均为慢性胆囊炎,粘膜上皮均无异型增生等病理改变。上述标本经 10%中性福尔马林固定后,常规制作石蜡包埋连续切片,切片厚 4 μm。

1.2 主要试剂和仪器

鼠抗人 CD68 单克隆抗体,生物素标记羊抗鼠 IgG,ABC 试剂盒,DAB-HC 显色试剂盒,IL-8 原位分子杂交试剂盒,均购自武汉博士德公司。

1.3 检测方法

1.3.1 原位分子杂交技术 石蜡切片经常规脱蜡至水化。30%过氧化氢 1 份与纯甲醇 9 份混合,室温处理 20 min。蒸馏水洗涤三次。暴露 RNA 片段:切片上滴加 3% 柠檬酸新鲜稀释的胃蛋白酶(1 mL 3% 柠檬酸加 2 滴浓缩型胃蛋白酶,混匀)37℃ 消化 15 min,原位杂交用 PBS 洗 3 次×5 min。含有 1/1000DEPC 的 1%多聚醛 /0.1MPBS(pH7.2-7.6)固定液室温固定 10 min。蒸馏水洗涤 3 次。预杂交:湿盒的准备,干的杂交盒底部加 20%甘油 20 mL 以保持湿度,每张切片加预杂交液 20 ul,38-42℃ 2-4hrs,吸去多余液体,不洗。杂交:每张切片加杂交液 20 ul,将原位杂交专用盖玻片的保护膜揭开后盖在切片上,38-42℃ 杂交过夜。杂交后洗涤:揭掉盖玻片,37℃ 水温的 2×SSC 洗涤 5min×2 次,37℃ 水温的 0.5×SSC 洗涤 5min×1 次;37℃ 水温的 0.2×SSC 洗涤 5min×1 次。滴加封闭液:37℃ 30 min。甩去多余液体,不洗。滴加生物素化兔抗地高辛:37℃ 60 min。原位杂交专用 PBS 洗涤 5min×4 次。滴加 SABC:37℃ 30 min,原位杂交专用 PBS 洗 5min×3 次。滴加生物素化过氧化物酶:37℃ 30 min,原位杂交专用 PBS 洗 5min×4 次。DAB 显色:使用 DAB 显色试剂盒(AR1022)取 1 mL 蒸馏水,加试剂 A、B、D 各 1 滴,混匀后加至切片,室温显色 20 min,蒸馏水洗涤。苏木

素轻度复染,充分水洗。酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。IL-8 mRNA 表达的评分:细胞浆中出现棕黄色颗粒者为阳性细胞。IL-8mRNA 表达的评分方法^[7],将癌细胞原位杂交着色强度评分(0 分,无;1 分,弱;2 分,中;3 分,强)和阳性细胞评分(0 分,<5%;1 分,5-10%;2 分,11-20%;3 分,21-50%;4 分,>50% = 之和为该病例的评分值,将 0-2 分定为阴性表达病例(-),>2 分定为阳性表达病例(+)。对照:以原位杂交盒中阳性切片作为阳性对照,以 ISSC 替代杂交液作为阴性对照。

1.3.2 免疫组织化学方法 TAM 染色方法为常规的 ABC 免疫组化法,严格按照博士德公司试剂操作说明书操作,具体步骤如下:切片常规脱蜡至水化。将 30%过氧化氢 1 份+甲醛 9 份混合,室温 10 min 以灭活内源性过氧化物酶,蒸馏水洗 3 次。滴加复合消化液 5-10 min,蒸馏水洗 3 次。滴加正常山羊血清封闭液,室温 20 min,甩去多余液体,不洗。滴加 CD68 一抗,37℃ 60 min,4℃ 冰箱过夜,PBS(pH7.2-7.6)洗 2min×3 次。滴加生物素化山羊抗鼠 IgG,37℃ 20 min,PBS(pH7.2-7.6)洗 2 min×3 次。滴加 ABC 试剂,37℃ 30 min,PBS 液洗 2 min×3 次。DAB 显色,使用 DAB 显色试剂盒,取 1 mL 蒸馏水,加试剂盒中 A、B、C 试剂各 1 滴,混匀后滴至切片,室温显色,镜下控制反应时间,蒸馏水洗涤。苏木素复染,蒸馏水冲洗返蓝。梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。CD68 阳性结果判断:阳性颗粒定位于巨噬细胞胞浆及胞核中。TAM 计数参照 Molin 法^[8],高倍镜下观察 5 个视野内 TAM 计数,求其均值为该病例的计数。对照:0.01MPBS 液替代一抗作为阴性对照,以多次替代对照有效的乳腺癌切片作为阳性对照。由两名病理科医生盲法阅片。

1.4 统计学方法

本资料采用 SPSS11.0 软件进行分析,其统计分析包括成组样本 t 检验、 χ^2 检验及 Pearson 相关分析方法,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胆囊癌和慢性胆囊炎组织中 IL-8 mRNA 的表达

IL-8 mRNA 的阳性表达是细胞浆中出现棕黄色颗粒者为阳性细胞。36 例胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 阳性表达病例为 19 例(52.78%),评分值为(1.78±0.26)。10 例慢性胆囊炎阳性表达病例为 0 例(0%),其评分值为(0.8±0.24)。胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 表达率及评分值均明显高于慢性胆囊炎,差异有统计学意义(P<0.01)。高分化腺癌组 IL-8 mRNA 表达率及评分值明显低于低分化腺癌组,但差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 IL-8 mRNA 表达与胆囊癌临床病理指标的关系

19 例 IL-8 mRNA 阳性病例中侵犯胆总管 13 例,侵犯肝脏 9 例,发生淋巴结转移 11 例;17 例 IL-8mRNA 阴性病例中侵犯胆总管 5 例,侵犯肝脏 6 例,发生淋巴结转移 3 例,提示胆囊癌组织 IL-8 mRNA 表达阳性率与其侵犯胆总管及发生淋巴结转移显著相关 (χ^2 侵犯胆总管 = 5.461, P<0.05; χ^2 淋巴结转移 = 6.116, P<0.05),见表 1。

IL-8 mRNA 评分值间比较,侵犯胆总管、肝脏和发生淋巴结转移的病例 IL-8 mRNA(2.3±0.3;2.0±0.4;2.9±0.2)均高于未侵犯胆总管、肝脏和发生淋巴结转移的病例(1.2±0.4;1.6±0.4;0.9±0.3),其中侵犯胆总管和发生淋巴结转移的 IL-8 mRNA 评分之间有显著性差异(P<0.05)。

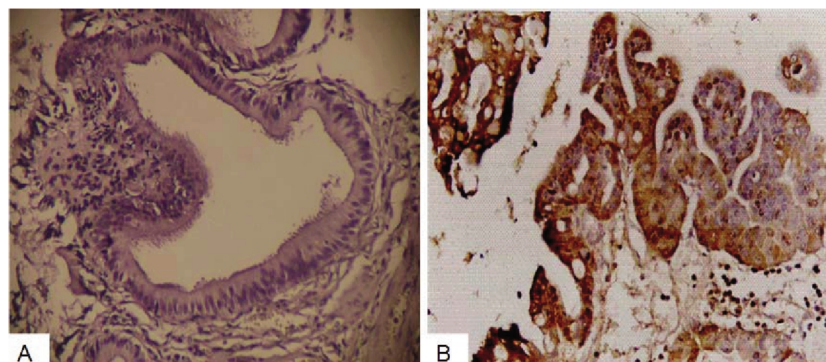


图1 原位分子杂交染色检测胆囊腺癌及慢性胆囊炎组织中 IL-8 mRNA 的表达(200×)

Fig.1 The expression of IL-8 mRNA by In situ hybridization staining in the Gallbladder adenocarcinoma and Chronic cholecystitis tissues(200×)

A: 慢性胆囊炎组织中 IL-8 mRNA 的表达 IL8 expression in Chronic cholecystitis tissues

B: 胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 的表达 IL8 expression in Gallbladder adenocarcinoma

表1 IL-8 mRNA 表达与胆囊癌临床特征的关系

Table 1 Relationship between IL-8mRNA expression and clinical features of gallbladder carcinoma

例数 No.		侵犯胆总管 Violations of the common bile duct	侵犯肝脏 Invasion of the liver	淋巴结转移 Lymphatic Metastasis
		Exp.(%)	Exp.(%)	Exp.(%)
IL-8 mRNA 阳性 (Positive)	19	13(68.42)*	9(47.37)***	11(57.89)*
IL-8 mRNA 阴性 (Negative)	17	5(29.41)	6(25.29)	3(17.65)

Note: Compared with the negative control group *P<0.05, **P<0.01, ***P>0.05.

2.3 胆囊癌和慢性胆囊炎组织的 TAM 计数

TAM 相关的 CD68 阳性颗粒定位于巨噬细胞胞浆及胞核,见图 2。36 例胆囊腺癌 TAM 计数均值为(24.9± 0.9),经过正态性检验,计数服从正态分布(峰度与偏度 P 值均>0.10)。10 例慢性胆囊炎 TAM 计数值为(16.2± 0.7),经过正态性检验,计数服从正态分布(峰度与偏度 P 值均>0.10)。胆囊腺癌组织 TAM 计数值显著高于慢性胆囊炎组织,统计分析有显著性差异(P<0.01)。高、中、低分化胆囊腺癌组织中 TAM 计数分别为(21.6± 1.4)、(25.8± 1.4)、(25.6± 1.5),胆囊腺癌高分化组的 TAM 计数低于中分化组及低分化组,但差异无显著性(P>0.05),见表 2。

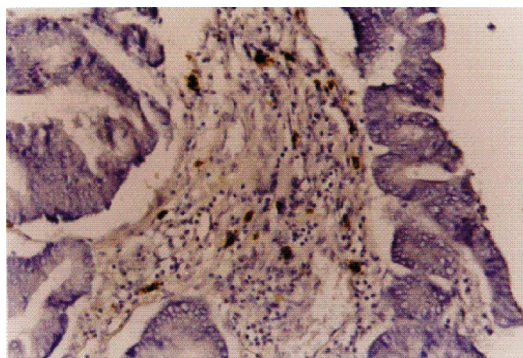


图2 ABC 免疫组化法检测胆囊癌组织中 TAM 计数(200×)

Fig.2 TAM count detected by ABC immunohistochemical method in the Gallbladder carcinoma(200×)

表2 TAM 计数与胆囊癌分化程度的关系

Table 2 Relationship between TAM count and gallbladder adenocarcinoma differentiation

分化 Differentiation	例数 The number of cases	TAM 计数(± s) TAM count
高分化 Well-differentiated	7	21.6± 1.4*
中分化 Moderately differentiated	13	25.8± 1.4
低分化 Poorly differentiated	16	25.6± 1.5

注:与中分化组及低分化组比较。

Note: Compared with the moderate differentiation and low differentiation group,*P>0.05.

2.4 TAM 计数与胆囊癌临床病理指标的关系

侵犯胆总管的胆囊癌组织 TAM 计数(27.2± 1.3)显著高于未侵犯胆总管的胆囊腺癌组织 TAM 计数(22.6± 1.0),差异有显著性(P<0.01);侵犯肝脏的胆囊腺癌组织 TAM 计数(26.3± 1.6)明显高于未侵犯肝脏的胆囊腺癌组织 TAM 计数(23.9± 1.0),但差异无显著性(P>0.05);发生淋巴结转移的胆囊腺癌组织 TAM 计数(29.1± 1.0)明显高于未发生淋巴结转移的胆囊腺癌组织 TAM 计数(21.5± 0.8),统计分析差异有显著性(P<0.01),见表 3。

2.5 胆囊癌组织中 IL-8 mRNA 与 TAM 计数的关系

IL-8 mRNA 表达阳性病例 TAM 计数明显高于阴性病例,有显著性差异($P<0.01$)。同时经 Pearson 相关分析,TAM 计数与 IL-8 mRNA 评分间也存在高度密切显著正相关($r=0.748, P<0.001$)。

表 3 TAM 计数与胆囊癌临床特征的关系

Table 3 Relationship between TAM count and clinical features of gallbladder carcinoma

	TAM 计数(TAM count)	
	评分($\bar{x} \pm s$)	P
侵犯胆总管	27.2 $\pm$ 1.3	< 0.01*
Violations of the common bile duct		
未侵犯胆总管	22.6 $\pm$ 1.0	> 0.05**
No Violations of the common bile duct		
侵犯肝脏	26.3 $\pm$ 1.6	< 0.01***
Invasion of the liver		
未侵犯肝脏	23.9 $\pm$ 1.0	< 0.01***
No Invasion of the liver		
淋巴结转移	29.1 $\pm$ 1.0	< 0.01***
Lymphatic metastasis		
无淋巴结转移	21.5 $\pm$ 0.8	< 0.01***
No lymphatic metastasis		

注:* 与侵犯胆总管组比较 Compared with the invasion of the common bile duct group.

** 与侵犯肝脏组比较 Compared with the invasion of the liver group

*** 与发生淋巴结转移组比较 Compared with the lymph node metastasis group

3 讨论

近年来,国内外研究发现趋化因子在介导多个免疫炎症反应的同时,也对恶性肿瘤的生长、进展、转移及预后产生影响^[9]。IL-8 是人类发现的第一个趋化因子,研究发现 IL-8 与多种肿瘤的发生和进展有关,如前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、结直肠癌^[10-14]。本组资料研究发现胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 表达的阳性率及其评分均显著高于非癌组织,提示 IL-8 可能与胆囊腺癌的发生和进展有关,IL-8 可能通过促进内皮细胞增生和毛细血管腔形成,从而促进胆囊腺癌血管生成,影响着胆囊腺癌的发生和发展。此外,研究结果表明高分化胆囊腺癌组织 IL-8 mRNA 阳性率及评分和与中、低分化胆囊腺癌组织比较差别无显著性,提示 IL-8 并不能直接反映胆囊腺癌的恶性程度,不能作为胆囊腺癌恶性程度的标志。IL-8mRNA 表达的阳性的胆囊腺癌组织易侵犯胆总管、肝脏及发生淋巴结转移,且与侵犯胆总管和发生淋巴结转移存在密切关系,说明 IL-8 可能通过一系列途径提高胆囊腺癌细胞的侵袭和转移能力,在其它恶性肿瘤一些研究报道也支持这一结论^[15-17]。

国内外研究发现在恶性肿瘤的间质内有数量不等,程度不均的炎性细胞浸润,包括单核/巨噬系统来源的巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞^[18-22]。在研究肿瘤和生理性血管生成时,研究发现乳腺癌间质巨噬细胞高者预后差。在研究胰腺癌时发

现,肿瘤周围及癌间质内巨噬细胞数量多少与肿瘤的转移及预后可能有一定关系。同时,TAM 能诱导和表达多种细胞因子和生长因子,TAM 可能在介导局部免疫过程的同时,对肿瘤的生长及肿瘤微环境的构建也发挥极重要作用。那么,胆囊腺癌的发展及预后是否也与巨噬细胞有关,国内外尚未见相关文献。本组研究结果显示 36 例胆囊腺癌组织中,均浸润一定数量的 TAM,明显高于慢性胆囊炎组织,提示 TAM 与胆囊腺癌的进展密切相关。随着胆囊腺癌分化程度的降低,TAM 浸润数量变化,但变化无显著性,说明 TAM 可能也不直接反映胆囊腺癌的恶性程度。TAM 浸润数与是否侵犯胆总管、肝脏及发生淋巴结转移有明显差异,除与侵犯肝脏的差异无显著性外,与已侵犯胆总管、发生淋巴结转移的差异有显著性,说明 TAM 与胆囊腺癌侵犯胆总管、发生淋巴结转移等临床病理特征有密切关系,进而能为胆囊癌的临床治疗手段、手术方式、预后判断提供一定的参考。

此外,本研究发现,胆囊腺癌组织中 IL-8 mRNA 的表达评分与 TAM 计数之间存在显著正相关,并且 IL-8 mRNA 阳性表达的胆囊腺癌的 TAM 计数明显高于其阴性表达的病例,说明胆囊腺癌间质中的 TAM 浸润和癌组织 IL-8mRNA 表达水平存在密切的相关,推测 IL8 可能促进 TAM 向胆囊腺癌组织迁移和浸润,而 TAM 可诱导分泌多种细胞因子,促进肿瘤血管生成,进而促进胆囊腺癌的进展。

总之,本研究从组织病理学水平对 IL-8 表达和 TAM 计数在胆囊癌中临床病理意义进行了初步探讨,为这两项指标应用于胆囊癌的诊断和预后预测提供了重要依据。结果表明 IL-8 和 TAM 计数与胆囊癌的发生和发展密切相关,IL-8 可能在促进 TAM 向胆囊癌组织迁移浸润中起作用,但关于二者的功能,特别是相互间的功能联系,还有待细胞分子生物学的进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Okamura S, Fujiwara H, Yoneda M, et al. Overexpression of IL-6 by gene transfer stimulates IL-8-mediated invasiveness of KYSE170 esophageal carcinoma cells [J]. Anticancer Res, 2013, 33 (4): 1483-1489
- [2] Bruno A, Focaccetti C, Pagani A, et al. The proangiogenic phenotype of natural killer cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. Neoplasia, 2013, 15(2): 133-142
- [3] Wu S, Shang H, Cui L, et al. Targeted blockade of interleukin-8 abrogates its promotion of cervical cancer growth and metastasis [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 375(1-2): 69-79
- [4] Welling TH, Fu S, Wan S. Elevated serum IL-8 is associated with the presence of hepatocellular carcinoma and independently predicts survival[J]. Cancer Invest, 2012, 30(10): 689-697
- [5] Liu H, Zhang Z, Tabuchi T. The role of pro-inflammatory cytokines and immune cells in colorectal carcinoma progression[J]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1177-1182
- [6] Vlaicu P, Mertins P, Mayr T, et al. Monocytes/macrophages support mammary tumor invasivity by co-secreting lineage-specific EGFR ligands and a STAT3 activator[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 197
- [7] Weidner N, Carrol PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlation with metastasis in invasive prostate carcinoma [J]. Am J Pathol, 1993, 143: 401-409

(下转第 4087 页)

- dial Stunning Induced by Acute Myocardial Infarction[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(22): 4384-4386, 4400
- [16] Showkathali R, Sayer JW. Rotational Atherectomy in a Patient with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock[J]. Int J Angiol, 2013, 22(3): 203-206
- [17] Gé né reux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Relation Between Coronary Calcium and Major Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials)[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(6):930-935
- [18] Xu Z, Li Q, Liu R, et al. Very early recurrence of takotsubo syndrome [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014, 9(1): 93-97
- [19] Pinelli A, Trivulzio S, Rossoni G. Ctivated partial thromboplastin time correlates with methoxyhydroxyphenylglycol in acute myocardial infarction patients: therapeutic implications for patients at cardiovascular risk[J]. In Vivo, 2014, 28(1): 99-104
- [20] Lee CW, Wang JH, Hsieh JC, et al. Effects of Combined Phase III and Phase II Cardiac Exercise Therapy for Middle-aged Male Patients with Acute Myocardial Infarction [J]. J Phys Ther Sci, 2013, 25(11): 1415-1420

(上接第 4074 页)

- [8] Molin D, Edstrom a, Glimelius I, et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkins lymphoma [J]. Br J Haematol, 2002, 119(1): 122-124
- [9] Vicari AP, Caux C. Chemokines in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 93: 642-654
- [10] Konig JE, Senge T, Allhof EP, et al. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer [J]. Prostate, 2004, 58(2): 121-129
- [11] Sigh RK, Gutman M, Reich R, et al. Ultraviolet-B irradiation promotes tumorigenic and metastatic properties in primary cutaneous melanoma via induction of interleukin-8 [J]. Cancer Res, 1995, 55(16):3669-3674
- [12] Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison L, et al. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma[J]. Cancer Res, 2000, 60(11): 2926-2935
- [13] Huang S, Mills L, Mian B, et al. Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 inhibit angiogenesis, tumor growth, and metasis of human melanoma[J]. Am J Pathol, 2002, 161(1): 125-134
- [14] Liu H, Zhang Z, Tabuchi T, et al. The role of pro-inflammatory cytokines and immune cells in colorectal carcinoma progression[J]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1177-1182
- [15] Dima SO, Tanase C, Albuiescu R. An exploratory study of inflammatory cytokines as prognostic biomarkers in patients with ductal pancreatic adenocarcinoma [J]. Pancreas, 2012, 41 (7): 1001-1007
- [16] Liao B, Zhong BL, Li Z. Macrophage migration inhibitory factor contributes angiogenesis by up-regulating IL-8 and correlates with poor prognosis of patients with primary nasopharyngeal carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(7): 844-851
- [17] Cui G, Yuan A, Goll R. Dynamic changes of interleukin-8 network along the colorectal adenoma-carcinoma sequence [J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(11): 1897-1905
- [18] Capece D, Fischietti M, Verzella D. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 187204
- [19] Steele CW, Jamieson NB, Evans TR. Exploiting inflammation for therapeutic gain in pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 108(5): 997-1003
- [20] Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 108(4): 914-923
- [21] Ajili F, Kourda N, Darouiche A. Prognostic value of tumor-associated macrophages count in human non-muscle-invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy [J]. Ultrastruct Pathol, 2013, 37(1): 56-61
- [22] Ch'ng ES, Tuan Sharif SE, Jaafar H. In human invasive breast ductal carcinoma, tumor stromal macrophages and tumor nest macrophages have distinct relationships with clinicopathological parameters and tumor angiogenesis[J]. Virchows Arch, 2013, 462(3): 257-267