

• 论 著 •

HLA-DRB1 座位的等位基因多态性与乳腺癌遗传易感关系的研究*

黄春秀¹,程良红²,刘远智¹,李 楨^{2△}

(1. 广东省深圳市第二人民医院检验科 518000; 2. 广东省深圳市血液中心免疫遗传研究室 518000)

摘要:目的 研究乳腺癌与人类白细胞抗原Ⅱ类基因 DRB1 座位等位基因的相关性。方法 病例组为临床已确诊的乳腺癌患者 112 例,均使用 LUMINEX 200 液相分析平台,采用序列微珠综合分析实验技术(FLow-SSO)方法进行 HLA 分型。对照组为“中华造血干细胞志愿捐献者资料库”广东分库的志愿捐献者 20 621 例,采用 FLow-SSO 和 SBT 方法进行 HLA 分型,对不确定结果采用 PCR-SSP 分型试剂进行确认。所有检测样本的 DNA 使用瑞士 TECAN 公司 DNA 提取自动工作站从 EDTA-K₂ 抗凝的外周全血中抽提。结果 在 112 例乳腺癌患者中共检测到 HLA-DRB1 座位等位基因 27 个。病例组与对照组两个群体的 HLA-DRB1 座位等位基因的分布差异有统计学意义($\chi^2=42.39, P<0.05$)。其中 HLA-DRB1 * 0408 在病例组中的分布频率高于对照组($\chi^2=4.19, P<0.05$),相对危险度 $RR=6.34(\chi^2=4.20, P<0.05)$; HLA-DRB1 * 0901 在病例组中的等位基因频率为 0.205 4,高于对照组中的 0.150 1($\chi^2=5.33, P<0.05$),相对危险度 $RR=1.63(\chi^2=6.50, P<0.05)$; HLA-DRB1 * 0701 在病例组中的分布频率仅为 0.026 8,低于对照组中的 0.086 1($\chi^2=10.00, P<0.05$),相对危险度 $RR=0.24(\chi^2=11.37, P<0.05)$ 。其他等位基因的频率分布差异及相对危险度经 χ^2 检验差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 HLA-DRB1 * 0408、HLA-DRB1 * 0901 可能是乳腺癌的易感基因,而 HLA-DRB1 * 0701 可能是乳腺癌的保护基因。

关键词:乳腺癌; HLA 抗原; 基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.004 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)07-0728-03

Study on the association between HLA-DRB1 allele polymorphism and the genetic susceptibility with Breast Cancer

Huang Chunxiu¹, Cheng Lianghong², Liu Yuanzhi¹, Li Zhen²

(1. The Second People's Hospital of Shenzhen; Department of immunology and here dity of Shenzhen blood centre)

Abstract: Objective To examine the correlation between breast cancer and HLA-DRB1 alleles of class II. **Methods** Using FLow-SSO HLA typing methods and LUMINEX 200 liquid analysis platform to 112 cases of breast cancer patients, which have been confirmed by clinical cases group. Control group is the 20,621 volunteer donors, which from Guangdong sub-library, “Chinese hematopoietic stem cell volunteer donor database”. PCR-SSP typing confirmed the ambiguous allele pairs. All DNA samples extracted from the peripheral blood of anticoagulant EDTA-K₂ by automatically extracted station of Swiss TECAN Company. **Results** 27 alleles of HLA-DRB1 were found in the 112 patients with breast cancer. The distribution of the allele HLA-DRB1 between the case group and control group had the statistically significance($\chi^2=42.39, \nu=27, P<0.05$). By further analysis, we found that the allele frequency of HLA-DRB1 * 0408 in case group was higher than that of the control group($AF_{\text{case group}}=0.008\ 9, AF_{\text{control group}}=0.001\ 4, \chi^2=4.19, P<0.05$). Relative risk $RR=6.34(\chi^2=4.20, P<0.05)$. The allele frequency of HLA-DRB1 * 0901 in case group was 0.205 4, while in control group was 0.150 1, the case group was higher thant hat of the control group($\chi^2=5.33, P<0.05$). Relative risk $RR=1.63(\chi^2=6.50, P<0.05)$. The allele frequency of HLA-DRB1 * 0701 is 0.026 8 in case group, while $AF=0.086\ 1$ in control group($\chi^2=10.00, P<0.05$). Relative risk $RR=0.24(\chi^2=11.37, P<0.05)$. Other allele's frequency distributions and relative risk, which were examined by χ^2 test($P>0.05$), had no statistically significance. **Conclusion** HLA-DRB1 * 0408 and HLA-DRB1 * 0901 may be the two susceptibility genes of the breast cancer, and HLA-DRB1 * 0701 may be the protected gene avoiding the breast cancer.

Key words: breast neoplasms; HLA antigens; genes

在世界范围内,乳腺癌(breast cancer)是危害女性健康的主要恶性肿瘤之一,其发病率在高发地区居高不降,在低发地区也日益升高。据文献报道^[1],1982~2001 年北京城区乳腺癌发病率呈逐年上升趋势。乳腺癌的流行病学特征具有明显的地区差异、种族与民族差异以及家族史,这与人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)的遗传特征相似^[2]。HLA 基因是控制机体免疫应答和免疫调节的重要基因,因其高度多态性而成为人类的遗传标记,并且与人体疾病的发生、发展有着密切的关系。因此 HLA 在肿瘤免疫及其治疗中具有重要

作用^[3]。本研究采用把传统的序列特异性寡核苷酸探针杂交(sequence specific oligonucleot, SSO)与流式细胞仪检测结合起来的序列微珠综合分析实验技术(flow-sequence specific oligonucleot, FLow-SSO),对本地区乳腺癌患者 HLA-DRB1 基因座位的等位基因进行高分辨分型,初步探讨本地区汉族人群乳腺癌的易感基因和保护基因。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有研究对象均为广东地区汉族人。病例组:乳腺癌患者 112 例,女性,年龄 30~85 岁,平均年龄(52±

* 基金项目:深圳科技计划项目(200902120)。 △ 通讯作者, E-mail: sontony@yahoo. com。

6)岁,来自深圳市第二人民医院 2010 年 1~11 月住院患者。诊断标准采用卫生部制定的标准,包括(1)病史;(2)乳房检查;(3)乳腺的 X 线诊断;(4)磁共振检查;(5)乳腺导管镜的检查。最后通过术前细针穿刺活检,术中快速冰冻切片,术后病理石蜡切片进行确诊。全部的乳腺癌根据病理组织学分类分为非浸润性癌、早期浸润性癌、浸润性特殊型癌及浸润性非特殊型癌 4 类。对照组:“中华造血干细胞志愿捐献者资料库”广东分库的志愿捐献者 20 621 例,年龄 18~45 岁。众多 HLA 基因多态性的调查结果中没有证据表明 HLA 基因在人类的遗传存在性别差异,因而对照组未作性别筛选。

1.2 仪器与试剂 全自动 DNA 提取工作站(瑞士 TECAN 公司)、紫外分光光度仪(Biophotometer,德国 Eppendorf 公司)、GeneAmp PCR system9700(美国 ABI 公司)、LUMINEX 200 液相分析平台(美国 LUMINEX 公司)、测序仪(美国 ABI 3730)。3 种高分辨率分型试剂: FLOW-SSO 基因分型试剂盒(HLA-DRB1 high-typing kit,美国 One-Lambda 公司)、测序试剂盒(Atria Genetics AlleleSEQR HLA-DRB1,美国 Atria)、PCR-SSP 分型试剂盒(瑞典 Olerup 公司)。磁珠法 DNA 提取试剂盒为美国 PROMEGA 公司提供。

1.3 实验方法

1.3.1 DNA 提取 采用美国 PROMEGA 公司的磁珠法 DNA 提取试剂盒,取 EDTA-K₂ 抗凝的外周全血 400 μL,加双蒸水 300 μL,震荡混匀 0.5 h,13 000 r/min 离心 1 min,去除上清液,加入 500 μL 裂解液震荡,常温下放置 3 d 充分裂解,用瑞士 TECAN 公司的全自动 DNA 提取工作站进行提取。紫外分光光度仪检测 A260/A280 和 DNA 的浓度后备用。A260/A280 为 1.65~1.90,DNA 定量为 40~100 ng/μL。

1.3.2 HLA 分型 病例组均使用 LUMINEX 200 液相分析

平台,采用 FLOW-SSO 方法进行 HLA 分型。对照组采用 FLOW-SSO 和测序方法(sequence based typing, SBT)进行分型, SBT 分析软件使用 Assign 软件(澳大利亚 Conexio, 3.5 版)。对不确定的结果则采用序列特异性引物(sequence specific primer, PCR-SSP)分型试剂进行确认。具体实验步骤均参照试剂说明书进行。

1.4 统计学处理^[4] 数据处理采用 χ^2 检验。相对危险度计算公式:RR=P+×C-/P-×C+。RR=1 时,两者无关;若 RR>1,则认为两者具有关联性;RR<1,表示携带此等位基因对该疾病有抵抗性,为该疾病的保护基因。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

112 例乳腺癌患者中共检测到 HLA-DRB1 座位等位基因 27 个。病例组与对照组两个群体的 HLA-DRB1 座位等位基因的分布差异有统计学意义($\chi^2=42.39, P<0.05$)。进一步分析发现,HLA-DRB1*0408 在病例组中的分布频率明显高于对照组(AF 病例组=0.008 9, AF 对照组=0.001 4, $\chi^2=4.19, P<0.05$),相对危险度 RR=6.34($\chi^2=4.20, P<0.05$)。HLA-DRB1*0901 在病例组中的等位基因频率为 0.205 4,明显高于对照组中的 0.150 1($\chi^2=5.33, P<0.05$),相对危险度 RR=1.63($\chi^2=6.50, P<0.05$)。HLA-DRB1*0701 在病例组中的分布频率仅为 0.026 8,明显低于对照组中的 0.086 1($\chi^2=10.00, P<0.05$),相对危险度 RR=0.24($\chi^2=11.37, P<0.05$)。其他等位基因的频率分布差异及相对危险度经 χ^2 检验差异无统计学意义(P>0.05)。这说明 HLA-DRB1*0408、HLA-DRB1*0901 可能是乳腺癌的易感基因,而 HLA-DRB1*0701 可能是乳腺癌的保护基因,见表 1。

表 1 病例组与对照组 HLA-DRB1 等位基因的频率分布及其相对危险度

HLA-DRB1 *	病例组(n=112)		对照组(n=20 621)		频率分布的 χ^2 检验值	RR 值	RR 值的 χ^2 检验值
	等位基因数	等位基因频率(AF)	等位基因数	等位基因频率(AF)			
0101	7	0.031 3	735	0.017 8	1.59	1.83	1.72
0301	13	0.058 0	2 189	0.053 1	0.11	1.15	0.22
0401	1	0.004 5	312	0.007 6	0.02	0.59	0.02
0403	4	0.017 9	742	0.018 0	0.06	1.00	0.06
0404	1	0.004 5	343	0.008 3	0.07	0.53	0.07
0405	11	0.049 1	1 990	0.048 3	0.00	1.05	0.02
0406	5	0.022 3	1 049	0.025 4	0.09	0.88	0.08
0408	2	0.008 9	59	0.001 4	4.19 Δ	6.34	4.20 Δ
0701	6	0.026 8	3 552	0.086 1	10.00 Δ	0.24	11.37 Δ
0803	17	0.075 9	2 694	0.065 3	0.41	1.16	0.31
0809	2	0.008 9	111	0.002 7	1.31	3.36	1.31
0901	46	0.205 4	6 189	0.150 1	5.33 Δ	1.63	6.50 Δ
1001	2	0.008 9	608	0.014 7	0.20	0.60	0.19
1101	10	0.044 6	2 475	0.060 0	0.93	0.66	1.40
1104	1	0.004 5	192	0.004 7	0.20	0.96	0.21
1201	6	0.026 8	1 445	0.035 0	0.45	0.77	0.40
1202	23	0.102 7	3 807	0.092 2	0.29	1.15	0.36
1301	2	0.008 9	496	0.012 0	0.01	0.74	0.01

续表 1 病例组与对照组 HLA-DRB1 等位基因的频率分布及其相对危险度

HLA-DRB1 *	病例组(<i>n</i> =112)		对照组(<i>n</i> =20 621)		频率分布的 χ^2 检验值	RR 值	RR 值的 χ^2 检验值
	等位基因数	等位基因频率(AF)	等位基因数	等位基因频率(AF)			
1302	7	0.031 3	1 373	0.033 3	0.03	0.81	0.24
1312	1	0.004 5	304	0.007 4	0.01	0.60	0.01
1404	2	0.008 9	202	0.004 9	0.15	1.84	0.14
1405	6	0.026 8	855	0.020 7	0.16	1.32	0.17
1407	1	0.004 5	70	0.001 7	0.04	2.64	0.03
1454	9	0.040 2	1 172	0.028 4	1.11	1.29	0.49
1501	21	0.093 8	4 685	0.113 5	0.87	0.85	0.45
1502	9	0.040 2	1 174	0.028 5	1.10	1.31	0.53
1602	9	0.040 2	1 383	0.033 5	0.30	1.26	0.43

△: *P*<0.05。

3 讨 论

近几年,随着分子生物学方法在 HLA 分型中的应用,HLA 在移植免疫、免疫调节、肿瘤免疫以及疾病相关性研究中的应用日益受到重视^[5-8],但多数研究处于低分辨率水平。作为遗传标志,HLA 基因的分布具有明显的种族、地域差异,高分辨率的研究技术更有助于揭示 HLA 基因在相关研究中的遗传特征。

本研究从遗传学角度出发,运用近年来发展起来的把传统 PCR-SSO 与流式细胞仪检测结合起来的 FLOW-SSO 方法以及 PCR-SBT、PCR-SSP 等高分辨率基因分型方法,对 112 例乳腺癌患者进行了 HLA-DRB1 基因分型,发现了 3 个与乳腺癌密切相关的 HLA-DRB1 等位基因。HLA-DRB1 * 0408、HLA-DRB1 * 0901 可能是乳腺癌的易感基因,HLA-DRB1 * 0901 在中国北方汉族人群中的分布频率是 0.140 7^[9]。在本组作为对照组的 20 621 例南方汉族人群中其分布频率为 0.150 1,可见该等位基因是中国汉族人群的高频基因,这无疑为今后的预防诊断工作提供了重要线索。此外本组还发现 HLA-DRB1 * 0701 与乳腺癌呈负相关,这与文献报道的突尼斯人群乳腺癌与 HLA II 类基因相关性研究的结果相符^[10],因而 HLA-DRB1 * 0701 可能是乳腺癌的保护基因。除乳腺癌以外,HLA-DRB1 * 0901 还与胃腺癌呈正相关^[11],HLA-DRB1 * 0408 与胰岛素依赖性糖尿病和多发性硬化病呈负相关^[12-13],HLA-DRB1 * 0701 与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、肝癌以及银屑病等呈正相关^[14-15]。HLA-DRB1 等位基因和类风湿关节炎有关^[16]。这些研究充分显示了 HLA-DRB1 与疾病的相关性在早预防、早诊断中具有重要意义。

近年来 HLA-DR 抗原在恶性肿瘤中表达的意义和作用倍受重视,但研究结果不尽相同^[17-18],从目前的研究表明,HLA-DR 抗原的表达与恶性转化、转移及预后有关。Meora 等^[19]也提出,HLA-DR 和 β_2 -微球蛋白在乳腺髓样癌和非典型性乳腺髓样癌中的表达不同,可能会成为一个诊断指标以及生物学行为的指标,并且在针对肿瘤的免疫治疗的前、中、后期,HLA 的表达可以作为观察疗效的一个信号。本研究揭示的 HLA-DRB1 * 0408、0901、0701 3 个等位基因可作为上述相关研究的靶基因。

众多研究表明,不同国家、不同人群中导致乳腺癌发病的流行病学高危因素也不尽相同^[20-22]。明确本地区乳腺癌高危因素,发现乳腺癌高危人群,对乳腺癌的早预防、早诊断具有重

要意义。

参考文献

[1] 王启俊,祝伟星,邢秀梅.北京城区女性乳腺癌发病死亡和生存情况 20 年监测分析[J].中华肿瘤杂志,2006,28(3):208-210.

[2] 方志沂.乳腺癌(中国肿瘤医师临床实践指南丛书)[M].北京:北京大学医学出版社,2007:1-15.

[3] 曹孟德,秦东春,孙含笑.HLA 分子生物学及临床应用[M].郑州:河南医科大学出版社,1998:154-170.

[4] 方积乾.医学统计学与电脑实验[M].2 版.上海:上海科学技术出版社,2001:286-299.

[5] 王丽英,王江滨,杨俊玲.HLA 基因多态性与溃疡性结肠炎遗传易感关系的研究[J].中国免疫学杂志,2007,23(6):131-133.

[6] 黄丽红,王江滨,武汉,等.骨性关节炎患者 HLA-DRB、HLA-A 等位基因表达频率及其与临床特征的关系[J].中国实验诊断学,2007,11(10):1301-1303.

[7] 罗奇志,李立新,谢毓滨,等.湖南汉族白血病与 HLA-A、B、DRB1 基因的相关性研究[J].南方医科大学学报,2008,28(6):1016-1018.

[8] 翟立杰,刘辉.鼻息肉与人类白细胞 II 类抗原 DR 和 DQ 的相关性研究[J].大连医科大学学报,2009,31(6):672-674.

[9] 刘孟黎,刘耀堂,刘晟,等.西安骨髓库北方汉族人群 HLA-DRB1 高分辨多态性[J].中国输血杂志,2007,20(4):306-309.

[10] Amal BH, Besma YL, Wafa T, et al. HLA Class II Polymorphism: Protective or Risk Factors to Breast Cancer in Tunisia? [J]. Pathology oncology research, 2006, 12(2): 79-81.

[11] 林军,邓长生,孙洁,等.人类白细胞抗原-DRB1 与胃腺癌及其临床特征和幽门螺旋杆菌感染的相关性[J].中华消化杂志,2001,3(9):165-167.

[12] 薛付忠,王洁贞,胡平.中国人群胰岛素依赖性糖尿病 HLA-DR 基因多态性的分析[J].山东大学学报:医学版,2004,42(5):534-539.

[13] Steve H, Sabine C, Verena G, et al. HLA-DRB1 0401 and HLA-DRB1 0408 Are Strongly Associated with the Development of Antibodies against Interferon- β Therapy in Multiple Sclerosis [J]. The American Journal of Human Genetics, 2008, 83(2): 219-227.

[14] 潘焕峰,李东复,孙天虹,等.原发性肝细胞癌与 HLA-DRB1 基因多态性及 DR 抗原表达的关系[J].中华肝胆外科杂志,2009,15(05):357-361.

[15] 李应宏,任茜,任万明.兰州地区汉族寻常性、脓包性银屑病与 HLA-DRB1 * 0701 的相关性[J].中国皮肤性病(下转第 733 页)

其优先选择的底物为头孢菌素类,与 ESBLs 不同的是对头孢烯类抗生素(如头孢西丁)高水平耐药,并不被克拉维酸所抑制。阴沟肠杆菌、费劳地枸橼酸杆菌、粘质沙雷菌、摩根摩根菌及铜绿假单胞菌染色体上天然存在 *ampC* 基因,可被青霉素类和头孢菌素类 β -内酰胺抗生素诱导产生 AmpC 酶,可分为诱导型、结构型和质粒介导型。

自 20 世纪 80 年代末首次分离出质粒介导的 AmpC 酶以来,新的质粒介导的 AmpC 酶在世界各地被陆续报道(如 MIR、ACT、DHA、CMY、FOX、MOX 型质粒 AmpC 酶等),迄今已有近 30 多种^[9]。大多数质粒介导的 AmpC 酶来源于染色体 AmpC 酶,通过转座子、整合子和插入序列在染色体与质粒之间转移^[10]。产生 AmpC 酶的细菌对青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、单环内酰胺类、酶抑制剂耐药,且这些菌株往往同时携带氨基糖苷类、氯霉素、四环素等药物的耐药基因,造成多重耐药。根据同源性分析可将质粒介导的 AmpC 酶分为:来源于枸橼酸杆菌的 *ampC* 基因的有 CMY-2、4、5、6、7 酶;来源于铜绿假单胞菌的有 CMY-1、8、9、10、11。CMY-2 是其中最流行的酶型,地理位置分布也最广泛,它在非洲、欧洲、亚洲以及北美洲的多个国家被发现^[11]。费劳地枸橼酸杆菌染色体及质粒介导引起的耐药在国外多见^[4-5,10],由质粒介导的 CMY 型 AmpC 酶在国内罕见报道,国内只有管希周等^[12]和廖伟娇等^[13]检出过。由于编码 AmpC 酶的耐药质粒可在不同菌属细菌之间水平传播导致医院内感染的暴发,如中国台湾地区(CMY-2、CMY-8)引起的暴发感染。因此很有必要从分子流行病学角度来监测这些产酶株的耐药性及流行状况。

本研究通过接合试验证实 30、31 号试验菌株费劳地枸橼酸杆菌的染色体与质粒均携带 CMY 基因。CMY 的 PCR 产物合并序列与 GeneBank 上的 CMY-2、22、24、28、29、30、31 等各有 97% 的同源性,但在中间序列发生了多处的突变,是一种新型的 CMY 基因型,GenBank 登陆号为 EU274302。本研究以产 CMY 型 AmpC 酶费劳地枸橼酸杆菌总基因组 DNA 为模板,扩增出 CMY 型基因,成功构建 pBV220/CMY 重组表达载体,为下一步 CMY 型 AmpC 酶的表达和纯化以及研制酶抑制剂奠定了基础。

参考文献

[1] Kim J, Lim YM. Prevalence of derepressed *ampC* mutants and ex-

tended-spectrum beta-lactamase producers among clinical isolates of *Citrobacter freundii*, *Enterobacterspp*, and *Serratia marcescens* Korea: dissemination of CTX-M-3, TEM-52 and SHV-12[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(5): 2452-2455.

- [2] 李金钟,刘利平. KPC 碳青霉烯酶及检测的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 357-359.
- [3] 骆俊,朱德妹,徐晓刚,等. 泛耐药费劳地柠檬酸杆菌产 β -内酰胺酶及同源性[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(5): 291-295.
- [4] Barlow M, Hall BG. Origin and evolution of the AmpC β -lactamases of *Citrobacter freundii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(17): 1190-1198.
- [5] 张永标,张扣兴,唐英春,等. 产质粒介导的 AmpC 酶和 ESBLs 细菌的耐药性及 β -内酰胺酶基因型研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(14): 577-582.
- [6] 沈定霞,罗燕萍,曹敬荣,等. 肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌中 ES-
BLs 和 AmpC 酶基因的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 8
(2): 850-852.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance stand-
ards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information-
al supplement M100-S19[S]. Wayne, USA: Clinical and Laboratory
Standards Institute, 2009.
- [8] 萨姆布鲁克·拉塞尔. 分子克隆实验指南[M]. 北京: 科学出版
社, 2002: 27-30.
- [9] Philippon A, Arlet GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactama-
ses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(6): 1-11.
- [10] Raskine L, Borrel I, Barnaud G, et al. Novel plasmid-endoded class
C β -lactamase (MOX-2) in *Klebsiella pneumoniae* from Greece
[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(21): 2262-2265.
- [11] 陈铁兰,王辉,吴伟元,等. 大肠埃希菌中质粒 AmpC 型 β -内酰胺
酶基因型的检测[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(11): 158-
161.
- [12] 管希周,刘又宁,罗燕萍,等. 新 CMY 型头孢菌素酶在大肠埃希
菌中的流行[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(3): 1872-1875.
- [13] 廖伟娇,江洁华,易建云,等. 华南地区出现新型 CMY 型 AmpC
 β -内酰胺酶[J]. 中国医师杂志, 2006, 5(1): 625-628.

(收稿日期: 2010-06-30)

(上接第 730 页)

学杂志, 2009, 23(7): 395-396.

[16] Inaki A, Javier C, Xavier D, et al. The Rheumatoid Arthritis-As-
sociated Allele HLA-DR10(DRB1 * 1001) Shares Part of Its Rep-
ertoire with HLA-DR1 (DRB1 * 0101) and HLA-DR4 (DRB *
0401)[J]. ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2008, 58(6): 1630-
1639.

[17] 史敦云,张琼丽,刘积良,等. 乳腺癌患者外周血树突状细胞亚群
及其 HLA-DR 表达的变化[J]. 中国病理生理学杂志, 2008, 24
(7): 1331-1334.

[18] Sakaura K, Chikamatsu K, Takahashi K, et al. Maturation of cir-
culating dendritic cells and imbalance of T-cell subsets in patients
with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Cancer
Immunol Immunother, 2006, 55(2): 151-159.

[19] Meora F, Aaron S, Sara M, et al. HLA-DR and β_2 microglobulin
expression in medullary and atypical medullary carcinoma of the
breast: histopathologically similar but biologically distinct entities
[J]. Journal of Clinical pathology, 2000, 53(23): 286-291.

[20] 徐雅莉,孙强. 乳腺癌高危因素[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(10):
1201-1212.

[21] 刘莉莉,陈亮,林永志,等. 血清 CA153、CA125 和 CEA 联合检测
在乳腺癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9):
858-859.

[22] 郭满盈,罗媛烨,陈扬,等. 趋化因子受体 CCR6 及 CCR7 在乳腺
癌组织上的表达及其意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 52(9):
9570-9574.

(收稿日期: 2010-09-12)