

· meta 分析 ·

血清半胱氨酸与肿瘤相关性 meta 分析

徐 君, 朱陵君*, 蒋 璐

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 半胱氨酸是一碳单位代谢过程的关键组分, 在甲基化过程中发挥着重要作用。许多流行病学研究评估了半胱氨酸与肿瘤风险之间的相关性, 但结果不一致。本荟萃分析的目的在于评估血清半胱氨酸与肿瘤风险之间的关联。方法: 检索 PubMed 和 EMBASE 数据库, 收集 2017 年 11 月之前国内外发表的关于血清中半胱氨酸含量与肿瘤风险关系的研究, 共有 8 篇文章符合纳入标准。使用相对危险度 (relative risk, RR) 及其相应的 95% CI 来评估半胱氨酸与肿瘤风险关系的强度。结果: 高水平的血清半胱氨酸可以降低肿瘤风险 (RR: 0.72, 95% CI: 0.62~0.83), 未观察到显著异质性 ($P=0.052$, $I^2=45.1%$), 剂量效应分析显示当血清半胱氨酸浓度大于 275 $\mu\text{mol/L}$ 时, 半胱氨酸水平越高, 其发生癌症的风险越低。结论: 本研究结果表明较高的半胱氨酸水平可能会降低患癌症的风险。

[关键词] 半胱氨酸; 癌症; 风险; meta 分析; 流行病学

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-453-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20190329

Relationship between plasma cysteine and cancer risk: a meta-analysis

Xu Jun, Zhu Lingjun*, Jiang Lu

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** Cysteine, a key component in the one-carbon metabolism, is of great importance in methylation. Many epidemiologic studies have assessed the association between cysteine and risk of cancer, but results are inconsistent. The objective of our meta-analysis is was to assess the association between plasma cysteine and cancer risk. **Methods:** Comprehensive searches were performed on PubMed and Embase databases up to November 1, 2017 to identify relevant studies. Eight separate studies containing 11 comparisons were included in the meta-analysis. Relative risk (RR) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) were used to estimate the strength of relationship between cysteine and cancer risk. **Results:** The pooled RR of cancer risk for the highest versus lowest categories of blood cysteine level was 0.72 (95% CI: 0.62~0.83) with no significant heterogeneity observed ($P=0.052$, $I^2=45.1%$). Dose-response analysis showed that when plasma cysteine concentration was higher than 275 $\mu\text{mol/L}$, the higher cysteine level, the lower risk of cancer. **Conclusion:** Generally, our results indicated that higher concentration of cysteine may decrease the risk of cancer.

[Key words] cysteine; cancer; risk; meta-analysis; epidemiology

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03):453-459]

半胱氨酸是一种非必需氨基酸, 可通过摄入高蛋白食物而获得, 在体内由蛋氨酸和丝氨酸合成^[1],

对细胞内、外的代谢都有重要作用。作为同型半胱氨酸的代谢产物, 半胱氨酸在一碳代谢途径中起着重要作用, 相关研究显示, 一碳单位对 DNA 甲基化必不可少^[2-3], 而 DNA 甲基化与许多癌症的发生发展相关^[4]。谷胱甘肽是细胞内最强大的抗氧化剂以及重要解毒剂, 半胱氨酸作为合成谷胱甘肽的限速氨基酸, 可通过调控谷胱甘肽的合成从而参与肿瘤

[基金项目] 国家自然科学基金(81472634); 江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-034)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhulingjun@njmu.edu.cn

的发生发展^[5-6]。

到目前为止,许多流行病学研究探讨血清半胱氨酸与肿瘤易感性之间的关系,但结果不一,并没有得出确切结论。本荟萃分析对所有已发表的研究进行汇总分析,系统评估半胱氨酸对肿瘤风险的影响。

1 资料和方法

1.1 资料

检索PubMed和EMBASE两个数据库中有关血清半胱氨酸水平和肿瘤风险之间关系的研究。利用主题词检索,主题词为“serum or plasma”,“cysteine”,“cancer”,“neoplasms”和“carcinoma”。检索时间为建库初始到2017年11月,不限定语言种类。此外还手工检索了所有综述及原始文献的参考文献,以进一步筛选相关文章。纳入的文章须符合下列几项要求:①研究设计是病例对照研究或队列研究;②文中提及血清半胱氨酸水平及癌症风险之间的关系;③报告了比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(relative risk, RR)和危险比(hazard ratio, HR)及其95%CI;④文中至少包括病例组和对照组。

1.2 方法

1.2.1 数据提取和文献质量评估

每项研究提取的信息如下:①第一作者的姓氏及发表年份;②癌症类型;③国家和研究设计类型;④研究纳入总人数;⑤研究纳入病例数;⑥病例组性别及年龄;⑦检测半胱氨酸浓度的方法;⑧OR、RR或HR以及相应的95%CI;⑨校正因素。半胱氨酸含量单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)来评估纳入研究的质量。根据NOS,对研究进行3个方面的评估,包括研究人群的选择、可比性和暴露评价或结果评价。NOS对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则,满分为9颗星, ≥ 6 颗星的研究将被视为高质量研究^[7]。

1.2.2 数据分析与资料合成

本研究用RR及其95%CI来评价联系的强弱。采用Cochran的*Q*检验和 I^2 (不一致性指数)评估研究之间的异质性^[8]。 I^2 大于50%时表示显著异质性,小于50%时表示没有显著异质性,小于50%时用固定效应进行合并。如果 $P > 0.05$,则使用固定效应模型来进行荟萃分析,否则使用随机效应模型^[9]。此外也进行了敏感性分析,以评估单一研究对整体风险估计的影响。本meta分析还采用了Begg's漏斗图和Egger's线性回归法来评估是否存在发表偏

倚^[10-11]。采用广义最小二乘法计算剂量-反应关系,如果固定效应模型拟合的 $P > 0.05$,即无法拒绝原假设(固定效应模型)使用固定效应模型,反之采用随机效应模型;采用回归参数检验(STATA中的testparm命令)判定使用线性或非线性剂量反应模型,如果 $P > 0.05$,即无法拒绝原假设(线性剂量-反应关系)采用线性模型,反之采用非线性模型。所有涉及的统计分析均使用STATA12.0软件进行。 $P \leq 0.05$ 则表明有发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

通过检索PubMed和Embase数据库,初始共检索到1446篇相关文献,通过进一步阅读标题及摘要,对21篇可能的文献进行进一步阅读。最终有8篇文献共包括11050例研究对象(病例组4666例,对照组6384例)符合纳入标准(图1)。其中6篇是巢式病例对照研究,另外两篇则分别是病例对照研究和队列研究(表1),所有纳入本次分析的研究均为高质量,分数 ≥ 7 。

2.2 数据分析

研究包含8篇文章^[12-19],包括11对研究血清半胱氨酸水平与肿瘤风险关系的病例组和对照组。结果发现高水平的血清半胱氨酸可以降低肿瘤风险(RR:0.72,95%CI:0.62~0.83),没有观察到显著的异质性($P=0.052, I^2=45.1%$)。因此使用固定效应模型。

2.3 亚组分析

为了研究血清半胱氨酸对不同研究类型、不同区域、不同肿瘤类型和不同性别人群肿瘤风险的影响,进行了亚组分析(表2)。研究类型的亚组分析显示,在巢式病例对照研究中该联系变弱(RR:0.82;95%CI:0.67~1.01),而在其他研究类型中该联系仍然显著。在区域分析中,总体人口分为3个亚组,即欧洲、美国和中国。结果显示半胱氨酸与癌症风险之间的关联在不同地区仍然显著。癌症类型的亚组分析提示,高血清半胱氨酸水平与胃肠道肿瘤风险降低有关(RR:0.64;95%CI:0.52~0.78),但在乳腺癌中无此相关性(RR:1.09;95%CI:0.75~1.58)。此外根据性别进行亚组分析,显示半胱氨酸对女性的影响不明显(RR:0.78;95%CI:0.60~1.01)。

2.4 敏感性分析及发表偏倚

各研究之间没有明显的异质性(图2),敏感性分析显示移除任何一个研究对RR以及95%CI无明显影响(图3)。图4显示Begg's漏斗图形状对称,

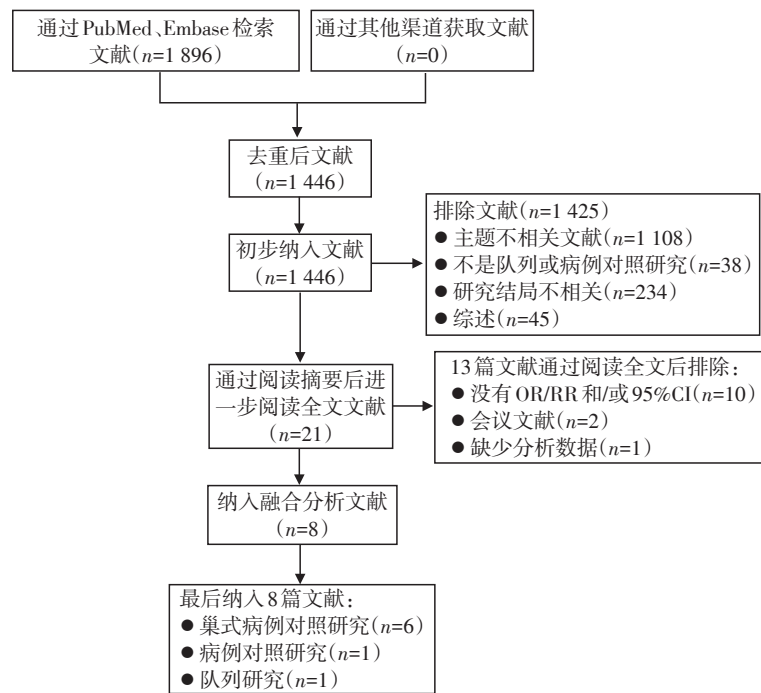


图1 文献检索流程图及结果

Figure 1 Flow diagram of selecting literatures

无明显发表偏倚,并且 Egger's 检测也显示没有明显的发表偏倚($P=0.837$)。

2.5 剂量-反应关系的 meta 分析

固定效应模型拟合的 P 值为 0.181,故采用固定效应模型;回归参数检验的 P 值为 0.005,故排除线性模型,采用非线性模型计算血清中半胱氨酸含量与肿瘤发生风险的剂量-反应关系,结果显示在浓度小于 $275 \mu\text{mol/L}$ 时,随着浓度升高,肿瘤发病率无明显变化,当浓度大于 $275 \mu\text{mol/L}$ 时,随着浓度上升肿瘤发病率下降(图 5)。

3 讨论

从本荟萃分析结果看,血清半胱氨酸含量较低的人更可能罹患肿瘤,特别是胃肠道肿瘤。而且在人群的亚组分析中,对于不同地区人群而言,这种影响并没有改变。该荟萃分析没有显著异质性,这说明了纳入文章的一致性以及该结果的可靠信。

氧化是细胞和组织损伤的重要机制之一,可导致 DNA 碱基改变、双链断裂,抑癌基因损伤和原癌基因表达增强,这些都是导致肿瘤发生发展的关键步骤^[20-22]。谷胱甘肽被认为是最丰富的内源性抗氧化分子,有研究显示谷胱甘肽可清除活性氧,从而保护细胞免受氧化导致的 DNA 损伤,这可能是其氧化的主要机制,而半胱氨酸上的巯基可为谷胱甘肽

活性基团^[6]。作为合成细胞内谷胱甘肽的限速氨基酸,半胱氨酸同样被认为具有直接抗氧化能力^[23-24]。除了半胱氨酸的抗氧化作用,其解毒作用也被发现与肿瘤发生相关,乙醛是已知的诱变剂和致癌物质,人体和动物研究表明,半胱氨酸可通过结合并解毒乙醛来对抗乙醛的致癌作用^[25-26],而本荟萃分析结果支持了上述结论。

除了半胱氨酸的直接及间接抗氧化作用,半胱氨酸可能通过参与一碳单位代谢发挥抗肿瘤作用,而一碳单位代谢在 DNA 合成和甲基化中起了关键作用^[27]。此外,半胱氨酸还具有许多功能,半胱氨酸及其衍生物可通过刺激几种循环 T 细胞克隆的 DNA 合成和激活细胞毒性 T 细胞来影响免疫系统^[28-29]。有大量证据表明人体免疫系统在肿瘤发生、转移和治疗中发挥作用^[30-32]。

本荟萃分析的优点在于这是目前全球第 1 个研究血清半胱氨酸与癌症风险关系的荟萃分析。研究发现较高的血清半胱氨酸水平与肿瘤风险降低相关,这种效应并未因研究类型、肿瘤类型及性别发生改变。另一优势为我们的分析中没有观察到显著的异质性或发表偏倚,反映了纳入研究的一致性和结果的可信度,敏感性分析证明了结果的稳定性。此外本研究所纳入的文献都具备较高质量,保证了结果质量。

表1 纳入本meta分析文献的基本特征
Table 1 Main features of studies included in the meta-analysis

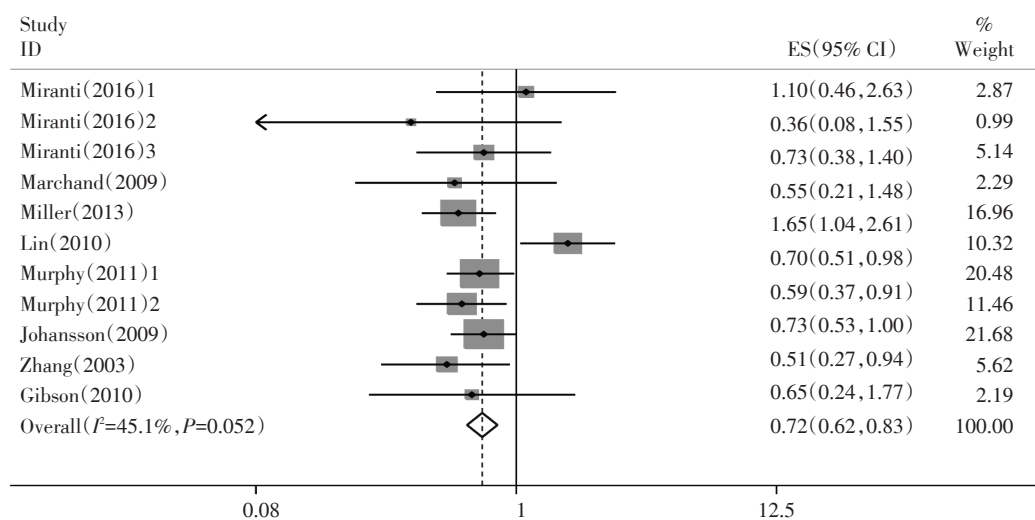
纳入文献	年份	癌症种类	国家和地区	研究设计类型	样本量(例)	性别	病例数(岁)	检测方式	组间	校正后OR/RR/HR(95%CI)(最高比最低)	质量	校正因素
Miranti ^[12]	2016	胃癌	芬兰	巢式病例对照研究	340	男	170 50~69	HPLC	≥338 μmol/L vs. ≤283 μmol/L	1.10(0.46~2.63)	8	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,能量摄入量,教育程度,水果摄入量和蔬菜摄入量
Miranti ^[12]	2016	食管癌	芬兰	巢式病例对照研究	136	男	68 50~69	HPLC	≥338 μmol/L vs. ≤283 μmol/L	0.36(0.08~1.55)	8	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,能量摄入量,教育程度,水果摄入量和蔬菜摄入量
Miranti ^[12]	2016	头颈部鳞状细胞癌	芬兰	巢式病例对照研究	540	男	270 50~69	HPLC	≥338 μmol/L vs. ≤283 μmol/L	0.73(0.38~1.40)	8	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,能量摄入量,教育程度,水果摄入量和蔬菜摄入量
Marchand ^[13]	2009	结直肠癌	夏威夷和加利福尼亚	巢式病例对照研究	329	男和女	118 45~75	HPLC	≥287 μmol/L vs. ≤235 μmol/L	0.55(0.21~1.48)	8	饮酒史,BMI,能量摄入量,吸烟史,运动,家族肠癌病史
Miller ^[14]	2013	结直肠癌	美国	病例对照研究	1 976	女	988 50~79	HPLC	> 309 μmol/L vs. ≤260 μmol/L	0.57(0.40~0.82)	7	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,肠镜检查史,运动,绝经后激素使用,叶酸浓度,血浆维生素B ₁₂ ,血浆PLP和血浆肌酐
Lin ^[15]	2010	乳腺癌	美国	巢式病例对照研究	1 624	女	812 ≥45	HPLC	≥219.7 μmol/L vs. < 185.2 μmol/L	1.65(1.04~2.61)	9	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,与代谢综合征有关的因素
Murphy ^[16]	2011	食管癌	中国	队列研究	1 445	男和女	498 40~69	HPLC	最高比最低	0.70(0.51~0.98)	7	性别,年龄,BMI,吸烟史,饮酒史和血清肌酐
Murphy ^[16]	2011	胃癌	中国	队列研究	1 202	男和女	255 40~69	HPLC	最高比最低	0.59(0.38~0.91)	7	性别,年龄,BMI,吸烟史,饮酒史和血清肌酐
Johansson ^[17]	2009	前列腺癌	瑞典	巢式病例对照研究	1 586	男	551 中位年龄59.9	GC-MS	最高比最低	0.73(0.53~1.00)	8	年龄,饮酒史,吸烟史,BMI,能量摄入量,教育程度,叶酸和维生素B ₁₂ 的血浆浓度
Zhang ^[18]	2003	乳腺癌	美国	巢式病例对照研究	1 424	女	712 30~55	HPLC	> 351 μmol/L vs. < 259 μmol/L	0.51(0.27~0.94)	8	年龄,生育史,BMI,吸烟史,饮酒史,血浆叶酸,维生素B ₆ ,维生素B ₁₂ 和总同型半胱氨酸浓度
Gibson ^[19]	2010	肾癌	芬兰	巢式病例对照研究	448	男	224 50~69	HPLC	> 349.19 μmol/L vs. ≤260.85 μmol/L	0.65(0.24~1.77)	7	性别,年龄,BMI,吸烟史,饮酒史,运动,既往病史

HPLC: 高效液相色谱; GC-MS: 气相色谱-质谱法; BMI: 体重指数; PLP: 磷酸吡哆醛。

表2 血清半胱氨酸低浓度组与高浓度组的癌症发病率的亚组分析

Table 2 Stratified analysis of highest versus lowest categories of plasma cysteine on cancer risk

亚组	研究数	合并RR(95%CI)	异质性		
			χ^2 值	P值	I ² (%)值
研究数	11	0.72(0.62~0.83)	18.20	0.052	45.1
设计方案					
病例对照研究	1	0.57(0.40~0.82)	0	—	—
巢式病例对照研究	8	0.82(0.67~1.01)	14.21	0.048	50.7
队列研究	2	0.66(0.51~0.86)	0.38	0.539	0
地区					
中国	2	0.66(0.51~0.86)	0.38	0.539	0
欧洲	5	0.74(0.57~0.95)	1.77	0.777	0
美国	4	0.76(0.60~0.98)	15.37	0.002	80.5
癌症类型					
胃肠道肿瘤	6	0.64(0.52~0.78)	2.97	0.704	0
乳腺癌	2	1.09(0.75~1.58)	8.82	0.003	88.7
其他肿瘤	3	0.72(0.55~0.95)	0.05	0.976	0
性别					
男	5	0.74(0.57~0.95)	1.77	0.777	0
女	3	0.78(0.60~1.01)	14.90	0.001	86.6
男和女	3	0.65(0.51~0.84)	0.50	0.779	0
病例组例数					
≤ 500例	7	0.67(0.54~0.84)	2.54	0.864	0
> 500例	4	0.76(0.62~0.93)	15.01	0.002	80
测量方式					
HPLC	10	0.72(0.61~0.85)	18.19	0.033	50.5
GC-MS	1	0.73(0.53~1.01)	0	—	—



Overall为荟萃分析估计总体效应值, I²统计量结合卡方检验P值以判断荟萃分析模型。

图2 血清半胱氨酸高浓度与低浓度组的肿瘤发病率比较

Figure 2 Forest plot of highest versus lowest categories of plasma cysteine on cancer risk

该荟萃分析仍存在一些缺陷。首先,仅有8篇文章符合纳入标准,这可能会影响文章的可信度;其次,未包括未发表的文献可能会导致发表偏倚,

虽然本研究结果未发现明显的发表偏倚。

综上所述,血清中较高水平的半胱氨酸可降低肿瘤风险,可以通过适当增加饮食中半胱氨酸的摄

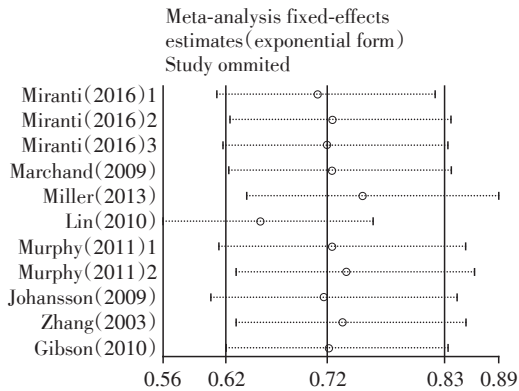


图3 基于半胱氨酸与肿瘤发生风险的相对危险度的敏感性分析

Figure 3 Sensitivity analysis of the pooled relative risk coefficients on the relationship between cysteine and cancer risk

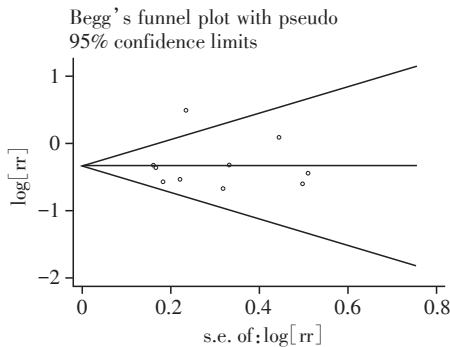


图4 基于半胱氨酸与肿瘤发生风险关系的发表偏倚Begg's漏斗图

Figure 4 Begg's funnel plot for publication bias test of the relationship between cysteine and cancer risk

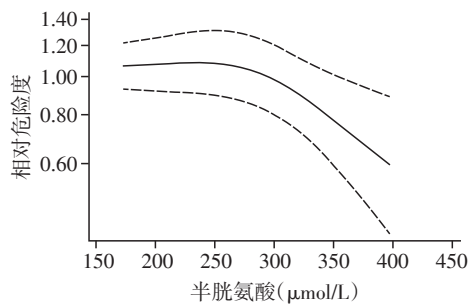


图5 半胱氨酸与肿瘤发生风险的非线性剂量反应meta分析
Figure 5 Nonlinear dose response meta-analysis of plasma cysteine and risk of cancer

入来进行肿瘤预防,但半胱氨酸可减少肿瘤风险的机制尚未完全阐明,之后需要更多研究来探讨。

[参考文献]

[1] Carter RN, Morton NM. Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and

pharmacology[J]. *J Pathol*, 2016, 238(2, SI): 321-332

[2] Ahmad S, Khan H, Shahab U, et al. Protein oxidation: an overview of metabolism of sulphur containing amino acid, cysteine[J]. *Front Biosci*, 2017, 9(1): 71-87

[3] Friso S, Udali S, Santis DD, et al. One-carbon metabolism and epigenetics[J]. *Mol Asp Med*, 2017, 54: 28-36

[4] Akhavan-Niaki H, Samadani AA. DNA methylation and cancer development: molecular mechanism [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2, SI): 501-513

[5] Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2291-2298

[6] Martos-Maldonado MC, Casas-Solvas JM, Vargas-Berenguel A, et al. Electrochemical detection of glutathione S-transferase: an important enzyme in the cell protective mechanism against oxidative stress[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1208: 123-138

[7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605

[8] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558

[9] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560

[10] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088-1101

[11] Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634

[12] Miranti EH, Freedman ND, Weinstein SJ, et al. Prospective study of serum cysteine and cysteinylglycine and cancer of the head and neck, esophagus, and stomach in a cohort of male smokers[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(3): 686-693

[13] Le Marchand L, White KK, Nomura AM, et al. Plasma levels of B vitamins and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(8): 2195-2201

[14] Miller JW, Beresford SA, Neuhauser ML, et al. Homocysteine, cysteine, and risk of incident colorectal cancer in the Women's Health Initiative observational cohort [J]. *Am J Clin Nutri*, 2013, 97(4): 827-834

[15] Lin J, Lee IM, Song Y, et al. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2397-2405

[16] Murphy G, Fan JH, Mark SD, et al. Prospective study of

- serum cysteine levels and oesophageal and gastric cancers in China[J]. *Gut*,2011,60(5):618-623
- [17] Johansson M, Van Guelpen B, Vollset SE, et al. One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(5): 1538-1543
- [18] Zhang SM, Willett WC, Selhub J, et al. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(11): 1188-1193
- [19] Gibson TM, Weinstein SJ, Mayne ST, et al. A prospective study of one-carbon metabolism biomarkers and risk of renal cell carcinoma [J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(7):1061-1069
- [20] Gill JG, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer, oxidative stress, and metastasis [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*,2017,81(1):163
- [21] Forcados GE, James DB, Sallau AB, et al. Oxidative stress and carcinogenesis: potential of phytochemicals in breast cancer therapy [J]. *Nutr Cancer*,2017,69(3):365-374
- [22] Mcadam E, Brem R, Karran P. Oxidative stress-induced protein damage inhibits DNA repair and determines mutation risk and therapeutic efficacy [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(7):612-622
- [23] Nur E, Brandjes DP, Teerlink T, et al. N-acetylcysteine reduces oxidative stress in sickle cell patients [J]. *Ann Hematol*,2012,91(7):1097
- [24] Ferguson G, Bridge W. Glutamate cysteine ligase and the age-related decline in cellular glutathione: the therapeutic potential of gamma - glutamylcysteine [J]. *Arch Biochem Biophys*,2016,593(5):12-23
- [25] Linderborg K, Marvola T, Marvola M, et al. Reducing carcinogenic acetaldehyde exposure in the achlorhydric stomach with cysteine [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 35(3):516-522
- [26] Izzotti A, Balansky RM, Dagostini F, et al. Modulation of biomarkers by chemopreventive agents in smoke-exposed rats [J]. *Cancer Res*,2001,61(6):2472-2479
- [27] Ducker GS, Rabinowitz JD. One - carbon metabolism in health and disease [J]. *Cell Metab*,2017,25(1):27-42
- [28] Sikalidis AK. Amino acids and immune response: a role for cysteine, glutamine, phenylalanine, tryptophan and arginine in t - cell function and cancer? [J]. *Pathol Oncol Res*,2015,21(1):1-9
- [29] Bumrungpert A, Pavadhgul P, Nunthanawanich P, et al. Whey protein supplementation improves nutritional status, glutathione levels, and immune function in cancer patients: a randomized, double-blind controlled trial [J]. *J Med Food*,2018,21(6):612-616
- [30] Michaud DS, Houseman EA, Marsit CJ, et al. Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(12): 1811-1819
- [31] Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack [J]. *Cancer Discov*,2015,5(9): 915-919
- [32] Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions [J]. *Cancer Immunol Immunother*,2017,66(5):551-564

[收稿日期] 2018-05-04