

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200804.1718.002.html\(2020-08-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200804.1718.002.html(2020-08-05))

S100A9 在乳腺癌组织中表达及表皮生长因子的反馈调节作用*

王明君¹, 杨芳², 张青松¹

(1. 河北省唐山市开滦总医院普外科 063000; 2. 华北理工大学附属医院普外科, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨钙粒蛋白 B(S100A9)在乳腺癌组织中表达及表皮生长因子(EGF)的反馈调节作用。**方法** 收集在河北省唐山市开滦总医院行手术治疗的 48 例乳腺癌患者的病灶组织及癌旁正常乳腺组织, 逆转录 PCR(RT-PCR)和 Western blot 检测 S100A9 mRNA 和蛋白表达水平。体外培养人乳腺癌细胞系 BT474, 检测 EGF 处理 12 h 后及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制剂 PD98059 处理 2 h 后细胞中 S100A9、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)mRNA 和蛋白表达水平; 使用 siRNA-S100A9 干扰序列下调细胞中 S100A9 表达, 检测 S100A9、p-ERK mRNA 和蛋白表达水平。**结果** 乳腺癌组织中 S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于正常乳腺组织($P < 0.01$); 乳腺癌组织中 S100A9 mRNA 高表达组乳腺癌患者病情复发率明显高于 S100A9 mRNA 低表达组($P < 0.05$)。经 EGF 处理后 12 h 后, 10 ng/mL EGF 组、1 ng/mL EGF 组 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于空白对照组, 10 ng/mL EGF 组 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于 1 ng/mL EGF 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。使用 MAPK 抑制剂处理 BT474 细胞 2 h 后, 10 ng/mL EGF 组 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于 10 ng/mL EGF + 10 μ mol/L PD98059 组、空白对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。siRNA-S100A9 组 S100A9、p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量均明显低于空白对照组和 siRNA 对照组($P < 0.01$)。**结论** EGF 通过激活 p-ERK 可上调乳腺癌组织中 S100A9 表达。

[关键词] 乳腺肿瘤; 表皮生长因子; 钙粒蛋白 B; 反馈调节; 磷酸化细胞外信号调节激酶**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3596-05

Expression of S100A9 in breast cancer tissue and feedback regulation effect of epidermal growth factor*

WANG Mingjun¹, YANG Fang², ZHANG Qingsong¹

(1. Department of General Surgery, Tangshan Municipal Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. T Department of General Surgery, Affiliated Hospital, North China Polytechnic University, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of S100A9 in breast cancer tissue and the feedback regulation effect of epidermal growth factor (EGF). **Methods** The lesion tissue and paracancerous normal tissue in 48 patients with breast cancer treated in the Tangshan Municipal Kailuan General Hospital were collected. The reverse transcription PCR (RT-PCR) and Western blot were used to detect the levels of S100A9 mRNA and protein. The human breast cancer cell line BT474 was cultured in vitro. The mRNA and protein expression levels of S100A9 and phosphorylated extracellular signal regulated kinase (p-ERK) in human breast cancer cell line BT474 were detected after EGF treatment for 12 h and MAPK inhibitor PD98059 treatment for 2 h; S100A9 expression was down regulated by using the siRNA-S100A9 interference sequence, and the mRNA and protein expression levels of S100A9 and p-ERK were detected. **Results** The relative expression levels of S100A9 mRNA and protein in breast cancer tissue were significantly higher than those in normal breast tissue ($P < 0.01$); the relapse rate of the patients with breast cancer in the high S100A9 mRNA expression group was significantly higher than that in the S100A9 mRNA low expression group ($P < 0.05$). After 12 h of

* 基金项目: 河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划(20170197)。 作者简介: 王明君(1977—), 副主任医师, 本科, 主要从事结肠癌及乳腺、胃肿瘤的诊治研究。

EGF treatment, the relative expression levels of p-ERK, S100A9 mRNA and protein in the 10 ng/mL EGF group and 1 ng/mL EGF group were significantly higher than those in the blank control group, and the relative expression levels of p-ERK, S100A9 mRNA and protein in the 10 ng/mL EGF group were significantly higher than those in the 1 ng/mL EGF group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After being treated with MAPK inhibitor for 2 h, the relative expression levels of p-ERK and S100A9 mRNA and protein in the 10 ng/mL EGF group were significantly higher than those in the 10 ng/mL EGF+10 μ mol/L PD98059 group and blank control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The relative expression levels of S100A9, p-ERK mRNA and protein in the siRNA-S100A9 group were significantly lower than those in the blank control group and siRNA control group ($P < 0.01$). **Conclusion** EGF can up-regulate the expression of S100A9 in breast cancer tissue by activating p-ERK.

[Key words] breast neoplasms; epidermal growth factor; calgranulin B; feedback regulation; phosphorylated extracellular signal-regulated kinase

S100 家族是一类低分子量的酸性蛋白质,具有环- α 螺旋模体结构,目前已发现 25 个成员^[1]。肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌等多种肿瘤组织和细胞中存在 S100 蛋白表达差异^[2-3]。研究发现,钙结合蛋白(S100A2)能够明显抑制肝癌细胞的增殖活性^[4]。钙粒蛋白 B(S100A9)是近年来发现的 S100 家族新成员,具有组织特异性,在肺癌、肝癌等实体瘤中表达上调;而在结直肠癌、前列腺癌等实体瘤中表达下降;提示 S100A9 在不同肿瘤组织和细胞中的作用存在差异。相关研究显示,肿瘤组织中 S100 家族成员与表皮生长因子受体/受体酪氨酸激酶 2(EGFR/RTK2)表达存在相关性,且能够相互调节^[5]。本研究旨在分析乳腺癌组织中 S100A2 的表达水平,并通过体外细胞学实验探讨表皮生长因子(EGF)与 S100A9 的反馈调节机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 10 月至 2018 年 12 月在河北省唐山市开滦总医院行手术治疗的乳腺癌患者 48 例,收集乳腺癌组织及癌旁正常乳腺组织(距离癌缘大于 5 cm)。入选标准:(1)经病理检查确诊为乳腺癌,首次治疗的患者;(2)自愿参与本研究,签署知情同意书。排除标准:(1)术前有放化疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗史的患者;(2)合并其他类型的恶性肿瘤的患者;(3)合并精神性疾病,理解和沟通能力异常的患者。本研究经该院伦理委员会批准(批号:TJKL-2017011)。人乳腺癌细胞系 BT474 购自上海雅吉生物科技有限公司。胎牛血清、DMEM 细胞培养基购自沃卡威(北京)生物技术有限公司;脂质体 2000 购自上海素尔生物科技有限公司;兔抗人磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)单克隆抗体、鼠抗人 S100A9 单克隆抗体购自上海英基生物科技有限公司;EGF 购自美国 GenWay 公司;丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制剂 PD98059 购自爱必信(上海)生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与 EGF 处理

BT474 细胞在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中常规培养、消化、离心,转入 6 孔板中,观察细胞生长至 60%~70% 融合时用于实验。使用 EGF 干预 BT474 细胞,分别加入终浓度为 1 ng/mL 的 EGF(1 ng/mL EGF 组)、终浓度为 10 ng/mL 的 EGF(10 ng/mL EGF 组),同时设置空白对照组(常规培养,不做任何处理)。另外,使用 MAPK 抑制剂 PD98059 处理 BT474 细胞 2 h 后,根据加入物质不同分为 3 组,其中 10 ng/mL EGF 组加 10 ng/mL EGF 刺激 BT474 细胞;联合处理组加入 10 ng/mL EGF 和 10 μ mol/L PD98059 刺激 BT474 细胞;空白对照组不做处理。

1.2.2 细胞 siRNA 转染

siRNA-S100A9 干扰序列合成由吉满生物科技(上海)有限公司完成,转染使用配套的试剂 Hiperfect transfection Reagent,操作严格按说明书进行。取生长至 60%~70% 融合的 BT474 细胞,分为 siRNA-S100A9 组(siRNA-S100A9 干扰序列转染),siRNA 对照组(siRNA 空载体序列转染),空白对照组(常规培养,不做任何处理)。

1.2.3 逆转录 PCR(RT-PCR)检测

Trizol 法提取乳腺癌组织、正常乳腺组织及各组 BT474 细胞总 RNA,逆转录得到 cDNA。p-ERK、S100A9、 β -actin 引物序列由上海合星生物科技有限公司设计合成。p-ERK 上游引物:5'-GAC CAC TTT CAA GAA CTA CTC CCA-3',下游引物:5'-CCT CAA GTC CTC AAA GAC CCT CGT-3'; S100A9 上游引物:5'-CCT TTT GGG ACC GCA ATG G-3',下游引物:5'-CCA GTA TCG ACA AAG GAC-3'; β -actin 上游引物:5'-CAA GAG TCG GAA CTG CCA CG-3',下游引物:5'-AGG TGA CCG CAG AAG TGG T-3'。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,56 $^{\circ}$ C 退火 40 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,共 40 个循环;72 $^{\circ}$ C 再延伸 30 s。扩增产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳,计算 p-ERK、S100A9 mRNA 的相对表

定量。

1.2.4 Western blot 检测

乳腺癌组织、正常乳腺组织及各组 BT474 细胞中加入全蛋白提取液,离心收集上清,二喹啉甲酸法蛋白定量,收集目标蛋白,行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转膜至聚偏氟乙烯,5%脱脂奶粉封闭 2 h,滴加兔抗人 p-ERK 单克隆抗体(1:200)、鼠抗人 S100A9 单克隆抗体(1:500)、鼠抗人 β -actin 单克隆抗体(1:1000),4℃过夜,滴加辣根过氧化物酶标记的兔抗人 IgG、鼠抗人 IgG,均为 1:1000 稀释,室温静置 2 h,增强化学发光法显色,暗室处理显影、Image J 软件分析图像及各条带灰度值。

1.2.5 乳腺癌组织中 S100A9 表达与病情复发关系分析

分析 4 个高通量基因表达数据库(GEO),即 GSE7904、GSE10072、GSE2361、GSE3526 数据库,比较不同 S100A9 表达水平的乳腺癌患者病情复发率。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验、 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 S100A9 表达及与病情复发的关系

48 份乳腺癌组织中 S100A9 mRNA、蛋白相对表达量均明显高于正常乳腺组织(23.95 ± 2.09 vs. 6.81 ± 0.96 、 19.28 ± 1.43 vs. 5.15 ± 0.62 , $t = 18.305$ 、 16.831 , $P = 0.000$ 、 0.000)。乳腺癌组织中 S100A9 mRNA 高表达组患者病情复发率明显高于 S100A9 mRNA 低表达组($43.32\% \pm 5.18\%$ vs. $36.83\% \pm 7.25\%$, $t = 6.491$, $P < 0.05$)。

2.2 各组 BT474 细胞 p-ERK 水平比较

经 EGF 处理后 12 h 后,各组 BT474 细胞中 p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中 10 ng/mL EGF 组、1 ng/mL EGF 组 p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量明显高于空白对照组,10 ng/mL EGF 组 p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量明显高于 1 ng/mL EGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

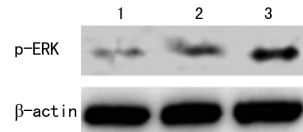
2.3 各组 BT474 细胞 S100A9 mRNA 和蛋白表达水平比较

经 EGF 处理后 12 h 后,各组 BT474 细胞中 S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中 10 ng/mL EGF 组、1 ng/mL EGF 组 S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于空白对照组,10 ng/mL EGF 组 S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于 1 ng/mL EGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、图 2。

表 1 各组 BT474 细胞 p-ERK 水平的比较($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	p-ERK mRNA	p-ERK 蛋白
空白对照组	3.25±0.73	3.81±0.97
1 ng/mL EGF 组	6.41±1.58 ^a	5.90±1.31 ^a
10 ng/mL EGF 组	11.62±2.10 ^{ab}	10.47±1.83 ^{ab}
F	8.351	7.618
P	0.018	0.022

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 1 ng/mL EGF 组比较。



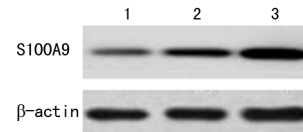
1:空白对照组;2:1 ng/mL EGF 组;3:10 ng/mL EGF 组。

图 1 各组 BT474 细胞中 p-ERK 蛋白表达

表 2 各组 BT474 细胞 S100A9 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	S100A9 mRNA	S100A9 蛋白
空白对照组	5.51±0.83	6.17±1.15
1 ng/mL EGF 组	9.85±1.36 ^a	11.24±1.71 ^a
10 ng/mL EGF 组	15.07±1.74 ^{ab}	11.24±1.71 ^{ab}
F	14.732	13.515
P	0.001	0.003

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 1 ng/mL EGF 组比较。



1:空白对照组;2:1 ng/mL EGF 组;3:10 ng/mL EGF 组。

图 2 各组 BT474 细胞中 S100A9 蛋白表达

2.4 PD98059 处理后各组 BT474 细胞中 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量比较

使用 MAPK 抑制剂 PD98059 处理 BT474 细胞 2 h 后,10 ng/mL EGF 组 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量明显高于联合处理组及空白对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);联合处理组与空白对照组 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3、图 3。

2.5 siRNA 转染后各组 BT474 细胞中 S100A9、p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量比较

siRNA-S100A9 组 S100A9、p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量明显低于空白对照组和 siRNA 对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);siRNA 对照组与空白对照组 S100A9、p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4、图 4。

表 3 PD98059 处理后各组 BT474 细胞中 p-ERK、S100A9 mRNA 和蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

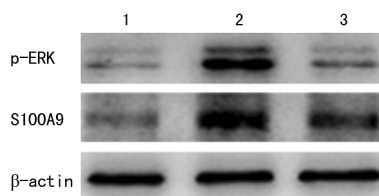
组别	p-ERK mRNA	p-ERK 蛋白	S100A9 mRNA	S100A9 蛋白
空白对照组	3.41±0.69 ^a	3.97±1.03 ^a	5.83±0.95 ^a	6.11±1.07 ^a
10 ng/mL EGF 组	11.95±2.20	10.73±1.57	14.91±1.86	17.05±2.31
联合处理组	4.18±0.92 ^a	4.40±1.21 ^a	6.27±1.12 ^a	7.23±1.25 ^a
F	17.105	16.379	20.914	25.738
P	0.000	0.000	0.000	0.000

^a: P<0.05, 与 10 ng/mL EGF 组比较。

表 4 siRNA 转染后各组 BT474 细胞中 p-ERK mRNA 和蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

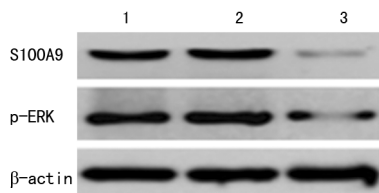
组别	p-ERK mRNA	p-ERK 蛋白	S100A9 mRNA	S100A9 蛋白
空白对照组	3.91±0.70 ^a	4.48±0.96 ^a	5.63±0.81 ^a	6.38±1.21 ^a
siRNA 对照组	3.85±0.87 ^a	4.30±0.79 ^a	5.56±0.73 ^a	6.25±1.09 ^a
siRNA-S100A9 组	1.03±0.34	0.83±0.27	2.10±0.45	2.71±0.53
F	14.831	19.66	11.385	15.937
P	0.001	0.000	0.008	0.000

^a: P<0.05, 与 siRNA-S100A9 组比较。



1: 空白对照组; 2: 10 ng/mL EGF 组; 3: 联合处理组。

图 3 PD98059 处理后各组 BT474 细胞中 p-ERK、S100A9 蛋白表达



1: 空白对照组; 2: siRNA 对照组; 3: siRNA-S100A9 组。

图 4 siRNA 转染后各组 BT474 细胞中 S100A9、p-ERK 蛋白表达

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增乳腺癌病例超 100 万^[6];我国乳腺癌发病率在世界范围处于较低水平^[7],但流行病学研究显示,近年来我国乳腺癌发病率呈快速增长趋势,且患者逐渐年轻化^[8]。恶性肿瘤的高转移和复发率是影响患者治疗预后的主要因素^[9];提升转移和复发的预测准确性对于降低病死率,改善治疗预后具有重要意义^[10]。

S100A9 蛋白广泛表达于体内多个恶性肿瘤组织中。研究者发现,S100A9 在乳腺癌组织及癌旁纤维结缔组织中的成纤维细胞、血管内皮细胞中存在高表达^[11],提示乳腺癌细胞扩散可能与 S100A9 活性相关。相关研究显示,S100A9 表达水平随宫颈上皮内瘤变程度的增加逐渐提升^[12];在肝组织、肺组织等存

在分化细胞特征的患者中存在 S100A9 过表达,而在正常上皮、腺瘤样增生组织中无 S100A9 表达^[13]。上述研究提示,S100A9 与肿瘤去分化及组织学类型密切相关。S100A8/A9 能够活化肿瘤发展过程中的相关基因和信号通路,促进结肠癌的发生与发展。研究者对基因表达谱的分析发现,S100A8/A9 基因是乳腺上皮细胞代谢功能的标志物,可作为判断乳腺癌病情与转归的潜在标志物^[14]。本研究显示,S100A9 在乳腺癌组织中存在高表达,且其表达水平与乳腺癌病情复发率呈正相关。相关研究显示,S100A9 在肿瘤组织中发挥不同的生物学作用,一种是表达上调,与甲状腺癌、鼻咽癌、肺癌、胃癌等恶性肿瘤的发生发展有关;另一方面在食管癌、宫颈癌中表达下调,表现为抑制肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞凋亡的作用^[15]。本研究发现,S100A9 在乳腺癌组织中呈高表达状态,可促进乳腺癌的发生与发展。

S100 蛋白参与调节细胞增殖、侵袭、凋亡,细胞蛋白磷酸化,自身免疫反应等多种细胞内外生理功能,其表达水平与肿瘤活性密切相关^[16]。近年来研究发现,肿瘤组织中 S100 家族成员与 EGFR/RTK2 之间存在相关性,且二者存在相互调节;EGFR 酪氨酸激酶活化后能够促进肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生与发展^[17]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的发现是癌症分子靶向治疗的突破性进展,有效延长了恶性肿瘤患者的生存时间,但患者长期接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗时易出现耐药性^[18];因此,探究 S100 家族成员表达对 EGF 的影响对解决 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性具有重要意义。在髓母细胞瘤中过表达的 EGF 能够激活 MAPK 信号通路来促进 S100A14 表达;ERK 是 MAPK 信号通路的主要

活性因子。本研究显示,不同水平的 EGF 刺激乳腺癌细胞后,p-ERK 和 S100A9 mRNA 和蛋白表达水平均明显提升,且上升幅度随 EGF 水平的增加而提升。进一步使用 MAPK 抑制剂处理乳腺癌细胞后发现,EGF 通过 p-ERK 促进 S100A9 表达。相关研究显示,S100A9 过表达的人食管癌细胞能够将 S100A9 分泌至细胞外培养基,且细胞外低水平 S100A9 通过部分依赖糖基化终产物受体的方式激活 p-ERK 与 NF- κ B,促进细胞增殖水平^[19]。

本研究结果显示,人乳腺癌细胞中 EGF 通过 p-ERK 促进 S100A9 表达;采用 siRNA 干扰技术下调 S100A9 表达后,p-ERK 水平明显降低,提示 EGF 与 S100A9 之间可能存在反馈调节,表明 p-ERI 在介导食管癌等肿瘤细胞中 S100A9 表达的同时对乳腺癌细胞也存在调控作用,可作为乳腺癌治疗的靶点进一步研发靶向治疗方案。

参考文献

[1] 魏翔,何崇武,盛励,等. ATP5B 蛋白在乳腺癌中的表达及其功能的初步探究[J]. 实验与检验医学,2019,37(5):774-778,805.

[2] 张玉萍,万海涛,梁华,等. 新型强化融合蛋白 Ec-LDM-TF 体外抗乳腺癌细胞活性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(18):1348-1354.

[3] 刘岩岩,童创,梁惠,等. Ki67、HER-2、VEGF 和 EGFR 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(11):1419-1422,1429.

[4] BOZKURT H, KARAKAYA I, AKTAS E, et al. Coexistence of phylloides tumour and invasive ductal cancer in the breast [J]. Niger J Clin Pract, 2019,22(8):1169-1171.

[5] 胡丽霞,汪超,盛晓安,等. Vimentin 和 E-cadherin 蛋白在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(11):1222-1228.

[6] 罗莉,魏曙光,常辽,等. 乳腺癌 BRCA1 相互作用蛋白 1 基因功能区单核苷酸多态性与习惯性流产的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版),2019,40(6):959-961,972.

[7] 林宇,胡海燕,李清漪,等. 乳腺癌组织中乳腺癌扩增序列 2 与 β -连环蛋白的表达及其相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(19):2318-2320.

[8] ARAFA A, FAYEK F, AWAD J. Efficacy of

mastectomy flap fixation in minimizing seroma formation after breast cancer surgery [J]. Egypt J Surg,2019,38(4):656-661.

- [9] 衣力亚尔·肉苏力,阿力比亚提·艾尼,范静婧,等. I 型胶原蛋白 $\alpha 2$ 链对三阴性乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞及预后的影响[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(10):1841-1843.
- [10] 臧智超,梁俊青,郭伟春,等. 乳腺癌免疫治疗进展[J]. 医学综述,2019,25(20):4009-4013.
- [11] ERYILMAZ M, KOZANHAN B, SOLAK I, et al. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients [J]. J Cancer Res Ther, 2019,15(5):1062-1066.
- [12] 孙菊琴,楼敏君,张莉霞. 乳腺癌组织中 microRNA 表达情况对乳腺癌患者临床预后的影响[J]. 浙江医学,2019,41(19):2060-2062.
- [13] MULLAPUDI N, KIRTI K, PADMANABAN N, et al. Outcomes of breast cancer management from an Urban specialist breast center in South India [J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2019,40(5):102-108.
- [14] 张雪云. 雌激素和孕激素受体及 P16 蛋白在乳腺癌组织中表达与预后[J]. 北华大学学报(自然科学版),2019,20(3):328-332.
- [15] LI K, LI G D, SUN L Y, et al. PTEN and SHIP: impact on lymphatic metastasis in breast cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2018,14(12):937-941.
- [16] 梁栋,尤伟,杨秦衡,等. p21 活化激酶 4 蛋白对乳腺癌细胞增殖和干细胞特性的影响[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(11):1978-1980.
- [17] 刘圆圆,刘娟,杨燕,等. 缝隙连接蛋白 26 和核转录因子 κ B 在三阴性乳腺癌原发灶及淋巴结转移灶中的表达及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报,2019,44(11):1453-1457.
- [18] 沙新海,邢广琳,黄强. 补骨脂素对乳腺癌干细胞的毒性作用及 Topo II α 基因 mRNA 和蛋白表达水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(22):2397-2400.
- [19] KOSKIMAA H M, KURVINEN K, COSTA S, et al. Molecular markers implicating early malignant events in cervical carcinogenesis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010,19(8):2003-2012.