

乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎 临床特征的相关性分析

仲姗姗^{1,2}, 万华¹, 陶颖娜³, 冯佳梅¹, 瞿文超¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院乳腺科, 上海 200021;
2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院中医外科, 上海 200002;
3. 同济大学附属上海市第四人民医院中医科, 上海 200081

摘要: **目的** 探讨乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床特征的相关性。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院乳腺科手术、病史资料完整且治愈的非哺乳期乳腺炎患者共 232 例, 采用 Spearman 等级相关分析探讨乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎患者的一般资料、临床特征、实验室指标及治疗复发情况的相关性。**结果** 232 例非哺乳期乳腺炎患者手术中乳腺导管内脂质样分泌物评分为 0 分(无分泌物)93 例(40.09%), 2 分(分泌物量少)60 例(25.86%), 4 分(分泌物量中)55 例(23.71%), 6 分(分泌物量多)24 例(10.34%)。不同分泌物评分在患者生育次数、末次生育至发病时间、乳房肿块、乳房皮红、乳房疼痛、白细胞计数、中性粒细胞百分比、住院时间、痊愈时间方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而在年龄、体质指数、哺乳时间、乳房脓肿、血清垂体泌乳素(PRL)、创口愈合时间、复发率方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。Spearman 等级相关分析显示乳腺导管内脂质样分泌物与生育次数、乳房肿块、乳房皮红、乳房疼痛、血常规中白细胞计数及中性粒细胞比例、住院时间、痊愈时间呈正相关关系($P < 0.05$), 与末次生育至发病时间呈负相关关系($P < 0.01$)。**结论** 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎的发病相关, 分泌物积聚会加重局部症状、延长治疗时间。

关键词: 脂质样分泌物; 非哺乳期乳腺炎; 乳腺导管

中图分类号: R271.44 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0181-05

Correlation between mammary intraductal lipid secretions and clinical features of non-puerperal mastitis

ZHONG Shan-shan*, WAN Hua, TAO Ying-na, FENG Jia-mei, QU Wen-chao

* Department of Breast, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Corresponding author: WAN Hua, E-mail: drwanhua@163.com

Abstract: Objective To analyze the correlations between lipid secretions in mammary duct and clinical features of non-puerperal mastitis (NPM). **Methods** A retrospective analysis was performed in 232 NPM patients cured after undergoing surgery with complete medical history in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2010 to December 2014. Spearman rank correlation analysis was used to explore the associations of intraductal lipid secretion with general information, clinical characteristics, laboratory indicators and post-treatment recurrence of NPM patients. **Results** In 232 cases of NPM, 93 (40.09%) were scored as 0 (no secretion), 60 (25.86%) were scored as 2 (less secretion), 55 (23.71%) were scored as 4 (medium secretion) and 24 (10.34%) were scored as 6 (more secretion). There were significant differences in the number of births, the time from the last birth to the onset of NPM, breast mass, breast skin redness, breast pain, white blood cell count (WBC), neutrophil (NC), hospitalization time and recovery time in patients with different secretion scores ($P < 0.05$, $P < 0.01$), however, there were

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.02.009

基金项目: 上海市黄浦区卫生和计划生育委员会青年医师资助培养计划(第一批)(黄卫计人事[2019]1号);2017上海市黄浦区科学技术委员会科研项目(HKQ201704);2020年上海市黄浦区科学技术委员会科研项目(HZM202003)

通信作者: 万华, E-mail: drwanhua@163.com

no significant differences in age, body mass index, lactation time, breast abscess, serum prolactin (PRL), wound healing time and recurrence rate ($P > 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that lipid secretion in mammary duct was positively correlated with the number of births, breast mass, breast skin redness, breast pain, WBC and NC, hospital stay and recovery time ($P < 0.05$) and was negatively correlated with the time from last birth to onset ($P < 0.01$). **Conclusion** Lipid secretions in mammary duct can induce NPM, aggravate local symptoms and prolong treatment time.

Keywords: Lipid secretions; Non-puerperal mastitis; Mammary duct

Fund program: Shanghai Huangpu District Health and Family Planning Commission Young Doctors Funded Training Program (the first batch) (HWJRS[2019] No. 1); Scientific Research Project of Shanghai Huangpu District Science and Technology Committee in 2017 (HKQ201704); Scientific Research Project of Shanghai Huangpu District Science and Technology Committee in 2020 (HZM202003)

非哺乳期乳腺炎 (non-puerperal mastitis), 又称慢性乳腺炎, 发病率约占乳房良性疾病的 4% ~ 5%^[1]。好发于中青年女性, 多表现为非周期性疼痛、乳头溢液、乳晕下肿块、乳晕旁脓肿和乳晕部瘘管, 病理表现多样, 代表了一组由于导管阻塞、扩张、炎症和破裂引起的乳房导管相关炎性疾病 (mammary duct associated inflammatory disease sequence, MDAIDS)^[2]。本病病因及发病机制尚不明确, 近年来越来越多的研究者认为其发病与乳腺导管内脂质样分泌物密切相关^[3-6]。本研究以乳腺导管内脂质样分泌物为切入点, 探讨乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床特征之间的相关性, 以期为临床诊疗提供新的依据及思路。

1 资料与方法

1.1 病例选择 回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院乳腺科手术、病史资料完整且治疗结果为治愈的非哺乳期乳腺炎病例共 232 例。所有病例均有完整的手术记录及明确病理资料, 病理诊断均符合乳房慢性炎症诊断标准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《外科诊疗常规》^[7] 非哺乳期乳腺炎的诊断标准。中医诊断标准参照 2012 年中华中医药学会《中医外科常见病诊疗指南》^[8]、1994 年国家中医药管理局颁布的《中医病症诊断疗效标准》^[9] 粉刺性乳痛的诊断标准 (ZY/T1001. 2-94)。纳入标准: (1) 病史资料完整; (2) 病理诊断符合乳房慢性炎症。排除标准: (1) 合并严重造血系统或其他内分泌疾病; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 未完成治疗转至外院或自动出院患者; (4) 失访患者。

1.3 研究方法

1.3.1 非哺乳期乳腺炎的病例报告 非哺乳期乳腺炎病例报告表内容包括一般资料、诱发因素、临床体征、手术情况、病理情况、伴随症状及治疗随访情况

等, 所有数据录入 Excel 数据库。

1.3.2 手术中乳腺导管内脂质样分泌物评分标准 参照《中医外科学》^[10], 结合陈明岭等^[11] 文献, 根据术中脂质分泌物的量及质地进行评分, 0 分: 几乎没有分泌物; 2 分: 少量分泌物, 质清亮; 4 分: 中等量分泌物, 质黏稠; 6 分: 量多分泌物, 质呈奶酪样。由 2 位高级职称乳腺科医师对术中分泌物评分进行判定。

1.3.3 临床症状体征评分 根据《中医病证诊断疗效标准》^[9] 和《中药新药临床研究指导原则》^[12] 中的相关标准, 采用积分法, 评价患者乳房肿块大小、乳房皮红程度、乳房疼痛、乳房脓肿四大主症的情况。(1) 乳房肿块 (按肿块最大直径计算): 无肿块计 0 分; 肿块 ≤ 2 cm 计 2 分; 肿块 2 ~ 5 cm 计 4 分; 肿块 > 5 cm 计 6 分。(2) 乳房皮红: 皮肤颜色正常计 0 分, 局部皮肤微红计 2 分, 局部皮肤潮红计 4 分, 局部皮肤腥红计 6 分。(3) 乳房疼痛: 无疼痛计 0 分; 自觉轻微疼痛、用力触摸有轻微疼痛计 2 分; 自觉疼痛、有触痛计 4 分; 自觉疼痛明显、轻微触摸即感疼痛或不能触碰、呈持续性、影响日常生活计 6 分。(4) 乳房脓肿: 无脓肿计 0 分; 局部脓肿形成、脓肿未溃破计 2 分; 局部脓肿溃破计 4 分; 局部脓肿反复溃破或溃破后久不封口计 6 分。

1.3.4 实验室指标 入院时抽取空腹静脉血 2 ml, 检测血清垂体泌乳素 (PRL)、血常规, 均由上海中医药大学附属曙光医院 (西院) 检验科完成。

1.3.5 治疗和复发情况 (1) 治疗时间: 患者手术日至创口愈合时间、住院时间、患者手术日至痊愈时间。(2) 复发率: 复发例数/痊愈总例数。复发标准: 在创面愈合 3 个月后, 同侧乳房相同部位再次出现新病灶。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用单因素方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验分析; 将单因素分析中有意义的因素进行

Spearman 等级相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺导管内脂质样分泌物评分分布 232 例非哺乳期乳腺炎患者手术中乳腺导管内脂质样分泌物评分为 0 分 93 例(40.09%), 2 分 60 例(25.86%), 4 分 55 例(23.71%), 6 分 24 例(10.34%)。

2.2 乳腺导管内脂质样分泌物评分与一般资料关系的单因素分析 不同分泌物评分在患者生育次数、末次生育至发病时间方面比较差异有统计学意义(P < 0.05, P < 0.01), 而年龄、BMI、哺乳时间比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 1。

2.3 乳腺导管内脂质样分泌物评分与临床体征关系

的单因素分析 不同分泌物评分在乳房肿块、乳房皮红、乳房疼痛方面比较差异有统计学意义(P < 0.01), 在乳房脓肿方面比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

2.4 乳腺导管内脂质样分泌物评分与实验室指标关系的单因素分析 不同分泌物评分在血常规中白细胞计数、中性粒细胞比例比较差异有统计学意义(P < 0.01), 在血清 PRL 水平比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

2.5 乳腺导管内脂质样分泌物评分与疗效情况关系的单因素分析 不同分泌物评分在住院时间、痊愈时间比较差异有统计学意义(P < 0.01), 在创口愈合时间、复发率比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 4。

表 1 乳腺导管内脂质样分泌物评分与一般资料关系的单因素分析 [例(%)]

项目	分泌物评分				F/ χ^2 值	P 值
	0 分(n=93)	2 分(n=60)	4 分(n=55)	6 分(n=24)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	32.71 ± 9.91	32.30 ± 9.08	32.45 ± 5.68	32.17 ± 6.55	1.937	0.586
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.65 ± 3.26	22.65 ± 2.97	23.17 ± 3.21	22.17 ± 2.87	1.300	0.729
生育次数						
未生育	25(26.88)	18(30.00)	4(7.27)	1(4.17)		
1 次	61(65.59)	37(61.67)	48(87.27)	22(91.67)	8.434	0.038
≥2 次	7(7.53)	5(8.33)	3(5.45)	1(4.17)		
末次生育至发病时间						
0~5 年	41(44.08)	22(36.67)	37(67.27)	20(83.33)	22.549	<0.001
>5 年	52(55.91)	38(63.33)	18(32.73)	4(16.67)		
哺乳时间						
0~6 月	72(77.42)	43(71.67)	36(65.45)	17(70.83)	2.547	0.467
≥6 月	21(22.58)	17(28.33)	19(34.55)	7(29.17)		

表 2 乳腺导管内脂质样分泌物评分与临床体征关系的单因素分析 [例(%)]

项目	分泌物评分				χ^2 值	P 值
	0 分(n=93)	2 分(n=60)	4 分(n=55)	6 分(n=24)		
乳房肿块最大直径(cm)						
无	9(9.68)	5(8.33)	0	0		
≤2 cm	45(48.39)	55(91.67)	0	0	124.953	<0.001
2~5 cm	22(23.66)	0	55(100.00)	0		
≥5 cm	17(18.28)	0	0	24(100.00)		
乳房皮红						
无	31(33.33)	26(43.33)	18(32.73)	2(8.33)		
微红	41(44.09)	30(50.00)	21(38.18)	5(20.83)	30.861	<0.001
潮红	15(16.13)	4(6.67)	16(29.09)	10(41.67)		
腥红	6(6.45)	0	0	7(29.17)		
乳房疼痛						
无	13(13.98)	10(16.67)	5(9.09)	3(12.50)		
轻	56(60.22)	50(83.33)	20(36.36)	7(29.17)	37.835	<0.001
中	20(21.51)	0	29(52.73)	5(20.83)		
重	4(4.30)	0	1(1.82)	9(37.50)		
乳房脓肿						
无	19(20.43)	15(25.00)	11(20.00)	3(12.50)		
未溃	27(29.03)	17(28.33)	19(34.55)	4(16.67)	2.609	0.558
已溃	26(27.96)	15(25.00)	19(34.55)	15(62.50)		
反复溃破	21(22.58)	13(21.67)	6(10.90)	2(8.33)		

表 3 乳腺导管内脂质样分泌物评分与血清 PRL、血常规关系的单因素分析

项目	分泌物评分				F/χ ² 值	P 值
	0 分(n=93)	2 分(n=60)	4 分(n=55)	6 分(n=24)		
白细胞(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.25 ± 2.75	6.42 ± 2.01	8.13 ± 2.96	8.49 ± 2.21	5.850	0.001
中性粒细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	61.79 ± 10.53	57.96 ± 10.06	65.96 ± 10.34	66.78 ± 8.18	7.670	<0.001
PRL[例(%)]						
4.8 ~ 23.3 ng/ml	52(55.91)	33(55.00)	27(49.09)	9(37.50)	1.028	0.393
>23.3 ng/ml	41(44.09)	27(45.00)	28(50.91)	15(62.50)		

表 4 乳腺导管内脂质样分泌物评分与治疗时间、复发率关系的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	分泌物评分				F/χ ² 值	P 值
	0 分(n=93)	2 分(n=60)	4 分(n=55)	6 分(n=24)		
创口愈合时间(d)	20.88 ± 5.28	16.73 ± 3.79	10.47 ± 1.33	31.79 ± 15.56	4.282	0.233
住院时间(d)	20.51 ± 1.60	18.63 ± 1.06	25.36 ± 10.83	28.38 ± 9.54	25.975	<0.001
痊愈时间(d)	45.01 ± 6.38	40.67 ± 5.93	40.31 ± 3.25	82.96 ± 25.01	13.757	0.003
复发[例(%)]	2(2.15)	5(8.33)	2(3.64)	0	4.894	0.180

表 5 乳腺导管内脂质样分泌物评分与临床特征

Spearman 相关性分析

因素	r 值	P 值
生育次数	0.156	0.009
末次生育至发病时间	-0.240	<0.001
乳房肿块	0.438	<0.001
乳房皮红	0.171	0.004
乳房疼痛	0.229	<0.001
白细胞计数	0.189	0.002
中性粒细胞百分比	0.179	0.003
住院时间	0.283	<0.001
痊愈时间	0.144	0.014

2.6 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床特征的 Spearman 相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,乳腺导管内脂质样分泌物与生育次数、乳房肿块、乳房皮红、乳房疼痛程度、白细胞计数、中性粒细胞比例、住院时间、痊愈时间呈正相关关系 ($P < 0.05, P < 0.01$),乳腺导管内脂质样分泌物与末次生育至发病时间呈负相关关系 ($P < 0.01$)。见表 5。

3 讨论

3.1 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎病因相关性分析 非哺乳期乳腺炎的发病从乳腺导管的异常分泌开始,多见于产后 5 年内的育龄期女性。生育、哺乳或者口服避孕药均会使雌激素-孕激素水平异常或血清 PRL 升高^[13-15],从而诱导这种非哺乳期乳腺导管的异常分泌,促进脂质样分泌物形成。脂质样分泌物进一步在乳腺导管内积聚发生导管扩张,渗出导管的分泌物与周围基质细胞发生炎症坏死^[16-18],或者引发自身免疫,称之为“乳汁诱导的自身免疫”^[19]。本研究结果表明,乳腺导管内脂质样分泌物与生育次数呈正相关,与末次生育至发病的时间

呈负相关,即乳腺导管内脂质样分泌物越多,发病时间距末次分娩越短。可见乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎的发病相关。因此本研究选择乳腺导管内脂质样分泌物为切入点,为非哺乳期乳腺炎的诊疗提供新的思路。

3.2 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床症状体征相关性分析 非哺乳期乳腺炎病程久,临床表现复杂,并随着脂质样分泌物的积聚不断加重,依次分为溢液期、肿块期和瘻管期^[20]。疾病早期多表现为乳头及乳晕后方导管扩张,内有大量脂质分泌物积聚。乳房肿块为首发症状。肿块不消,逐渐形成局部脓肿,脓肿破溃后形成瘻道,最后沿导管波及整个乳房。笔者长期临床观察发现,超过 50% 的患者术中可以见到扩张的乳腺导管或充满大量脂质黄稠分泌物/豆腐渣样物质的囊腔,并且这类患者乳房局部症状也相对较严重。本研究结果证实,乳腺导管内脂质样分泌物与临床症状体征具有相关性,相关强度依次为乳房肿块 > 乳房疼痛 > 乳房皮红;与发病时白细胞计数及中性粒细胞比例亦呈正相关。提示脂质样分泌物积聚会加重临床症状,使治疗更棘手。对这类患者在临床中应予以重视。

3.3 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎疗效相关性分析 本研究纳入的 232 例患者均采用乳痈扩创术引流脓腔,切除炎性病灶,术后创面敞开,将红油膏或白玉膏制成的油纱条用血管钳插入脓腔或窦道的底部进行引流,使创面新生组织生长,直至创面愈合。本研究结果表明,乳腺导管内脂质样分泌物评分与住院时间、痊愈时间呈正相关,提示随着脂质样分泌物积聚,所需治疗时间更久。这类患者今后可能将成为治疗的难点,而乳腺导管内脂质样分泌物可成为治疗的新靶点,促进导管内脂质样分泌物的吸收

可能有助于提高疗效、缩短病程。本次纳入病例中,复发病例仅9例(3.9%),研究结果显示乳腺导管内脂质样分泌物与疾病的复发并无相关性,未来可能还需要更大的样本量来再次验证这一结果。

本研究基于单因素分析及 Spearman 等级相关性分析的统计方法,提出以乳腺导管内脂质样分泌物为切入点,探究乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床特征的相关性,结果表明,乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎发病相关,其积聚程度可能会加重患者局部症状、延长治疗时间,在临床上应引起重视。然而,由于样本量不足,未能探究出乳腺导管内脂质样分泌物与疾病复发的关系,在后期的研究中将纳入更多病例,为临床提供更有力的实验依据;并且尝试以促进乳腺导管内脂质样分泌物吸收为靶点,为治疗提供新的临床思路。

参考文献

[1] 刘宏伟,邢开. 乳腺导管扩张症一例误诊为乳腺癌[J]. 临床误诊误治,2012,25(4):106.

[2] Yukawa M, Watatani M, Isono S, et al. Management of granulomatous mastitis; a series of 13 patients who were evaluated for treatment without corticosteroids[J]. *Int Surg*, 2015, 100(5):774-782.

[3] Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; case report and review of the literature[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1997, 27(4):27-277.

[4] Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matala II, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; time to avoid unnecessary mastectomies[J]. *Breast Journal*, 2004, 10(4):318-322.

[5] Lee JH, Oh KK, Kim EK, et al. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(1):78-84.

[6] Hur SM, Cho DH, Lee SK, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis[J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 85(1):1-6.

[7] 上海市卫生局,中华医学会上海分会. 外科诊疗常规[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:14.

[8] 中华中医药学会. 中医外科常见病诊疗指南 ZYYXH/T177 ~ 202-2012[S]. 北京:中国中医药出版社,2012.

[9] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 ZY/T001.1 ~ 001.9-94[S]. 北京:中国标准出版社,1994.

[10] 陆德铭,陆金根. 实用中医外科学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2010:158-160.

[11] 陈明岭,耿福能,沈咏梅,等. 康复新液治疗慢性皮肤溃疡多中心随机对照临床研究[J]. *中医杂志*, 2019, 60(15):1308-1311.

[12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:371.

[13] Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, et al. Granulomatous mastitis; etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(3):527-534.

[14] Freeman CM, Xia BT, Wilson GC, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(4):701-706.

[15] Sheybani F, Naderi H, Gharib M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; long-discussed but yet-to-be-known[J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(4):236-239.

[16] Tuli R, O'Hara BJ, Hines J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast; a case report and review of the literature[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2007, 4(1):1-4.

[17] Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis[J]. *Int J Dermatol*, 2012, 51(2):142-151.

[18] Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, et al. Chronic granulomatous mastitis; Imaging, pathology and management[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(4):e165-e175.

[19] Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, et al. Granulomatous mastitis; a ten-year experience at a University Hospital[J]. *Eurasian J Med*, 2015, 47(3):165-173.

[20] 陆德铭. 实用中医乳房病学[M]. 上海:上海中医学院出版社,1993.

收稿日期:2020-06-18 修回日期:2020-07-23 编辑:王宇

(上接第180页)

[11] Edwardson MA, Zhong XG, Fiandaca MS, et al. Author Correction: plasma microRNA markers of upper limb recovery following human stroke[J]. *Sci Rep*, 2020, 10:2484.

[12] Yin W, Shi L, Mao YJ. MicroRNA-449b-5p suppresses cell proliferation, migration and invasion by targeting TPD52 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Biochem*, 2019, 166(5):433-440.

[13] Sandbothe M, Buurman R, Reich N, et al. The microRNA-449 family inhibits TGF- β -mediated liver cancer cell migration by targeting

SOX4[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1012-1021.

[14] Indersie E, Lesjean S, Hooks KB, et al. MicroRNA therapy inhibits hepatoblastoma growth in vivo by targeting β -catenin and Wnt signaling[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(2):168-183.

[15] 黄智平,郑浩,姚乃心,等. MicroRNA-449b-5p 通过靶向 KLF4 促进肝细胞癌的增殖和转移[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(1):21-26.

收稿日期:2020-05-21 修回日期:2020-06-20 编辑:叶小舟