

糖尿病患者基因多态性与乳腺癌发病及预后的相关性

刘肖¹, 张丽华¹, 张旺¹, 杨静², 赵莉莉³, 王采宁³

Correlation Between Gene Polymorphism and Breast Cancer Incidence and Prognosis for Patients with Diabetes

LIU Xiao¹, ZHANG Lihua¹, ZHANG Wang¹, YANG Jing², ZHAO Lili³, WANG Caining³

1. Endocrine Department, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China;

2. Department of Ultrasound, Tangshan Guye District Hospital, Tangshan 063000, China;

3. Endocrine Department, Tangshan Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding Author: ZHANG Lihua, E-mail: 1277473912@qq.com

Abstract: Objective To analyze the effects of fat mass and obesity-associated (FTO) gene, IL-6, and HSP-60 gene polymorphism on the incidence rate and prognosis of breast cancer (BCa) for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 1551 patients with BCa were included in the experimental group and 1605 women of the same age who participated in physical examination were included in the control group. The clinical data of the 3156 participants were collected through the baseline data questionnaire, and the genotypes of FTO, IL-6, and HSP-60 single-nucleotide polymorphism (SNP) were determined through blood sample detection. The predictive value of the three SNPs for the incidence risk of BCa for T2DM patients was evaluated. The OS of 1168 patients with BCa was obtained through follow-up, and the effects of the three SNPs and T2DM on OS of BCa patients were evaluated. **Results** The three loci were FTO rs3751812, IL-6 rs1800796, and HSP-60 rs2605039. The BCa incidence rate for T2DM women with wild homozygous SNP genotype was significantly higher than that for non-T2DM women (FTO: $\chi^2=3.530$, $P=0.013$; IL-6: $\chi^2=6.288$, $P=0.029$; HSP-60: $\chi^2=4.926$, $P=0.005$). The three wild homozygous genotypes were independent risk factors that influenced the incidence rate of BCa (all $P<0.05$). Patients with HSP-60 rs2605039 (GT+TT) genotype had better OS ($P=0.031$). **Conclusion** FTO, IL-6, and HSP-60 gene polymorphisms have certain value in BCa prediction for T2DM patients. Patients with BCa and HSP-60 rs2605039 GT+TT genotype have high OS.

Key words: Gene polymorphism; Type 2 diabetes mellitus; Breast cancer; Incidence; Prognosis

Funding: Tangshan Science and Technology Program (No. 20150206C); Hebei Medical Science Research Project (No. 20221810)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 分析2型糖尿病(T2DM)患者脂肪质量和肥胖相关(FTO)基因、IL-6和HSP-60基因多态性对乳腺癌(BCa)发病率和预后的影响。**方法** 试验组纳入BCa患者1 551例,对照组纳入同年龄层健康体检女性1 605例。通过基线资料调研问卷收集3 156例试验参与者临床资料,通过血样检测参与者FTO、IL-6和HSP-60单核苷酸多态性(SNP)位点基因型。评价三种SNP对T2DM患者BCa发病风险的预测价值。通过随访获取1 168例BCa患者OS,评价三种SNP和T2DM对BCa患者OS的影响。**结果** 三个位点分别为FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和HSP-60 rs2605039。任一SNP基因型为野生纯合子的T2DM女性BCa发病风险显著高于非T2DM女性(FTO: $\chi^2=3.530$, $P=0.013$; IL-6: $\chi^2=6.288$, $P=0.029$; HSP-60: $\chi^2=4.926$, $P=0.005$)。三种野生纯合子基因型均是影响BCa发病率的独立风险因素(均 $P<0.05$)。HSP-60 rs2605039暴露组(GT+TT)基因型患者具有更好的OS($P=0.031$)。**结论** FTO、

IL-6和HSP-60基因多态性对T2DM患者BCa发病风险的预测具有一定意义, HSP-60 rs2605039 GT+TT基因型BCa患者具有更好的OS。

关键词: 基因多态性; 2型糖尿病; 乳腺癌; 发病率; 预后

中图分类号: R394; R587.1;

R737.9

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2022-05-27; 修回日期: 2022-06-24

基金项目: 唐山市科技计划项目(20150206C); 河北省医学科学研究课题计划项目(20221810)

作者单位: 1. 063000 唐山, 唐山市人民医院内分泌科; 2. 063000 唐山, 唐山市古冶区医院超声科; 3. 063000 唐山, 唐山市开滦总医院内分泌科

通信作者: 张丽华(1971-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事内分泌和肿瘤的基础及临床研究, E-mail: 1277473912@qq.com

作者简介: 刘肖(1985-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事内分泌相关基础和临床研究

0 引言

2型糖尿病（T2DM）是最主要的糖尿病类型，约占所有糖尿病的95%^[1]。有研究证明，T2DM可通过影响肿瘤细胞增殖、抗凋亡和转移影响乳腺癌（BCa）发病率和预后，其中脂肪质量和肥胖相关（fat mass and obesity-associated, FTO）基因多态性在T2DM作用过程中起重要修饰作用^[2]。另外，T2DM通常伴随着慢性炎症反应和氧化应激等状态，同样影响了BCa发病率和预后。其中白细胞介素-6（IL-6）和由热休克蛋白（HSP）D1编码的HSP-60基因多态性分别在上述过程中起到重要修饰作用^[3-5]。然而，目前国内尚无关于T2DM患者上述基因多态性同BCa发病率和预后相关性的研究。

本试验从FTO、IL-6、HSP-60三种基因中分别选择一个潜在功能性单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）位点，即FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和HSP-60 rs2605039，分析其同T2DM患者BCa发病率和预后的相关性，以期解释基因多态性的相关修饰作用，同时为BCa发病风险和预后预测研究提供新的思路 and 参考。

1 资料与方法

1.1 患者资料

筛选2016年8月至2021年10月于唐山市人民医院和开滦总医院接受诊疗的BCa患者1 551例（试验组），以及上述两家医院同年龄层次接受健康体检的女性1 605例（对照组），共3 156例试验参与者。纳入标准：（1）在唐山地区居住至少5年；（2）未患有其他恶性肿瘤。排除拒绝接受基线资料调研问卷或血样采集者。本试验通过唐山市人民医院医学伦理委员会批准（编号：202203034），所有试验参与者均签署知情同意书。基线资料调研问卷内容包括：年龄、受教育

程度、婚姻状态、身体质量指数（BMI）、初次月经年龄、月经状态、停经年龄、哺乳史、BCa家族史、糖尿病史。

1.2 血样采集

参与者禁食禁水12 h后，于清晨空腹状态下，采用EDTA-K2抗凝管（美国BD公司）采集外周静脉血5 ml并使其同肝素抗凝剂充分混匀，3 000 r/min离心5 min，于血浆中加入红细胞裂解液500 μ l，振荡混匀3 min充分裂解红细胞。8 000 r/min离心1 min沉淀白细胞。按照操作说明书，采用Invitrogen全血基因组DNA提取试剂盒（美国赛默飞世尔公司）提取DNA并放置于-80℃冰箱保存，用于分析SNP基因型。

1.3 基因检测

采用NanoDrop ONEC超微量核酸蛋白测定仪（美国赛默飞世尔公司）检测DNA浓度和纯度。采用MassARRAY SNP基因型分析仪（美国Sequenom公司）检测三种基因SNP分型。根据NCBI gene数据库检索FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和HSP-60 rs2605039三种SNP位点序列。采用Genotyping Tools和MassARRAY Assay Design软件设计三种SNP位点PCR扩增引物和延伸引物（美国Sigma公司），引物详情见表1。然后，采用Takara Taq酶（美国赛默飞世尔公司）在MassARRAY质谱仪中进行PCR反应扩增目的片段，结束后将PCR产物再次进行纯化、扩增。最后，采用MassARRAY RS 1000软件进行基因测序，结果见图1。

1.4 随访

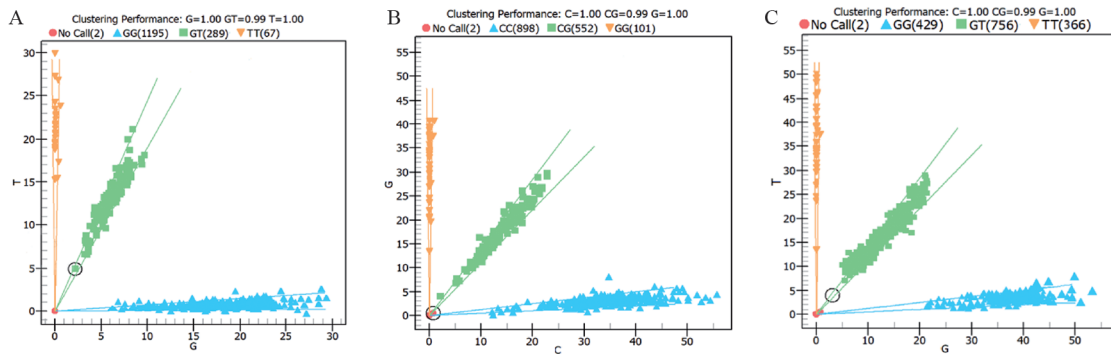
对1 551例BCa患者进行电话随访。第一年至少每3个月进行一次随访，第二、三年至少每6个月进行一次随访，第四年开始每年进行一次随访，随访截至2021年12月。患者总体生存期（OS）定义为由诊疗开始至死亡时间，共获得有

表1 三种SNP位点引物序列

Table 1 Primer sequences of three SNP loci

SNP	Primer	Sequence (5'-3')
FTO rs3751812	Amplification primer 1	ACGTTGGATGAGACCTGAAAATAGGTGAGC
	Amplification primer 2	ACGTTGGATGCTTTTTCGCTGGTAGGATGC
	Extension primer	GCCTCTCCCTGCCAACA
IL-6 rs1800796	Amplification primer 1	ACGTTGGATGTCTTCTGTGTTCTGGCTCTC
	Amplification primer 2	ACGTTGGATGACGCCTTGAAGTAACTGCAC
	Extension primer	GCAGTTCTACAACAGCC
HSPD1 rs2605039	Amplification primer 1	ACGTTGGATGCCACCATCCATCTCCAAAAC
	Amplification primer 2	ACGTTGGATGTGGAGGAGAGAATGGGAAGC
	Extension primer	GGGAATGGGAAGCTACTGT

Note: SNP: single-nucleotide polymorphism.



A: FTO rs3751812; B: IL-6 rs1800796; C: HSPD1 rs2605039

图1 1551例试验组乳腺癌患者高通量测序结果

Figure 1 High-throughput sequencing result of 1551 patients with breast cancer in the experiment group

效随访结果1 168例。

1.5 统计学方法

使用SPSS19.0软件，试验组同对照组基线资料中不符合正态分布的分类资料以 $n(\%)$ 描述，两组间比较采用卡方检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，两组间比较采用独立样本 t 检验。Hardy-Weinberg遗传平衡性采用卡方检验。以对照组三种SNP位点基因型分布和T2DW发病率为期望值，采用拟合优度卡方检验评价试验组三种SNP位点基因型分布和T2DW发病率。采用单、多因素Logistic逐步回归分析T2DM患者三种SNP对BCa发病风险的预测价值。采用Kaplan-Meier法绘制BCa患者OS曲线。全部结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组人群临床资料

试验组和对照组除受教育程度和月经状态以外，其他各项临床资料差异均无统计学意义。BCa患者受教育程度较低（ $P = 0.032$ ），且绝经前发病率较高（ $P = 0.018$ ），见表2。

2.2 基因分型

3 156例试验参与者基因分型和T2DM结果见表3。其中FTO rs3751812（GG）、IL-6 rs1800796（CC）、HSP-60 rs2605039（GG）为野生纯合子，其他为突变杂合子或突变纯合子，GT+TT、CG+GG、GT+TT分别为显性模型下相应暴露组。三种基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡（HWE均 $P > 0.05$ ）。试验组与对照组基因型分布差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），三种SNP在两组中均匀分布；试验组T2DM发病率显著高于对照组（ $P = 0.047$ ），见表3。单从基因型分布上，无法利用三种SNP对BCa发病风险进行预测。

2.3 BCa发病风险预测

基于T2DM发病情况，对BCa发病率行单、多因素Logistic逐步回归分析。野生纯合子

表2 试验组和对照组临床资料

Table 2 Clinical data of experiment and control groups

Clinical data	Experiment group(n(%))	Control group(n(%))	P
Age (years)			0.919
30-40	419(27.01)	444(27.66)	
41-60	907(58.48)	931(58.01)	
61-70	225(14.51)	230(14.33)	
Mean age (years)	48.35±5.26	48.39±5.37	0.933*
Education level			0.032
Junior high school and below	736(47.45)	596(37.13)	
High school	399(25.73)	581(36.20)	
University and above	416(26.82)	428(26.67)	
Marital status			0.857
Unmarried	64(4.13)	62(3.86)	
Married	1350(87.04)	1386(86.36)	
Separation/widowhood	137(8.83)	157(9.78)	
BMI (kg/m ²)			0.490
<23	819(52.80)	871(54.27)	
23-24.9	302(19.47)	308(19.19)	
≥25	430(27.72)	426(26.54)	
Age of first menstruation (years)			0.117
≤12	194(12.51)	233(14.52)	
>12	1357(87.49)	1372(85.48)	
Menstrual state			0.018
Non menopause	928(59.83)	864(53.83)	
Menopause	623(40.17)	741(46.17)	
Menopausal age (years)			0.438
≤45	112(17.98)	122(16.46)	
46-50	235(37.72)	310(41.84)	
≥51	276(44.30)	309(41.70)	
History of lactation			0.179
Yes	1166(75.18)	1236(77.01)	
No	385(24.82)	369(22.99)	
BCa family history			0.493
Yes	100(6.45)	96(5.98)	
No	1451(93.55)	1509(94.02)	

Notes: *: P value of independent sample t -test. The results of diabetes history were shown in table 3; BMI: body mass index; BCa: breast cancer.

表3 试验组和对照组基因分型分布和T2DM发病情况 (n(%))

Table 3 Genotyping and T2DM results of experiment and control groups (n(%))

Genotype	Experiment group	Control group	HWE P	Adjusted OR(95%CI)	P
FTO rs3751812					0.899
GG	1195(77.05)	1186(73.89)	0.199	1.000(reference)	
GT	289(18.63)	337(21.00)		0.892(0.732,1.081)	
TT	67(4.32)	82(5.11)		1.242(0.604,2.574)	
GT+TT	356(22.95)	419(26.11)	/	0.912(0.756,1.103)	
IL-6 rs1800796					0.732
CC	898(57.90)	963(60.00)	0.224	1.000(reference)	
CG	552(35.59)	499(31.09)		1.062(0.895,1.266)	
GG	101(6.51)	143(8.91)		1.113(0.795,1.576)	
CG+GG	653(42.10)	642(40.00)	/	1.073(0.916,1.263)	
HSP-60 rs2605039					0.598
GG	429(27.66)	429(26.73)	0.872	1.000(reference)	
GT	756(48.74)	760(47.35)		0.983(0.822,1.182)	
TT	366(23.60)	416(25.92)		0.897(0.716,1.126)	
GT+TT	1122(72.34)	1176(73.27)	/	0.965(0.801,1.140)	
T2DM					0.047
Non T2DM	1388(89.49)	1458(90.84)	/	1.000(reference)	
T2DM	163(10.51)	147(9.16)		1.673(1.113,2.524)	

Notes: OR is adjusted according to age, education level, marital status, BMI, age of first menstruation, menstrual status, age of menopause, lactation history, BCa family history, and diabetes history; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; T2DM: type 2 diabetes mellitus; /: not included in the statistics.

FTO rs3751812GG、IL-6 rs1800796CC和HSP-60 rs2605039GG型的T2DM女性BCa发病率显著高于非T2DM女性，是影响BCa发病率的独立风险

因素（均 $P<0.05$ ），分别导致BCa发病率提高了4.332、3.764和2.255倍，见表4、5。

2.4 生存分析

根据三种SNP和T2DM绘制BCa患者OS曲线见图2。其中根据FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和T2DM绘制的OS曲线无统计学意义（ $P=0.470$, 0.183, 0.556），根据HSP-60 rs2605039绘制的OS曲线具有统计学意义（ $P=0.031$ ）。HSP-60 rs2605039暴露组基因型（GT+TT）的患者OS显著优于基因型为野生纯合子GG的患者。

3 讨论

T2DM是一种常见疾病，可通过多种途径影响BCa的发病率和预后。大量研究证明^[6-10]，T2DM女性患者BCa发病率显著升高。随着研究的深入，上述作用途径得以在基因层面加以解释。本试验通过基线资料调研问卷和血样检测，获得了3 156例试验参与者各项临床资料和基因信息。通过对上述资料和信息进行分析，得到了FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和HSP-60 rs2605039三种SNP对T2DM患者BCa发病率和OS的影响，从基因层面详细地描述了三种SNP对T2DM患者BCa发病风险和OS的修饰结果。

T2DM患者外周血淋巴细胞FTO基因高表达，是T2DM的早期预测因子之一，两者之间存在显著相关性。除血液外，FTO基因在调节能量吸收和消耗的重要区域-下丘脑中表达水平最高。FTO基因的异常表达会导致FTO mRNA在下丘脑中水平上

表4 单因素Logistic逐步回归分析试验组和对照组基因分型分布对T2DM患者BCa发病率的影响

Table 4 Univariate logistic stepwise regression analysis of effect of genotyping on BCa incidence in T2DM patients in experiment and control groups

Genotype	T2DM	Experiment group (n(%))	Control group (n(%))	χ^2	P	Adjusted OR (95%CI)
FTO rs3751812						
GG	Non T2DM	1163(74.98)	1200(74.77)	3.530	0.013	1.000(reference)
	T2DM	78(5.03)	69(4.30)			2.051(1.261,3.342)
GT+TT	Non T2DM	296(19.08)	319(19.88)	1.394	0.334	1.000(reference)
	T2DM	14(0.91)	17(1.05)			0.901(0.383,2.125)
IL-6 rs1800796						
CC	Non T2DM	889(57.31)	979(61.00)	6.288	0.029	1.000(reference)
	T2DM	80(5.16)	81(5.05)			2.532(1.452,4.413)
CG+GG	Non T2DM	555(35.78)	521(32.44)	3.291	0.876	1.000(reference)
	T2DM	27(1.75)	24(1.50)			1.105(0.578,2.102)
HSP-60 rs2605039						
GG	Non T2DM	329(21.21)	363(22.62)	4.926	0.005	1.000(reference)
	T2DM	74(4.77)	75(4.67)			6.403(2.293,17.875)
GT+TT	Non T2DM	1072(69.12)	1094(68.16)	2.228	0.120	1.000(reference)
	T2DM	76(4.90)	73(4.55)			1.163(0.715,1.897)

Notes: OR is adjusted according to age, education level, marital status, BMI, age of first menstruation, menstrual status, age of menopause, lactation history, BCa family history and diabetes history.

表5 多因素Logistic逐步回归分析试验组和对照组基因分型分布对T2DM患者BCa发病率的影响

Table 5 Multivariate logistic stepwise regression analysis of effect of genotyping on BCa incidence in T2DM patients in experiment and control groups

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
FTO rs3751812 GG	2.986	0.656	12.885	0.006	4.332(2.803,10.253)
IL-6 rs1800796 CC	2.223	0.627	11.729	0.011	3.764(2.171,8.842)
HSP-60 rs2605039 GG	1.409	0.429	5.901	0.037	2.255(1.355,5.807)

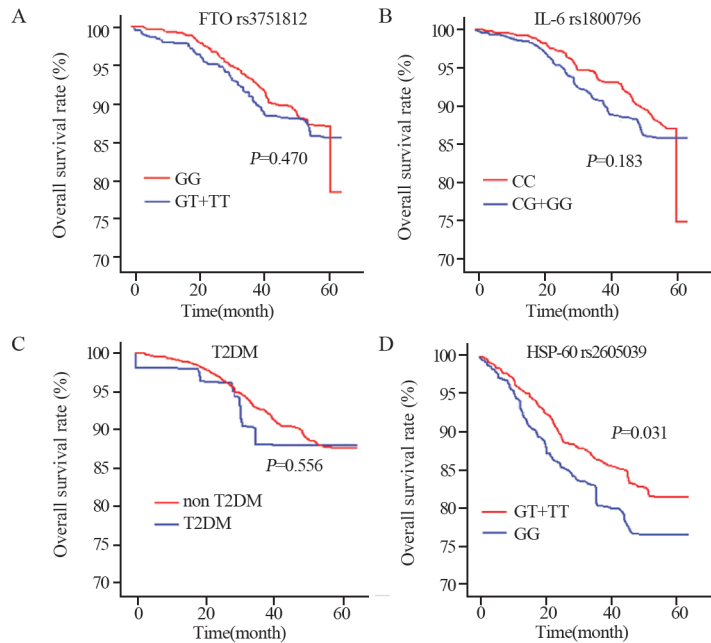


图2 三种SNP分型和T2DM对BCa患者OS的影响

Figure 2 Effect of three SNPs and T2DM on OS of patients with BCa

调,从而导致携带风险等位基因患者过量摄食并肥胖,进而导致T2DM。相较非风险基因型突变杂合子TT人群,FTO rs3751812风险基因型为野生纯合子GG的人群平均体重超出3 kg,T2DM发病率高出1.7倍。FTO基因表达可影响调节细胞基因转录并参与炎症反应相关基因调控的关键因子TNF- α 和核因子 κ B的表达量,从而导致空腹血糖升高,并最终提高T2DM乃至BCa的发病率^[6]。总之,FTO rs3751812同T2DM和BCa均紧密相关。

IL-6是活化的T细胞和成纤维细胞产生的多效淋巴因子,主要作用包括调节B细胞的生长和分化、增强CTL、NK细胞的杀伤效应和刺激造血干细胞的增生分化等。T2DM患者体内IL-6水平显著上调,这是由于糖基化终产物刺激细胞表达和释放TNF- α 增多,进而诱导IL-6过表达。而且T2DM患者存在的肥胖、脂代谢紊乱,均属于慢性炎症反应,从而使得脂肪组织具备更活跃的内分泌功能,分泌更多的IL-6^[7]。相较非风险基因型突变杂合子CG或GG,IL-6 rs1800796风险基因型为野生纯合子CC的人群血清IL-6水平显著升高^[8]。因此,在T2DM和风险基因型的双重作用下,高水平的IL-6可刺激脂肪组织中的芳香酶过表达,从而刺激

雌激素合成并促进BCa进展;还可同BCa细胞中相应受体结合,促进相关细胞因子活化,继而上调多种蛋白(例如组织蛋白酶B)的表达,增强肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和耐药性,介导上皮-间质转化促进乳腺癌发生和转移^[9]。

HSP-60是线粒体中主要的ATP依赖分子伴侣,存在于细胞质或细胞表面。HSP-60在维持线粒体蛋白稳态中起至关重要的作用。过表达的促癌基因HSP-60能够通过抑制抑癌基因p53和caspase依赖的细胞凋亡而促进肿瘤细胞存活,并通过与其他细胞内蛋白的相互作用激活核因子 κ B途径而促进肿瘤细胞增殖。T2DM患者处于慢性炎症反应状态,从而使得脂肪组织具备更活跃的内分泌功能,分泌更多的抵抗素、IL-6和TNF- α 等多种细胞因子和激素,从而引起更强烈的氧化应激反应,促进HSP-60的表达。另外,胰岛素抵抗为T2DM的重要病理生理学特征,也属于慢性炎症反应过程,也可促进HSP-60表达^[10-12]。相较非风险基因型突变杂合子GT或TT,HSP-60 rs2605039风险基因型为野生纯合子GG的人群血清HSP-60水平显著升高^[13]。因此,在T2DM和风险基因型的双重作用下,高水平的HSP-60通过防止异常蛋白积聚而产

生异常折叠, 维持细胞的自稳态而增强了BCa肿瘤细胞的增殖, 并抑制其凋亡。

综上所述, FTO rs3751812、IL-6 rs1800796和HSP-60 rs2605039对T2DM患者BCa的影响较为复杂, 其间存在广泛的共同作用。本试验尚存在一些不足, 包括未根据试验参与者基线资料进行分层分析, 未进一步量化T2DM同IL-6 rs1800796各自对BCa影响贡献大小, 以及T2DM同HSP-60 rs2605039各自对BCa的影响程度等, 今后我们将对此进行进一步研究。

参考文献:

- [1] Zi C, He L, Yao H, *et al.* Changes of Th17 cells, regulatory T cells, Treg/Th17, IL-17 and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2022, 76(2): 263-272.
- [2] Sara E, Sacher, Heather B, *et al.* Distributions of Microdamage Are Altered Between Trabecular Rods and Plates in Cancellous Bone From Men With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(4): 740-752.
- [3] Lara S, Lemon, Brian, *et al.* Metformin and survival: Is there benefit in a cohort limited to diabetic women with endometrial, breast, or ovarian cancer?[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(1): 60-66.
- [4] Fernández-Arce L, Robles-Rodríguez N, Fernández-Feito AN, *et al.* Type 2 Diabetes and all-cause mortality among Spanish women with breast cancer[J]. *Cancer Cause Control*, 2022, 33(2): 271-278.
- [5] Tikhomirova TS, Matyunin MA, Lobanov MY, *et al.* In-depth analysis of amino acid and nucleotide sequences of Hsp60: How conserved is this protein?[J]. *Proteins*, 2022, 90(5): 1119-1141.
- [6] 朱建芳. 儿童青少年血脂异常和FTO基因对非脂性心血管疾病危险因素的相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015. [Zhu JF. Study on the relationship between dyslipidemia and FTO gene in children and adolescents and risk factors of non-lipid cardiovascular disease[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.]
- [7] Ungurianu A, Zanfirescu A, Grădinaru D, *et al.* Interleukins and redox impairment in type 2 diabetes mellitus: mini-review and pilot study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(4): 511-522.
- [8] Wang F, Wei FL, Liu H, *et al.* Association of the IL-6 Rs1800796 SNP with Concentration/dose Ratios of Tacrolimus and Donor Liver Function after Transplantation[J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(8): 939-948.
- [9] Lin J, Zhang W, Wang Z, *et al.* Interleukin-1 and Interleukin-6 Polymorphisms Might Influence Predisposition to Hemorrhagic Cerebral Vascular Diseases: A Meta-Analysis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2021, 28(4): 222-228.
- [10] 鲍晨, 董学敏, 杨静茹, 等. HSP60和NRF2在透明细胞性肾细胞癌中的表达及临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(5): 574-579. [Bao C, Dong XM, Yang JR, *et al.* Expression and clinical value of HSP60 and NRF2 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Guo Ji Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2022, 43(5): 574-579.]
- [11] Sun B, Li GH, Yu Q, *et al.* HSP60 in cancer: a promising biomarker for diagnosis and a potentially useful target for treatment[J]. *J Drug Target*, 2022, 30(1): 31-45.
- [12] Min S, Kim JY, Cho HM, *et al.* Heat shock protein 60 couples an oxidative stress-responsive p38/MK2 signaling and NF-κB survival machinery in cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102293.
- [13] 孙博, 蒙艺灵, 温涛, 等. 多肽修饰的金纳米颗粒对小鼠三阴性乳腺癌细胞的靶向光热效应研究[J]. *北京生物医学工程*, 2021, 40(5): 441-446. [Sun B, Meng YL, Wen T, *et al.* Peptide modified gold nanoparticles enhance the elimination of triple-negative breast cancer cells through photothermal effect[J]. *Beijing Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng*, 2021, 40(5): 441-446.]

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

刘 肖: 试验设计、论文撰写

张丽华: 论文审校

张旺、杨静: 病例收集、数据整理

赵莉莉、王采宁: 试验实施