

应用组织芯片技术探讨乳腺癌 TIMPs 表达与激素受体及临床病理的关系*

张艳胜, 胡 贇

(浙江中医药大学附属湖州中医院病理科, 浙江湖州 313000)

[摘要] **目的** 应用组织芯片技术探讨乳腺癌基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1、TIMP-2 与激素受体及临床病理类型的关系。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月该院收治的 60 例乳腺癌女性患者作为观察组, 同期 60 例乳腺良性病变患者作为对照组, 应用组织芯片技术及免疫组织化学染色, 比较两组 TIMP-1、TIMP-2 表达阳性率, 以及不同病理类型患者、不同激素受体乳腺癌组织芯片 TIMPs 的表达情况。**结果** 不同病理类型中, 浸润性导管癌 TIMP-1 阳性率为 76.19%、TIMP-2 阳性率为 83.33%; 浸润性小叶癌 TIMP-1 阳性率为 66.67%, TIMP-2 阳性率为 77.78%; 其他癌 TIMP-1 阳性率为 55.56%, TIMP-2 阳性率为 66.67%; 淋巴结转移 TIMP-1 阳性率为 75.61%, TIMP-2 阳性率 70.73%; 非淋巴转移 TIMP-1 阳性率为 42.10%, TIMP-2 阳性率为 68.42%。观察组 TIMP-1、TIMP-2 的阳性率分别为 71.67%、80.00%, 对照组 TIMP-1、TIMP-2 阳性率分别为 6.67%、1.67%, 两组 TIMP-1 和 TIMP-2 阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。雌激素受体和孕激素受体中 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达无明显差异($P > 0.05$)。术后 TIMP-1、TIMP-2 呈高表达的患者存活率明显高于低表达患者($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌患者 TIMP-1 和 TIMP-2 的阳性率高于良性病变患者, TIMP-1 和 TIMP-2 的表达于淋巴转移有关, 且较高表达患者术后存活率较高。

[关键词] 乳腺肿瘤; 组织芯片; 基质金属蛋白酶组织抑制因子; 雌激素受体; 孕激素受体; 病理分型

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)14-2317-04

Study of the relationship between TIMPs expression and hormone receptors and clinicopathology in breast cancer with tissue microarray technique*

ZHANG Yansheng, HU Yun

(Department of Pathology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Huzhou City Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1, TIMP-2 to hormone receptors and clinicopathological types in breast cancer with tissue microarray technique. **Methods** A total of 60 cases of female patients with breast cancer admitted to this hospital from February 2014 to February 2019 were selected as the observation group, and 60 cases of patients with benign breast lesions during the same period were selected as the control group. Using the tissue chip technology and immunohistochemical staining, the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 expression in the two groups were compared, and the TIMPs expression of patients with different pathological types and different hormone receptors were compared. **Results** Among different pathological types, the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 in infiltrating ductal carcinoma was 76.19% and 83.33%, respectively; the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 in invasive lobular carcinoma was 66.67% and 77.78%, respectively; the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 in other cancers was 55.56% and 66.67%, respectively; the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 for lymph node metastasis was 75.61% and 70.73%, respectively; the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 for non-lymph node metastasis was 42.10% and 68.42%, respectively. The positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 in the observation group was 71.67% and 80.00%, and that in the control group was 6.67% and 1.67%. There were statistically significant differences in the positive rate of TIMP-1 and TIMP-2 between the two groups ($P < 0.05$). No statistically significant difference was found in the expression of TIMP-1 and TIMP-2 in estrogen receptor and progesterone receptor ($P > 0.05$). Postoperative survival rate of patients with high is higher expression

of TIMP-1 and TIMP-2 was significantly higher than that of patients with low expression ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rate of TIMP-1 and TIMP-2 in patients with breast cancer than that in patients with benign lesions, the expressions of TIMP-1 and TIMP-2 are related to lymphatic metastasis, and the patients with higher expression of TIMP-1 and TIMP-2 have higher postoperative survival rate.

[Key words] breast neoplasms; tissue microarray; inhibitor of matrix metalloproteinases; receptors, estrogen; receptors, progesterone; pathological typing

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,主要发生在女性人群,病因尚未明确,乳腺癌细胞脱落游离散播全身,引起转移,从而危及生命^[1-2]。临床主要表现为乳腺肿块、乳头溢液、乳头乳晕异常,或伴淋巴结肿大,大多乳腺癌患者伴淋巴转移。目前主要通过影像学检查和组织病理检查进行诊断,通常需要进行综合治疗。组织芯片技术通过组织微阵列仪或组织芯片制作仪检测患者体内基因和蛋白质分子的表达情况,指导探寻肿瘤相关因素^[3-4]。本研究以乳腺癌患者为研究对象,采用组织芯片技术,观察不同病理特征在组织芯片技术中的表现情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2014 年 2 月至 2017 年 2 月收治的乳腺癌女性患者 60 例作为观察组,年龄 26~76 岁,平均(51.74±5.26)岁;经癌组织及癌旁组织病理检查确诊为浸润性导管癌 42 例,浸润性小叶癌 9 例,其他类型癌 9 例;淋巴转移 41 例,无淋巴转移 19 例;临床分期 I 期 15 例,II 期 27 例,III/IV 期 18 例。另选取同期 60 例乳腺良性病变患者作为对照组。本研究已经过伦理委员会审查,所有纳入研究的患者均已告知其研究的目的、意义,且已经在知情同意书上签字。纳入标准:(1)经病理确诊为乳腺癌的患者,年龄 26~76 岁;(2)近期未进行过放疗;(3)无其他严重肿瘤疾病;(4)患者知情同意且签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠、哺乳期妇女;(2)近期进行过相关抗肿瘤治疗者;(3)合并其他原发性肿瘤者;(4)不配合相关检查及研究者。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片制作

在显微镜下观察苏木素-伊红(HE)染色切片上的组织微阵列情况,并根据点阵标志点对癌巢进行标记,再借助 HE 染色切片在供体蜡块的相应部位进行标记取材。将病理石蜡在 60℃熔点下进行融化,加入 3%精制蜂蜡,制作大小为 4.0 cm×2.0 cm×1.0 cm 的空白蜡块,然后浸泡于水中约 10 min 使其软化,便于打孔。按 10×8 点组织列阵,采用打孔机制成模块,用受体针从供体蜡块逐步取出组织芯,放入做好的阵列模块中,于 60℃温箱中静置 50 min。将制成的模块常规切成 4 μm 的切片裱于硅化玻片上。

1.2.2 指标检测

采用免疫组织化学 SP 法检测组织中基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-1 和 TIMP-2 表达水平,

按照操作说明进行抗原热修复处理。其中单克隆抗体购自北京中杉生物技术有限公司,SP 试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司。乳腺癌患者的组织切片作为阳性对照,用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。根据切片阳性细胞阳性着色度和着色面积进行阴性、弱阳性、阳性、强阳性判定,TIMP-1 和 TIMP-2 水平表达呈阳性、强阳性判为高表达,弱阳性或阴性判为低表达。

1.2.3 阳性结果判断标准

对每张切片阳性细胞的阳性强度进行记分,记分标准按无着色记 0 分,淡黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分;再按着色阳性面积记分,无着色或着色面积小于 30%记 0 分,着色面积为 30%~60%记 2 分,着色面积大于 60%记 3 分;将阳性强度与着色面积的积分相加进行判断,记分结果为 0 分判为阴性,≥3 分则判为阳性。

1.2.4 观察指标

(1)临床病理与 TIMP-1 和 TIMP-2 表达:检测 TIMP-1 和 TIMP-2 在乳腺癌标本及良性病变标本中的表达情况。(2)不同激素受体与 TIMP-1 和 TIMP-2 表达:分别检测雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)中 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达情况。(3)TIMP-1 和 TIMP-2 不同表达水平与乳腺癌患者术后生存率:根据 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达水平分为低表达和高表达,2 年后随访记录其生存情况,观察 TIMP-1 和 TIMP-2 表达水平与生存率的关系。

1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病理类型及转移情况患者 TIMP-1 和 TIMP-2 表达水平

不同病理类型中,浸润性导管癌 TIMP-1 阳性率为 76.19%、TIMP-2 阳性率为 83.33%;浸润性小叶癌 TIMP-1 阳性率为 66.67%,TIMP-2 阳性率为 77.78%;其他癌 TIMP-1 阳性率为 55.56%,TIMP-2 阳性率为 66.67%;不同病理类型组织中 TIMP-1 和 TIMP-2 表达阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。淋巴结转移 TIMP-1 阳性率为 75.61%,TIMP-2 阳性率为 70.73%,非淋巴转移 TIMP-1 阳性率为 42.10%,TIMP-2 阳性率为 68.42%;TIMP-1 和 TIMP-2 阳性率在淋巴结转移与非淋巴结转移患者间

表 1 不同临床病理类型及不同转移情况乳腺癌患者 TIMP-1 和 TIMP-2 表达比较[n(%)]

项目	n	TIMP-1		TIMP-2		χ^2	P
		阳性	阴性	阳性	阴性		
病理类型							
浸润性导管癌	42	32(76.19)	10(23.81)	35(83.33)	7(16.67)	0.664	0.415
浸润性小叶癌	9	6(66.67)	3(33.33)	7(77.78)	2(22.22)	0.277	0.599
其他癌	9	5(55.56)	4(44.44)	6(66.67)	3(33.33)	0.234	0.629
转移							
淋巴结转移	41	31(75.61)	10(24.39)	29(70.73)	12(29.26)	0.248	0.618
非淋巴转移	19	8(42.10)	11(57.89)	13(68.42)	6(31.58)	6.219	0.012

表 2 观察组与对照组 TIMP-1 和 TIMP-2 表达比较[n(%)]

组别	n	TIMP-1		χ^2	P	TIMP-2		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
观察组	60	43(71.67)	17(28.33)	53.197	<0.001	48(80.00)	12(20.00)	76.194	<0.001
对照组	60	4(6.67)	56(93.33)			1(1.67)	59(98.33)		

比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 TIMP-1、TIMP-2 表达比较

观察组患者癌组织中 TIMP-1 的阳性表达率为 71.67%(43/60),TIMP-2 的阳性表达率为 80.00%(48/60);观察组与对照组 TIMP-1 和 TIMP-2 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同激素受体与 TIMP-1 和 TIMP-2 表达情况

ER 阳性 38 例、阴性 22 例,PR 阳性 35 例、阴性 25 例。ER 中 TIMP-1 的阳性表达率为 55.00%(33/60),TIMP-2 的阳性表达率为 61.67%(37/60);PR 中 TIMP-1 的阳性表达率为 60.00%(36/60),TIMP-2 的阳性表达率为 70.00%(42/60);TIMP-1 和 TIMP-2 表达阳性率在 ER、PR 中比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.549,1.319,P=0.459,0.251$)。不同激素受体的 TIMP-1 和 TIMP-2 表达情况,见表 3。

表 3 不同激素受体的 TIMP-1 和 TIMP-2 表达[n(%)]

激素受体	n	TIMP-1		TIMP-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性
ER					
阴性	22	12(54.54)	10(45.45)	11(50.00)	11(50.00)
阳性	38	21(55.26)	17(44.74)	26(68.42)	12(31.58)
合计	60	33(55.00)	27(45.00)	37(61.67)	23(38.33)
PR					
阴性	25	16(64.00)	9(36.00)	19(76.00)	6(24.00)
阳性	35	20(57.14)	15(42.86)	23(65.71)	12(34.28)
合计	60	36(60.00)	24(40.00)	42(70.00)	18(30.00)

2.4 TIMP-1 和 TIMP-2 不同表达水平与乳腺癌患者术后生存情况的关系

乳腺癌患者 TIMP-1 高表达 11 例、低表达 18 例,

TIMP-2 高表达 12 例、低表达 19 例。术后 TIMP-1 呈高表达的患者生存率明显高于 TIMP-1 低表达者($P<0.05$),术后 TIMP-2 呈高表达的患者生存率明显高于 TIMP-1 低表达者($P<0.05$),见表 4、5。

表 4 TIMP-1 不同表达水平患者乳腺癌术后 2 年内生存状况比较[n(%)]

TIMP-1	n	2 年内生存状况		χ^2	P
		存活	死亡		
高表达	11	8(72.73)	3(27.27)	4.243	0.039
低表达	18	6(33.33)	12(66.67)		

表 5 TIMP-2 不同表达水平患者乳腺癌术后 2 年内生存状况比较[n(%)]

TIMP-2	n	2 年内生存状况		χ^2	P
		存活	死亡		
高表达	12	8(66.67)	4(33.33)	4.918	0.027
低表达	19	5(26.31)	14(73.68)		

3 讨论

乳腺癌是女性较常见的癌症之一,随着发病率的逐渐升高,以及发病的年轻化,受到医院与女性人群的重视。随着组织芯片技术的运用,可较好地明确肿瘤细胞的情况,有利于肿瘤病理研究^[5-6]。根据实际情况设计不同的排列组合,一次性完成对切片进行大量组织的处理,大大缩短了诊断时间和对组织标本的处理时间,近来被广泛运用^[7-8]。本研究将其运用于乳腺癌的病例研究中,也取得了一定进展。

研究通过组织芯片技术的运用,以较高效、快速的方式把握肿瘤细胞与病理类型的关系,对较快明确治疗方式十分关键。通过免疫组织化学法对浸润性

癌组织中 TIMP-1 和 TIMP-2 表达的测定,提高对肿瘤细胞活性的了解,可更好地指导治疗^[9-10]。乳腺癌组织中,TIMP-1 的阳性表达率为 71.67%,TIMP-2 的阳性表达率为 80.00%,对照组中 TIMP-1 呈阳性表达有 4 例,TIMP-2 呈阳性表达有 1 例,其他均为阴性,观察组与对照组 TIMP-1 和 TIMP-2 的阳性表达率存在明显差异。此外,TIMP-1 和 TIMP-2 在浸润性乳腺癌标本中阳性表达较高。

基质金属蛋白酶(MMPs)属于机体蛋白水解系统,TIMPs 是与之抗衡的抑制剂,以保持其水平的相对平衡,可维持细胞外基质的降解和聚集^[11-12]。乳腺癌患者 TIMP-1 和 TIMP-2 的阳性表达率明显高于对照组,说明乳腺癌患者细胞外基质抑制作用减弱,促进了肿瘤细胞的发展,且二者在淋巴转移患者有明显表达,说明 TIMP-1 和 TIMP-2 的阳性表达证实了肿瘤细胞的浸润和转移的生物学特征,这与相关报道一致^[13-14]。TIMP-1 和 TIMP-2 的阳性表达可作为乳腺癌患者肿瘤细胞浸润和转移的生物学标志,这对乳腺癌患者的治疗具有重要意义。而 ER 中 TIMP-1 和 TIMP-2 阳性表达率分别为 55.00%、61.67%,PR 中 TIMP-1 和 TIMP-2 阳性表达率分别为 60.00%、70.00%,在 ER、PR 中 TIMP-1、TIMP-2 表达阳性率无明显差异。究其原因,TIMP-1 和 TIMP-2 在激素受体中均有表达,其水平表达未受到激素情况的影响。乳腺癌患者雄激素水平与乳腺癌的发生有关,而本研究以 ER 和 PR 为载体,产生了结果的差异。但是,这种差异的形成是否受患者个体因素影响尚有待进一步证实^[15]。本研究还显示,术后 TIMP-1 呈高表达的患者存活率明显高于 TIMP-1 低表达患者($P < 0.05$),术后 TIMP-2 呈高表达的患者存活率明显高于 TIMP-1 低表达患者($P < 0.05$),说明乳腺癌患者中 TIMP-1、TIMP-2 较高水平表达时,患者 2 年内存活率较高。究其原因,TIMP-1、TIMP-2 是 MMPs 细胞外基质蛋白水解系统中抑制其活性的表达物,较高水平表达对细胞活性抑制能力较强,避免肿瘤的浸润和转移,从而一定程度使得患者存活率较高。这对乳腺癌患者预后具有一定指导作用,通过对机体内 TIMPs 的调控,可一定程度保持肿瘤细胞活性状态的稳定。但是,由于乳腺癌的异质性特点,肿瘤的影响因素较多,TIMPs 作为单一因素具有差异,但在机体循环中具有怎样的调节作用尚无确切定论,需进一步深入研究。

综上所述,乳腺癌患者应用组织芯片技术,通过组织细胞外基质蛋白水解作用对肿瘤细胞动态平衡的影响,观察到 TIMP-1、TIMP-2 表达水平与肿瘤组织病理类型具有一定相关性,且高表达状态下,乳腺癌患者存活率更高,具有一定预后作用。而组织芯片可高量、高效地观察肿瘤细胞与病理类型之间的相关性,误差较小,具有可靠性。

参考文献

- [1] 朱燕,杨其昌,刘宏斌,等. 驱动蛋白 Kif2a 在乳腺癌组织芯片中的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志,2016,32(16):2663-2666.
- [2] LI Q,LI L,JIANG X,et al. Characteristics and prognostic values of traditional pathological parameters and advanced molecular subtypes in women in Beijing with operable breast cancer:a retrospective analysis[J]. BMJ Open,2018,8(11):e021819.
- [3] 周玉冰,殷德涛,李朵璐,等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 11 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(3):639-642.
- [4] 茅育蕾,徐海苗. Fascin 和 c-Met 在乳腺癌中的表达及其临床病理因素的关系[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(4):945-946.
- [5] 玉素甫·买买提,王昶文,刘泽明,等. 局部黏着斑激酶在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(1):211-214.
- [6] 李丽琴,李静,平金良,等. 微小 RNA-126-3p 在不同免疫表型乳腺癌组织的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(12):2752-2755.
- [7] GASS P,LUX M P,RAUH C,et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer[J]. BMC Cancer,2018,18(1):1051.
- [8] 裴小娟,薛秀芬,朱影玲,等. 膜突蛋白和上皮细胞钙黏蛋白在非特殊型乳腺浸润性癌中的表达及临床病理意义[J]. 中华病理学杂志,2016,45(8):550-555.
- [9] 付慧,李艳萍,汪云超,等. Ubiquilin1 蛋白在乳腺癌组织中的表达与预后意义[J]. 肿瘤防治研究,2017,44(8):535-539.
- [10] 邓淼,刘江波,张婷,等. 乳腺癌腋窝淋巴结状态与分子病理特征的关系及临床意义[J]. 实用医学杂志,2016,32(12):1962-1965.
- [11] 张玲玲,张亚男,耿翠芝,等. Caspase-3、DIAPH-3 蛋白在浸润性乳腺癌中的作用研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(5):36-41.
- [12] RUAN M,TIAN T,RAO J,et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers[J]. Diagn Pathol,2018,13(1):66.
- [13] 李新军,付丽梅,付明霞,等. 联(下转第 2325 页)

参考文献

- [1] 边沁. 孕期重金属暴露对胎儿和新生儿生长发育的影响及胎盘屏障作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [2] MOON K A, GUALLAR E, UMANS J G, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(10): 649-659.
- [3] NAVAS-ACIEN A, SILBERGELD E K, PASTOR-BARRIUSO R, et al. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults[J]. *JAMA*, 2008, 300(7): 814-822.
- [4] DAI Y P, GAO X Q, MA X P, et al. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on expressions of VEGF and VEGFR2 proteins in the epididymis of rats[J]. *BioMed Res Int*, 2017(2017): 2597256.
- [5] MILTON A H, SMITH W, RAHMAN B, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh[J]. *Epidemiology*, 2005, 16(1): 82-86.
- [6] NISHIJO M, NAKAGAWA H, HONDA R, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk[J]. *Occup Environ Med*, 2002, 59(6): 394-397.
- [7] KAMAT C D, GREEN D E, CURILLA S, et al. Role of HIF signaling on tumorigenesis in response to chronic low-dose arsenic administration[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 86(2): 248-257.
- [8] KAO Y H, YU C L, CHANG L W, et al. Low concentrations of arsenic induce vascular endothelial growth factor and nitric oxide release and stimulate angiogenesis in vitro[J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16(4): 460-468.
- [9] LIU B, PAN S, DONG X, et al. Opposing effects of arsenic trioxide on hepatocellular carcinomas in mice[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(7): 675-681.
- [10] PROZIALECK W C, EDWARDS J R, NEBERT D W, et al. The vascular system as a target of metal toxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2007, 102(2): 207-218.
- [11] MARIE C, LÉGER S, GUTTMANN A, et al. Exposure to arsenic in tap water and gestational diabetes: a French semi-ecological study[J]. *Environ Res*, 2018, 16: 248-255.
- [12] ROBOZ G J, DIAS S, LAM G, et al. Arsenic trioxide induces dose- and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an anti-leukemic effect via inhibition of angiogenesis[J]. *Blood*, 2000, 96(4): 1525-1530.
- [13] ABHYANKAR L N, JONES M R, GUALLAR E, et al. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(4): 494-500.
- [14] BONAVENTURA M M, BOURGUIGNON N S, BIZZOZZERO M, et al. Arsenite in drinking water produces glucose intolerance in pregnant rats and their female offspring[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 207-216.
- [15] MAULL E A, AHSAN H, EDWARDS J, et al. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a national toxicology program workshop review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(12): 1658-1670.
- [16] THAYER K A, HEINDEL J J, BUCHER J R, et al. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(6): 779-789.
- [17] WANG W, CHENG S, ZHANG D F, et al. Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality: a meta-analysis[J]. *Environ Res*, 2014, 135: 120-125.
- [18] FARZAN S F, GOSSAI A, CHEN Y, et al. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance in the New Hampshire birth cohort study[J]. *Environ Health*, 2016, 15(1): 106.
- (收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-02-08)
- (上接第 2320 页)
- 合检测乳腺癌组织中 PTEN、p53 和 EGFR 表达的临床病理意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(9): 986-990.
- [14] 孙建兵, 吴海龙, 唐璇, 等. XRCC 1 基因在乳腺癌中表达的临床意义及其细胞与分子机制[J]. *肿瘤*, 2019, 39(1): 36-46.
- [15] 王丽强, 朴永洪, 玄延花. 乳腺癌组织中 CD151 mRNA 和蛋白表达的临床病理学意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11): 2684-2687.
- (收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-02-18)