

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.29.006
文章编号: 1005-8982 (2017) 29-0025-07

临床研究 · 论著

鼻咽癌肿瘤组织中 IgM 的表达及其临床意义*

许胜恩¹, 徐伟¹, 赵飞鹏¹, 杨金亮², 梁传余³, 覃纲¹

[1. 西南医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 泸州 646000; 2. 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室(肿瘤生物治疗研究室), 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610041]

摘要:目的 检测鼻咽癌(NPC)组织中免疫球蛋白 M(IgM)的表达,结合患者临床病理特征及生存预后,探讨其相互关系。**方法** 采用免疫组织化学 SABC 法检测 92 例 NPC 组织中 IgM 的表达,选取同期 50 例病理诊断为鼻咽部炎症组织作为对照,结合 NPC 患者临床病理资料和预后情况进行分析。**结果** NPC 组织中 IgM 阳性表达率为 68.48%,高于鼻咽部炎症组织的 24.00%($P < 0.05$)。NPC 组织中 IgM 表达多位于细胞浆,鼻咽部炎症组织则主要在细胞膜,且胞浆表达者多为低分化鳞癌,细胞膜表达者多为高、中分化鳞癌。IgM 表达与 NPC 患者 T 分期、临床分期有关($P < 0.05$),与鼻咽部或颈部复发及全身转移无关($P > 0.05$)。IgM 表达阳性组的 NPC 患者总体生存率(57.14%)高于 IgM 表达阴性组(27.59%)($P < 0.05$),但两者无瘤生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** IgM 高表达于 NPC 组织;IgM 高表达可能参与 NPC 早期发病过程,其是否表达可作为患者生存预后的指标。

关键词: 鼻咽癌;免疫球蛋白 M;免疫组织化学法

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

Expression of IgM and its significance in human nasopharyngeal carcinoma tissues*

Sheng-en Xu¹, Wei Xu¹, Fei-peng Zhao¹, Jin-liang Yang², Chuan-yu Liang³, Gang Qin¹

[1. Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy (Division of Cancer Biotherapy), 3. Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China]

Abstract: Objective To detect the expression of IgM in nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues, and to explore its relationships with the clinicopathological characteristics and prognosis of NPC patients. **Methods** Immunohistochemical streptavidin-biotin-peroxidase complex (SABC) method was used to detect the expression of IgM in the NPC tissues of 92 patients, the pathologically-diagnosed nasopharyngeal inflammatory tissues of 50 cases were taken as controls. The results were analyzed in combination with clinical and pathological data and prognosis of the NPC patients. **Results** The positive expression rate of IgM in the NPC tissues was 68.48%, which was significantly higher than 24.00% of the nasopharyngeal inflammatory tissues ($P < 0.05$). The expression of IgM was mainly located in the cytoplasm in the NPC tissues, but in the cell membrane of the nasopharyngeal inflammatory tissues; and the cytoplasm expression mostly appeared in poorly-differentiated squamous cell carcinoma, and the cell membrane expression was mainly observed in the moderately- and well-differentiated NPC and the nasopharyngeal

收稿日期: 2016-07-20

* 基金项目: 四川省泸州市人民政府 - 四川医科大学科技战略合作项目 [No.: 2015LZCYD-S02(4/11)]

[通信作者] 覃纲, E-mail: qin-lzm@163.com

inflammatory tissues. The expression of IgM in the NPC tissues was negatively correlated with T stage and clinical stage ($P < 0.05$) in the patients with NPC and had nothing to do with local or cervical recurrence or distant metastasis ($P > 0.05$). The overall survival rate of the NPC patients with positive IgM expression was significantly higher than that of the NPC patients with negative IgM expression (57.14% vs. 27.59%, $P < 0.05$), but the disease-free survival rate was not significantly different between the positive IgM expression group and the negative group ($P > 0.05$). **Conclusions** IgM is highly expressed in NPC. It is necessary to further study whether the different expression sites of IgM in NPC and different degree of differentiation are related to the function of the protein. The high expression of IgM may be involved in the early pathogenesis of NPC and can be used as an useful indicator for prognosis prediction of NPC patients.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; immunoglobulin M; immunohistochemistry

作为头颈部肿瘤家族的重要成员,鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)全球发病率呈显著的地域特征,中国南方及东南亚地区是全球高发地带^[1]。过去的十几年由于放、化疗技术的进步,NPC的局部控制率得到很大的提高,然而多数患者就诊时已达疾病中、晚期,加之患者对放、化疗耐受,放、化疗后局部复发仍然是NPC高死亡率的主要原因^[2],故致力于寻找更加敏感的早期诊断指标和有效的治疗靶点成为NPC研究的热门方向。近10年来,随着研究人员不断在非B淋巴细胞来源肿瘤中发现免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)的表达,传统免疫学关于Ig只产生于成熟B淋巴细胞这一经典理论受到越来越多的挑战。在已发现异位表达的Ig中,主要是以IgG、IgA为主,有关IgM的报道还很少见。本研究着眼于IgM在人NPC组织中的表达,结合患者临床病理特征及生存预后,分析其相互关系,初步探讨异位表达IgM在NPC发病中的作用,旨在为NPC的临床诊断和治疗提供理论参考,以寻求更加有效的诊断和治疗方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究标本选取西南医科大学附属医院(原泸州医学院附属医院)1998年1月-2000年12月就诊的有完整随访资料的NPC患者,患者诊断前未经任何治疗。纳入患者92例,其中,男性69例,女性23例;发病年龄18~78岁,中位发病年龄51.50岁。依据1997年国际抗癌联盟制定的NPC TNM分期标准, T_1 22例, T_2 33例, T_3 24例, T_4 13例; N_0 30例, N_1 42例, N_2 11例, N_3 9例;临床分期I期1例,II期32例,III期35例,IV期24例;病理组织学分类依据世界卫生组织NPC病理分类标准第2版,鳞癌89例,非角化

癌(包括未分化癌)3例;鳞癌包括高分化鳞癌3例,中分化鳞癌19例,低分化鳞癌67例。入组患者初诊时均无明确远处转移,确诊后在本院接受根治性放疗,并以患者规范化治疗结束后的出院时间作为随访起始时间,随访截止时间为2005年10月,全组患者随访时间4~94个月,中位随访时间63.50个月。选取同期50例鼻咽部炎性组织作为对照,其病理诊断多为黏膜鳞状上皮慢性炎症或伴淋巴组织增生(49例),1例为鳞状上皮轻度不典型增生。

1.2 主要试剂

SABC、生物素化山羊抗兔Ig及生物素封闭系统购自丹麦DAKO公司,兔抗人IgM多克隆抗体购自美国LAB VISION公司,APES防脱片胶购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DAB购自美国Sigma公司。

1.3 方法

1.3.1 组织、切片预处理 组织标本经10%甲醛固定,石蜡包埋,4 μ m连续切片。将盖玻片和载玻片于清水中浸泡,清洗干净并烘干,用现配的APES和丙酮溶液进行预处理。

1.3.2 免疫组织化学SABC法 石蜡切片依次经二甲苯、酒精、蒸馏水浸泡脱蜡、脱水,再用过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,高温水煮进行抗原修复。依次加入以PBS 1:400稀释的兔抗人IgM一抗、生物素化山羊抗兔二抗及SABC复合物溶液后进行DAB显色。选用扁桃体组织切片作为阳性对照,PBS替代一抗作为阴性对照。

1.4 免疫组织化学法结果判定

显微镜下观察组织染色情况,视细胞浆和/或细胞膜呈棕黄色染色计为阳性细胞。由2位实验人员在完全双盲情况下随机选取10个良好视野,计算肿瘤细胞或上皮细胞中阳性染色细胞的百分率,借鉴汪泱^[3]和XIANG等^[4]的标准,并做修改:无阳性细胞

或阳性细胞比例 <10% 为阴性 (-), 10% ~ 25% 阳性细胞为弱阳性 (+), 25% ~ 50% 阳性细胞为阳性 (++) , ≥ 50% 阳性细胞计为强阳性 (+++) , 以 10% 阳性细胞为界, ≥ 10% 为 IgM 阳性表达, 否则为阴性。判定过程中, 如果研究人员意见不一致, 可经讨论后达成一致, 必要时可申请第 3 者参与判定。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 12.0 统计软件, 计数资料以率表示, 组间比较用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 并进行生存分析; Log-rank 法进行差异性检验, 运用 COX 回归模型进行多因素生存预后分析, 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgM 在 NPC 组织中的表达

2.1.1 IgM 阳性表达率比较 NPC 组与对照组的 IgM 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=25.716$, $P=0.000$), NPC 组织中 IgM 存在优势表达。见表 1。

2.1.2 IgM 表达部位及特点 NPC 组织中 IgM 阳性表达部位主要位于细胞浆, 少数位于细胞膜; NPC 组织中 IgM 细胞浆表达的多为低分化鳞癌, 而 IgM 细胞膜表达的多为高、中分化鳞癌。鼻咽部炎症组织中 IgM 表达大多数位于细胞膜, 仅少数位于细胞浆 ($P<0.05$)。见表 2、3 和图 1。

2.2 NPC 组织中 IgM 表达与患者临床病理特征的关系

NPC 组织中 IgM 表达与 NPC 患者的临床分期、

T 分期有关 ($P<0.05$); 与患者病程、性别、发病年龄、组织分化程度、颈淋巴结转移、病理分型无关 ($P>0.05$)。见表 4。

2.3 NPC 组织中 IgM 表达与预后的关系

2.3.1 随访结果 随访截止后, 纳入患者的随访时间为 4 ~ 94 个月, 随访率为 94.85%, 中位随访时间 63.50 个月; 随访期内复发率为 21.74% (20/92), 其中鼻咽部复发 14 例, 颈部复发 4 例, 鼻咽部和颈部同时复发 2 例; 全身转移率为 41.30% (38/92), 其中单一肺转移 16 例, 单一肝转移 9 例, 单一骨转移

表 1 两组患者 IgM 阳性表达的比较 例 (%)

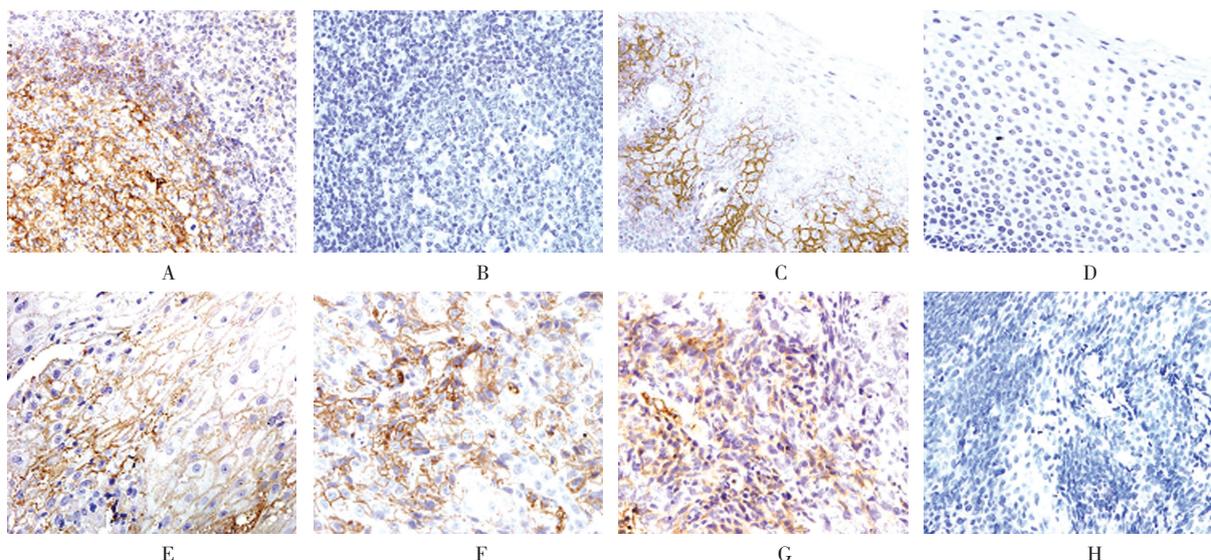
组别	IgM 表达强度			IgM 阳性
	+	++	+++	
NPC 组 (n=92)	37 (40.22)	20 (21.74)	6 (6.52)	63 (68.48)
对照组 (n=50)	2 (4.00)	5 (10.00)	5 (10.00)	12 (24.00)

表 2 两组患者的 IgM 阳性表达部位 例 (%)

组别	细胞膜	细胞浆	χ^2 值	P 值
NPC 组 (n=63)	10 (15.87)	53 (84.13)	20.135	0.000
对照组 (n=12)	10 (83.33)	2 (16.67)		

表 3 IgM 分化程度与表达部位的关系 例 (%)

组别	细胞膜	细胞浆	χ^2 值	P 值
高、中分化鳞癌 (n=16)	7 (43.75)	9 (56.25)	9.292	0.002
低分化鳞癌 (n=45)	3 (6.67)	42 (93.33)		



A: 扁桃体淋巴滤泡组织; B: 扁桃体淋巴滤泡组织, PBS 代替一抗; C: 鼻咽部黏膜组织; D: 鼻咽部黏膜组织, PBS 代替一抗; E: 鼻咽高分化鳞癌组织; F: 鼻咽中分化鳞癌组织; G: 鼻咽低分化鳞癌组织; H: NPC 组织, PBS 代替一抗

图 1 两组患者 IgM 的表达 (SABC × 400)

表 4 NPC 患者临床病理特征与 IgM 表达的关系

组别	例数	阳性例 (%)	阴性例 (%)	χ^2 值	P 值
年龄					
<40 岁	26	19 (73.08)	7 (26.92)	0.355	0.551
≥ 40 岁	66	44 (66.67)	22 (33.33)		
性别					
男	69	49 (71.01)	20 (28.99)	0.823	0.365
女	23	14 (60.87)	9 (39.13)		
病程					
<6 个月	42	28 (66.67)	14 (33.33)	0.118	0.732
≥ 6 个月	50	35 (70.00)	15 (30.00)		
病理分型					
鳞癌	89	61 (68.54)	28 (31.46)	0.000	1.000
其他	3	2 (66.67)	1 (33.33)		
鳞癌分化程度					
高、中分化	22	16 (72.73)	6 (27.27)	0.238	0.626
低分化	67	45 (67.16)	22 (32.84)		
T 分期					
T _{1,2} 期	55	45 (81.82)	10 (18.18)	11.274	0.001
T _{3,4} 期	37	18 (48.65)	19 (51.35)		
N 分期					
N ₀ 期	30	22 (73.33)	8 (26.67)	0.486	0.486
N ₁₋₃ 期	62	41 (66.13)	21 (33.87)		
临床分期					
I、II 期	33	29 (87.88)	4 (12.12)	8.973	0.003
III、IV 期	59	34 (57.63)	25 (42.37)		

5 例，多器官转移 8 例；随访期内 92 例患者总体生存率为 47.83%，无转移生存率为 37.00%，无复发生存率为 45.65%，其 1、3 和 5 年总体生存率分别为 93.48%、71.74% 和 58.66%，而 1、3 和 5 年无瘤生存率分别为 84.78%、65.15% 和 46.38%。

2.3.2 IgM 表达与 NPC 患者复发、转移的关系 随访期内 IgM 阳性表达患者复发率为 19.05% (12/63)，IgM 阴性表达患者为 27.59% (8/29)，经 χ^2 检验，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.851, P=0.356$)；随访期内 IgM 阳性表达患者远处转移率为 39.68% (25/63)，IgM 阴性表达患者为 41.38% (12/29)，经 χ^2 检验，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.024, P=0.877$)。

2.3.3 NPC 组织中 IgM 表达对生存率的影响 IgM 阳性表达组的总生存率为 57.14%，IgM 阴性表达组为 27.59%，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=6.745, P=0.009$)，IgM 阳性表达组的总生存率高于 IgM 阴性表达组；但无瘤生存率两组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=1.928, P=0.165$)。见图 2、3。

2.3.4 IgM 表达强度对 NPC 患者生存率的影响 将 IgM 阳性表达的 NPC 患者分为高表达组和低表达组，低表达组 IgM 表达强度为 (+)，高表达组 IgM 表达强度为 (++) 和 (+++)。两组的无瘤生存率、总体生存率比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=0.168$ 和 0.710, $P=0.682$ 和 0.400)。

2.3.5 NPC 患者预后影响因素的多因素分析 本实验构建 COX 风险回归模型，模型中 Y 为 NPC 患者生存函数，X 为 NPC 患者临床病理参数，采用逐步法 COX 回归分析，去除无统计学意义变量。统计学分析结果表明，复发和转移是患者不良预后因素 ($P<0.05$)，而 IgM 表达不是独立的预后影响因素 ($P>0.05$)。见表 5。

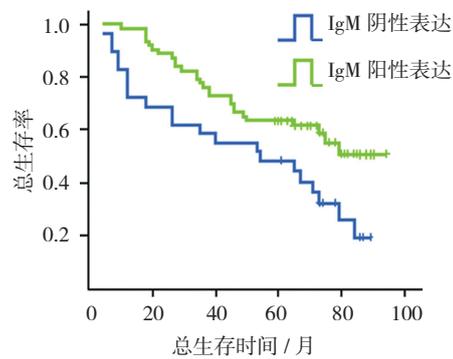


图 2 NPC 组织中 IgM 表达对患者总生存率的影响

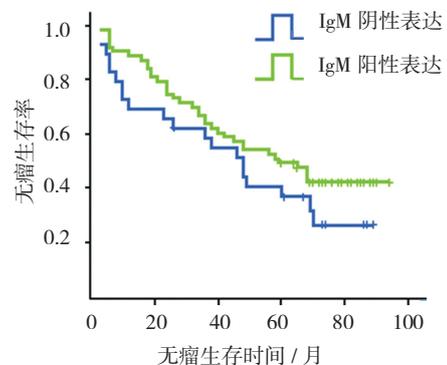


图 3 NPC 组织中 IgM 表达对患者无瘤生存率的影响

表 5 影响患者预后的临床病理参数多因素分析

变量	b	S _e	Wald χ^2	P 值	\hat{RR}	95%CI	
						下限	上限
IgM 表达	0.382	0.357	1.142	0.285	1.465	0.727	2.951
年龄	0.239	0.310	0.596	0.440	1.270	0.692	2.331
性别	0.105	0.348	0.091	0.763	1.111	0.562	2.196
病程	0.263	0.347	0.574	0.449	1.300	0.659	2.565
分化程度	-0.048	0.306	0.025	0.875	0.953	0.523	1.736
T 分期	-0.279	0.252	1.227	0.268	0.757	0.462	1.239
N 分期	-0.170	0.277	0.375	0.540	0.844	0.490	1.453
临床分期	0.250	0.318	0.619	0.432	1.284	0.689	2.395
复发	2.623	0.459	32.620	0.000	14.188	6.456	31.183
转移	2.137	0.446	22.952	0.000	8.066	3.753	17.334

3 讨论

邱晓彦等^[5]在多种上皮恶性肿瘤细胞和部分癌变倾向细胞中发现 IgG 样物质后,多个研究小组对这一新发现进行了相关研究。HU 等^[6]通过免疫荧光技术在肿瘤细胞高尔基复合体中检测到 Ig 的存在,间接说明该异位表达的 Ig 可能在肿瘤细胞中进行组装和修饰。随后相继有学者在包括乳腺、结肠、肺脏、胰腺、肾脏及皮肤等肿瘤中检测到 Ig 轻链的表达^[7-8]。又有多位学者发现,在这些肿瘤中还存在 IgG、IgA、Ig 重链可变区表达,且表达部位多位于细胞浆和细胞膜^[9-11]。有关非 B 细胞异位表达 Ig 的报道不断涌现,这也引起广大学者极大的关注。以往肿瘤细胞相关研究中意外发现的 Ig 阳性染色往往被忽视,究其原因往往误认为是背景反应或肿瘤组织从周围环境中吸收所致。为进一步证实该异位表达 Ig 的来源,JIANG^[9]等采用激光分类技术和相关肿瘤细胞标记排除了淋巴细胞和浆细胞可能造成的污染,表明肺癌细胞中检测到的 IgG 确实是由肿瘤细胞合成,并非从血清或周围组织中吸收而来。已知的有关肿瘤细胞中异位表达的 Ig 多为 IgG 和 IgA,有关 IgM 在肿瘤细胞中异位表达的报道目前还很少见。本研究运用免疫组织化学法技术对 NPC 组织和鼻咽部炎症组织中 IgM 表达进行检测,发现 IgM 在 NPC 组织中的表达高于鼻咽部炎症组织,且表达部位主要位于细胞浆,少量位于细胞膜,与 ZHANG 等^[12]在食管癌细胞中得到的结果相似。本

实验还发现 IgM 表达的部位与 NPC 组织病理分型有关, IgM 细胞浆表达的多为低分化磷癌, IgM 细胞膜表达的多为高、中分化磷癌。进而提示 NPC 异位表达的 IgM 可能是 NPC 发生过程中的产物,其在肿瘤发生、发展过程中可能扮演重要功能,但该表达部位上的差异是否与 IgM 的功能状态有关,还需深入研究加以明确。HU 等^[13]研究发现,上皮肿瘤细胞来源的 IgM 具有天然 IgM 属性,包括自身抗体活性及识别自身抗原功能。NPC 细胞中异位表达的 IgM 是否同样具有天然 IgM 相似的功能,在向细胞膜迁移的过程中不断修饰并具有抗体活性,进而中和机体自身免疫应答产生的抗体来使肿瘤避免自身免疫攻击,从而促进肿瘤细胞的生长及增殖,这还需要后续实验进一步证实。

目前研究表明,除上皮肿瘤组织能表达 Ig 外,一些正常组织、肉瘤组织中也存在 Ig 样物质的表达^[14]。传统观点认为,正常成年老鼠大脑由于免疫赦免使得其能够逃逸巡视的免疫细胞和抗体。HUANG 等^[15]运用原位杂交和 Western blot 检测正常成年老鼠大脑神经元,证实在这些免疫特赦部位同样有 IgG、IgM 的表达。随后 HUANG 等^[16]在机体另一个免疫特赦位点小鼠睾丸和附睾中也发现了 IgG 及重组 Ig λ 链和 κ 链转录本。本实验结果显示,对照组鼻咽部炎症组织中 IgM 阳性表达率仍有 24%,但其表达是否与鼻黏膜上皮的癌变有关还不明确。笔者推测可能机体的所有细胞都拥有表达 Ig 的潜力,只是在非 B 细胞中这种

潜力受到某些因素的限制,在细胞自身或周围微环境发生变化时,这种制约被打破,最终导致 Ig 的异位表达,因此对该异位表达的 Ig 进行深入研究可能对某些疾病尤其是肿瘤的早期诊断及治疗提供有效的帮助。目前有关异位表达 Ig 与肿瘤病理分级和临床分期的研究还很少。CHEN 等^[14]通过免疫组织化学法在肉瘤和软组织的良性损害区发现 Ig κ 轻链不同程度的表达,与 1、2 级肉瘤相比,3 级肉瘤 Ig κ 表达更高,与 ZHANG 等^[12]对食管癌研究得出的结论相吻合。本实验结果表明,NPC 组织中 IgM 的表达与临床分期、T 分期呈负相关,即临床 I、II 期 NPC 患者中 IgM 的表达高于 III、IV 期患者,T₁、T₂ 期患者 IgM 阳性表达率也高于 T₃、T₄ 期患者。而 YANG 等^[10]研究发现,乳腺癌中 IgG 表达与乳腺癌的病理分型和临床分期呈正相关,出现这种情况的原因可能与不同的 Ig 功能差异有关。

为初步探讨异位表达 Ig 样物质的功能,HU 等^[13]运用 RT-PCR 和 Western blot 检测证实,上皮肿瘤来源的 IgM 能与 B 细胞特异分子 CD79A 和 CD79B 结合形成 BCR,IgM 可刺激 BCR 下游信号通路活化,进而导致上皮肿瘤细胞生长。WANG^[17]等对 HeLa 宫颈癌细胞系进行研究,发现下调肿瘤异常表达的 IgG 可通过增强细胞抗氧化能力来降低细胞内活性氧簇的水平,从而表明肿瘤来源 IgG 可基于维持较低的细胞内活性氧簇水平,来增强肿瘤细胞的生长及增殖。更深入的研究发现,通过 LPS 的刺激,宫颈癌来源的 IgG 与 Toll 样受体结合并增强其表达,进而使 LPS 诱导的 NF- κ B、MARK 信号通路活化,增强促炎症反应细胞因子 TNF- α 、IL-6 等的表达,促进肿瘤细胞增殖^[18]。JIANG^[9]等运用 siRNA 技术抑制肺癌细胞中 IgG 表达,发现随着 IgG 合成的减少,肿瘤细胞转移过程中如细胞迁移、黏附及创伤愈合能力明显抑制,从而表明肿瘤来源的 IgG 可能影响肺癌细胞的转移能力,而相同的实验在正常的肺细胞中并未得到相似的结果,进一步证实肿瘤来源的 IgG 参与肿瘤细胞的转移。有关肿瘤组织中异位表达的 IgM 与患者生存预后的关系还鲜有报道。本实验结果表明,IgM 阳性表达组总生存率高于 IgM 阴性表达组,但无瘤生存率无差异,且 IgM 的表达与局部复发、远处转移无关,IgM 表达的强度对患者生存率也无影响。CHEN^[7]等对乳腺癌的相关

研究同样表明,乳腺癌中异位表达的 Ig κ 轻链与患者无病生存率和总生存率相关,高表达组高于低表达组。笔者推测异位表达的 Ig 虽然具有促进肿瘤细胞生长、增殖及转移的功能,但影响患者生存预后是多个因素共同作用的结果,其具体机制还有待进一步研究。

本实验结果表明,IgM 在人类 NPC 组织中呈优势表达,其表达部位与肿瘤细胞分化类型有关,IgM 细胞浆表达的多为低分化磷癌,IgM 细胞膜表达的多为高、中分化磷癌,且 IgM 的表达与患者 T 分期、临床分期有关,提示 IgM 表达可能参与 NPC 早期癌变过程,并可能作为 NPC 患者预后良好的指标,但 NPC 组织中异位表达的 IgM 的生物学活性及可能的致癌机制尚待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] SUÁREZ C, RODRIGO J P, RINALDO A, et al. Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010, 267(12): 1811-1824.
- [3] 汪洪,张叔人,何祖根,等.免疫球蛋白白物质在上皮来源的恶性肿瘤中的表达[J].中国肿瘤临床,2001,28(3):169-171.
- [4] XIANG Y Q, YAO H R, WANG S S, et al. Prognostic value of survivin and livin in nasopharyngeal carcinoma[J]. Laryngoscope, 2006, 116(1): 126-130.
- [5] 邱晓彦,杨贵贞.恶性肿瘤细胞内存在免疫球蛋白白物质[J].白求恩医科大学学报,1996,22(6):572-575.
- [6] HU D S, DUAN Z, LI M, et al. Heterogeneity of aberrant immunoglobulin expression in cancer cells[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(6): 479-485.
- [7] CHEN Z L, GERHOLD-AY A, GEBHARD S, et al. Immunoglobulin kappa C predicts overall survival in node-negative breast cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(9): DOI: 10.1371/journal.pone.0044741.
- [8] KORMELINK T G, POWE D G, KUIJPERS S A, et al. Immunoglobulin free light chains are biomarkers of poor prognosis in basal-like breast cancer and are potential targets in tumor-associated inflammation[J]. Oncotarget, 2014, 5(10): 3159-3167.
- [9] JIANG C F, HUANG T, WANG Y, et al. Immunoglobulin G expression in lung cancer and its effects on metastasis[J]. PLoS One, 2014, 9(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0097359.
- [10] YANG, B K, MA C C, CHEN Z S, et al. Correlation of immunoglobulin G expression and histological subtype and stage in breast cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0058706.
- [11] WELINDER C, BALDETORP B, BLIXT O, et al. Primary breast cancer tumours contain high amounts of IgA1 immunoglobulin:

- an immunohistochemical analysis of a possible carrier of the tumour-associated Tn antigen[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): DOI: org/10.1371/journal.pone.0061749.
- [12] ZHANG L Y, HU S P, KORTEWEG C, et al. Expression of immunoglobulin G in esophageal squamous cell carcinomas and its association with tumor grade and Ki67[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(3): 423-434.
- [13] HU F L, ZHANG L, ZHENG J, et al. Spontaneous production of immunoglobulin M in human epithelial cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): DOI: 10.1371/journal.pone.0051423.
- [14] CHEN Z S, HUANG X R, YE J X, et al. Immunoglobulin G is present in wide variety of soft tissue tumors and correlates well with proliferation markers and tumor grades[J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1953-1963.
- [15] HUANG J, SUN X, MAO Y T, et al. Expression of immunoglobulin gene with classical V-(D)-J rearrangement in mouse brain neurons[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(8): 1604-1615.
- [16] HUANG J, ZHANG L, MA T, et al. Expression of immunoglobulin gene with classical V-(D)-J rearrangement in mouse testis and epididymis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(4): 339-349.
- [17] WANG J, LIN D, PENG H, et al. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumor cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(12): DOI: 10.1038/cddiis.e945.
- [18] WANG J P, LIN D Y, PENG H, et al. Cancer-derived immunoglobulin G promotes LPS-induced proinflammatory cytokine production via binding to TLR4 in cervical cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9727-9743.

(童颖丹 编辑)