

AC-T 序贯化疗方案对三阴性乳腺癌患者乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白表达的影响

李海东¹, 李季丹¹, 赵四成¹, 邢潇潇¹, 李文祥²

(1.南通市妇幼保健院普外科, 江苏 南通 226000;

2.南京鼓楼医院高淳分院普外科, 江苏 高淳 211300)

【摘要】 目的 探究 AC-T 序贯化疗方案对三阴性乳腺癌患者乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)、P-糖蛋白(P-gp)表达的影响。方法 选取南通市妇幼保健院 2012 年 3 月至 2013 年 3 月收治的 80 例不可手术的分子分型为三阴性乳腺癌患者为观察对象, 采用随机数字表法分成观察组($n=40$)和对照组($n=40$), 观察组采用 4 个周期 AC-T 序贯化疗方案, 对照组采用 4 个周期 FAC 化疗方案, 两者化疗后均采用三维适形放射治疗, 对两组化疗后的无病生存期(DFS)、总生存率(OS)及患者乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白表达情况进行比较。结果 化疗期间观察组和对照组均出现 1 例患者死亡。化疗后, 观察组患者 1 年、3 年的 DFS 分别为 92.5%、82.5%, 对照组为 87.5%、77.5%; 观察组 OS 为 87.5%, 对照组为 85.0%, 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组患者化疗前 BCSCs 微球体数目分别为 (2 ± 1) 个和 (2 ± 1) 个、直径为 (112.3 ± 4.5) μm 和 (113.3 ± 4.0) μm , 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 化疗后, 观察组和对照组 BCSCs 微球体直径均较化疗前显著增大, 分别为 (259.7 ± 5.8) μm 和 (261.3 ± 5.9) μm , 组内比较差异有统计学意义($P<0.05$); 而 BCSCs 微球体数目分别为 (2 ± 1) 个和 (2 ± 1) 个, 组内比较差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗前, 两组患者 BCSCs 微球体 ABCG2、P-gp、CD44⁺、CD24 蛋白表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 化疗后两组患者 ABCG2、P-gp、CD44⁺ 蛋白表达显著升高, CD24 蛋白表达显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 且观察组 ABCG2、P-gp、CD44⁺ 蛋白表达显著低于对照组, CD24 蛋白表达显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 AC-T 序贯化疗方案进行新辅助化疗治疗乳腺癌与 FAC 方案疗效相当, 但出现肿瘤耐药程度轻于 FAC 化疗方案。AC-T 序贯化疗方案治疗乳腺癌确实会下调癌细胞 ABCG2、P-gp 表达, 从而减轻患者的耐药性。

【关键词】 新辅助化疗; 乳腺癌; 耐药蛋白; P-糖蛋白

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2772-04

Effect of AC-T sequential chemotherapy on the expression of triple-negative breast cancer resistance protein and P-gp in patients with breast cancer. LI Hai-dong¹, LI Ji-dan¹, ZHAO Si-cheng¹, XING Xiao-xiao¹, LI Wen-xiang². 1. Department of General Surgery, Nantong Maternal and Child Health Care Hospital of Jiangsu, Nantong 226000, Jiangsu, CHINA; 2. Department of General Surgery, Gaochun Branch of Nanjing Drum Tower Hospital, Gaochun 211300, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of AC-T sequential chemotherapy on the expression of breast cancer resistance protein and P-gp in patients with breast cancer. **Methods** A total of 80 cases of triple-negative breast cancer patients, who treated in our hospital from March 2012 to March 2013, were selected and divided into the observation group ($n=40$) and the control group ($n=40$) according to random number table method. The observation group was treated with four cycles of AC-T sequential chemotherapy, and the control group was treated with four cycles of FAC chemotherapy. The patients of the two groups were treated with three-dimensional conformal radiotherapy after chemotherapy. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) and the expression of ATP-binding cassette superfamily G (White) member 2 (ABCG2) and P-glycoprotein in breast cancer between the two groups after chemotherapy were compared. **Results** One patient in the observation group and one in the control group died during chemotherapy. After treatment, the DFS of the observation group and the control group in 1 year and 3 years were 92.5% and 82.5%, 87.5% and 77.5%, respectively. There was no significant difference between the observation group and the control group in OS (87.5% vs 85.0%) ($P>0.05$). The numbers of microspheres of BCSCs microspheres in the observation group and the control group before chemotherapy were respectively (2 ± 1) and (2 ± 1) , and the diameter were (112.3 ± 4.5) μm and (113.3 ± 4.0) μm , with no statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). After chemotherapy, the diameters of microspheres in the observation group and the control group were (259.7 ± 5.8) μm and (261.3 ± 5.9) μm , respectively, which were significantly higher than those before chemotherapy ($P<0.05$); while BCSCs microspheres number in the observation group and the control group were respectively (2 ± 1) and (2 ± 1) , with no significant difference with-

基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(编号:YKK12175)

通讯作者:李海东。E-mail:1129643591@qq.com

in the group ($P>0.05$). Before chemotherapy, there was no significant difference between the two groups in cells ABCG2 BCSCs microspheres, P-gp, CD44⁺, CD24⁻ protein expression ($P>0.05$); after chemotherapy, the expression of ABCG2, P-gp and CD44⁺ protein was significantly increased, and the expression of CD24⁻ protein was significantly decreased in the two groups ($P<0.05$). Moreover, the protein expression of ABCG2, P-gp, CD44⁺ and CD24⁻ was significantly lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** AC-T sequential therapy and FAC chemotherapy have the almost same curative effect, but the degree of tumor resistance was lighter than FAC chemotherapy. AC-T sequential chemotherapy do downregulate the expression of ABCG2 and P-gp in the treatment of patients with breast cancer resistance, thereby reducing the resistance of patients with breast cancer.

【Key words】 Neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Drug resistance protein; P-glycoprotein (P-gp)

随着社会节奏的加快,人们生活习惯的改变,女性乳腺癌患者的人数逐年上升,研究表明乳腺癌肿瘤发病率已经居于女性癌症发病率首位^[1-2],严重威胁到了女性患者的生活和生存质量。新辅助化疗是近年来新兴的化疗方案,研究显示其在乳腺癌等各类恶性肿瘤的治疗中发挥了很好的作用,能够显著地缩小肿瘤、提高保乳手术成功率,显著改善癌症临床分期^[3-4]。尽管新辅助化疗等治疗方法能够提高乳腺癌患者的生存期,但仍存在部分患者在治疗后病灶不能完全消除的现象^[5],其残留病灶组织与癌干细胞(cancer stem cells, CSCs)特征相似,有显著的治疗抵抗性。导致这一现象的原因与乳腺肿瘤的耐药性显著相关,乳腺肿瘤的耐药性也是治疗后的肿瘤转移复发的主要原因。ABCG2和P-gp是癌细胞产生耐药性机制的最主要的相关蛋白,通过对AC-T序贯化疗中ABCG2和P-gp检测能为患者后续药物或手术治疗提供支持,分析化疗对耐药蛋白的诱导作用,有助于改善患者预后。本研究旨在探讨AC-T序贯化疗方案对三阴性乳腺癌患者乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南通市妇幼保健院2012年3月至2013年3月收治的80例不可手术的三阴性乳腺癌患者为观察对象,所有患者均经空芯针活检病理定性诊断及免疫组织化学进行分子分型,符合全国肿瘤防治办公室与中国抗癌协会合编的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[6],采用随机数字表法分成观察组和对照组,每组患者40例。纳入标准:(1)均为单侧原发及初次治疗女性;(2)Karnofsky评分大于90分;(3)具有可评价的病灶;(4)无抗肿瘤治疗史。排除标准:(1)肝肾、心肺等器官功能异常;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并其他部位肿瘤或肿瘤已扩散者;(4)不耐受化疗者。本研究经南通市妇幼保健院伦理委员会审核通过,所有患者均对研究知情且签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均在化疗前给予5-HT₂受体拮抗剂(佐坦,山东罗欣药业股份有限公司,国药准字:H20050279)治疗以预防消化道反应。对照组采用FAC化疗方案:环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H32020857) 600 mg/m²,表柔比星(浙江海正药业股份有限公司,国药准字:H19990280) 75 mg/m²,5-

氟尿嘧啶(修正药业集团股份有限公司,国药准字:H22021083) 500 mg/m²,均为静脉注射,21 d为一个周期,治疗4个周期。观察组患者给予AC-T方案进行治疗:环磷酰胺600 mg/m²,表柔比星75 mg/m²,随后序贯给予多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20020543) 100 mg/m²,21 d为一个周期,治疗4个周期。密切监测患者血常规情况,若患者出现Ⅲ度以上骨髓抑制,立即给予粒细胞集落刺激因子(北京四环生物制药有限公司,国药准字:S20020050)治疗。两组患者化疗后均采用三维适形放射治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 所有患者采用寿命法和乘积极限法(Kaplan-Meier)对治疗后1年及3年的无病生存率(disease-free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)进行统计记录。DFS=(无病存活病例数/总例数)×100%, OS=(存活病例数/总例数)×100%。

1.3.2 乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白表达 BCSCs微球体分离培养:所有患者均于化疗前和化疗4个周期后穿刺取得乳腺癌组织,剪成1 mm³的组织块,用D-Hanker冲洗然后200目过筛,离心5 min。配置无血清培养基(DMEM/F12培养基,购自美国Gibco公司,添加2 mmol/L L-谷氨酰胺、5 U/L胰岛素、20 μg/L表皮生长因子,购自以色列ProSpec公司、B27, 1:50,购自美国Gibco公司、20 μg/L碱性成纤维细胞生长因子,购自以色列ProSpec公司),用无血清培养基将细胞密度调制3×10⁴/L,低粘附6孔板接种,每3 d中半定量换液1次,10 d传代1次,显微镜下观察微球体数量、直径等。BCSCs微球体ABCG2、P-gp、CD44⁺、CD24⁻蛋白表达:将上述方法得到的微球体悬液低速离心取上清,加入苯甲基磺酰氟和RIPA裂解液,0℃静置10 min,转移上清并用BCA法检测蛋白浓度,蛋白电泳电转至膜,加入5%脱脂牛奶室温下封闭2 h,加入一抗于4℃下过夜。TBST进行洗膜,重复3次,加入HBP标记的鼠抗兔抗体,37℃下孵育1.5 h,再次用TBST洗膜3次,显影利用ECL试剂盒,以β-actin为内参计算各蛋白的表达量。本实验取3次重复,取平均值作为最终值。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS19.0统计软件进行分析,计数资料以百分比形式表示,两组间

比较采用 χ^2 检验(秩和检验);计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对资料 t 检验,组间比较采用独立资料 t 检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者在年龄、分期等一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的一般资料比较(例)

组别	例数	年龄(岁)	分期		
			I 期	II 期	III 期
观察组	40	46.2 \pm 3.7	10	21	9
对照组	40	45.6 \pm 3.8	11	20	9
t/u 值		3.25		0.072	
P 值		0.52		0.965	

2.2 两组患者疗效比较 化疗期间两组均出现1例患者死亡。化疗后,两组患者1、3年的DFS及OS比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2和表3。

2.3 两组患者 BCSCs 微球体分离、培养结果比较 BCSCs 微球体在培养至第5天开始出现,随后体积逐渐增大,培养10 d左右可见成熟的微球体,在第10天时检测微球体数量和直径。两组患者化疗前后 BCSCs 微球体数目、直径比较差异无统计学意义($P>0.05$);化疗后,两组患者 BCSCs 微球体直径均显著增

表4 两组患者化疗前后的 BCSCs 微球体数目、直径比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	数目(个)		t 值	P 值	直径(μm)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	39	2 \pm 1	2 \pm 1	0.000	1.000	112.3 \pm 4.5	259.7 \pm 5.8	125.494	0.000
对照组	39	2 \pm 1	2 \pm 1	0.000	1.000	113.3 \pm 4.0	261.3 \pm 5.9	129.664	0.000
t 值		0.000	0.000			1.037	1.208		
P 值		1.000	1.000			0.303	0.231		

表5 两组患者化疗前后的 ABCG2、P-gp、CD44⁺、CD24⁻ 蛋白表达 OD 值比较($\bar{x}\pm s$)

参数	时间	观察组 ($n=39$)	对照组 ($n=39$)	t 值	P 值
	治疗后	0.73 \pm 0.09	0.89 \pm 0.10	7.427	0.000
	t 值	18.207	9.311		
	P 值	0.000	0.000		
P-gp	治疗前	0.20 \pm 0.03	0.21 \pm 0.02	1.732	0.088
	治疗后	0.34 \pm 0.03	0.47 \pm 0.04	16.237	0.000
	t 值	33.723	22.517		
	P 值	0.000	0.000		
CD44 ⁺	治疗前	0.25 \pm 0.04	0.24 \pm 0.03	1.396	0.168
	治疗后	0.52 \pm 0.050	0.68 \pm 0.05	14.131	0.000
	t 值	41.938	32.471		
	P 值	0.000	0.000		
CD24 ⁻	治疗前	0.90 \pm 0.06	0.91 \pm 0.07	0.677	0.500
	治疗后	0.30 \pm 0.03	0.48 \pm 0.05	19.278	0.000
	t 值	55.857	0.000		
	P 值	31.217	0.000		

表2 两组患者的无病生存率比较(例)

组别	例数	1 年			3 年		
		进展	未进展	无病生存率(%)	进展	未进展	无病生存率(%)
观察组	40	3	37	92.5	7	33	82.5
对照组	40	5	35	87.5	9	31	77.5
χ^2 值				1.170			0.880
P 值				0.241			0.379

表3 两组患者的总生存率比较(例)

组别	例数	1 年			3 年		
		死亡	生存	总生存率(%)	死亡	生存	总生存率(%)
观察组	40	1	39	97.5	5	35	87.5
对照组	40	3	37	92.5	6	34	85.0
χ^2 值				1.610			0.510
P 值				0.106			0.610

大,相比于化疗前差异具有统计学意义($P<0.05$),而 BCSCs 微球体数目差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 两组患者化疗前后 CSCs 微球体蛋白表达情况比较 化疗前,两组患者 BCSCs 微球体 ABCG2、P-gp、CD44⁺、CD24⁻ 蛋白表达比较差异无统计学意义,化疗后两组患者 ABCG2、P-gp、CD44⁺ 蛋白表达显著升高($P<0.05$),CD24⁻ 蛋白表达显著降低($P<0.05$),且观察组 ABCG2、P-gp、CD44⁺ 蛋白表达显著低于对照组,CD24⁻ 蛋白表达显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

3 讨论

乳腺癌是我国女性的高发性、常见性恶性肿瘤,严重影响了女性患者的生命安全。临床上乳腺癌的治疗以手术为主,配合以放化疗、内分泌治疗等综合治疗措施。随着医学技术的不断进步,以及新型药物的开发应用,新辅助化疗方案在乳腺癌患者增加保乳机会、手术切除机会,改善患者治疗和预后中起到了重要作用。新辅助化疗又被称为诱导化疗、术前化疗等,主要应用在恶性肿瘤手术切除或放疗实施前,主要过程为先实施全身化疗,然后在患者进行放疗或手术后实施局部化疗。新辅助化疗能够有效地控制乳腺癌的病灶发展及转移,有助于病灶区及周边淋巴结降期^[8-10],对于患者保乳或切除手术的成功具有重要意义。同时,新辅助化疗能为患者的预后和恶性肿瘤化疗敏感性提供有效信息,这对患者治疗期间及时评价疗效和改善化疗方案至关重要。

尽管新辅助化疗能提高乳腺癌患者疗效,但仍有

部分患者治疗后残存乳腺癌组织,并表现癌干细胞(CSCs)特征,出现肿瘤耐药,影响了新辅助化疗的疗效^[1]。化疗诱导BCSCs在多药耐药中的作用可以通过检测乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白及BCSCs标志物探查。CSCs是造成肿瘤耐药的重要因素,CSCs的耐药机制主要有先天性耐药性、获得性耐药性和内源性耐药性三种。先天性耐药CSCs具有较强的DNA修复能力,其表达产生的转运蛋白能将药物运出膜外;获得性耐药CSCs与正常干细胞有着相同的突变机制,通过基因激活、定点突变和扩增等方式获得耐药性;内源性耐药CSCs与分化的各级细胞相似,具有内在耐药性。因此,化疗后残余的癌细胞为肿瘤的复发转移提供了可能性。

本研究发现,使用FAC化疗方案和使用AC-T序贯治疗的两组三阴性乳腺癌患者均取得了较好的近期疗效,两组DFS和OS比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明采用AC-T序贯化疗方案进行新辅助化疗治疗乳腺癌与FAC方案疗效相当。通过BCSCs微球体培养发现,BCSCs微球体在培养至第5天开始出现,随后体积逐渐增大,培养10d左右基本成型。但两组患者化疗前后BCSCs微球体数目、体积比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明AC-T序贯治疗与FAC化疗方案均出现了肿瘤耐药。ABCG2被认为与肿瘤的耐药性相关,是ATP结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)转运蛋白之一,ABCG2是参与恶性肿瘤生长、分化及侵袭转移等多个过程的重要因子^[12-14]。P-gp具有多种功能,能够减少药物进入癌细胞并将药物泵出癌细胞,同时能够降低癌细胞靶点的药物浓度,导致乳腺癌多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)^[15-16]。CD44⁺、CD24⁻是临床上公认的BCSCs标志物,BCSCs是乳腺癌发生、发展的根源,因此通过CD44⁺、CD24⁻的变化情况能够反映出BCSCs的变化情况,进而反映出化疗对乳腺癌的治疗情况^[17-19]。本研究结果显示,两组患者BCSCs微球细胞ABCG2、P-gp、CD44⁺、CD24⁻蛋白表达比较发现,化疗后两组患者ABCG2、P-gp、CD44⁺蛋白表达显著升高($P<0.05$),CD24⁻蛋白表达显著降低($P<0.05$),并且观察组化疗后ABCG2、P-gp、CD44⁺蛋白表达显著低于对照组,CD24⁻蛋白表达明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明AC-T序贯治疗患者出现的肿瘤耐药程度轻于FAC化疗方案患者。以上结果说明化疗可能通过上调乳腺癌耐药相关蛋白表达,从而赋予残存乳腺癌组织“癌干细胞样”特征,导致多药耐药产生。而AC-T序贯治疗方案肿瘤耐药程度轻于FAC化疗方案。

综上所述,AC-T序贯化疗方案进行新辅助化疗治疗乳腺癌与FAC方案疗效相当,但出现肿瘤耐药程度轻于FAC化疗方案。乳腺癌耐药性与耐药蛋白

ABCG2、P-gp显著相关,本研究证实了AC-T序贯化疗方案治疗乳腺癌确实会下调癌细胞ABCG2、P-gp的表达,从而减患者的耐药性。

参考文献

- [1] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015年版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 755-760.
- [2] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [3] 陈伟财, 何劲松, 吴恢升, 等. TCH与TAC新辅助化疗在HER-2过表达乳腺癌中的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 373-376.
- [4] 周立艳, 史业辉, 汪旭, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后分析[J]. 肿瘤, 2014, 34(5): 454-457.
- [5] 矫爱红, 孙萍, 李军霞, 等. 乳腺癌患者血清GSN与ORM1差异表达与化疗耐药相关性初步研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(12): 920-924.
- [6] 全国肿瘤防治办公室与中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1990: 24-25.
- [7] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 347-376.
- [8] 张崇建, 秦丽, 王璐, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素及预后分析[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 636-637.
- [9] 沈雷, 张宏伟. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(2): 244-248.
- [10] 王义民, 郭宝良. 乳腺癌新辅助化疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1561-1566.
- [11] 张彦收, 刘运江. 乳腺癌组织中BCRP的表达与新辅助化疗疗效的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(5): 434-438.
- [12] Houshiyar G, Bayazid G, Sabrieh A, et al. Association of ABCB1 and ABCG2 single nucleotide polymorphisms with clinical findings and response to chemotherapy treatments in Kurdish patients with breast cancer [J]. Tumour Biology, 2016, 37(6): 1-6.
- [13] H Qu, L Fang, L Duan et al. Expression of ABCG2 and p-glycoprotein in residual breast cancer tissue after chemotherapy and their correlation with epithelial-mesenchymal transition [J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43(4): 236-240.
- [14] 何建明, 黄伟, 黄湛. ABCG2表达与浸润性乳腺癌患者术后复发转移的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3244-3246.
- [15] 陈磊, 唐圣松. P-糖蛋白在乳腺癌多药耐药中的作用及其调控机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(3): 248-254.
- [16] Sethi S, Malik MA, Goswami S, et al. Expression of P-glycoprotein in human retinoblastoma and its clinical significance [J]. Tumor Biology, 2014, 35(12): 11735-11740.
- [17] Adamczyk A, Niemiec JA, Ambicka A, et al. CD44⁺ CD24⁻ as potential prognostic markers in node-positive invasive ductal breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy [J]. Journal of Molecular Histology, 2014, 45(1): 35-45.
- [18] Cheng Y, Tao L, Xu J, et al. CD44⁺/Cellular prion protein interact in multidrug resistant breast cancer cells and correlate with responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. Mol Carcinog, 2014, 53(9): 686-597.
- [19] 翟晓建, 张浩, 张旖旎, 等. CD44⁺/CD24⁻/low乳腺癌干细胞活性与多药耐药的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(32): 4758-4763.

(收稿日期:2017-02-28)