



· 论 著 ·

HMGB1与乳腺癌患者临床病理学特征及免疫指标的相关性研究

张小艳¹, 李清祥¹, 刘 勇¹, 李 航¹, 仇丽娟¹, 封欣然¹, 谭立明²

1. 南昌市第三医院检验科, 江西 南昌 330009;
2. 南昌大学第二附属医院检验科, 江西 南昌 330006

[摘要] 背景与目的: 高迁移率族蛋白1 (high mobility group box 1, HMGB1) 参与DNA复制、转录及翻译过程, 与恶性肿瘤的发生、发展、浸润及转移密切相关, 并参与炎症、免疫、增殖、转移和自噬等多种信号转导通路的调节。探究HMGB1与乳腺癌患者临床病理学特征、免疫功能及新辅助化疗效果的相关性。**方法:** 选取2019年5月—2020年10月南昌市第三医院收治并接受新辅助化疗的乳腺癌患者120例, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定患者空芯针穿刺活检物中的HMGB1水平, 以及调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 相关指标IL-10、TGF- β 的含量。采用流式细胞术检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞百分比。采用速率散射比浊法检测免疫球蛋白IgG、IgA、IgM和补体C3、C4的含量。按照95% CI下限水平将研究对象分为高水平组 (HMGB1 > 22.98 ng/mL) 和低水平组 (HMGB1 \leq 22.98 ng/mL)。新辅助化疗方案的疗程结束后, 根据Miller-Payne病理学反应性分级标准评价术后疗效, 分析HMGB1水平与疗效的关系。**结果:** HMGB1与乳腺癌临床分期、淋巴结是否发生转移相关 ($P < 0.05$); HMGB1与Treg相关指标IL-10、TGF- β 显著相关 ($r = 0.734, P < 0.001$; $r = 0.686, P < 0.001$); HMGB1高水平组CD4⁺ T细胞/CD3⁺ T细胞低于低水平组, CD8⁺ T细胞/CD3⁺ T细胞高于低水平组 ($P < 0.05$); 高水平HMGB1患者术后疗效差。**结论:** HMGB1水平与乳腺癌临床分期、淋巴结转移及细胞免疫功能相关, 并有助于预测新辅助化疗的效果。

[关键词] 高迁移率族蛋白1; 乳腺癌; 调节性T细胞; 免疫功能

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.09.003

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)09-0783-06

A study on the correlation between HMGB1 and clinical characteristics and immune function in patients with breast cancer ZHANG Xiaoyan¹, LI Qingxiang¹, LIU Yong¹, LI Hang¹, QIU Lijuan¹, FENG Xinran¹, TAN Liming² (1. Department of Clinical Laboratory Science, the Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, Jiangxi Province, China; 2. Department of Clinical Laboratory Science, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China)

Correspondence to: TAN Liming E-mail: ndefy84029@ncu.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** High mobility group box 1 (HMGB1), which is involved in the process of DNA replication, transcription and translation, is closely related to the occurrence, development, invasion and metastasis of malignant tumors. In addition, HMGB1 is involved in the regulation of various signaling pathways of inflammation, immunity, proliferation, metastasis and autophagy. This research aimed to explore the correlation between HMGB1 and clinicopathological characteristics, immune function and neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Methods:** We enrolled a total of 120 breast cancer patients admitted to the Third Hospital of Nanchang from May 2019 to October 2020. The level of HMGB1 in sample of the core needle biopsy was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). IL-10 and TGF- β as the indicators of regulatory T cell (Treg) were measured. The percentages of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes and natural killer (NK) cells were detected by flow cytometry. The contents of immunoglobulin IgG, IgA, IgM and complement C3, C4 were determined by rate-scattering turbidimetry. The study subjects were divided into the high level group (HMGB1 > 22.98 ng/mL) and the low level group (HMGB1 \leq 22.98 ng/mL) according to the lower limit level of the 95% CI. After neoadjuvant chemotherapy, the pathological effect was evaluated

基金项目: 江西省科技厅科技计划项目 (20171BAB205067); 江西省中医药科研课题 (2019A378)。

通信作者: 谭立明 E-mail: ndefy84029@ncu.edu.cn

according to the Miller-Payne pathological response grading standard. We analyzed the relationship between HMGB1 level and pathological efficacy. **Results:** HMGB1 levels were associated with breast cancer stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The level of HMGB1 was significantly correlated with Treg related IL-10 and TGF- β ($r = 0.734$, $P < 0.001$; $r = 0.686$, $P < 0.001$). $CD4^+$ T cells/ $CD3^+$ T cells in the HMGB1 high level group were lower than in the low level group, and $CD8^+$ T cells/ $CD3^+$ T cells were higher in the high level group than in the low level group ($P < 0.05$). Patients with high-level HMGB1 had worse postoperative effects. **Conclusion:** The level of HMGB1 is related to breast cancer stage, lymph node metastasis and cellular immune function, and helps predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

[Key words] High mobility group box 1; Breast cancer; Regulatory T cell; Immune function

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性死亡的主要原因。该病发病率高、侵袭性强,且在疾病早期就可向远处发生转移,严重威胁着女性健康^[1]。高迁移率族蛋白1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种DNA结合蛋白,在细胞因子刺激下和细胞死亡时分别以主动和被动形式释放于细胞外,是一种典型的损伤相关分子模式 (damage-related molecular patterns, DAMP) 分子^[2]。据文献^[3-4]报道, HMGB1高表达与多种肿瘤的发生、发展及治疗有关,并参与炎症、免疫、增殖、转移和自噬等多种信号转导通路的调节。本研究通过对乳腺癌患者空芯针穿刺活检物HMGB1水平进行检测,分析HMGB1与患者临床资料、细胞和体液免疫指标的相关性及对新辅助化疗效果的预测价值,以探究HMGB1与乳腺癌发生、发展、免疫功能及临床治疗的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入2019年5月—2020年10月南昌市第三医院确诊并接受新辅助化疗的乳腺癌患者120例,年龄27~80岁,平均年龄 (53.98 ± 1.32) 岁。其中IIb期68例,IIIa期26例,IIIb期14例,IIIc期12例。所有受试者均自愿参与本研究,并签署患者知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①入选研究者均通过乳腺空芯针穿刺活检或术后病理学检查证实为乳腺癌;②均为初诊原发性乳腺癌;③患者基础资料翔实;④此前从未接受过放疗、化疗及内分泌治疗;⑤所有入选患者均符合2019年中国新辅助化疗专

家治疗组制定的《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)》^[5]。排除标准:①合并严重心、肺、肝、肾脏等系统疾病,甲状腺疾病或糖尿病;②合并有其他恶性肿瘤;③妊娠或哺乳期妇女;④中途不耐受化疗退出者。

1.3 新辅助化疗和组织匀浆制备

采取新辅助化疗的入选对象予以3个周期CET或CEP方案的新辅助化疗,化疗结束后再行乳腺癌手术。CET方案为:环磷酰胺 500 mg/m^2 +表柔比星 75 mg/m^2 +多西他赛 75 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天,21 d为1个周期。CEP方案为:环磷酰胺 500 mg/m^2 +表柔比星 75 mg/m^2 +紫杉醇脂质体 150 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天,21 d为1个周期。按照试剂使用说明书要求,用预冷磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS) (0.01 mol/L , $\text{pH}=7.4$) 冲洗穿刺活检物 (经病理学检查明确为癌变组织) 以及新辅助化疗结束后手术切除组织,称重后剪碎组织。将剪碎组织和PBS按照1:9的重量体积比 (1 g组织对应9 mL PBS) 配好后,加入玻璃匀浆器中,置于冰上进行充分研磨,然后将匀浆液以 $5\ 000 \times g$ 离心5~10 min,取上清置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱以待检测。

1.4 试剂与方法

通过南昌市第三医院病理科收集患者的临床病理学资料,包括临床分期、术后淋巴结转移、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 和Ki-67增殖指数。采集所有受试者空腹静脉 (EDTA-K2抗凝) 全血2.0 mL,采用流式细胞仪 (型号FACSCanto II, 美国BD公司) 测定 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T淋巴细胞及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞百分

比。采用全自动特定蛋白分析仪（型号IMMAGE 800，美国Beckman Coulter公司）检测体液免疫球蛋白IgG、IgA、IgM以及补体C3、C4；采集非抗凝静脉血3.0 mL，离心分离血清，选用上海江莱生物科技有限公司酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）试剂盒测定IL-10和TGF- β 以及匀浆上清液中HMGB1的含量。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学处理。计量资料采用Shapiro-Wilk检验和Levene's检验分析数据的正态性和方差齐性。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，偏态分布以[M(Q)]表示。两组间比较正态分布且方差齐时采用独立样本 t 检验，否则采用Mann-Whitney U 检验。采用

Spearman相关性分析检验各指标间是否存在相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMGB1与乳腺癌患者临床病理学资料的相关性

将所有研究对象按照年龄、临床分期、淋巴结转移、ER、PR、HER2和Ki-67增殖指数进行分组比较，结果显示，Ⅱb期患者的HMGB1水平低于Ⅲ（Ⅲa、Ⅲb、Ⅲc）期，中位数分别为14.18和41.29 ng/mL，差异有统计学意义（ $P=0.001$ ）。有淋巴结转移的乳腺癌患者的HMGB1水平显著高于未转移者，中位数分别为36.68和11.13 ng/mL，差异有统计学意义（ $P=0.001$ ，表1）。

表1 HMGB1和乳腺癌患者临床病理学资料的相关性

Tab. 1 The correlation between HMGB1 and clinicopathological data of breast cancer patients

Indicator	Case n	HMGB1 ρ_B /(ng·mL ⁻¹) M (Q)	P value
Age/year			0.301
>50	70	26.23 (9.98, 40.88)	
≤50	50	21.53 (14.18, 42.34)	
Clinical stage			<0.001
Ⅱ b	68	14.18 (8.33, 22.60)	
Ⅲ a, Ⅲ b, Ⅲ c	52	41.29 (35.77, 48.99)	
Lymph node metastasis			<0.001
Yes	58	36.68 (21.46, 40.77)	
No	62	11.13 (7.54, 20.05)	
ER			0.479
+	81	26.23 (14.18, 42.34)	
-	39	21.53 (9.98, 40.88)	
PR			0.468
+	64	22.60 (9.37, 40.35)	
-	56	27.35 (12.28, 42.32)	
HER2			0.315
+	89	25.15 (14.08, 41.17)	
-	31	9.41 (7.54, 49.04)	
Ki-67 index			0.811
>14%	87	24.27 (8.85, 42.34)	
≤14%	33	25.10 (13.97, 41.21)	

2.2 HMGB1水平和乳腺癌患者T淋巴细胞亚群的分析

通过95% CI计算得到HMGB1参考范围为（22.98，31.36）ng/mL，按照参考范围下限将入选的乳腺癌患者分为高水平组（HMGB1 >

22.98 ng/mL，47例）和低水平组（HMGB1 ≤ 22.98 ng/mL，73例），高水平组CD4⁺ T细胞/CD3⁺ T细胞低于低水平组（ $P < 0.001$ ），CD8⁺ T细胞/CD3⁺ T细胞高于低水平组（ $P < 0.001$ ），两组研究对象CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞和NK细胞/CD3⁺

T细胞差异无统计学意义 ($P>0.05$, 图1)。

2.3 HMGB1水平和调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 指标的相关性

经Spearman相关性分析, HMGB1与Treg相关指标IL-10、TGF- β 呈显著正相关 ($r=0.734$, $P<0.001$; $r=0.686$, $P<0.001$, 图2)。

2.4 HMGB1水平与实验室常规体液免疫分子的相关性

经Spearman相关性分析, HMGB1与体液免疫分子IgG、IgA、IgM以及补体C3、C4均不相关 ($P>0.05$, 表2)。

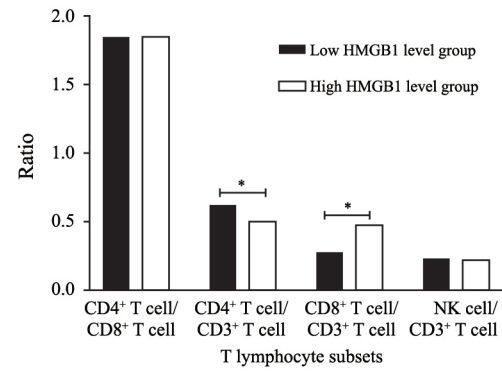
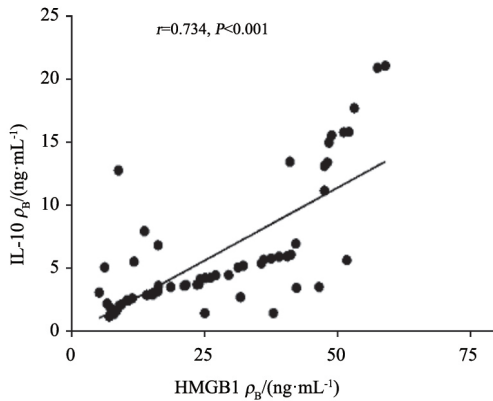


图1 不同HMGB1水平乳腺癌患者NK细胞及T淋巴细胞亚群比较

Fig. 1 The comparison of NK cells and T lymphocyte subsets in breast cancer patients with different HMGB1 levels

*: $P<0.001$, compared with low HMGB1 level group

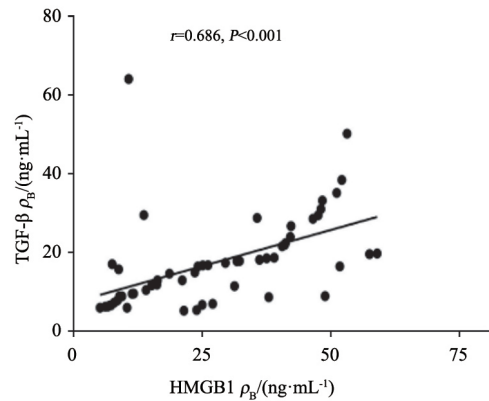


图2 HMGB1和Treg指标的相关性

Fig. 2 The correlation between HMGB1 and Treg indicators

表2 HMGB1和实验室体液免疫分子的相关性

Tab. 2 The correlation between HMGB1 and laboratory humoral immune molecules

Indicator	HMGB1	
	r value	P value
IgG	0.031	0.813
IgA	-0.149	0.255
IgM	-0.240	0.065
C3	-0.045	0.734
C4	0.029	0.766

2.5 HMGB1对病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率的预测分析

根据Miller-Payne病理学反应性分级标准, 将化疗程结束后手术切除癌组织切片和化疗前穿刺活检组织切片对比, 比较镜下肿瘤细胞的退缩情况, 病理学反应性分5级。G1级: 肿瘤细胞较前无变化; G2级: 肿瘤细胞密度减少<30%; G3级: 肿瘤细胞密度减少31%~90%; G4级: 大量肿

瘤细胞减少91%以上; G5级 (pCR): 肿瘤完全消失, 镜下未见浸润癌残留 (可含有原位癌)。分析比较pCR组 (12例) 和非pCR组 (108例) 患者的HMGB1水平, 结果显示, pCR组的HMGB1水平显著低于非pCR组 ($P<0.01$, 图3)。

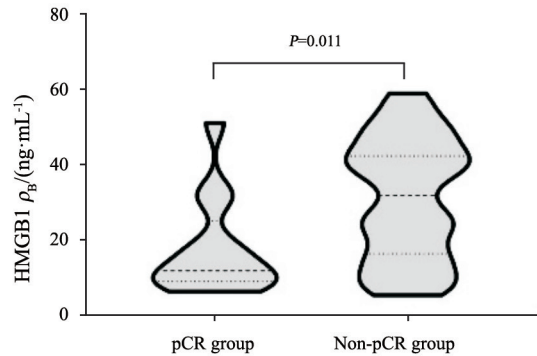


图3 HMGB1水平与新辅助化疗疗效关系

Fig. 3 The correlation between HMGB1 level and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy

3 讨 论

HMGB1是一种存在于几乎所有真核细胞中的核蛋白,在维持基因组结构和稳定性方面发挥着关键作用。当机体受到创伤性损伤时, HMGB1作为触发宿主先天性免疫的警报蛋白释放于细胞外^[6-7]。当HMGB1触发的宿主防御得到合理的调控时, HMGB1可以作为保护性因子;否则HMGB1将作为损伤性炎症因子,也可进一步引起器官功能障碍、免疫抑制和肿瘤发生等^[8]。已有研究^[8-9]证实HMGB1是调节恶性肿瘤发生、增殖和转移的因子,并与多种肿瘤的预后不良有关。本研究中,Ⅲ期乳腺癌患者中位数显著高于Ⅱ期(41.29 ng/mL vs 14.18 ng/mL),同时发生淋巴结转移的患者也伴随着HMGB1水平的升高(36.68 ng/mL vs 11.13 ng/mL),提示HMGB1与乳腺癌的侵袭和转移有关。由于肿瘤细胞的快速生长导致组织缺氧,从而在肿瘤中心形成了缺氧环境。低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)促进细胞释放HMGB1,然后与线粒体DNA形成复合物,促进肿瘤细胞增殖^[10-11]。另外, Ai等^[12]研究发现, miRNA-107通过与其靶蛋白HMGB1的相互作用可以抑制乳腺癌细胞自噬、增殖和迁移,也进一步证实HMGB1与乳腺癌的发生、发展密切相关,可作为乳腺癌的治疗靶点。

Treg是一种特殊类型的T细胞亚群,作为主要的免疫调节细胞,可抑制T细胞、B细胞、NK细胞和树突状细胞等多种免疫细胞的功能^[13]。在肿瘤发生的病理和生理阶段, Treg主要通过细胞表面分子IL-10、TGF-β的高表达来抑制机体的抗肿瘤免疫^[14]。肿瘤细胞释放的HMGB1进入肿瘤微环境,可通过抑制效应T细胞和激活Treg,促进免疫逃逸,使肿瘤生长^[15]。本研究发现, HMGB1与Treg相关指标IL-10、TGF-β显著相关,提示HMGB1可能增强Treg的功能,从而促进IL-10、TGF-β分泌。Zhang等^[16]在肿瘤模型的研究中发现,对肿瘤来源的HMGB1进行沉默或抑制会削弱Treg的功能。Wild等^[17]对头颈部

肿瘤患者进行研究发现, HMGB1是Treg的趋化剂,可促进其免疫抑制功能。但Koprivica等^[18]在Ⅰ型糖尿病动物模型中却发现,抑制HMGB1可以促使Treg发挥更强的免疫抑制功能,表现为IL-10、TGF-β的大量分泌。其原因可能为HMGB1和Treg之间的相互作用在不同的疾病中存在差异,也可能是因为Treg包括CD4⁺CD25⁺Treg、Ⅰ型调节性Treg及Ⅲ型辅助型Treg等,而且目前对不同类型Treg的具体机制仍不清楚,值得今后深入研究。研究^[19]发现, HMGB1高水平的乳腺癌患者CD4⁺、CD8⁺T细胞与CD3⁺T细胞的比值分别低于和高于低水平组,由于HMGB1在抑制抗肿瘤免疫中发挥关键作用,可抑制包括初始T细胞和效应T细胞的激活和抗体的产生。也可能因为HMGB1通过信号转导通路调控Treg影响CD4⁺、CD8⁺T细胞的功能,从而在细胞免疫抑制中发挥关键作用。本研究中HMGB1与实验室常规体液免疫分子未发现相关性,提示HMGB1对乳腺癌免疫功能的影响可能主要存在于细胞免疫中。

新辅助化疗是局部进展期乳腺癌的标准治疗。乳腺癌患者新辅助化疗的效果通常通过pCR率和残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)评分来评估^[20]。本研究对患者HMGB1水平和新辅助化疗术后pCR进行分析,发现HMGB1水平高,新辅助化疗效果较差,提示HMGB1水平对pCR有预测价值,这和Exner等^[21]的研究一致。

HMGB1具有潜在的促癌、免疫抑制作用,由于其测定简便安全,因此具有广泛的应用前景。本研究通过分析HMGB1与乳腺癌患者临床病理学特征、免疫指标及新辅助化疗效果的相关性,发现HMGB1与乳腺癌的发生、发展相关,并与患者细胞免疫功能密切相关。对治疗前患者组织进行HMGB1水平检测对预测新辅助化疗效果具有一定价值。但由于本研究存在标本量过小以及单中心研究的问题,本课题组将通过扩大标本量以及加强随访力度进一步研究HMGB1水平改变与患者pCR、RCB的关系,从而为新辅助化疗效果探索更早期、更准确的评价指标。

[参 考 文 献]

- [1] YEO S K, GUAN J L. Breast cancer: multiple subtypes within a tumor? [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(11): 753–760.
- [2] SIMS G P, ROWE D C, RIETDIJK S T, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 367–388.
- [3] KHAMBU B, HUDA N, CHEN X, et al. HMGB1 promotes ductular reaction and tumorigenesis in autophagy-deficient livers [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2419–2435.
- [4] HUANG J, ZENG T, ZHANG X, et al. Clinical diagnostic significance of 14-3-3 η protein, high-mobility group box-1, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-mutated citrullinated vimentin antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis [J]. *Br J Biomed Sci*, 2020, 77(1): 19–23.
- [5] 邵志敏, 江泽飞, 李俊杰, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(5): 390–400.
- SHAO Z M, JIANG Z F, LI J J, et al. Expert consensus on neoadjuvant therapy for breast cancer in China (2019 edition) [J]. *China Oncol*, 2019, 29(5): 390–400.
- [6] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells [J]. *Semin Immunol*, 2018, 38: 40–48.
- [7] WANG M, GAUTHIER A, DALEY L, et al. The role of HMGB1, a nuclear damage-associated molecular pattern molecule, in the pathogenesis of lung diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(13): 954–993.
- [8] RAPOPORT B L, STEEL H C, THERON A J, et al. High mobility group box 1 in human cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1664.
- [9] BERTHELOOT D, LATZ E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1): 43–64.
- [10] WANG Z, YANG C H, LI L L, et al. Tumor-derived HMGB1 induces CD62Ldim neutrophil polarization and promotes lung metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(9): 82.
- [11] JIANG J, WANG G Z, WANG Y, et al. Hypoxia-induced HMGB1 expression of HCC promotes tumor invasiveness and metastasis via regulating macrophage-derived IL-6 [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 81–88.
- [12] AI H Y, ZHOU W, WANG Z Q, et al. MicroRNAs-107 inhibited autophagy, proliferation, and migration of breast cancer cells by targeting HMGB1 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120(5):1–10.
- [13] OU H X, GUO B B, LIU Q, et al. Regulatory T cells as a new therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1249–1258.
- [14] LIU Z, FALO L D, YOU Z. Knockdown of HMGB1 in tumor cells attenuates their ability to induce regulatory T cells and uncovers naturally acquired CD8 T cell-dependent antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 118–125.
- [15] SOHUN M, SHEN H. The implication and potential applications of high-mobility group box 1 protein in breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(11): 217.
- [16] ZHANG Y, LIU Z, HAO X, et al. Tumor-derived high-mobility group box 1 and thymic stromal lymphopoietin are involved in modulating dendritic cells to activate T regulatory cells in a mouse model [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(3): 353–366.
- [17] WILD C A, BRANDAU S, LOTFI R, et al. HMGB1 is overexpressed in tumor cells and promotes activity of regulatory T cells in patients with head and neck cancer [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(5): 409–416.
- [18] KOPRIVICA I, VUJIČIĆ M, GAJIĆ D, et al. Ethyl pyruvate stimulates regulatory T cells and ameliorates type 1 diabetes development in mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3130.
- [19] STOCKIS J, ROYCHOUDHURI R, HALIM T Y F. Regulation of regulatory T cells in cancer [J]. *Immunology*, 2019, 157(3): 219–231.
- [20] HAMY A S, BONSAING-KITZIS H, DE CROZE D, et al. Interaction between molecular subtypes and stromal immune infiltration before and after treatment in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6731–6741.
- [21] EXNER R, SACHET M, ARNOLD T, et al. Prognostic value of HMGB1 in early breast cancer patients under neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2350–2358.

(收稿日期: 2021-01-25 修回日期: 2021-04-28)