

循环炎症蛋白与乳腺癌风险的关系：两样本孟德尔随机化研究

刘龙娇, 姚宇锋

Circulating Inflammatory Proteins in Relation to Risk of Breast Cancer: A Two-sample Mendelian Randomization Study

LIU Longjiao, YAO Yufeng

Department of General Surgery, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210000, China

Corresponding Author: YAO Yufeng, E-mail: yaoyufengdr@aliyun.com

Abstract: Objective To investigate the causal association between 91 kinds of circulating inflammatory proteins and different subtypes of breast cancer (estrogen receptor-positive and -negative breast cancer) using a two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods** Corresponding exposure and outcome data were extracted from the genome-wide association study database. The data were analyzed by two-sample MR with inverse-variance weighting (IVW) as the primary study method, and MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode were used to complement the results. The results were complemented by sensitivity analysis to verify the reliability of the data. **Results** The IVW results showed that SULT1A1 ($P=0.0007$) was associated with an increased risk of total BC, whereas IL-5 ($P=0.0011$) was associated with a decreased risk of total BC. SULT1A1 ($P=0.0011$) and CX3CL1 ($P=0.0005$) were associated with an increased risk of ER+BC, whereas beta-NGF ($P=0.0001$) was associated with an increased risk of ER-BC. Supplementary analysis methods validated that the findings were consistent in direction and magnitude. The results of the sensitivity analysis showed that the data were reliable and unbiased. **Conclusion** Using the MR method, this study confirms that SULT1A1 is a risk factor for overall breast cancer, whereas IL-5 is a protective factor for overall breast cancer. SULT1A1 and CX3CL1 are risk factors for estrogen receptor-positive breast cancer, and beta-NGF is a risk factor for estrogen receptor-negative breast cancer.

Key words: Breast cancer; Estrogen receptor; Mendelian randomization; Circulating inflammatory proteins

Funding: Jiangsu Provincial Human Resources and Social Affairs Department “Six Summit Talents” (No. WSN-057)

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

摘要: **目的** 利用双样本孟德尔随机化研究91种循环炎症蛋白与不同亚型乳腺癌（雌激素受体阳性和阴性乳腺癌）之间的因果关系。**方法** 从全基因组关联研究（GWAS）数据库中提取相应的暴露和结局数据。对数据进行双样本孟德尔随机化分析，以逆方差加权法（IVW）为主要研究方法，MR-Egger、加权中位数、简单模式和加权模式对结果进行补充；并进行敏感性分析验证数据的可靠性。**结果** IVW结果显示SULT1A1与总BC风险增加相关（ $P=0.0007$ ）；IL-5与总BC风险降低相关（ $P=0.0011$ ）。SULT1A1（ $P=0.0011$ ）和CX3CL1（ $P=0.0005$ ）与ER+ BC风险增加相关。Beta-NGF与ER-BC风险增加相关（ $P=0.0001$ ）。补充分析方法验证研究结果方向、大小均一致。敏感性分析结果表明数据可靠，不存在偏倚。**结论** 通过孟德尔随机化方法，本研究证实了SULT1A1是整体性乳腺癌的危险因素，而IL-5是整体性乳腺癌的保护因素。SULT1A1和CX3CL1是雌激素受体阳性乳腺癌的危险因素，Beta-NGF是雌激素受体阴性乳腺癌的危险因素。

关键词: 乳腺癌；雌激素受体；孟德尔随机化；循环炎症蛋白

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2023-12-20; 修回日期: 2024-02-01

基金项目: 江苏省人社厅“六大高峰人才”(WSN-057)

作者单位: 210000 南京, 南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所/江苏省肿瘤医院普外科

通信作者: 姚宇锋 (1979-), 男, 博士, 副教授, 主任医师, 主要从事乳腺癌的综合治疗, E-mail: yaoyufengdr@aliyun.com, ORCID: 0009-0009-2062-9491

作者简介: 刘龙娇 (1998-), 女, 硕士在读, 主要从事乳腺癌的综合治疗, ORCID: 0000-0002-0927-0280

0 引言

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是女性常见的癌症, 占2022年新发肿瘤的30%^[1]。它是全球关注的主要健康问题, 也是女性癌症相关死亡的重大原因。雌激素对于肿瘤生长具有促进作用, 具有雌激素受体 (estrogen receptors, ER) 的乳腺癌被称为

ER阳性乳腺癌。鉴于不同亚型的乳腺癌在表型和遗传上的高度相关性，厘清不同亚型的乳腺癌与潜在风险因素之间的关联具有重要的公共卫生和临床意义。

炎症反应是宿主对感染或损伤的一种生理反应。异常的炎症反应会导致组织损伤，是多种疾病发病机制的核心。炎症反应由复杂的细胞和介质网络协调，包括细胞因子和可溶性受体等循环蛋白^[2]。一些观察性研究表明，循环炎症蛋白水平升高可能会增加BC风险^[3]。C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）是一种常用的非特异性炎症反应生物标志物，也是在BC发展过程中最常被研究的生物标志物。一些观察性研究结果显示，长期服用非甾体抗炎药可降低罹患BC的风险^[4]。乳腺组织中炎症反应变化的增加也与乳腺癌风险有关^[5]。现有关于CRP和BC风险的系统综述普遍认为两者呈正相关^[6]，Kehm等最近对炎症蛋白和BC风险进行了系统回顾，但最终认为除CRP外，其他标志物的证据有限^[3]。

孟德尔随机法（Mendelian randomization, MR）是一种流行病学方法，可以评估暴露对疾病结果的因果效应。作为一种新的因果关系研究策略，MR吸引了众多研究人员，近年来被广泛应用于各种研究中。在MR分析中，与暴露密切相关的基因多态性被用作工具变量（instrumental variables, IVs）^[7]。由于基因是在受孕时随机分配的，因此MR设计在很大程度上不会产生混淆和反向因果关系，大大减少观察性研究的潜在偏差。

本研究的目的是利用双样本MR这一新型研究方法，研究特定炎症蛋白与不同亚型BC（整体BC、ER+ BC和ER- BC）之间的因果关系，发现潜在的与炎症相关的循环蛋白将对BC的生理学和病因学产生有价值的启示。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究使用了一个GWAS数据集组成的遗传关联数据库。具体来说，BC总体和两个亚型（ER+和ER-）的数据来自乳腺癌协会联盟（Breast Cancer Association Consortium, BCAC）的GWAS，涉及欧洲血统的122 977例病例和105 974例对照，可从IEU GWAS数据库获取（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>）。炎症相关的暴露数据来源于2023年9月份发表在*Nature Immunology*的研究，该GWAS数据集共涉及14 824名参与者的91种循环炎症蛋白，是目前最为全面的炎症蛋白GWAS数据库^[2]。91种炎症蛋

白的数据来自欧洲生物信息研究所数据库（European Bioinformatics Institute database），GWAS目录为GCST90274758至GCST90274848^[2]。值得注意的是，本研究中使用的所有样本均为欧洲血统，控制了种族这一变量，具有一定的可靠性。进行了双样本MR分析，以研究91种循环炎症蛋白与BC不同亚型（总体BC、ER+ BC和ER- BC）之间的因果关系，见图1。

1.2 基因工具的选择

为确保鉴定出足够数量的单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms, SNPs），我们将阈值放宽到 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ，以选择与循环炎症蛋白高度相关的SNPs。这些SNPs被视为本研究的潜在工具变量（IV）。然后，使用PLINKv1.9（<http://www.cog-genomics.org/plink/1.9/>）中的聚类算法提取存在连锁不平衡的SNPs^[8]。将相关参数设置为 $r^2 = 0.01$ 和 $kb = 500$ ，并排除无法找到替代位点的SNP。最后，计算每种循环炎症蛋白的F统计量，以评估所选SNP的稳健性。F统计量大于或等于10表示没有明显的数据偏倚。

1.3 统计学方法

为确保准确检验因果效应，采用多种互补的MR检测方法，包括IVW法、MR-Egger、加权中位数、简单模式和加权模式。主要的MR分析采用IVW方法。使用MR-Egger和MR多态性残差总和与离群值截距检验来评估是否存在水平多态性。留一分析法用于评估特定基因位点对随机估计值的影响。此外，生成散点图和漏斗图用于进一步分析。

循环炎症蛋白与乳腺癌相关性的统计显著性阈值设定为0.05，并使用Bonferroni校正。所有分析均使用R Version 4.3.1和R软件包Two-Sample MR和MR-PRESSO进行。

2 结果

2.1 循环炎症蛋白对总体BC的因果效应

MR分析结果表明，遗传预测的SULT1A1（IVW-OR: 1.22, 95%CI: 1.09~1.36, $P = 0.0007$ ）与总BC风险增加相关。IL-5（IVW-OR: 0.84, 95%CI: 0.76~0.93, $P = 0.0011$ ）与总BC风险降低相关，见图2。

2.2 循环炎症蛋白对ER+BC的因果效应

MR分析结果表明，基因预测的SULT1A1（IVW-OR: 1.25, 95%CI: 1.09~1.43, $P = 0.0011$ ）和CX3CL1（fractalkine）（IVW-OR: 1.22, 95%CI: 1.09~1.36, $P = 0.0005$ ）与ER+ BC风险增加之间存在提

示性关联, 见图3。

2.3 循环炎症蛋白对ER- BC的因果效应

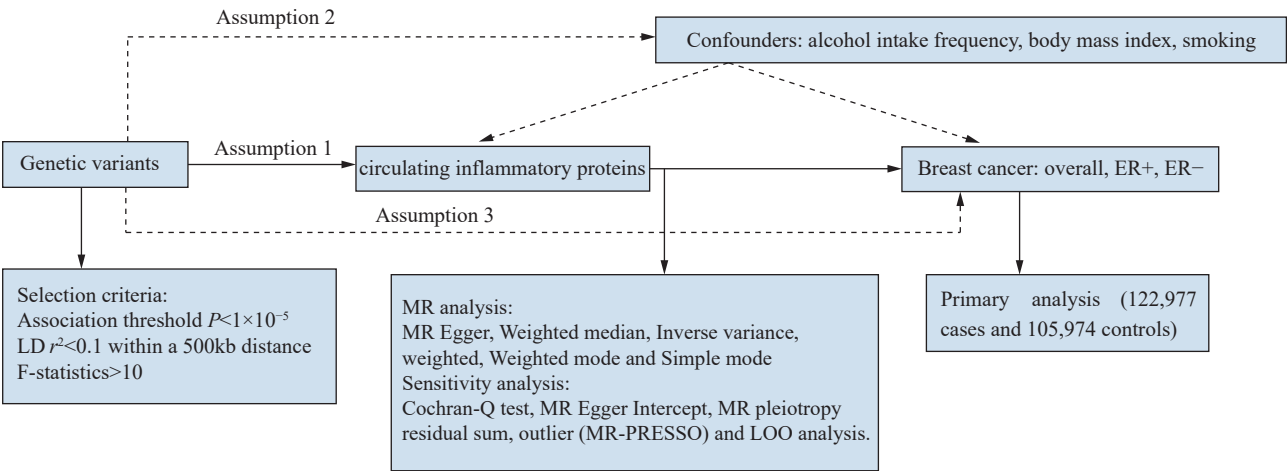
MR分析结果表明, 基因预测的Beta-NGF (IVW-OR: 1.36, 95%CI: 1.16~1.58, $P=0.0001$) 与ER-BC风险增加之间存在提示性关联, 见图4。

2.4 敏感性分析

Cochrane Q检验未检测到SULT1A1、IL-5、

CX3CL1和Beta-NGF相关的异质性, MR-PRESSO方法未检测到异常SNPs (所有 $P>0.05$)。此外, MR-Egger没有提供任何多水平方向性效应的证据。散点图见图5。

留一分析结果表明没有个别单核苷酸多态性对整个数据产生巨大的影响; 森林图、漏斗图结果显示对称性良好, 不受潜在因素影响而发生偏移, 结



The MR approach was based on three assumptions: (1) the genetic variation used for instrumental variable (IV) analysis was associated with the exposure variable; (2) genetic variation was assumed to be independent of any confounding factors; (3) genetic variation was assumed to affect the outcome variable solely through its impact on the exposure variable and not through any other pathways.

图1 双样本孟德尔随机化假设研究循环炎症蛋白与不同亚型乳腺癌 (总体、ER+ 和 ER- BC) 风险之间关系的研究设计

Figure 1 Study design for investigating the association between circulating inflammatory proteins and risk of different subtypes of breast cancer (overall, ER+, and ER- BC) based on two-sample Mendelian randomization assumptions

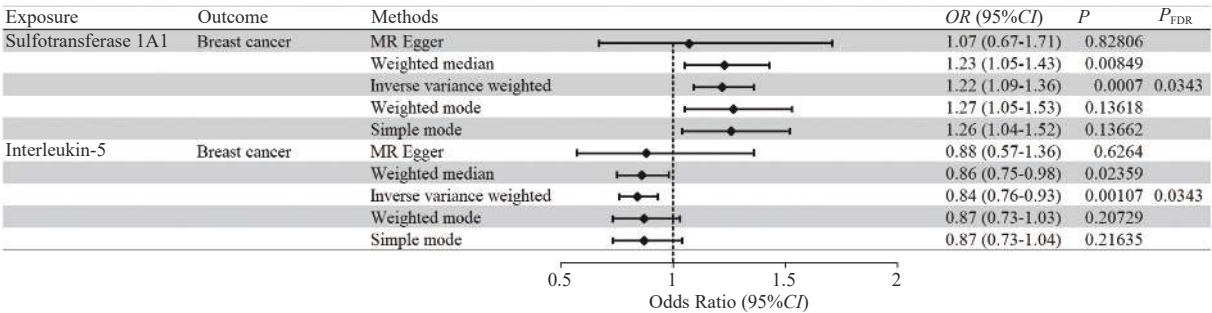


图2 SULT1A1、IL-5 与总体乳腺癌风险的孟德尔随机分析

Figure 2 Mendelian randomization analysis on sulfotransferase 1A1, interleukin-5, and overall breast cancer risk

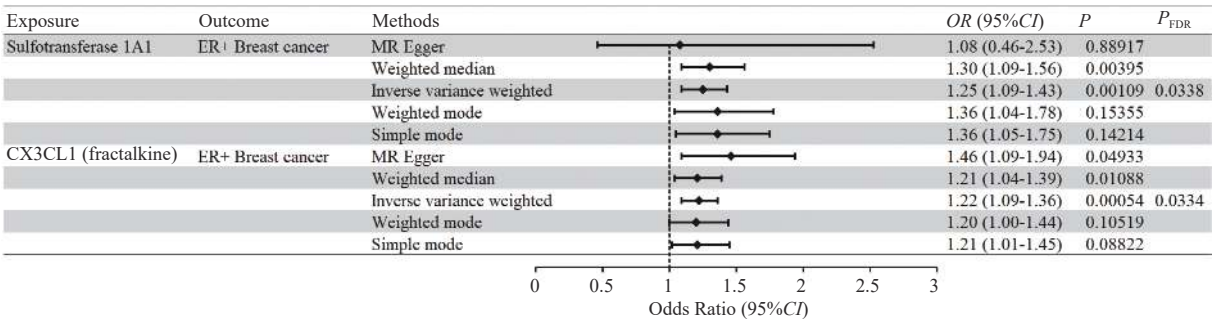


图3 SULT1A1、CX3CL1 (fractalkine) 和ER+乳腺癌风险的孟德尔随机分析

Figure 3 Mendelian randomization analysis on sulfotransferase 1A1, CX3CL1 (fractalkine), and ER+ breast cancer risk

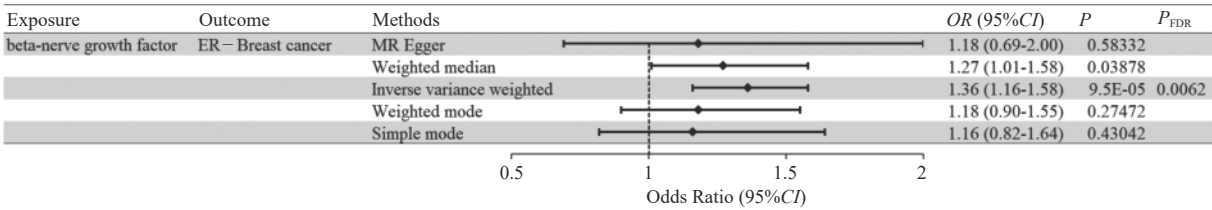


图4 Beta-NGF与ER-乳腺癌风险的孟德尔随机分析

Figure 4 Mendelian randomization analysis on beta-nerve growth factor and ER- breast cancer risk

果稳定可靠（图略，请扫描OSID码）。

3 讨论

本研究利用双样本MR分析探讨了91种循环炎症蛋白与不同亚型乳腺癌（整体乳腺癌、ER+和ER-型乳腺癌）风险之间可能存在的因果关系。结果显示，SULT1A1与总体乳腺癌风险增加、IL-5与总体乳腺癌风险降低之间存在潜在联系。此外，SULT1A1和CX3CL1与ER+ BC风险增加有关。Beta-NGF显示与ER- BC风险升高有潜在关联。

与我们的MR分析结果一致，多项荟萃分析和观察性研究表明，循环炎症蛋白SULT1A1、IL-5、CX3CL1、Beta-NGF与乳腺癌易感性之间存在密切联系。SULT1A1是一种二期代谢酶，可催化各种酚类化合物的硫酸化，其中包括雌激素和甲状腺激素等内源性物质，也包括不同的异生物体^[9-10]。虽然硫酸化通常被认为是一种解毒作用，有助于将水溶性更强的代谢物排出体外，但在某些情况下，这种生物转化也可能导致原毒物的生物活化，产生高活性的中间产物，这些中间产物能够损伤DNA并

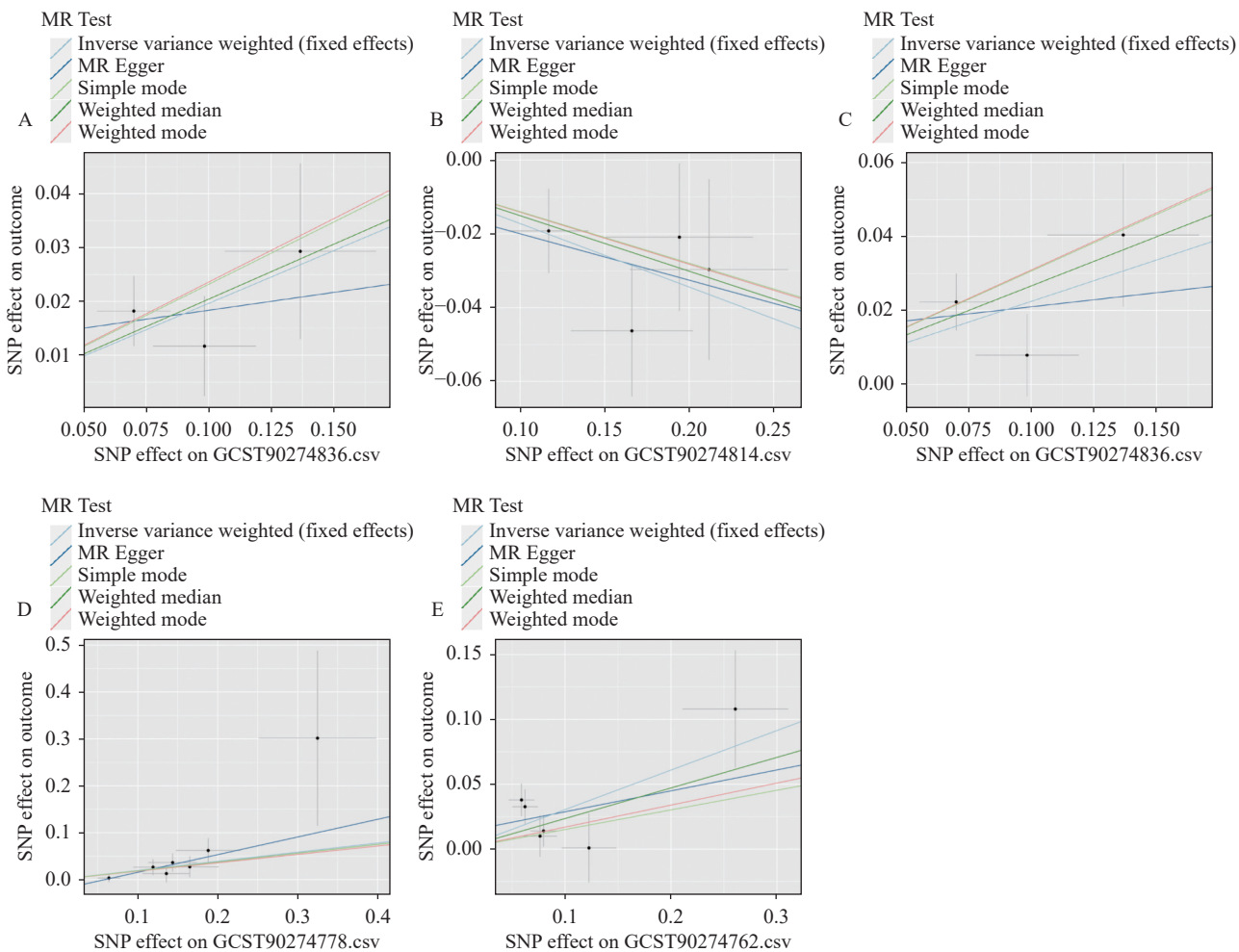


图5 孟德尔随机分析的散点图：总乳腺癌中的SULT1A1 (A)、IL-5 (B)，ER+乳腺癌中的SULT1A1 (C)、CX3CL1 (D)，ER-乳腺癌中的Beta-NGF (E)

Figure 5 Scatter plots of Mendelian randomization analyses for sulfotransferase 1A1 (A), interleukin-5 (B) in overall BC, sulfotransferase 1A1 (C), fractalkine (D) in ER+ BC, and beta-nerve growth factor (E) in ER- BC

致癌^[11]。一项共纳入了11 077例病例和14 798例对照的系统荟萃分析研究结果显示SULT1A1多态性可能与乳腺癌风险有关，尤其是在亚洲人群中，SULT1A1可能是识别乳腺癌高危患者的有效标志物^[12]。本研究证明，SULT1A1在乳腺癌，尤其是ER+乳腺癌发病的重要风险因素。然而，SULT1A1通过雌激素受体或其他途径导致乳腺癌发生和转移的确切机制仍不确定。因此，应进一步开展前瞻性研究，分析SULT1A1多态性在乳腺癌（尤其是ER+乳腺癌）发病中的潜在作用。

以往的实验研究表明，IL-5具有显著的促炎活性。它们通过影响肿瘤微环境和免疫系统、抑制T细胞增殖、抑制细胞免疫、促进免疫逃避以及促进肿瘤细胞转移和侵袭来实现这一目的^[13]。据悉，几乎没有高级别证据表明IL-5在癌症中的作用。Quail等的研究表明，肥胖患者通过上调血清IL-5表达水平，加剧了中性粒细胞向肺部的转移过程，从而增加了乳腺癌肺转移的可能性^[14]。同样在膀胱癌中，IL-5水平的升高会通过细胞外信号调节激酶介导的MMP9途径，增强膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力^[15]。然而，Liu等发现IL-5的表达水平与乳腺癌患者的病理特征之间没有明显的相关性^[16]。本研究证明，IL-5在乳腺癌的发病过程中发挥着重要的保护作用。通过深入探索，IL-5未来可被用作免疫疗法要素之一，是提高抗癌疗法有效性的辅助剂。

CX3CL1是一种趋化因子，参与淋巴细胞（主要是NK细胞、T细胞和树突状细胞）的抗癌功能。它在肿瘤中的水平升高可改善癌症患者的预后，但在某些类型的癌症如胰腺导管腺癌中，它也与较差的预后有关^[17]。以前的研究表明，癌细胞中CX3CL1表达的增加会导致NK细胞、树突状细胞、CD4和CD8 T细胞渗入肿瘤^[18-19]。这反过来又会导致抗肿瘤免疫反应的增加，从而降低肿瘤的生长速度，提高实验动物和癌症患者的存活率。CX3CL1已被证明参与多种肿瘤的发展，研究证明CX3CL1在多种血液和实体肿瘤中发挥促肿瘤发生和促转移的作用，但也被发现是结直肠癌、乳腺癌和肺癌的阳性预后因素^[20]。除此之外，Liang等研究发现CX3CL1通过Src/FAK信号通路参与乳腺癌向脊柱转移^[21]。Dreyer等研究提示CXCL1为乳腺癌治疗中可行的药理学靶点，是预测曲妥珠单抗治疗HER2阴性乳腺癌疗效的潜在生物标志物^[22]。而本研究发现，CX3CL1与ER阳性乳腺癌有显著相关性，我们可以通过临床观察研究进一步探讨其评估效果。总之，CX3CL1与肿瘤免疫及乳腺癌患者疾病特征的

相关性有待进一步研究，寻找早期诊断指标和疗效更好的术后随访指标是未来研究的重要方向。

NGF是一种多功能神经营养素，除了在神经元生长和存活方面发挥作用外，还对各种非神经元细胞群产生多重效应，并参与癌症生长和炎症反应^[23]。NGF的生物活性亚基 β -NGF通过两种受体发挥作用：特异性高亲和力肌球蛋白相关激酶A（TrkA）受体和属于TNF死亡受体家族的常见低亲和力p75神经营养素受体（p75NTR）。TrkA受体激活细胞信号通路，诱导细胞增殖、分化和存活，而p75NTR则具有促凋亡和抗凋亡作用。单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞通常同时表达这两种类型的 β -NGF受体。Davidson等发现NGF阴性和阳性积液的平均恶化时间分别为6.3年和4年，提出NGF是第一个能够预测疾病进展时间间隔的分子标志物^[24]。Noh等发现，NGF水平与血红素加氧酶-1（HO1）表达、组织学分级、HER2表达和潜伏远处转移显著相关，还预示着较短的总生存期和无复发生存期^[25]。研究证明，在一组主要受浸润性导管癌影响（96.9%）、接受新辅助化疗的129例患者中，血清外显子中NGF的高表达对预后不利影响^[26]。初步数据显示，NGF及其受体可能是治疗乳腺癌的一个有前景的靶点^[27]。本研究同样证实了这一点，NGF可能是乳腺癌（尤其是ER-乳腺癌）一个潜在的危险因素，这可能是早期乳腺癌有效的生物靶标。

本研究首次利用MR技术评估了91种循环炎症蛋白与不同亚型乳腺癌（总体、ER+和ER-）之间的因果关系，有几个显著的优点：首先，采用了两种样本MR技术，从基因角度评估循环炎症蛋白与乳腺癌之间的关系，这些技术有助于排除混杂因素的影响和提高研究结果稳健性的敏感性分析；其次，暴露和结果均来自不同的数据，从而最大限度地减少了样本重叠造成的潜在偏差；最后，全面检测了91种不同类别的循环炎症蛋白，从而对乳腺癌中更广泛的炎症网络进行了全面检测。本研究也有一定的局限性：首先，所有GWAS数据都来自欧洲人口，最终的研究结果在其他人群中是否一致仍有待调查；其次，研究结论主要基于统计分析。因此，有必要开展进一步的后续研究，以深入探讨循环炎症蛋白（SULT1A1、IL-5、CX3CL1、 β -NGF）对不同亚型乳腺癌（总体、ER+和ER-）的影响。此外，开展进一步调查以评估这些蛋白质作为乳腺癌治疗靶点的潜力也至关重要。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, *et al.* Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(9): 1540-1551.
- [3] Kehm RD, McDonald JA, Fenton SE, *et al.* Inflammatory Biomarkers and Breast Cancer Risk: A Systematic Review of the Evidence and Future Potential for Intervention Research[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(15): 5445.
- [4] Cai Y, Yousef A, Grandis JR, *et al.* NSAID therapy for PIK3CA-Altered colorectal, breast, and head and neck cancer[J]. *Adv Biol Regul*, 2020, 75: 100653.
- [5] Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3918.
- [6] Lou MWC, Drummond AE, Swain CTV, *et al.* Linking Physical Activity to Breast Cancer via Inflammation, Part 2: The Effect of Inflammation on Breast Cancer Risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2023, 32(5): 597-605.
- [7] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, *et al.* Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 186.
- [8] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [9] Mercer KE, Apostolov EO, Gamboa da Costa G, *et al.* Expression of sulfotransferase isoform 1A1 (SULT1A1) in breast cancer cells significantly increases 4-hydroxytamoxifen-induced apoptosis[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2010, 1(2): 92-103.
- [10] Shi L, Shen W, Davis MI, *et al.* SULT1A1-dependent sulfonation of alkylators is a lineage-dependent vulnerability of liver cancers[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(3): 365-381.
- [11] Sak K, Everaus H. Sulfotransferase 1A1 as a Biomarker for Susceptibility to Carcinogenesis: From Molecular Genetics to the Role of Dietary Flavonoids[J]. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(6): 528-541.
- [12] Forat-Yazdi M, Jafari M, Kargar S, *et al.* Association between SULT1A1 Arg213His (rs9282861) Polymorphism and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Res Health Sci*, 2017, 17(4): e00396.
- [13] Krantz D, Mints M, Winerdal M, *et al.* IL-16 processing in sentinel node regulatory T cells is a factor in bladder cancer immunity[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(6): e12926.
- [14] Quail DF, Olson O, Bhardwaj P, *et al.* Obesity alters the lung myeloid cell landscape to enhance breast cancer metastasis through IL5 and GM-CSF[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8): 974-987.
- [15] Lee EJ, Lee SJ, Kim S, *et al.* Interleukin-5 enhances the migration and invasion of bladder cancer cells via ERK1/2-mediated MMP-9/NF- κ B/AP-1 pathway: involvement of the p21WAF1 expression[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 2025-2038.
- [16] Liu G, Chen XT, Zhang H, *et al.* Expression analysis of cytokines IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 and VEGF in breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1019247.
- [17] Korbecki J, Simińska D, Kojder K, *et al.* Fractalkine/CX3CL1 in Neoplastic Processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3723.
- [18] Geismann C, Erhart W, Grohmann F, *et al.* TRAIL/NF- κ B/CX3CL1 Mediated Onco-Immuno Crosstalk Leading to TRAIL Resistance of Pancreatic Cancer Cell Lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1661.
- [19] Ren F, Zhao Q, Huang L, *et al.* The R132H mutation in IDH1 promotes the recruitment of NK cells through CX3CL1/CX3CR1 chemotaxis and is correlated with a better prognosis in gliomas[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(5): 457-469.
- [20] Conroy MJ, Lysaght J. CX3CL1 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1231: 1-12.
- [21] Liang Y, Yi L, Liu P, *et al.* CX3CL1 involves in breast cancer metastasizing to the spine via the Src/FAK signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2018, 9(19): 3603-3612.
- [22] Dreyer TF, Kuhn S, Stange C, *et al.* The Chemokine CX3CL1 Improves Trastuzumab Efficacy in HER2 Low-Expressing Cancer *In Vitro* and *In Vivo*[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(7): 779-789.
- [23] Tiberi A, Carucci NM, Testa G, *et al.* Reduced levels of NGF shift astrocytes toward a neurotoxic phenotype[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1165125.
- [24] Davidson B, Reich R, Lazarovici P, *et al.* Altered expression and activation of the nerve growth factor receptors TrkA and p75 provide the first evidence of tumor progression to effusion in breast carcinoma[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 83(2): 119-128.
- [25] Noh SJ, Bae JS, Jamiyandorj U, *et al.* Expression of nerve growth factor and heme oxygenase-1 predict poor survival of breast carcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 516.
- [26] Jung HH, Kim JY, Cho EY, *et al.* Elevated Level of Nerve Growth Factor (NGF) in Serum-Derived Exosomes Predicts Poor Survival in Patients with Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5260.
- [27] Bruno F, Arcuri D, Vozzo F, *et al.* Expression and Signaling Pathways of Nerve Growth Factor (NGF) and Pro-NGF in Breast Cancer: A Systematic Review[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(11): 8103-8120.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

刘龙娇: 研究设计与实施、数据统计、论文构思与撰写

姚宇锋: 研究设计指导、文章审阅及修改