

血清、卵泡液中炎症因子与多囊卵巢综合征的相关性研究

赵文华,任宇,孙文芳,马玉珍,朱素芳,何金英*

(内蒙古自治区人民医院生殖医学中心,内蒙古 呼和浩特 010017)

【摘要】目的 研究血清、卵泡液中炎症因子联合检测与多囊卵巢综合征(PCOS)风险预测、以及助孕结局的关系。方法 观察组(PCOS组)选取2019年12月1日至2021年12月1日于我院行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的PCOS不孕患者86例;对照组选取同期非PCOS患者86例(因输卵管等因素导致不孕);两组促排卵方案均为卵泡期长效方案。炎症因子IL-1、IL-6、TNF- α 单项及联合检测进行ROC曲线分析,而且分析PCOS患者炎症因子水平与卵母细胞成熟率、受精率、卵裂率、优胚率、临床妊娠率以及流产率等的关系。结果 (1)血清中AMH、T水平在PCOS组中均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)血清、卵泡液中IL-1、IL-6、TNF- α 在PCOS组患者中均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ROC曲线显示单项炎症因子曲线下面积均 > 0.7 ,其中卵泡液中IL-1的AUC最大(0.977),卵泡液中IL-1和IL-6联合检测AUC(0.938);(3)PCOS组患者卵母细胞成熟率、2PN受精率及2PN卵裂率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),总受精率、优胚率在两组中差异均无统计学意义($P > 0.05$),但是PCOS组患者临床妊娠率低、流产率高。结论 PCOS患者血清、卵泡液中TNF- α 、IL-1、IL-6水平升高,其中卵泡液中IL-1,或者卵泡液中IL-1和IL-6联合检测对PCOS的预测准确性最高。PCOS患者卵母细胞成熟率、2PN受精率、2PN卵裂率及临床妊娠率降低,孕早期流产率增加。炎症因子可能介导了PCOS的发生发展,且影响妊娠结局。

【关键词】多囊卵巢综合征;炎症因子;卵母细胞成熟率;优胚率;妊娠率;流产率

中图分类号:R711.75

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2023)04-0387-05

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)多见于生育期女性,发病率6%~10%^[1],属于代谢紊乱及生殖内分泌疾病。其常见症状为^[2]月经改变、稀发排卵或无排卵、高雄症状(多毛、痤疮等)或高雄激素血症、生育力下降、不孕及代谢紊乱等。临床工作中发现PCOS患者,虽然通过辅助生殖技术治疗可能妊娠,但是妊娠结局不理想,流产率高,妊娠期并发症发生率增加^[3]。PCOS发病机制尚未明了,其病因较复杂,与遗传及环境等因素密切相关。Kelly等^[4]首次报道了PCOS患者可能存在慢性亚临床炎症。近年来不断有研究^[5]表明其病理机制与慢性亚临床炎症有密切关系,PCOS患者不表现为红、肿、热、痛等炎症急性期典型症状,只是由于体内炎症相关的反应物增多,处于慢性低度炎症的状态。炎症因子参与了PCOS的发生,以及影响其妊娠结局。值得我们生殖医生去进一步探讨机理,从而及时采取有效干预措施,对于临床工作具有重要的指导意义。本研究探讨炎症因子与多囊卵巢综合征的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

观察组(PCOS组)是2019年12月1日至2021年12月1日于我院行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕的PCOS不孕患者86例;对照组选取同期非PCOS患者86例(因输卵管等因素导致不孕)。两组年龄18~40岁,促排卵方案均为卵泡期长效方案;均签署知情同意书,且经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

PCOS诊断(鹿特丹会议^[6]):(1)稀发排卵或不排卵;(2)高雄临床表现和(或)高雄激素血症;(3)超声下卵巢多囊样改变,和(或)卵巢体积 > 10 mL;满足任意2条诊断为PCOS。排除合并甲状腺、肾上腺、心血管、内分泌等疾病者,以及近3个月应用过激素者。

对照组纳入标准:(1)非PCOS不孕患者;(2)输卵管因素导致的不孕症;(3)不明原因不孕症;(4)月经规律,女性激素检测正常;(5)B超无子宫肌瘤、

收稿日期:2023-02-02;修回日期:2023-06-22

基金项目:内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2019YN17);内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2020KJBW(LH)053]

第一作者:赵文华(1981—),女,医学硕士,副主任医师。研究方向:生殖医学。E-mail:848192702@qq.com

*通信作者:何金英,女,博士,主任医师。研究方向:生殖医学。E-mail:ml8047192476@qq.com

子宫内膜异位症等异常声像学改变。排除标准:合并甲状腺、肾上腺、心血管、内分泌等疾病,以及近3个月应用过激素。

1.3 检测方法

月经周期第2~4天晨空腹抽取静脉血,检测性激素、血常规及生化;并且留取2 mL离心、上层血清移入EP管,保存于-80 °C冰箱测炎症因子。取卵日留取所有患者卵泡液,离心后,弃上清液,-80 °C冰箱保存测炎症因子。空腹血糖、血脂、CRP、血常规采用日立H7060全自动化学免疫分析仪测定;空腹胰岛素、黄体生成素、卵泡刺激素、孕酮、睾酮、雌二醇、催乳素测定采用放射免疫法;酶联免疫吸附法(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)测定卵泡液、血清中TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-18。

1.4 观察指标

比较研究组与对照组的一般资料(年龄、BMI、不孕年限、不孕类型等),血清中激素六项、血脂、血糖,以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);血清及卵泡液中TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-18水平。(注:HOMA-IR = 空腹血糖 \times 空腹胰岛素水平/22.5)

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料用[n(%)]表示,利用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

患者年龄、不孕年限、原发不孕比例均无显著性差异($P > 0.05$);两组体质量指数比较无统计学意义,但是PCOS组体质量指数(25.06 ± 3.52),属于超重,非PCOS组(22.80 ± 2.87),属于正常范围(见表1)。

2.2 患者血清中抗缪勒管激素(AMH)、激素六项比较

血清中FSH、LH、E2、P、PRL水平在两组患者中差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组中,AMH、T水平都显著较对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

2.3 患者血清中空腹血糖、胰岛素抵抗指数(IR)、血脂比较

观察组中TC、HDL及LDL高于对照组,有统计学意义($P < 0.05$);血糖、IR、TG水平两组之间无明显差异($P > 0.05$)(见表1)。

2.4 患者血清中C反应蛋白(CRP)、白细胞计数水平比较

CRP、白细胞计数在两组没有明显差异,无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

表1 两组一般资料、激素、血糖血脂等指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	观察组(n=86)	对照组(n=86)	P-value
女方年龄	31.79 \pm 2.60	32.61 \pm 3.53	0.226
BMI	25.06 \pm 3.52	22.80 \pm 2.87	0.312
不孕年限	3.69 \pm 2.27	3.63 \pm 2.23	0.352
原发不孕	53.49%(23/43)	55.82%(24/43)	0.827
AMH	7.76 \pm 4.96	3.34 \pm 1.52	0.001
FSH	6.51 \pm 1.12	6.61 \pm 1.77	0.763
LH	6.09 \pm 4.86	5.79 \pm 1.43	0.657
E2	37.44 \pm 16.70	40.07 \pm 17.81	0.481
P	0.58 \pm 0.31	0.55 \pm 0.44	0.423
T	56.82 \pm 26.74	43.37 \pm 19.29	0.009
PRL	15.55 \pm 11.97	13.04 \pm 5.42	0.167
空腹血糖	5.21 \pm 0.58	5.32 \pm 1.13	0.421
IR	2.62 \pm 2.02	2.38 \pm 1.52	0.640
HDL	1.69 \pm 3.57	1.51 \pm 0.29	0.041
LDL	2.88 \pm 9.85	2.38 \pm 0.56	0.015
TC	4.74 \pm 0.97	3.96 \pm 0.98	0.002
TG	1.30 \pm 1.09	1.39 \pm 0.94	0.203
CRP	0.14 \pm 0.25	0.09 \pm 0.08	0.331
白细胞	6.43 \pm 1.86	6.33 \pm 1.44	0.779

2.5 患者血清、卵泡中IL-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平比较

卵泡液、血清中炎症因子(IL-1、IL-6、TNF- α)水平在观察组中升高明显,有统计学意义($P < 0.01$),但是卵泡液、血清中IL-18水平在两组中差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表2);卵泡液、血清中IL-1、IL-6、TNF- α 单项的ROC曲线下面积分别均 > 0.7 ,其中卵泡液中IL-1的AUC最大(0.977),卵泡液中IL-1和IL-6联合检测AUC次之(0.938),其他任意两种或者三种联合检测的ROC曲线下面积均 < 0.5 (见表3、图1、图2)。

表2 两组血清、卵泡中IL-1、IL-6、IL-18、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	观察组(n=86)	对照组(n=86)	P-value
血清中IL-1	79.95 \pm 11.47	52.21 \pm 14.86	0.001
卵泡液中IL-1	74.95 \pm 12.58	41.53 \pm 11.49	0.001
血清中IL-6	43.49 \pm 4.43	36.33 \pm 4.99	0.001
卵泡液中IL-6	43.49 \pm 4.42	31.68 \pm 4.23	0.001
血清中IL-18	196.10 \pm 32.45	198.10 \pm 34.32	0.672
卵泡液中IL-18	166.12 \pm 24.65	164.65 \pm 25.15	0.798
血清中TNF- α	65.28 \pm 9.12	48.69 \pm 9.74	0.001
卵泡液中TNF- α	58.75 \pm 9.26	46.03 \pm 10.72	0.001

表3 PCOS患者血清、卵泡液中 IL-1、IL-6、TNF-α ROC 曲线

检测项目	AUC	95%CL
血IL-1	0.922	0.885 ~ 0.958
卵IL-1	0.977	0.959 ~ 0.995
血IL-6	0.846	0.791 ~ 0.901
卵IL-6	0.932	0.899 ~ 0.965
血TNF-α	0.875	0.826 ~ 0.924
卵TNF-α	0.799	0.735 ~ 0.862
卵IL+卵IL-6	0.938	0.901 ~ 0.975

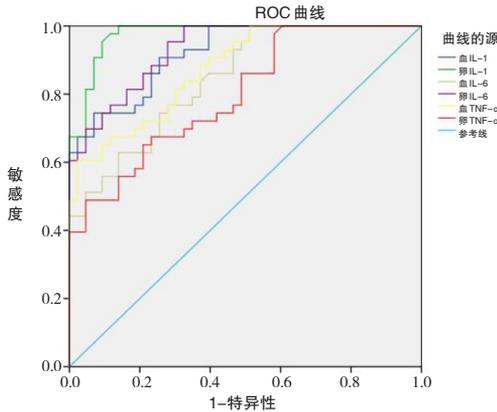


图1 血清、卵泡液中炎症因子单项检测PCOS的ROC曲线

2.6 两组卵母细胞成熟率、受精率、卵裂率、优胚率比较

表4 两组卵母细胞成熟率、受精率、卵裂率、优胚率比较 [n (%)]

组别	周期数	卵母细胞成熟率	总受精率	2PN受精率	2PN卵裂率	优胚率
观察组	86	87.25 (1218/1396)	79.51 (1110/1396)	76.76 (852/1110)	75.55 (828/1096)	72.51 (554/764)
对照组	86	92.95 (870/936)	42.95 (402/936)	87.31 (702/804)	84.77 (668/788)	76.67 (460/600)
χ ²		9.17	7.76	10.05	12.34	1.52
P		0.002	0.005	0.002	<0.01	0.218

表5 两组临床妊娠率、流产率比较 [n (%)]

组别	周期数	临床妊娠率(%)	早期流产率(%)
观察组	86	38.10(16/42)	25.00(4/16)
对照组	86	64.52(40/62)	5.00(2/40)
χ ²		4.073	2.389
P		0.044	0.122

3 讨论

多囊卵巢综合征(PCOS)多见于生育期女性,是具有高度异质性且病因复杂的生殖内分泌性疾病。在辅助生殖助孕中行IVF-ET,虽然获卵数量多,但卵母细胞成熟率低、2PN受精率低、2PN卵裂率低、妊娠结局不理想。目前越来越多的研究发现PCOS患者处于慢性低级别炎症状态,部分炎症介质参与了PCOS病理生理过程^[7]。

目前认为炎症因子可能是通过引起高雄激素

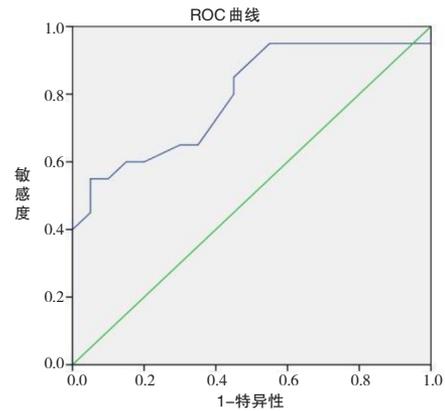


图2 卵泡液中IL-1+IL-6联合检测PCOS的ROC曲线 (蓝色曲线代表联合检测卵泡液中IL-1+IL-6)

观察组卵母细胞成熟率、2PN受精率、2PN卵裂率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),总受精率以及优胚率在两组中差异无统计学意义($P > 0.05$), (见表4)。

2.7 两组临床妊娠率、流产率比较

临床妊娠率观察组(38.10%)明显低于对照组(64.52%),差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的流产率明显升高,观察组是25%,而对照组只有5% (见表5)。

血症,而且降低患者胰岛素敏感性,从而促使PCOS发生,而胰岛素抵抗^[8]、高雄激素血症反过来又会使炎症因子水平上调,三者互相影响相互作用,形成恶性循环,与PCOS的发生密切相关^[9]。而肥胖可能直接增加炎症因子水平,或者通过诱发和加重胰岛素抵抗,也参与了PCOS的发生^[10]。本研究的结果显示PCOS组与非PCOS组BMI无显著差异,仅可见PCOS组患者的BMI属于超重范畴,这可能是由于PCOS组患者在进行IVF-ET助孕前进行了减重,临床上对于伴有肥胖的PCOS患者医生都要指导其减重后再进行助孕,以提高助孕结局。本研究发现PCOS患者睾酮水平显著高于对照组($P < 0.05$),PCOS患者血清、卵泡液中IL-1、IL-6、TNF-α水平显著高于对照组($P < 0.05$)。2019年的一项研究^[11]显示PCOS患者血清中IL-6的表达水平异常升高,而且与高雄激素血症、肥胖及胰岛素抵抗等存在密

切关联,影响卵巢正常的生理功能、排卵、受精以及胚胎着床等。IL-6的过表达与卵巢中雄激素分泌过多关系密切,而雄激素的异常高表达是PCOS的一个主要病理过程,已被证实影响卵巢正常生理功能,导致排卵障碍^[12]。IL-6不直接促进对卵细胞中睾酮的分泌,其主要是通过上调卵巢组织中睾酮受体的表达,参与PCOS发病。有研究^[13]发现高雄激活NF-KB信号通路,引起PCOS患者慢性非特异性炎症。Alissa等^[8]研究显示PCOS妇女血浆中TNF- α 和IL-6水平升高反映了一种慢性炎症状态,与胰岛素抵抗关系密切,和肥胖没有关系。胰岛素受体信号转导通路炎症因子的信号通路有交叉,炎症因子可能是通过干扰胰岛素受体的酪氨酸磷酸化过程,以及影响胰岛素底物1的功能,从而介导IR。IL-1在PCOS患者中也是高表达。有研究发现IL-1可能会使雄激素合成基因的表达上调,刺激雄激素水平升高,诱导PCOS发生^[14]。Kayedpoor等^[15]在PCOS鼠模型的卵巢组织中发现TNF- α 高表达,TNF- α 引发PCOS病情进展可能是由于其可以诱导卵泡颗粒细胞凋亡、促使卵泡膜间质细胞有丝分裂,以及类固醇的生成。也有越来越多的研究发现PCOS患者卵泡液中炎症因子水平也异常升高。有研究^[16]发现外周免疫炎症性细胞因子的释放通过改变卵泡微环境促进PCOS患者的炎症级联反应,PCOS患者卵巢颗粒细胞炎症通路中NF-KB通路被激活,细胞内炎症过程破坏线粒体结构和功能,从而诱导氧化应激,影响细胞代谢,并损害细胞增殖,从而影响卵母细胞的发育,影响妊娠结局。

目前还有一些炎症因子与PCOS的关系存在争议。有关IL-18是否在PCOS患者中高表达就有不同的研究结果^[17]。本研究显示卵泡液及血清中IL-18水平在两组中无显著的差异。Kabakchieva等^[18]的研究也发现同样的结果,但是他们的研究发现无论是PCOS患者还是非PCOS患者,超重或者肥胖妇女的IL-18水平较正常体质量女性升高明显,可能与代谢参数呈正相关,IL-18水平升高与多囊卵巢综合征全身脂肪、内脏脂肪及胰岛素抵抗相关。也有研究发现PCOS患者血清CRP升高^[19]。但是本研究PCOS患者血清CRP、血常规中白细胞计数并不升高。

本研究发现IVF-ET助孕中,PCOS患者获卵数多,总受精率、优胚率与对照组比较无明显差异,但是卵母细胞成熟率、2PN受精率及2PN卵裂率是明显降低的,而且临床妊娠率低、流产率高。这与Luo等^[20]的研究结果基本一致,PCOS患者临床妊娠率、活产率明显的低于对照组,但是早孕期流产率显著升高。当然,也有不同的研究结果,一项纳入42286

个周期的IVF-ET助孕结果显示,与非PCOS不孕患者比较,PCOS患者临床妊娠率、活产率明显的增加^[21];Sigala等^[22]发现PCOS患者卵母细胞成熟率、优胚率与对照组基本一样,但种植率、临床妊娠率是明显增加的;Sahu等^[23]的研究,比较了PCOS、单纯PCO及非PCOS患者的助孕结果,发现MII卵率、优胚率、种植率以及临床妊娠率3组之间是无显著性差异的。出现这样的结果也可能是PCOS患者在助孕前,临床医生为了改善妊娠结局,往往经过了预处理,经过降低雄激素水平、改善胰岛素抵抗、减重等预处理,PCOS患者体内炎症因子已经明显降低。

综上所述,PCOS患者处于慢性促炎状态,炎症因子参与了PCOS发生发展,机理尚不清。需要临床工作者进一步探讨炎症因子参与PCOS的机理,从而可以早期预测PCOS,为PCOS的诊断和治疗提供可靠依据,及早给予改善生活方式、中西药^[24]等干预,改善PCOS患者生活质量、助孕结局。

参考文献

- [1]Erin LBA, Maria MMD, Maria TMD. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescent girls[J]. *Pediatr Ann*, 2015, 44(9): 223-230
- [2]乔杰,齐新宇,徐雅兰,等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1): 1-9
- [3]Arya S, Hansen KR, Peck JD, et al. Metabolic syndrome in obesity: treatment success and adverse pregnancy outcomes with ovulation induction in polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(3): 1-11
- [4]Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2453-2455
- [5]Azziz R. Systemic chronic subclinical inflammation, adipose tissue dysfunction, and polycystic ovary syndrome: three major forces intertwined[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4): 1147-1148
- [6]Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47
- [7]Rostamtabar M, Esmailzadeh S, Tourani M, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Physiol*. 2021, 236(2): 824-838
- [8]Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, et al. Role of inflammatory markers in polycystic ovaries syndrome: in relation to insulin resistance. [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(4): 1409-1415
- [9]Gonz LF, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Inflammation triggered by saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020, 105(6): 2152-2167
- [10]Perovic BIM, Vekic JZ, Macut DP, et al. Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidemia[J]. *Br J Nutr*, 2022, 128

- (4): 604-612
- [11] Zhuang ZH, Pan XH, Zhao K, et al. The effect of interleukin-6 (IL-6), interleukin-11 (IL-11), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and AKT signaling on adipocyte proliferation in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2019, **25**: 7218-7227
- [12] Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and human ovarian follicular dynamics[J]. *Semin Reprod Med*, 2015, **33**(4): 270-275
- [13] Xiong YL, Liang XY, Yang X, et al. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, **159**(1): 148-150
- [14] Eser B, Islimye M, Hismiogullart A, et al. The effects of IL-1A and IL-6 genes polymorphisms on gene expressions, hormonal and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, **37**(3): 358-362
- [15] Kayedpoor P, Mohamadi S, Rimzadehbardei L, et al. Anti-inflammatory effect of silymarin on ovarian immunohistochemical localization of tnf-associated with systemic inflammation in polycystic ovarian syndrome[J]. *Int J Morphol*, 2017, **35**(2): 723-732
- [16] Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment[J]. *Front Immunol*. 2021, **12**: 685724
- [17] Spritzer PM. Inflammatory mediators in polycystic ovary syndrome: the case of interleukin-18[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, **66**(1): 1-2
- [18] Kabakchieva P, Gateva A, Velikova T, et al. Elevated levels of interleukin-18 are associated with several indices of general and visceral adiposity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, **66**(1): 3-11
- [19] Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, et al. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 4092470
- [20] Luo L, Gu F, Jie H, et al. Early miscarriage rate in lean polycystic ovary syndrome women after euploid embryo transfer—a matched-pair study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, **35**(5): 576-582
- [21] Kalra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A. Is fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the society for assisted reproductive technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate[J]. *Fertil Steril*, 2013, **100**(1): 208-213
- [22] Sigala J, Sifer C, Dewailly D, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study[J]. *Fertil Steril*, 2015, **103**(1): 112-118
- [23] Sahu B, Ozturk O, Ranieri M, et al. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, **277**(3): 239-44
- [24] 于双双, 赵锐, 李芳, 等. 多囊卵巢综合征及中药治疗的临床研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, **43**(3): 328-332
- (上接第386页)
- [4] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast Cancer: ASCO/CAP guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, **38**(12): 1346-1366
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, **31**(10): 954-1040
- [6] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, **71**(3): 209-249
- [7] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, **48**(1): 87-92
- [8] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2021-2022 [R/OL]. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2021
- [9] Boughey JC, McCall LM, Ballman KV. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial[J]. *Ann Surg*, 2014, **260**(4): 608-614
- [10] Jean-Francois, Boileau, Brigitte, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, **33**(3): 258-264
- [11] Kuehn T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. *The Lancet Oncology*, 2013, **14**(3): 258-263
- [12] 赵娜, 张瑞. 乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检术示踪方法的应用进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, **43**(1): 100-103
- [13] Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, **3**(4): 549-555
- [14] Boughey JC, Hoskin TL, Goetz MP. Neoadjuvant chemotherapy and nodal response rates in luminal breast cancer: Effects of age and tumor Ki67[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, **29**(9): 5747-5756
- [15] Jain P, Doval DC, Batra U, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019, **49**(4): 329-338
- [16] Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, et al. Correlation between pathologic complete response in the breast and absence of axillary lymph node metastases after neoadjuvant systemic therapy[J]. *Annals of Surgery*, 2020, **271**(3): 574-580
- [17] Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery[J]. *JAMA Surgery*, 2017, **152**(7): 708
- [18] Liedtke C, Kolberg HC, Kerschke L, et al. Systematic analysis of parameters predicting pathological axillary status (ypN0 vs. ypN+) in patients with breast cancer converting from cN+ to ycN0 through primary systemic therapy (PST)[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2018, **35**(8): 777-783