

循环肿瘤细胞联合血清整合素 $\beta 1$ 对病理性乳头溢液患者乳管内恶性病变的诊断价值

张 腾¹, 张 超², 李 智¹, 于 满³, 任欣玲³, 田梓儒³, 史立晖¹

基金项目: 北京市通州区科技计划项目(编号:KJ2020CX011)

作者单位: 1. 北京市通州区妇幼保健院乳腺科, 北京 101100; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院乳腺外科, 北京 100000; 3. 首都医科大学教育处, 北京 100000

第一作者: 张 腾, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 乳腺恶性肿瘤早期诊断、治疗。E-mail: zhangz_567@126.com

通信作者: 史立晖, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 乳腺癌早诊、早治、规范化治疗及乳腺炎性疾病的微创治疗。E-mail: Sup118@aliyun.com

[摘要] **目的** 探讨循环肿瘤细胞(CTCs)联合整合素 $\beta 1$ (ITG $\beta 1$) 对病理性乳头溢液(PND)患者乳管内恶性病变的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 9 月北京市通州区妇幼保健院及首都医科大学附属北京朝阳医院收治的 212 例 PND 患者的临床资料, 根据乳管病理检查结果将研究对象分为良性病变组(187 例)和恶性病变组(25 例)。采用差异富集-荧光免疫染色原位杂交技术(SE-iFISH)检测 PND 患者 CTCs 数量, 采用酶联免疫吸附试验检测 PND 患者血清 ITG $\beta 1$ 水平。采用多因素 logistic 回归分析 PND 患者发生乳管内恶性病变的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 CTCs 数量、血清 ITG $\beta 1$ 水平对 PND 患者乳管内恶性病变的诊断效能。**结果** 两组年龄、体质量指数(BMI)、月经状态、溢液类型、乳腺肿块比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。恶性病变组 CTCs 数量多于良性病变组, 血清 ITG $\beta 1$ 水平高于良性病变组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄 > 50 岁、BMI > 24 kg/m²、血样溢液、较多的 CTCs 数量、较高的血清 ITG $\beta 1$ 水平是 PND 患者发生乳管内恶性病变的独立危险因素($P < 0.05$)。CTCs 数量、血清 ITG $\beta 1$ 水平均具有诊断 PND 患者乳管内恶性病变的应用价值($P < 0.05$), 且两项指标联合检测的诊断效能更优[AUC(95% CI) = 0.961(0.925 ~ 0.983), $P < 0.001$], 灵敏度和特异度分别为 96.00%、84.49%。**结论** CTCs 数量、血清 ITG $\beta 1$ 水平在乳管内恶性病变的 PND 患者体内显著升高, 二者联合对 PND 患者乳管内恶性病变具有较好的诊断价值。

[关键词] 病理性乳头溢液; 乳管内恶性病变; 循环肿瘤细胞; 整合素 $\beta 1$; 诊断价值

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0543-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.12

The value of circulating tumor cells combined with serum integrin $\beta 1$ in diagnosis of intraductal malignant lesions of mammary glands in patients with pathological nipple discharge ZHANG Teng¹, ZHANG Chao², LI Zhi¹, YU Man³, REN Xinling³, TIAN Zirui³, SHI Lihui¹. 1. Department of Breast, Beijing Tongzhou Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101100, China; 2. Department of Breast Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China; 3. Department of Education, Capital Medical University, Beijing 100000, China

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of circulating tumor cells(CTCs) combined with integrin $\beta 1$ (ITG $\beta 1$) in pathological nipple discharge(PND) patients with intraductal malignant lesions of mammary glands. **Methods** The clinical data of 212 patients with PND who were admitted to Beijing Tongzhou Maternal and Child Health Hospital and Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University from January 2022 to September 2023 were retrospectively analyzed. The research subjects were divided into benign lesion group(187 cases) and malignant lesion group(25 cases) according to the results of pathological examination of mammary ducts. The number of CTCs in the PND patients was detected by using subtraction enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization(SE-iFISH), and the serum ITG $\beta 1$ level was detected by using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Multivariate logistic regression

was used to analyze the influencing factors of intraductal malignant lesions of mammary glands in the PND patients. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of the number of CTCs and serum ITG $\beta 1$ level on intraductal malignant lesions of mammary glands in the PND patients. **Results** There were significant differences in age, body mass index(BMI), menstrual status, type of discharge and breast mass between the two groups($P < 0.05$). The number of CTCs in the malignant lesion group was larger than that in the benign lesion group, and the serum ITG $\beta 1$ level in the malignant lesion group was higher than that in the benign lesion group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that age more than 50 years, BMI more than 24 kg/m^2 , blood discharge, more CTCs and higher serum ITG $\beta 1$ level were independent risk factors for developing intraductal malignant lesions of mammary glands in the PND patients($P < 0.05$). Both the number of CTCs and the serum ITG $\beta 1$ level had the application value in the diagnosis of intraductal malignant lesions of mammary glands in the PND patients($P < 0.05$), and the combined detection of the two indicators had better diagnostic efficacy[AUC(95% CI) = 0.961(0.925-0.983), $P < 0.001$], and the sensitivity and specificity were 96.00% and 84.49%, respectively. **Conclusion** The number of CTCs and serum ITG $\beta 1$ level are significantly elevated in PND patients with intraductal malignant lesions of mammary glands. The number of CTCs combined with serum ITG $\beta 1$ level has better diagnostic value for intraductal malignant lesions of mammary glands in the PND patients.

[**Key words**] Pathological nipple discharge(PND); Intraductal malignant lesions of mammary glands; Circulating tumor cells(CTCs); Integrin $\beta 1$ (ITG $\beta 1$); Diagnostic value

乳头溢液是继可触及的肿块、乳房疼痛之后的第三种最常见的乳腺相关症状,可分为良性乳头溢液和病理性乳头溢液(pathological nipple discharge, PND)。PND 定义为单孔、自发性、血性或浆液性溢液,通常发生于乳头的单个导管口^[1]。虽然乳头状瘤、导管扩张症等乳管良性病变是 PND 的常见病因,但仍有 5% ~ 23% 的乳管良性病变患者发展为恶性肿瘤,如乳腺癌,占乳腺外科门诊转诊的 3% ~ 5%^[2]。乳房 X 线检查、超声检查、磁共振成像均是检测乳腺癌的重要方法,但乳房 X 线和超声检查灵敏度较低,磁共振成像特异度较低,对乳腺肿块的良恶性区分不够准确^[3]。液体活检是一种检测循环系统中肿瘤细胞的非侵入性方法,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)作为液体活检的重要生物标志物,是指从原发肿瘤中脱落并被循环系统或淋巴系统清除的肿瘤细胞,可对患者进行疾病及预后评估,具有易于收集、可持续评估的优点^[4-5]。研究发现,CTCs 在早期乳腺癌患者体内被检测到,其数量和特征与乳腺癌疾病进展密切相关,被认为是乳腺癌转移扩散的主要参与者^[6]。整合素参与肿瘤细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附过程,与肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移有关,还能调节细胞凋亡相关基因的表达^[7]。整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$, ITG $\beta 1$)通过参与细胞内多种信号通路的转导,在维持肿瘤细胞干性、促进肿瘤转移和化疗/放疗抵抗等方面发挥关键作用^[8]。ITG $\beta 1$ 在大多数肿瘤中高表达,例如,ITG $\beta 1$ 在伴 PND 乳腺癌组织中高表达,且与乳腺癌患者总生存期缩短和不良病理特点有关^[9]。本研究旨在

探讨 PND 患者的 CTCs 数量、血清 ITG $\beta 1$ 表达水平对乳管内恶性病变的诊断价值以及乳管内恶性病变的危险因素,为乳腺癌的临床诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 9 月北京市通州区妇幼保健院及首都医科大学附属北京朝阳医院收治的 212 例 PND 患者的临床资料,包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、月经状态、病变部位、溢液类型、孕次、产次、乳管壁表面特征、乳腺肿块、糖尿病史、肿瘤史。根据乳管病理检查结果将研究对象分为良性病变组(187 例)和恶性病变组(25 例)。本研究获首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理委员会批准(批号:2023-科-53)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《外科疾病诊断标准》^[10]中关于 PND 的诊断标准,且经组织活检证实;(2)女性;(3)术前无放疗、化疗史;(4)临床资料完整,有 CTCs 和 ITG $\beta 1$ 检测结果。排除标准:(1)生理性乳头溢液者;(2)伴自身免疫性疾病者;(3)患有其他恶性肿瘤者。

1.3 差异富集 - 荧光免疫染色原位杂交技术(subtraction enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization, SE-iFISH)检测 CTCs 数量 收集 PND 患者治疗前外周静脉血 6 mL,置于含有酸性枸橼酸葡萄糖抗凝溶液的试管中,按照试剂盒(泰州赛特生物医药科技有限公司)说明书,将血液样品以 2 000 r/min 离心 15 min,弃去上清液,将下层细胞移入含有 3 mL 分离基质的离心管中,室温下以 3 000 r/min 离心 8 min,收集含有白细胞和肿瘤细胞的血沉(棕

黄色溶液), 并与抗白细胞单克隆抗体混合物缀合的免疫磁珠在室温下轻轻摇晃混合 10 min。使用磁力架将珠子从混合物中分离出来。然后将无珠溶液转移至新的离心管中, 用洗涤缓冲液以 2 000 r/min 洗涤 2 次, 5 min/次。将细胞混合物涂抹在 CTC 载玻片上干燥过夜后, 以荧光免疫染色原位杂交技术 (immunostaining-fluorescence in situ hybridization, iFISH) 处理, 取细胞悬浮液加入 8 号染色体着丝粒探针 (chromosome 8 centromere probe, CEP8), 76 °C 变性 10 min, 37 °C 杂交 4 h, 加入抗体 CD31、CD45, 将 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸盐添加到 CTC 载玻片上, 并用 Axio Observer A1 型荧光显微镜 (德国 Zeiss 公司) 进行扫描和分析。以上皮细胞黏附分子阳性 (表现为红色荧光) 数或 CEP8 阳性 (表现为橙色荧光) 数 ≥ 3 代表 CTCs 阳性, 统计 6 mL 外周血中 CTCs 数量。

1.4 酶联免疫吸附试验检测血清 ITG β1 水平 收集 PND 患者治疗前空腹静脉血 2 mL, 以 2 000 r/min

离心 15 min, 取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ITG β1 水平, 试剂盒购自武汉菲越生物科技有限公司, 实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料以例数 (百分率) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析 PND 患者发生乳管内恶性病变的影响因素。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 CTCs 数量、血清 ITG β1 水平对 PND 患者乳管内恶性病变的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组年龄、BMI、月经状态、溢液类型、乳腺肿块比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病程、病变部位、孕次、产次、乳管壁表面特征、糖尿病史、肿瘤史比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床资料比较 [$n(\%)$]

组别	例数	年龄(岁)		BMI(kg/m ²)		病程(年)		月经状态	
		≤50	>50	≤24	>24	≤1	>1	未绝经	绝经
恶性病变组	25	9(36.00)	16(64.00)	13(52.00)	12(48.00)	18(72.00)	7(28.00)	12(48.00)	13(52.00)
良性病变组	187	119(63.64)	68(36.36)	136(72.73)	51(27.27)	133(71.12)	54(28.88)	128(68.45)	59(31.55)
χ^2		7.040		4.536		0.008		4.112	
<i>P</i>		0.008		0.033		0.928		0.043	

组别	例数	病变部位		溢液类型		孕次(次)		产次(次)	
		单侧	双侧	血样	非血样	≤2	>2	≤2	>2
恶性病变组	25	19(76.00)	6(24.00)	15(60.00)	10(40.00)	18(72.00)	7(28.00)	16(64.00)	9(36.00)
良性病变组	187	146(78.07)	41(21.93)	58(31.02)	129(68.98)	124(66.31)	63(33.69)	116(62.03)	71(37.97)
χ^2		0.055		8.205		0.323		0.036	
<i>P</i>		0.815		0.004		0.570		0.849	

组别	例数	乳管壁表面特征		乳腺肿块		糖尿病史		肿瘤史	
		光滑	毛糙	有	无	有	无	有	无
恶性病变组	25	12(48.00)	13(52.00)	14(56.00)	11(44.00)	7(28.00)	18(72.00)	6(24.00)	19(76.00)
良性病变组	187	109(58.29)	78(41.71)	58(31.02)	129(68.98)	38(20.32)	149(79.68)	30(16.04)	157(83.96)
χ^2		0.953		6.137		0.778		0.990	
<i>P</i>		0.329		0.013		0.378		0.320	

2.2 两组 CTCs 数量、血清 ITG β1 水平比较 恶性病变组 CTCs 数量多于良性病变组, 血清 ITG β1 水平高于良性病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 CTCs 数量、血清 ITG β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CTCs(个/6 mL)	ITG β1(ng/mL)
恶性病变组	25	5.16 ± 1.68	4.25 ± 1.41
良性病变组	187	1.88 ± 0.63	1.57 ± 0.48
<i>t</i>		18.760	19.164
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 影响 PND 患者发生乳管内恶性病变的多因素 logistic 回归分析结果 以表 1、表 2 中有统计学意义的指标为自变量, 以 PND 患者乳管内病变情况 (良性 = 0, 恶性 = 1) 为因变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 年龄 > 50 岁、BMI > 24 kg/m²、血样溢液、较多的 CTCs 数量、较高的血清 ITG β1 水平是 PND 患者发生乳管内恶性病变的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 影响 PND 患者发生乳管内恶性病变的多因素 logistic 回归分析结果

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
年龄 >50 岁	0.679	0.321	4.468	0.035	1.971 (1.051 ~ 3.698)
BMI >24 kg/m ²	0.310	0.084	13.657	<0.001	1.364 (1.157 ~ 1.608)
绝经	0.515	0.438	1.384	0.239	1.674 (0.709 ~ 3.950)
血样溢液	0.859	0.265	10.509	0.001	2.361 (1.405 ~ 3.968)
有乳腺肿块	0.729	0.453	2.593	0.107	2.074 (0.853 ~ 5.040)
CTCs	0.825	0.398	4.302	0.004	2.283 (1.046 ~ 4.981)
ITG β 1	0.774	0.284	7.424	0.006	2.168 (1.243 ~ 3.783)

2.4 CTCs 数量、血清 ITG β 1 水平诊断 PND 患者乳管内恶性病变的效能分析结果 以 CTCs 数量、血清 ITG β 1 水平为检验变量,以 PND 患者乳管内是否恶性病变为状态变量(是 = 1,否 = 0)绘制 ROC 曲线。结果显示,CTCs 数量、血清 ITG β 1 水平均具有诊断 PND 患者乳管内恶性病变的应用价值($P < 0.05$),且两项指标联合检测的诊断效能更优[$AUC(95\% CI) = 0.961(0.925 \sim 0.983)$, $P < 0.001$],灵敏度和特异度分别为 96.00%、84.49%,见表 4、图 1。

表4 CTCs 数量、血清 ITG β 1 水平诊断 PND 患者乳管内恶性病变的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC(95% CI)	P	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CTCs	0.868 (0.798 ~ 0.944)	<0.001	2.88 个/6 mL	84.00	90.21
ITG β 1	0.828 (0.770 ~ 0.876)	<0.001	3.08 ng/mL	74.00	93.58
两项指标联合	0.961 (0.925 ~ 0.983)	<0.001	—	96.00	84.49

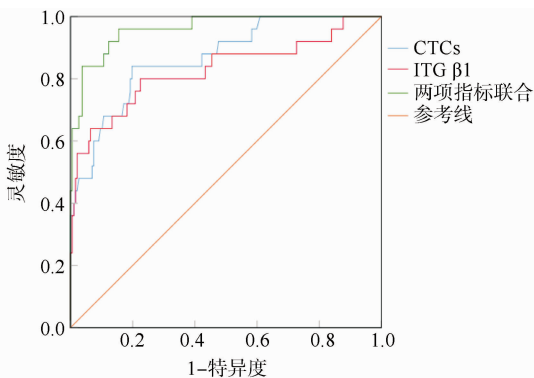


图1 CTCs 数量、血清 ITG β 1 水平诊断 PND 患者乳管内恶性病变的 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 乳腺癌大多起源于乳腺导管上皮,早期发现乳腺导管内病变对于乳腺癌的诊断和治疗至关重要。 PND 是导管内病变中常见的重要症状,常见病因包括导管内乳头状瘤、导管扩张症和乳腺纤维囊性变,其恶变率为 5% ~ 15%,已被证实是乳腺癌的危险因素^[11]。尽管大多数 PND 是乳腺良性疾病的表现,但仍有部分乳腺癌患者以 PND 为主要症状。超声、导管造影、导管镜检查 and 磁共振成像是检测乳腺癌的常用方法,但受限于灵敏度低、假阳性率高、对微小残留病灶的无效检测以及无法监测动态变化^[3]。因此,临床上迫切需要更可靠、快速、无创、经济且无辐射暴露风险的诊断方法。

3.2 CTCs 是脱落到外周血中的癌细胞,作为液体活检中的主要生物标志物,CTCs 计数是诊断的关键指标之一,可以实时、无创、定期地监测癌症患者的治疗结果^[12]。 CTCs 还与肿瘤的转移和复发有关,因此,CTCs 检测被应用于快速评估治疗反应(例如手术、放疗、化疗以及免疫治疗)、预测预后、监测治疗抵抗和癌症复发^[13-14]。既往研究表明,CTCs 检测比常规检测方法更早地发现乳腺癌,是早期乳腺癌诊断的重要标志物^[15]。CTCs 能够逃避免疫监视,与肿瘤复发和转移密切相关。Xie 等^[16]发现血液中 CTCs 数量增加是癌症进展和病情恶化的标志。本研究通过 SE-iFISH 检测 PND 患者 CTCs 数量。SE-iFISH 是一种通过检测肿瘤细胞表面肿瘤标志物表达和染色体非整倍体,从外周血细胞中识别靶细胞的检测技术,能够有效、全面地识别癌症血液样本中 CTCs 的变化,检测效能较高^[17]。本研究中,PND 患者乳管内恶性病变组 CTCs 数量显著多于良性病变组,且 CTCs 数量诊断 PND 患者乳管内恶性病变的 AUC 为 0.868,灵敏度为 84.00%,特异度为 90.21%,表明 CTCs 对 PND 患者乳管内恶性病变具有较好的诊断价值,这与王建等^[18]研究结果类似,即 CTCs 在乳腺癌患者中数量增加,且对乳腺癌的诊断具有较高的灵敏度和特异度。分析其原因,乳管内恶性病变的 PND 患者肿瘤细胞增加,从原发病灶脱落的肿瘤细胞也有所增加,通过血管壁进入血液循环后,导致外周血 CTCs 数量增加。

3.3 整合素是主要的 ECM 受体,在 ECM 和细胞骨架之间形成关键的机械连接,从而促进细胞黏附以及黏附相关的增殖、迁移和侵袭功能^[7]。 研究表明,整合素可调节细胞的侵袭和迁移特性,促进肿瘤的侵袭和生长,其表达失调在乳腺癌的发生和发展中

具有重要意义^[19]。ITG $\beta 1$ 也称为 CD29, 是整合素家族中最常见的 β 亚基, 能够形成多种受体复合物的连接点, 从而与其他亚细胞信号通路相关联, 刺激一些基因和激酶如黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的激活, 驱动细胞与 ECM 相互作用, 进而增强细胞的黏附、增殖和侵袭^[20]。研究发现, ITG $\beta 1$ 在乳腺癌组织中高表达, 恶性病变组织中 ITG $\beta 1$ 表达与癌症晚期和转移相关^[21]。Fu 和 Peng^[22] 也发现, ITG $\beta 1$ 在三阴性小鼠乳腺癌细胞中高表达, 且与其恶性特征增加相关。本研究中, PND 患者乳管内恶性病变组血清 ITG $\beta 1$ 水平显著高于良性病变组, 且血清 ITG $\beta 1$ 水平对 PND 患者乳管内恶性病变具有较好的诊断价值。分析其原因, 血清 ITG $\beta 1$ 水平升高, 与各种 ECM 分子相互作用, 并激活 FAK 信号通路, 加强局部灶性粘连, 加速乳腺癌细胞运动, 刺激细胞迁移, 最终介导 PND 患者乳管内恶性病变。此外, 本研究发现 CTCs 数量联合血清 ITG $\beta 1$ 水平对 PND 患者乳管内恶性病变的诊断价值更高, 且较多的 CTCs 数量、较高的血清 ITG $\beta 1$ 水平是 PND 患者发生乳管内恶性病变的独立危险因素, 因此, 检测 CTCs 数量和血清 ITG $\beta 1$ 水平对评估 PND 患者乳管内恶性病变具有重要意义。

综上所述, CTCs 数量、血清 ITG $\beta 1$ 水平在乳管内恶性病变的 PND 患者体内显著升高, 二者联合对 PND 患者乳管内恶性病变具有较高的诊断价值。然而本研究存在样本量较少、样本来源机构单一等局限性, 且未对 CTCs、ITG $\beta 1$ 两者之间的相互作用机制进行深入探讨, 后续将进一步深入研究。

参考文献

- [1] Gupta D, Mendelson EB, Karst I. Nipple discharge: current clinical and imaging evaluation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(2): 330-339.
- [2] Filipe MD, Patuleia SIS, de Jong VMT, et al. Network meta-analysis for the diagnostic approach to pathologic nipple discharge[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(6): e723-e748.
- [3] Filipe MD, Patuleia SIS, Vriens MR, et al. Meta-analysis and cost-effectiveness of ductoscopy, duct excision surgery and MRI for the diagnosis and treatment of patients with pathological nipple discharge[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(2): 285-293.
- [4] Feng Z, Wu J, Lu Y, et al. Circulating tumor cells in the early detection of human cancers[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3251-3265.
- [5] 沈嘉悦, 唐小其, 周涛声, 等. 液体活检在乳腺癌诊疗中的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(12): 1197-1201.
- [6] Krol I, Schwab FD, Carbone R, et al. Detection of clustered circulating tumour cells in early breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 23-27.
- [7] Li J, Peng L, Chen Q, et al. Integrin $\beta 1$ in pancreatic cancer: expres-

sions, functions, and clinical implications[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(14): 3377.

- [8] Haake SM, Plosa EJ, Kropski JA, et al. Ligand-independent integrin $\beta 1$ signaling supports lung adenocarcinoma development[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(15): e154098.
- [9] 孙全武, 杜小平, 郝杰, 等. 伴病理性乳头溢液的乳腺癌患者癌组织整合素 $\beta 1$ 的表达及意义[J]. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31(5): 368-372.
- [10] 何继永. 外科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 876-878.
- [11] Oh J, Park JY. Clinicopathological and imaging features of breast papillary lesions and their association with pathologic nipple discharge[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2023, 13(5): 878.
- [12] Zhang H, Lin X, Huang Y, et al. Detection methods and clinical applications of circulating tumor cells in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652253.
- [13] Han T, Zhang J, Xiao D, et al. Circulating tumor-derived endothelial cells; an effective biomarker for breast cancer screening and prognosis prediction[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5247423.
- [14] 乔燕, 陈潘, 廖兴志, 等. 右美托咪定预处理对肺癌根治术患者循环肿瘤细胞和微转移的影响[J]. *中国医药*, 2023, 18(9): 1313-1318.
- [15] Reduzzi C, Di Cosimo S, Gerratana L, et al. Circulating tumor cell clusters are frequently detected in women with early-stage breast cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(10): 2356.
- [16] Xie N, Hu Z, Tian C, et al. In vivo detection of CTC and CTC pl-koglobin status helps predict prognosis in patients with metastatic breast cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2435-2442.
- [17] Cheng H, Wang S, Luan W, et al. Combined detection and subclass characteristics analysis of CTCs and CTECs by SE-iFISH in ovarian cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(2): 256-270.
- [18] 王建, 吕旭, 吴周姜丽, 等. 外周血循环肿瘤细胞与乳腺癌临床病理特征关系的研究[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(3): 242-245.
- [19] Bagati A, Kumar S, Jiang P, et al. Integrin $\alpha v\beta 6$ -TGF β -SOX4 pathway drives immune evasion in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 54-67. e9.
- [20] Brockmueller A, Shayan P, Shakibaei M. Evidence that $\beta 1$ -integrin is required for the anti-viability and anti-proliferative effect of resveratrol in CRC cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4714.
- [21] El-Ghlban S, AbouElnour ES, El-Torgoman AE, et al. Gene expression of epithelial membrane protein 2 gene and $\beta 1$ -integrin gene in patients with breast cancer[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 22: 100708.
- [22] Fu J, Peng S. Triple-negative mouse breast cancer initiating cells show high expression of beta 1 integrin and increased malignant features[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220510.

[收稿日期 2023-10-25][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

张腾, 张超, 李智, 等. 循环肿瘤细胞联合血清整合素 $\beta 1$ 对病理性乳头溢液患者乳管内恶性病变的诊断价值[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(5): 543-547.