

• 论 著 •

PPAR- $\gamma$  甲基化、VEGF 在乳腺增生患者中的表达水平及意义\*杨东光<sup>1</sup>, 李艳平<sup>2</sup>, 李海云<sup>1</sup>

1. 涿州市医院普外科, 河北涿州 072750; 2. 涿州市中医医院妇产科, 河北涿州 072750

**摘要:**目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )甲基化、血管内皮生长因子(VEGF)在乳腺增生患者中的表达水平及意义。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在涿州市医院就诊的 158 例良性乳腺增生患者为观察组, 同期确诊的 158 例早期乳腺癌患者为恶性对照组, 另选取同期 158 例体检健康者为健康对照组。对比 3 组及观察组不同乳腺影像报告与数据系统(BI-RADS)分级患者的 PPAR- $\gamma$  甲基化水平和 VEGF 水平。采用 Spearman 相关系数分析 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平与 BI-RADS 分级的相关性, 多因素 Logistic 回归分析影响 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的危险因素。结果 观察组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平和 VEGF 水平高于健康对照组, 但低于恶性对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者随着 BI-RADS 分级增加, PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平呈升高趋势( $P < 0.05$ ); PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平均与 BI-RADS 分级呈正相关( $r = 0.836, 0.763$ , 均  $P < 0.001$ ); 校正体重指数、初产年龄、绝经、乳房周期性疼痛、每天体育锻炼时间、月经规律、定期体检因素后, PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 高表达仍是 BI-RADS IV 级乳腺增生进展的危险因素。结论 乳腺增生患者 PPAR- $\gamma$  基因甲基化水平升高, 且 VEGF 呈高表达, 二者与乳腺病变的发生、发展密切相关。

**关键词:**过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ ; 甲基化; 血管内皮生长因子; 乳腺增生; 乳腺癌

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.011 **中图法分类号:**R655.8

**文章编号:**1673-4130(2023)10-1204-06 **文献标志码:**A

**Expression levels and significance of PPAR- $\gamma$  and VEGF in patients with breast hyperplasia\***YANG Dongguang<sup>1</sup>, LI Yanping<sup>2</sup>, LI Haiyun<sup>1</sup>

1. Department of General Surgery, Zhuozhou Hospital, Zhuozhou, Hebei 072750, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhuozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuozhou, Hebei 072750, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels and significance of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) methylation and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with breast hyperplasia. **Methods** A total of 158 patients with benign breast hyperplasia who were treated in our hospital from January 2020 to March 2022 were selected as the observation group, 158 patients with early breast cancer diagnosed during the same period were selected as the malignant control group. Meanwhile, 158 healthy subjects during the same period were selected as the healthy control group. The levels of PPAR- $\gamma$  methylation and VEGF expression in the three groups and patients with different breast imaging reporting in the observation group and data system (BI-RADS) grades and were compared. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between PPAR- $\gamma$  methylation level, VEGF expression and BI-RADS grade. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for the progression of BI-RADS grade IV breast hyperplasia to breast cancer. **Results** The levels of PPAR- $\gamma$  methylation and VEGF in the observation group were higher than those in the healthy control group, but lower than those in the malignant control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the observation group, with the increase of BI-RADS grade, the methylation level of PPAR- $\gamma$  and the expression of VEGF significantly increased ( $P < 0.05$ ). PPAR- $\gamma$  methylation level and VEGF expression were positively correlated with BI-RADS grading ( $r = 0.836, 0.763$ , both  $P < 0.001$ ). After adjusting the factors of body mass index, primiparous age, menopause, breast periodic pain, daily physical activity time, menstrual regularity and regular physical examination, PPAR- $\gamma$  methylation level and high expression of VEGF were still the risk factors affecting the pro-

\* 基金项目:河北省保定市科技计划项目(17ZF300)。

作者简介:杨东光,男,主治医师,主要从事临床医学研究。

gression of BI-RADS grade IV breast hyperplasia ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In patients with breast hyperplasia, PPAR- $\gamma$  gene methylation level increases and VEGF expression level is high, both of which are closely related to the occurrence and development of breast lesions.

**Key words:** peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; methylation; vascular endothelia growth factor; breast hyperplasia; breast cancer

乳腺增生是一种女性常见病、多发病,有调查结果显示,70%~80%的女性存在不同程度的乳腺增生,主要表现为单侧或双侧乳房胀痛,或在月经前表现为弥漫性结节胀痛<sup>[1]</sup>。部分患者疼痛感可能随年龄增长而减轻,但有少数患者可能出现腋下或背部散打疼痛。乳腺增生患者是诱发乳腺癌的高危人群,其发生乳腺癌的风险是健康人群的 2~4 倍,尤其是乳腺影像报告与数据系统(BI-RADS)分级 IV 级及以上患者乳腺恶变风险更高<sup>[2]</sup>。其中抑癌基因甲基化异常是导致乳腺癌发生的重要机制,对恶性肿瘤的筛查具有重要意义。过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )是一种由配体激活的核转录因子,活化后对脂肪细胞相关基因的表达、细胞周期、炎症反应等有调控作用,同时其介导的抗肿瘤机制已在结肠癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤研究中得到验证<sup>[3-4]</sup>。乳腺增生、乳腺癌的发生均离不开血管生成,血管内皮生长因子相(VEGF)是一种特异性作用于血管内皮细胞的因子,可刺激血管内皮细胞分裂,促进新生血管生成,增加血管通透性<sup>[5]</sup>,但其表达水平是否与乳腺增生进展为乳腺癌有关尚未明确。本研究通过对比不同 BI-

RADS 分级乳腺增生患者及乳腺癌患者 PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 水平,分析二者在乳腺病变进展过程中的变化,旨在为乳腺癌的防治提供指导。现将具体结果报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在涿州市医院就诊的 158 例良性乳腺增生患者作为观察组,同期确诊的 158 例早期乳腺癌患者作为恶性对照组,同期 158 例体检健康者作为健康对照组。所有受试者对本研究知情,并签署同意书。纳入标准:(1)观察组符合《乳腺增生症诊治专家共识》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准,恶性对照组符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》<sup>[7]</sup>中相关诊断标准,健康对照组经检查显示无乳腺病变;(2)观察组、恶性对照组均为初次确诊,未采取治疗措施;(3)女性;(4)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)严重心、肺、肝、肾等功能障碍;(2)既往妇科疾病史;(3)乳房整容史;(4)妊娠或哺乳期女性。3 组基础资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 $[\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	观察组( $n=158$ )	恶性对照组( $n=158$ )	健康对照组( $n=158$ )	$F/Z/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	38.02 $\pm$ 7.42	39.01 $\pm$ 7.13	37.88 $\pm$ 7.56	1.103	0.333
文化程度				0.104	0.991
小学及以下	42(26.58)	40(25.32)	39(24.68)		
初中	40(25.32)	42(26.58)	41(25.95)		
高中或中专	43(27.22)	44(27.85)	44(27.85)		
大专及以上	33(20.89)	32(20.25)	34(21.52)		
婚姻状况				0.724	0.948
未婚	28(17.72)	26(16.46)	30(18.99)		
已婚	85(53.80)	87(55.06)	88(55.70)		
丧偶或离异	45(28.48)	45(28.48)	40(25.32)		
吸烟史	16(10.13)	19(12.03)	17(10.76)	0.302	0.860
饮酒史	23(14.56)	22(13.92)	20(12.66)	0.250	0.883

**1.2 方法** 3 组均抽取清晨空腹外周静脉血 4 mL,常温静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,于-80 °C 冰箱中保存。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法测定 PPAR- $\gamma$  基因甲基化情况,甲基化特异引物和非甲基化引物由大连宝生物有

限公司提供。采用迈瑞 MR-96A 全自动酶标仪及配套试剂盒测定血清 VEGF 水平(参考范围为 0~160 ng/L),试剂盒由罗氏诊断产品有限公司提供。

**1.3 观察指标** (1)比较 3 组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 水平。(2)比较观察组不同 BI-RADS 分级

患者 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平。(3) 分析 PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 水平与 BI-RADS 分级的相关性。(4) 比较观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者与恶性对照组患者资料。(5) 相关因素的多重共线性检验。(6) 分析 BI-RADS IV 级进展为早期乳腺癌的影响因素。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。对计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验及 Bartlett 方差齐性检验, 确认符合正态分布且具备方差齐性则以  $\bar{x} \pm s$  描述, 采用单因素方差及 LSD- $t$  检验; 计数资料以例数或率描述, 二分类资料等比较采用  $\chi^2$  检验, 有序变量比较采用秩和检验。采用 Spearman 相关系数分析 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平与 BI-RADS 分级的相关性。对单因素分析中  $P < 0.05$  的因素进行多重共线性检验, 方差膨胀因子(VIF)  $< 5$  及容差  $> 0.2$  时认为不存在多重共线性, 纳入 Logistic 多因素相关性分析。采用双侧检验, 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平比较** 观察组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平高于健康对照组( $P < 0.05$ ), 但低于恶性对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 观察组不同 BI-RADS 分级患者 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平比较** 观察组 158 例患者 BI-RADS II 级 49 例, III 级 51 例, IV 级 58 例。观察组随着 BI-RADS 分级增加, PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平呈升高趋势, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

见表 3。

**表 2 3 组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	PPAR- $\gamma$ 甲基化水平(%)	VEGF(ng/L)
观察组	158	32.72 $\pm$ 2.74	229.37 $\pm$ 13.34
恶性对照组	158	40.06 $\pm$ 3.22	262.83 $\pm$ 23.64
健康对照组	158	25.83 $\pm$ 2.71	103.57 $\pm$ 14.27
F		951.757	3554.097
P		<0.001	<0.001

**表 3 观察组不同 BI-RADS 分级患者 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

BI-RADS 分级	n	PPAR- $\gamma$ 甲基化水平(%)	VEGF(ng/L)
II 级	45	29.32 $\pm$ 1.85	212.31 $\pm$ 10.42
III 级	55	32.30 $\pm$ 2.02	225.50 $\pm$ 12.04
IV 级	58	35.75 $\pm$ 2.17	245.52 $\pm$ 14.31
F		128.782	39.655
P		<0.001	<0.001

**2.3 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平与 BI-RADS 分级的相关性** 经 Spearman 相关系数分析, PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平与 BI-RADS 分级均呈正相关( $r = 0.836, 0.763$ , 均  $P < 0.001$ )。

**2.4 观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者与恶性对照组患者资料比较** 恶性对照组体重指数、初产年龄、绝经及乳房周期性疼痛比例高于观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者, 每天体育锻炼时间、月经规律及定期体检比例低于观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

**表 4 观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者与恶性对照组患者资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]**

项目	BI-RADS IV 级乳腺增生(n=58)	恶性对照组(n=158)	t/Z/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	37.98 $\pm$ 6.25	39.01 $\pm$ 7.13	0.971	0.333
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.21 $\pm$ 2.26	24.42 $\pm$ 2.58	3.154	0.002
文化程度			0.010	0.992
小学及以下	14(24.14)	40(25.32)		
初中	16(27.59)	42(26.58)		
高中或中专	17(29.31)	44(27.85)		
大专及以上	11(18.97)	32(20.25)		
婚姻状况			0.046	0.977
未婚	10(17.24)	26(16.46)		
已婚	31(53.45)	87(55.06)		
丧偶或离异	17(29.31)	45(28.48)		
吸烟史	5(8.62)	19(12.03)	0.498	0.480
饮酒史	8(13.16)	22(13.92)	0.001	0.980
饮食习惯				
常食腌制食品	9(15.52)	32(20.25)	0.619	0.432
常食大蒜	12(20.69)	28(17.72)	0.248	0.619

续表 4 观察组 BI-RADS IV 级乳腺增生患者与恶性对照组患者资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	BI-RADS IV 级乳腺增生 ( $n=58$ )	恶性对照组 ( $n=158$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
常食鱼肉类	13(22.41)	29(18.35)	0.446	0.504
常食豆制品	15(25.86)	33(20.89)	0.608	0.436
初潮年龄(岁)	13.59±1.73	14.01±1.59	1.680	0.094
初产年龄(岁)	24.16±5.01	26.02±4.73	2.521	0.012
行经时间(年)	34.03±3.46	34.75±3.82	0.058	0.954
绝经	30(51.72)	111(70.25)	6.426	0.011
乳腺癌家族史	1(1.72)	4(2.53)	0.026	0.872
产次			0.067	0.967
0 次	1(1.72)	3(1.90)		
1~2 次	52(89.66)	143(90.51)		
≥3 次	5(8.62)	12(7.59)		
哺乳史	51(87.93)	133(84.18)	0.474	0.491
月经规律	42(72.41)	78(49.37)	9.127	0.003
雌激素替代治疗史	3(5.17)	16(10.13)	1.298	0.255
乳房周期性疼痛	12(20.69)	60(37.97)	5.704	0.017
存在焦虑抑郁情绪	9(15.52)	40(25.32)	2.323	0.128
口服避孕药	7(12.07)	26(16.46)	0.631	0.427
流产史	12(20.69)	38(24.05)	0.269	0.604
每天体育锻炼时间			7.092	0.008
<1 h	25(43.10)	100(63.29)		
≥1 h	33(56.90)	58(36.71)		
定期体检	16(27.59)	23(14.56)	4.868	0.028
合并功能失调性子宫出血	6(21.43)	20(12.66)	0.880	0.348
乳房情况				
乳头发痒、鳞状或皮疹	15(25.86)	46(29.11)	0.221	0.638
乳房局部凹陷或表皮发皱	12(20.69)	43(27.22)	0.952	0.329
乳头溢液	18(31.03)	51(32.28)	0.030	0.862

2.5 相关因素的多重共线性检验 将 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平、体重指数、初产年龄、绝经、乳房周期性疼痛、每天体育锻炼时间、月经规律、定期体检进行多重共线性检验,发现因素容差在 0.333~0.670, VIF 在 1.492~3.002 ( $VIF < 5$ ),多重共线性可能性低。见表 5。

2.6 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生乳腺病变情况为因变量(赋值:BI-RADS IV 级乳腺增生=0,乳腺癌=1),以 PPAR- $\gamma$  甲基化水平(具体值)、VEGF 水平(具体值)、体重指数(具体值)、初产年龄(否=0,是=1)、绝经(否=0,是=1)、乳房周期性疼痛(否=0,是=1)、每天体育锻炼时间(<1 h=1, ≥1 h=2)、月经规律(否=0,是=1)、定期体检(否=0,是=1)为自变量;多因素 Logistic 分析结果显示,校正体重指数、初产年龄、绝经、乳房周期性疼痛、每天体育锻炼时间、月

经规律、定期体检因素后,PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 高水平仍会增加 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的风险( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 相关因素的多重共线性检验

因素	容差	VIF
PPAR- $\gamma$ 甲基化水平	0.612	1.635
VEGF 水平	0.670	1.492
体重指数	0.499	2.003
初产年龄	0.576	1.736
绝经	0.451	2.215
乳房周期性疼痛	0.411	2.436
每天体育锻炼时间	0.333	3.002
月经规律	0.553	1.807
定期体检	0.457	2.189

表 6 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
PPAR- $\gamma$ 甲基化水平	1.267	0.309	16.811	<0.001	3.550	2.001~6.298
VEGF 水平	1.235	0.321	14.813	<0.001	3.440	1.632~7.251
体重指数	0.588	0.342	2.954	0.073	1.800	0.475~6.821
初产年龄	0.749	0.427	3.076	0.069	2.115	0.638~7.009
绝经	0.643	0.415	2.398	0.087	1.902	0.535~6.759
乳房周期性疼痛	0.632	0.372	2.888	0.081	1.882	0.429~8.254
每天体育锻炼时间	-0.548	0.392	1.953	0.094	0.578	0.132~2.533
月经规律	-0.285	0.403	0.499	0.208	0.752	0.202~2.801
定期体检	-0.141	0.401	0.124	0.311	0.868	0.231~3.265

### 3 讨 论

乳腺增生多发于 30~40 岁女性,主要以乳腺组织中乳小叶结构、乳腺导管及结缔组织异常生长为病理变化。近年来随着人们健康意识的增强及医学影像学检测技术的多样化发展,乳腺增生检出率呈增加趋势。生理性乳腺增生不需要特殊治疗亦可痊愈,但部分病理性乳腺增生随着病情进展则存在癌变风险,严重影响患者身体健康。目前关于乳腺癌发病的危险因素已得到临床重视<sup>[8]</sup>,但区域化差异及个体化差异明显,故如何通过生化检测指标客观判断乳腺增生患者病情恶变风险具有重要意义。

表达遗传学改变是多种疾病发生的重要机制之一。PPAR- $\gamma$  可通过配体依赖途径对下游基因的转录产生影响,多表达于巨噬细胞、脾脏、结肠、脂肪细胞等。KOSAKA 等<sup>[9]</sup>研究指出,PPAR $\gamma$  低表达与该基因启动子甲基化有关。PPAR- $\gamma$  作为抗肿瘤靶点亦在多项研究中得到证实<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,观察组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平高于健康对照组,但低于恶性对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),这与韦美德等<sup>[12]</sup>研究结果相符,表明 PPAR- $\gamma$  甲基化在乳腺病变进展过程中具有重要作用。本研究中,通过对比观察组不同 BI-RADS 分级患者检出情况进行相关性分析发现,观察组 PPAR- $\gamma$  甲基化水平与 BI-RADS 分级均呈正相关( $r = 0.836, 0.763$ , 均  $P < 0.001$ )。分析其可能原因:PPAR- $\gamma$  甲基化会激活环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白,促进其表达增加,促进血管生长,同时会作用于乳腺组织中的上皮/基质细胞和细胞外基质,调节原癌基因 c-myc、细胞周期蛋白 D1、金属基质蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 等表达,抑制细胞凋亡,增加肿瘤易感性<sup>[13-15]</sup>。这与既往研究中 BI-RADS 分级越高恶性病变风险越高的结论相符<sup>[16]</sup>。由此推测,PPAR- $\gamma$  甲基化参与乳腺增生的进展过程,可能与其恶变的生理、病理过程有关,或可为临床评估此类患者恶变风险提供参考。

VEGF 在乳腺组织细胞中释放后与 VEGF 受体结合,刺激内皮细胞增殖、生长、迁移<sup>[17-18]</sup>。王晶晶等<sup>[19]</sup>研究结果显示,乳腺增生患者血清 VEGF 呈高

表达,经有效治疗后其表达水平降低。郭智慧等<sup>[20]</sup>对不同群体血清 VEGF 水平进行检测,发现其在健康群体、乳腺良性病变、乳腺恶性病变中依次升高。本研究中,乳腺增生患者血清 VEGF 水平高于健康体检者但低于早期乳腺癌患者,与上述研究相似。乳腺良恶性病变均需充足的 VEGF 为其提供养分,而乳腺癌由于出现细胞无限增殖,组织内新生血管更多,VEGF 呈显著高表达,并且 VEGF 与 BI-RADS 分级呈正相关,表明随着乳腺增生的进展,患者内皮细胞增殖越活跃,新生血管逐渐增多。但乳腺增生最终进展至乳腺癌是多因素作用的结果,本研究在校正体重指数、初产年龄、绝经、乳房周期性疼痛、每天体育锻炼时间、月经规律、定期体检等混杂因素后,结果发现 PPAR- $\gamma$  甲基化水平及 VEGF 高表达仍会增加 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的风险。因此,针对乳腺增生患者,尤其是 BI-RADS IV 级患者应在日常危险因素筛查的基础上加强 PPAR- $\gamma$  甲基化水平、VEGF 水平检测,对高度可疑乳腺恶变的患者及时进行病理检查,以达到早确诊、早治疗的目的。

本研究的局限性在于不同乳腺增生患者进展为乳腺癌所需时间差异较大,有的甚至需要约十年,故本研究仅分析了 PPAR- $\gamma$  基因甲基化、VEGF 与 BI-RADS IV 级乳腺增生进展为乳腺癌的关系,而通过前瞻性研究分析 PPAR- $\gamma$  基因甲基化及 VEGF 水平预测乳腺增生进展为乳腺癌是否具有可行性仍需进一步验证。

综上所述,PPAR- $\gamma$  基因甲基化主要与细胞凋亡受到抑制、新血管生长等有关,VEGF 是刺激新血管生成的重要因子,二者均参与乳腺增生、乳腺癌的发生发展过程。

### 参考文献

[1] GUAN H L, WANG Y, GUI Y F, et al. Effect of Chinese herbal medicine compound on breast hyperplasia: a protocol of systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(49): e23463.

[2] BREM R F. Management of breast atypical ductal hyper-

- plasia; now and the future[J]. *Radiology*, 2020, 294(1): 87-88.
- [3] LIU C, ZHANG W, XING W, et al. MicroRNA-498 disturbs the occurrence and aggression of colon cancer through targeting MDM2 to mediate PPAR $\gamma$  ubiquitination[J]. *Life Sci*, 2021, 277(1): 119225.
- [4] 李博, 施景龙, 邱厚匡, 等. PPAR- $\gamma$  对人胰腺癌 BxPc-3 细胞增殖的影响[J]. *新医学*, 2021, 52(9): 677-679.
- [5] EL BABA N, FARRAN M, KHALIL E A, et al. The role of Rho GTPases in VEGF signaling in cancer cells[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 2097214.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(7): 759-762.
- [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(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-6158.
- [8] 胡雅仙, 夏儿, 蔡海燕, 等. 建德地区 166 例 30~70 岁女性乳腺癌发病影响因素调查[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5503-5505.
- [9] KOSAKA K, KUBOTA Y, ADACHI N, et al. Human adipocytes from the subcutaneous superficial layer have greater adipogenic potential and lower PPAR- $\gamma$  DNA methylation levels than deep layer adipocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(2): 322-329.
- [10] 业磊, 佟发春, 李健, 等. PPAR $\gamma$  在肾癌细胞凋亡中的调控作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(5): 29-34.
- [11] WANG Y, ZHU M, YUAN B, et al. VSP-17, a new PPAR $\gamma$  agonist, suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer via upregulating the expression of E-cadherin[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 121.
- [12] 韦美德, 董家书, 周格琛, 等. 乳腺癌患者血清 PPAR- $\gamma$  基因甲基化 qPCR 检测及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(4): 241-245.
- [13] APOSTOLI A J, ROCHE J M, SCHNEIDER M M, et al. Opposing roles for mammary epithelial-specific PPAR $\gamma$  signaling and activation during breast tumour progression[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 85.
- [14] XU Y, LIN X, XU J, et al. SULT1E1 inhibits cell proliferation and invasion by activating PPAR $\gamma$  in breast cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 1078-1087.
- [15] AUGIMERI G, GELSOMINO L, PLASTINA P, et al. Natural and synthetic PPAR $\gamma$  ligands in tumor microenvironment; a new potential strategy against breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9721.
- [16] 周红梅, 冉海涛, 杨露, 等. 新版超声 BI-RADS 分类诊断乳腺癌的回顾性分析及临床意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(7): 920-926.
- [17] MAO W, PETERS H L, SUTTON M N, et al. The role of vascular endothelial growth factor, interleukin 8, and insulin like growth factor in sustaining autophagic DIRAS3-induced dormant ovarian cancer xenografts[J]. *Cancer*, 2019, 125(8): 1267-1280.
- [18] LONG J, HU Z, XUE H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2357-2367.
- [19] 王晶晶, 滕晓艳. 消乳散结胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗乳腺增生症效果及对血清 bFGF、VEGF 和性激素水平影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(11): 26-30.
- [20] 郭智慧, 胡清林, 杨大学, 等. 乳腺疾病患者血清中肿瘤标志物、细胞因子及唾液酸水平的变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(33): 6549-6552.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2022-12-31)

(上接第 1203 页)

- patients and healthy volunteers[J]. *Chest*, 2007, 132(2): 581-588.
- [16] 伍磊. 紫苏子汤对哮喘小鼠 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-8、白介素-1 $\beta$  表达的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(2): 152-155.
- [17] HODEIB M, TAHA G, MOHAMED M, et al. IL-8 gene expression and bronchial asthma phenotypes in children[J]. *Egypt J Immunol*, 2021, 28(3): 138-144.
- [18] GREGORCZYK I, JASIECKA-MIKOŁAJCZYK A, MA SLANKA T. Blockade of NF- $\kappa$ B translocation and of RANKL/RANK interaction decreases the frequency of Th2 and Th17 cells capable of IL-4 and IL-17 production, respectively, in a mouse model of allergic asthma[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3117.
- [19] 王爱利, 王蓓蓓, 罗光伟. 雷公藤甲素通过 IL-10/Th17 细胞调节哮喘小鼠气道炎症[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4): 331-334.
- [20] BECK-SCHIMMER B, SCHWENDENER R, PASCH T, et al. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1): 61.
- [21] HASEGAWA T, OKAZAWA T, UGA H, et al. Serum CXCL9 as a potential marker of type 1 inflammation in the context of eosinophilic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2515-2518.
- [22] HA H, DEBNATH B, NEAMATI N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1543-1588.
- [23] 叶筱燕, 戴永江, 蒙秉新, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 CXCL9 表达水平及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2015, 44(5): 655-659.
- [24] 宋雪, 席子涵, 李婷, 等. 肝内胆管癌患者血清 CXCL9 和 IFN- $\gamma$  水平变化及其临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(5): 741-744.
- [25] CHAWES B L, WOLSK H M, CARLSSON C J, et al. Neonatal airway immune profiles and asthma and allergy endpoints in childhood[J]. *Allergy*, 2021, 76(12): 3713-3722.

(收稿日期: 2022-08-15 修回日期: 2023-01-07)