

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.004

❖ 基础研究 ❖

三阴性乳腺癌中 MIF 与 D-DT 的表达及其临床意义

吴燕¹, 陈硕², 龙琼先¹, 文彬³, 黄一凡³

(1. 川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院病理科; 2. 南充市中医医院骨科; 3. 川北医学院病理学教研室, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨 MIF、D-DT 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中的表达及其临床意义。**方法:** 收集 TNBC 存档石蜡组织块 99 例作为实验组, 随机选取同期乳腺纤维腺瘤组织选取 20 例、TNBC 相应癌旁组织 99 例作为对照。应用免疫组化法检测并比较各组 macrophage migration inhibitory factor (MIF)、D-dopachrome tautomerase (D-DT) 的表达水平, 分析两者表达的相关性及其与临床病理特征、患者生存率的关系。**结果:** MIF 在 TNBC 组的阳性表达率为 71.7%, 高于癌旁组织组的 11.1% 及纤维腺瘤组的 10.0%; D-DT 在 TNBC 组的阳性表达率为 74.7%, 高于癌旁组织组的 13.1% 及纤维腺瘤组的 15.0%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。MIF 在 TNBC 中的表达与年龄有关 ($P < 0.05$); D-DT 在 TNBC 中的表达与组织学分级有关 ($P < 0.05$)。MIF 与 D-DT 的表达在 TNBC 中呈正相关 ($r = 0.254, P = 0.011$)。MIF 阳性患者的生存率为 63.6%, 阴性患者的生存率为 92.9%; D-DT 阳性患者的生存率为 65.7%, 阴性患者的生存率为 91.7%; 有淋巴结转移患者的生存率为 56.5%, 无淋巴结转移患者的生存率为 87.5%。Kaplan-Meier 生存曲线显示, TNBC 中 MIF、D-DT 的表达及淋巴结转移与患者生存率具有相关性 ($P < 0.05$)。**结论:** MIF、D-DT 可能与 TNBC 患者的预后相关。联合检测 MIF、D-DT 可能为 TNBC 患者的预后判断及个体化治疗提供新指标、新思路。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 巨噬细胞移动抑制因子; D-多巴色素互变异构酶; 免疫组化

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Expression and clinical significance of MIF and D-DT in triple negative breast cancer

WU Yan¹, CHEN Shuo², LONG Qiong-xian¹, WEN Bin³, HUANG Yi-fan³

(1. Department of Pathology, Nanchong Central Hospital, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College; 2. Department of Orthopedics, Nanchong Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Pathology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of MIF and D-DT in triple-negative breast cancer (TNBC) and its clinical significance. **Methods:** 99 cases of triple negative breast cancer (TNBC) archived paraffin tissue blocks were collected as the experimental group. 20 cases of fibroadenoma of breast and 99 cases of paracancerous tissues were randomly selected as contrast. Immunohistochemical method was used to detect the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and D-dopachrome tautomerase (D-DT). The correlation between the expression of the two proteins and their relationship with clinicopathological features and survival rate were analyzed. **Results:** The positive expression rate of MIF in TNBC group was 71.7%, which was higher than that in paracancerous tissue group (11.1%) and fibroadenoma group (10.0%). The positive expression rate of D-DT in TNBC group was 74.7%, which was higher than that in paracancerous tissue group (13.1%) and fibroadenoma group (15.0%). The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of MIF in TNBC was related to age ($P < 0.05$), the expression of D-DT in TNBC was related to histological grading ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the expression of MIF and D-DT in TNBC ($r = 0.254, P = 0.011$). The survival rate of MIF positive patients was 63.6%, and that of MIF negative patients was 92.9%. The survival rate of D-DT positive patients was 65.7%, and that of D-DT negative patients was 91.7%. The survival rate was 56.5% for patients with lymph node metastasis and 87.5% for patients without lymph node metastasis. Kaplan-Meier survival curve showed that MIF, D-DT and lymph node metastasis were related to the survival rate of TNBC patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** MIF and D-DT may be related to the prognosis of TNBC patients. The combined detection of MIF and D-DT may provide new targets and new ideas for the prognosis and individualized treatment of TNBC patients.

基金项目: 四川省卫生健康委员会科研项目 (20PJ297)

作者简介: 吴燕 (1990 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 272870035@qq.com

通讯作者: 黄一凡。E-mail: 296182017@qq.com

[Key words] Triple negative breast cancer; MIF; D-DT; Immunohistochemistry

乳腺癌 (carcinoma of breast, CA) 是导致全球女性死亡的最常见癌症之一, 在全球绝大多数国家中, 居女性癌症发病和死亡之首。在中国, 女性恶性肿瘤中乳腺癌的发病率和死亡率分别位于第一位和第五位^[1-2], 乳腺癌的发病率逐年递增, 且发病年龄趋于年轻化。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 在免疫组织化学中均为阴性的乳腺癌, 大约有 80% 与固有的“基底样”亚型重叠, 占有乳腺癌的 15% ~ 20%。与其他亚型相比, TNBC 组织学分级高、侵袭性强、复发转移率高, 预后差, 目前尚缺乏标准有效的治疗^[3-4]。因此, 为 TNBC 寻找新的生物标志物及治疗上的新思路、新靶点, 是目前临床科研亟待解决的问题。巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 与许多癌症表型的肿瘤发生、血管生成和转移有关, 在多种恶性肿瘤中高表达^[5]。D-多巴色素互变异构酶 (D-dopachrome tautomerase, D-DT) 是人类基因组中唯一已知的 MIF 同源物, 两者具有重叠的生物活性谱, 在控制细胞存活、肿瘤形成、细胞迁移等方面表现出显著的功能重叠和协同作用, 是缺氧诱导因子的直接转录靶点, 是瘤内低氧的标志^[6]。目前, 国内外对 D-DT 和 MIF 在恶性肿瘤中联合检测的研究相对较少, 两者在 TNBC 中的联合检测尚未见报道。本研究通过免疫组化法检测 MIF、D-DT 在三阴性乳腺癌中的表达情况, 并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据纳入标准收集 2010 年 1 月至 2014 年 12 月川北医学院附属医院收治的 99 例 TNBC 患者的存档石蜡组织块及临床资料, 同时随机选取同期乳腺癌组织 20 例、TNBC 相应癌旁组织 99 例作为对照。纳入标准: (1) 行根治手术的原发乳腺癌女性患者, 有完整的临床病理资料; (2) 术前未行放疗, 未出现远处转移, 术后接受规范化的辅助治疗; (3) 未合并其他部位肿瘤及全身性系统疾病。TNBC 组患者平均年龄 (49.83 ± 10.77) 岁; 病理类型: 浸润性导管癌 97 例, 其他病理类型两例 (浸润性小叶癌 1 例, 腺样囊性癌 1 例); 97 例浸润性导管癌参照 Scarff-Bloom-Richardson (ESBR) 分级系统^[7] 进行组织学分级: I 级 2 例, II 级 64 例, III 级 31 例; 肿瘤大小 (最大直径 d): ≤ 2 cm 者 19 例, 2 cm < d ≤ 5 cm 者 69 例, > 5 cm 者 11 例; 有淋巴结转移者 50 例,

无淋巴结转移者 49 例; TNM 分期 [参照乳腺癌 TNM 分期 (AJCC) 第六版^[8]]: I 期 11 例, II 期 66 例, III 期 22 例; Ki-67 指数: 低表达者 11 例, 高表达者 88 例。

1.2 方法

鼠抗人 MIF 单克隆抗体购自台湾 Abnova 公司 (稀释浓度 1:50), 鼠抗人 D-DT 单克隆抗体购自 ORIGENE 公司 (稀释浓度 1:150)。所有标本均为 10% 中性福尔马林固定, 所有蜡块均连续切片, 每张切片厚度 3 μm。免疫组化采用 SP 法。

免疫组化结果判读标准: MIF、D-DT 蛋白以细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性表达。免疫组化评分方法: 根据染色强度 (不着色 0 分, 淡黄色 1 分, 黄色 2 分, 棕黄或黄褐色 3 分) 和阳性染色范围 (以阳性染色细胞所占百分比划分, < 5% 为 0 分, 5% ~ 25% 为 1 分, > 25% ~ 50% 为 2 分, > 50% 为 3 分) 评分, 结果将两者分数相乘, 0 ~ 1 分为阴性 (-), 2 ~ 3 分为弱阳性 (+), 4 ~ 6 分为中度阳性 (++) , 7 ~ 9 分为强阳性 (+++)。结果均由两位资深病理医师进行独立评分, 取两者平均分。

根据住院病历所留的联系方式, 以电话对患者或其家属进行随访, 随访时间从手术之日起至 2019 年 10 月 31 日或患者死亡。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 等级相关分析。生存资料分析采用 Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MIF、D-DT 在 TNBC、癌旁组织及纤维腺瘤中的表达情况

MIF、D-DT 在 TNBC 中的阳性表达率均高于癌旁组织和纤维腺瘤, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1 及图 1。

表 1 MIF、D-DT 在 TNBC、癌旁组织及纤维腺瘤中的表达情况 [n (%)]

| 组别 | MIF | | | D-DT | | |
|---------------|-----------|------------|---------------------|-----------|------------|---------------------|
| | 阳性 | χ^2 值 | P 值 | 阳性 | χ^2 值 | P 值 |
| TNBC 组 (n=99) | 71 (71.7) | 74.937 | <0.001* | 74 (74.7) | 76.293 | <0.001* |
| 癌旁组织组 (n=99) | 11 (11.1) | 0.000 | 1.000 | 13 (13.1) | 0.050 | 0.732 [△] |
| 纤维腺瘤组 (n=20) | 2 (10.0) | 26.727 | <0.001 [#] | 3 (15.0) | 26.008 | <0.001 [#] |

* 为 TNBC 组与癌旁组织组比较; # 为 TNBC 组与纤维腺瘤组比较; [△] 为癌旁组织与纤维腺瘤比较。

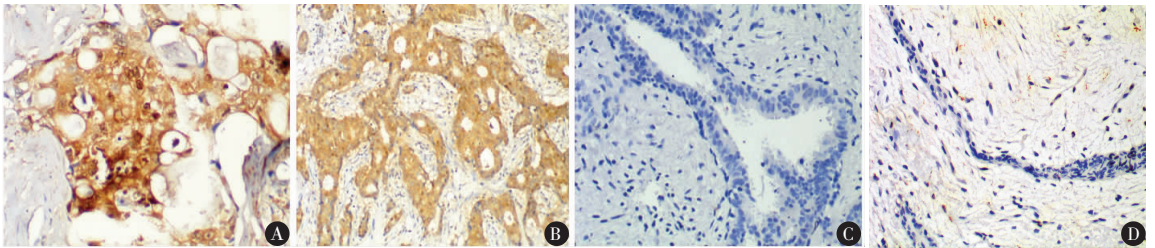


图1 MIF、D-DT 在各组组织中表达情况(SP 法×200)

A. MIF 在 TNBC 中的阳性表达;B. D-DT 在 TNBC 中的阳性表达;C. MIF、D-DT 在癌旁组织中阴性表达;D. MIF、D-DT 在纤维腺瘤组织中阴性表达。

2.2 MIF、D-DT 的表达与 TNBC 临床病理特征之间的关系

MIF 在 TNBC 中的表达与年龄有关 ($P < 0.05$), D-DT 的表达与组织学分级有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MIF、D-DT 在 TNBC 中的表达与临床病理参数的关系

| 病理学参数 | MIF | | D-DT | | | |
|------------------|--------|------------|-------|--------|------------|-------|
| | 阳性率(%) | χ^2 值 | P 值 | 阳性率(%) | χ^2 值 | P 值 |
| 年龄(岁) | | 3.981 | 0.046 | | 1.545 | 0.214 |
| <50 (n=58) | 79.3 | | | 73.9 | | |
| ≥50 (n=41) | 61.0 | | | 68.3 | | |
| 组织学分级* | 0.972 | | 0.324 | 3.945 | | 0.047 |
| I + II (n=66) | 74.2 | | | 68.2 | | |
| III (n=31) | 64.5 | | | 87.1 | | |
| 肿瘤最大径(cm) | 2.108 | | 0.390 | 0.507 | | 0.816 |
| ≤2 (n=19) | 78.9 | | | 78.9 | | |
| 2 < d ≤ 5 (n=69) | 72.5 | | | 72.5 | | |
| >5 (n=11) | 54.5 | | | 81.8 | | |
| LN 转移 | 0.004 | | 0.950 | 0.084 | | 0.772 |
| 无 (n=49) | 71.4 | | | 73.5 | | |
| 有 (n=50) | 72.0 | | | 76.0 | | |
| TNM 分期 | 1.226 | | 0.546 | 0.273 | | 0.94 |
| I (n=11) | 81.8 | | | 72.7 | | |
| II (n=66) | 72.7 | | | 75.8 | | |
| III (n=22) | 63.6 | | | 72.7 | | |
| Ki-67 指数 | 0.006 | | 0.937 | 0.324 | | 0.725 |
| < 14% (n=11) | 72.7 | | | 81.8 | | |
| ≥ 14% (n=88) | 71.6 | | | 73.9 | | |

* 仅研究 97 例浸润性导管癌。

2.3 MIF、D-DT 在 TNBC 中表达的相关性分析

Spearman 等级相关分析结果显示, MIF 与 D-DT 在 TNBC 中的表达呈正相关 ($r = 0.254, P = 0.011$)。见表 3。

表 3 TNBC 组织中 MIF、D-DT 蛋白表达之间的关系

| | MIF | | 合计 | r 值 | P 值 |
|------|-----|----|----|-------|-------|
| | + | - | | | |
| D-DT | 58 | 16 | 74 | 0.254 | 0.011 |
| | 13 | 12 | 25 | | |
| 合计 | 71 | 28 | 99 | | |

2.4 MIF、D-DT 的表达及临床病理特征与 TNBC 患者生存率的关系

自术后起截至随访日期(2019 年 10 月 31 日或

患者死亡), 获访具有完整信息病例 47 例, 13 例死亡, 总生存率为 72.3%。对获访资料的临床病理特征、MIF、D-DT 采用 Log-rank 检验方法进行单因素分析, 显示淋巴结转移情况、MIF、D-DT 表达情况与患者生存率具有相关性 ($P < 0.05$)。见图 2-图 4 及表 4。

表 4 MIF、D-DT 及淋巴结转移情况与术后随访资料

| 因素 | 总人数 | 存活人数 | 存活率(%) | 平均生存时间(月) | χ^2 值 | P 值 |
|-------|-----|------|--------|-----------------|------------|-------|
| MIF | | | | | 3.988 | 0.046 |
| 阳性 | 33 | 21 | 63.6 | 76.510 ± 5.842 | | |
| 阴性 | 14 | 13 | 92.9 | 100.667 ± 3.191 | | |
| 合计 | 47 | 34 | 72.3 | 84.798 ± 4.691 | | |
| D-DT | | | | | 3.931 | 0.047 |
| 阳性 | 35 | 23 | 65.7 | 80.361 ± 5.777 | | |
| 阴性 | 12 | 11 | 91.7 | 97.833 ± 2.891 | | |
| 合计 | 47 | 34 | 72.3 | 84.798 ± 4.691 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | 5.562 | 0.018 |
| 有 | 23 | 13 | 56.5 | 71.366 ± 7.280 | | |
| 无 | 24 | 21 | 87.5 | 95.921 ± 4.432 | | |
| 合计 | 47 | 34 | 72.3 | 84.798 ± 4.691 | | |

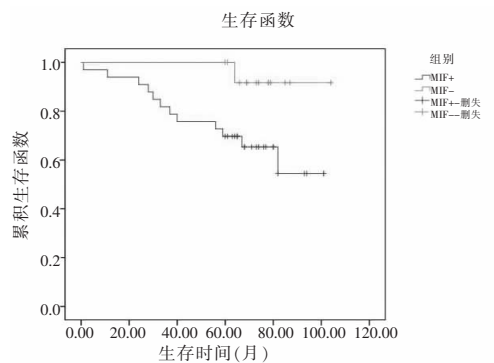


图 2 MIF 在 TNBC 中的表达与患者生存率的关系 ($P=0.046$)

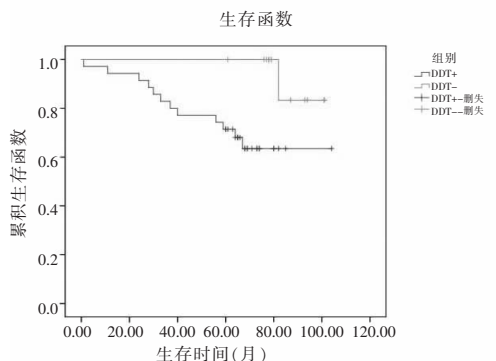


图 3 D-DT 在 TNBC 中的表达与患者生存率的关系 ($P=0.047$)

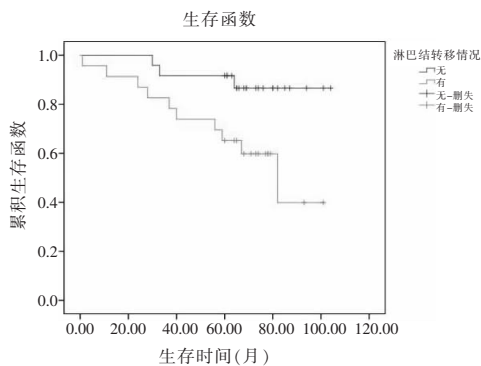


图 4 淋巴结转移情况与患者生存率的关系
($P=0.018$)

3 讨论

乳腺癌是绝大多数国家最常见的癌症^[1],目前应用最广泛的诊治手段和策略是根据乳腺癌肿瘤病理学上不同的分子分型制定不同的治疗方案^[9],TNBC 目前尚缺乏标准有效治疗,因此,为其寻找新的生物学标记及治疗靶点,制定个体化治疗方案,具有重要的临床意义。

MIF 是一种多功能促炎蛋白,是抗癌治疗的靶点。多项研究^[6,10-12]表明 MIF 可通过肿瘤抑制因子下调、诱导 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 等途径的活化从而在肿瘤的发生发展中起关键作用,且在多种恶性肿瘤中高表达,与不良预后相关。田玉伟等^[13]发现胆管癌组织中 MIF 阳性表达率显著高于癌旁组织,MIF 高表达与患者病情严重程度、复发和生存明显相关。有文献^[14]表明 MIF 在胆囊癌组织中高表达,促进胆囊癌细胞迁移和侵袭,且与患者不良预后有关。Balogh 等^[15]实验结果显示 MIF 在乳腺癌模型 MMTV pMYT 和 4T1 中通过抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤的进展。Guo 等^[16]发现 MIF 在胰腺导管腺癌的发生发展中具有诊断和治疗的双重作用。本研究结果显示,TNBC 患者 MIF 阳性表达者总生存率及平均生存时间明显低于阴性表达者,Kaplan-Meier 生存曲线显示 MIF 的表达与患者预后相关($P < 0.05$),提示 MIF 阳性患者预后差,阻断 MIF 可提高患者生存率、延长生存期,这与既往的报道一致。以上结果提示 MIF 可作为判断 TNBC 预后的重要标记物和分子治疗的靶点。

D-DT 在癌症进展中的作用与 MIF 相似,众多实验结果表明 D-DT 在多种恶性肿瘤中高表达,参与肿瘤的发生发展,与肿瘤的不良预后相关。Kobold 等^[17]的研究结果显示 D-DT 在 B16F10 黑色素瘤和 4T1 乳腺癌模型中高表达,靶向 D-DT 可以减缓该模型的肿瘤进展。Guo 等^[16]的实验研究表明

D-DT 在胰腺导管癌组织和细胞系中过表达,D-DT 的敲除可减弱 PANC-1 细胞的增殖、侵袭。Wang 等^[18]发现 D-DT 在宫颈癌组织中过度表达,体内外实验显示 D-DT 的敲除能抑制宫颈癌细胞的侵袭、迁移和移植瘤的生长。Cavalli 等^[10]发现 D-DT 的高表达与神经母细胞瘤较差的预后相关,抑制 D-DT 能够在体外逆转长春新碱的敏感性,导致较好的总生存期。本研究结果显示,TNBC 中 D-DT 阳性表达患者总生存率和平均生存时间明显低于阴性表达者,Kaplan-Meier 生存曲线显示 D-DT 的表达与患者生存率和生存期相关($P < 0.05$),提示 D-DT 阳性患者预后差,抑制 D-DT 可显著改善患者预后。这与 Cavalli 等^[10]的报道一致。以上结果提示 D-DT 是一种不良预测因子,可作为判断 TNBC 预后的指标和分子治疗的新靶点。

有研究^[19]发现淋巴结转移是影响乳腺癌和三阴性乳腺癌患者预后的独立因素。本研究结果显示有淋巴结转移者的生存率显著低于无淋巴结转移者,淋巴结转移是影响 TNBC 预后的显著因素($P < 0.05$),与上述报道一致。

肿瘤的发生发展是多因素、多步骤、多基因相互作用的结果。相关研究^[6,16,18]提示,MIF 和 D-DT 在多种癌症中的表达呈正相关,共同导致不良预后,本实验 Spearman 等级相关分析结果显示,MIF 与 D-DT 在 TNBC 中的表达呈正相关($r = 0.254, P = 0.011$),与既往报道一致。目前抗 MIF 策略成为了一个活跃的研究领域,已经开发了许多在癌症研究中抑制 MIF 生物学功能的方法,包括用小分子 MIF 抑制剂破坏 MIF 的活性、MIF 的间接失稳和抗 MIF 抗体等,其中应用最广泛的是竞争性抑制剂(如 Iso-1、Iso-66 等)和不可逆抑制剂(如 4-IPP),这些方法的应用在多种癌细胞系和癌症模型中均显示可导致肿瘤生长、血管形成和细胞增殖的减少^[5]。例如人抗 MIF 单克隆抗体 Imalumab 适用于转移性结肠癌、多发性骨髓瘤的治疗,已经完成了二期临床试验^[20],Iso-66 已被证实可延缓结直肠癌的进展^[21]。但这些靶向药物仍存在一些不足,如活性低、效力低等,而针对 MIF/D-DT 双靶点的抑制剂 4-IPP 则能取得更好的靶向效果,这表明当前抗 MIF 的治疗效果可能通过两者的联合靶向而得到加强。

综上,MIF、D-DT 及淋巴结转移是影响 TNBC 患者预后的危险因素。联合检测 MIF、D-DT 可能为 TNBC 患者的预后判断及个体化治疗提供新指标、新思路。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020:

- GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021,71(3):209-249.
- [2] 李江,杨珂璐,蔡依彤,等. 全球乳腺癌筛查指南质量评价[J]. *中华流行病学杂志*,2021,42(2):219-226.
- [3] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*,2013,24(9):2206-2223.
- [4] Hwang SY, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. *Pharmacology and Therapeutics: The Journal of the International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*,2019,199:30-57.
- [5] O'Reilly C, Doroudian M, Mawhinney L, *et al.* Targeting MIF in cancer: therapeutic strategies, current developments, and future opportunities[J]. *Medicinal Research Reviews*,2016,36(3):440-460.
- [6] Pasupuleti V, Du W, Gupta Y, *et al.* Dysregulated D-dopachrome tautomerase, a hypoxia-inducible factor-dependent gene, cooperates with macrophage migration inhibitory factor in renal tumorigenesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*,2014,289(6):3713-3723.
- [7] 梅放,柳剑英,薛卫成. 浸润性乳腺癌的组织学分级: Nottingham 组织学分级系统[J]. *中华病理学杂志*,2019,48(8):659-664.
- [8] 薛卫成, 阚秀. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统(第6版)[J]. *诊断病理学杂志*,2008,15(3):161-164.
- [9] 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):609-679.
- [10] Cavalli E, Mazzone E, Mammana S, *et al.* Overexpression of macrophage migration inhibitory factor and its homologue D-dopachrome tautomerase as negative prognostic factor in neuroblastoma[J]. *Brain Sciences*,2019,9(10):284.
- [11] 马颖光,韩云志,张自森,等. miR-451 靶向巨噬细胞移动抑制因子对结直肠癌细胞增殖迁移的影响及其作用机制[J]. *中华肿瘤杂志*,2020,42(4):312-318.
- [12] Conroy H, Mawhinney L, Donnelly SC. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF)-the potential missing link[J]. *QJM: an International Journal of Medicine*,2010,103(11):831-836.
- [13] 田玉伟,姜青峰,王要轩,等. 巨噬细胞迁移抑制因子、基质金属蛋白酶-9 在胆管癌组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*,2021,38(5):911-914.
- [14] 陶颖,李敏,宋陆军. 巨噬细胞迁移抑制因子在胆管癌组织中的表达水平与临床病理特征和预后的关系[J]. *中华实验外科杂志*,2019,36(4):744-747.
- [15] Balogh KN, Templeton DJ, Cross JV. Macrophage Migration Inhibitory Factor protects cancer cells from immunogenic cell death and impairs anti-tumor immune responses[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0197702.
- [16] Guo D, Guo J, Yao J, *et al.* D-dopachrome tautomerase is over-expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and acts cooperatively with macrophage migration inhibitory factor to promote cancer growth[J]. *International Journal of Cancer*,2016,139(9):2056-2067.
- [17] Kobold S, Merk M, Hofer L, *et al.* The macrophage migration inhibitory factor (MIF)-homologue D-dopachrome tautomerase is a therapeutic target in a murine melanoma model[J]. *Oncotarget*,2014, 5(1):103-107.
- [18] Wang QY, Wei YZ, Zhang JW. Combined knockdown of D-dopachrome tautomerase and migration inhibitory factor inhibits the proliferation, migration, and invasion in human cervical cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*,2017,27(4):634-642.
- [19] 牟广华,吕鹏威,薛宝军,等. 三阴性与非三阴性乳腺癌临床特征、治疗方案及预后的对比分析[J]. *实用肿瘤杂志*,2018,33(3):234-237.
- [20] Jankauskas SS, Wong D, Bucala R, *et al.* Evolving complexity of MIF signaling[J]. *Cellular Signalling*,2019,57:76-88.
- [21] 刘可舒,熊斌. 巨噬细胞移动抑制因子在结直肠癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*,2021,29(10):1798-1800.

(收稿日期:2022-11-30

修回日期:2023-02-26)