

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.032

Caspase-7 在不同分子亚型乳腺癌中的表达及临床病理意义 *

谭传斌¹ 李 晶² 黄三钱³ 谭平萍² 曾 亮^{4△}

(1 常德市第四人民医院病理科 湖南 常德 415000; 2 湖南省肿瘤医院乳腺内科 湖南 长沙 410013;

3 湖南省肿瘤医院病理科 湖南 长沙 410013; 4 广州市妇女儿童医疗中心病理科 广东 广州 510623)

摘要 目的:探讨含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase-7, CASP7)在不同分子亚型乳腺癌中的表达及临床病理意义。**方法:**应用免疫组织化学方法检测 CASP7 在 254 例乳腺癌组织中的表达,重点观察该蛋白在不同分子亚型乳腺癌组织中表达的差异及与临床病理指标间的相关性,Kaplan-Meier 法分析该蛋白表达与乳腺癌患者预后之间的关系。**结果:**Caspase-7 在 ER+PR+HER2+、ER+PR+HER2-、ER-PR-HER2+、ER-PR-HER2- 中阳性表达率分别为 37.2%、60.3%、17.0%、40.0%,在 ER+/PR+/HER2- 型中表达最高,在 ER-/PR-/HER2+ 型中表达低,四组总体表达差异具有统计学意义($P<0.001$)。与 ER、PR 表达(均为 $r=0.194$, $P=0.002$)呈显著正相关,与 HER2 表达($r=-0.224$, $P<0.001$)呈显著负相关。在 ER-PR-HER2+ 型乳腺癌中,CASP7 的表达与肿瘤大小呈负相关($P=0.028$),且与术后纵膈转移和脑转移呈正相关(均为 $r=0.307$, $P=0.026$)。CASP7 的表达与乳腺癌患者生存无显著相关性。**结论:**CASP7 在不同分子亚型乳腺癌中表达存在差异,并且可能作为乳腺癌分子分型和预后预测的候选标记物。

关键词:半胱氨酸肽酶 7;乳腺癌;分子分型

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)21-4141-07

Clinicopathological Significance of Caspase-7 Expression in Different Molecular Subtype of Breast Cancer*

TAN Chuan-bin¹, LI Jing², HUANG San-qian³, TAN Ping-ping², ZENG Liang^{4△}

(1 Department of Pathology, First Chang De Hospital, Changde, Hunan, 415000, China;

2 Breast Department of Internal Medicine, Hunan Tumor Hospital & Tumor Hospital affiliated Xiangya school of Medicine, central south university, Changsha, Hunan, 410013, China; 3 Department of Pathology, Hunan Tumor Hospital & Tumor Hospital affiliated Xiangya school of Medicine, central south university, Changsha, Hunan, 410013, China; 4 Department of Pathology, Guangzhou women and children's medical center, Guangzhou, Guangdong, 510623, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinicopathological significance of cysteine peptidase 7 (Caspase-7, CASP7) in different molecular subtypes of breast cancer. **Methods:** The expression of CASP7 in 254 cases of breast cancer tissues were detected by using immunohistochemistry, the differences in CASP7 expression in different molecular subtypes of breast carcinoma and its correlation with clinicopathological factors were analyzed, Kaplan-Meier analysis was performed to analyze the relationship between CASP7 protein expression and prognosis of patients with breast cancer. **Results:** The positive expression rates of Caspase-7 in ER+PR+HER2+, ER+PR+HER2-, ER-PR-HER2+, ER-PR-HER2- were 37.2%, 60.3%, 17.0%, 40.0% respectively, which was strongest in ER+/PR+/HER2- and lowest in ER-/PR-/HER2+. ($P<0.001$). Caspase-7 expression was positively correlated with the expression of ER and PR ($r=0.194$, $P=0.002$), and was negatively correlated with the expression of HER2 ($r=-0.224$, $P<0.001$). In ER-PR-HER2+, CASP7 expression was related to tumor diameters($P=0.028$) and postoperative mediastinal metastasis and brain metastasis($r=0.307$, $P=0.026$). In this study, there was no relation between CASP7 expression and survival status of breast cancer patients. **Conclusion:** The expression of CASP7 in different molecular subtypes of breast cancer was different and had a certain clinical and pathological significance. It may be a candidate marker for the molecular classification and prognostic prediction of breast cancer.

Key words: CASP7; Breast cancer; Molecular typing

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4141-07

前言

作为一种高度异质性的恶性肿瘤,乳腺癌一直是恶性肿瘤科研的热点之一。Perou 等^[1-4]在 2000 年最先提出乳腺癌分子分

* 基金项目:湖南省卫生计生委科研计划项目(B2017097)

作者简介:谭传斌(1975-),本科,病理主治医师,研究方向:乳腺肿瘤的病理学诊断,电话:17763626025, E-mail: 675848346@qq.com

△ 通讯作者:曾亮,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:乳腺癌和卵巢癌的生物标志物, E-mail: zlx03@126.com, 电话: 13925161263

(收稿日期:2018-04-28 接受日期:2018-05-23)

型的概念,将雌激素受体(ertrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2,HER2/CerbB-2) 等分子表达状态将乳腺癌分为管腔 A 型 (Luminal A 型:ER 和 (或)PR+、HER2-)、管腔 B 型 (Luminal B 型:ER 和 (或)PR+、HER2+)、HER2 阳性型(HER2 positive 型:ER-、PR-、HER2 过表达)、基底样型(basal-like 型,BLBC,ER-、PR-、HER2-)以及其他类型乳腺癌。在 2011 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议上,专家组在原有分型指标(ER、PR 和 HER2)之外,提出新增 Ki-67 作为分型指标之一,Ki-67 对乳腺癌分子分型还存在争议^[5-7]。因此,本文使用的分类是 Perou 最早期提出的分类。乳腺癌分子分型为乳腺癌预后预测、内分泌治疗、靶向治疗方面提供了重要的依据,对乳腺癌的个体化治疗具有重要意义。我们前期的研究通过蛋白质组学技术比较研究了乳腺癌分子亚型的差异表达蛋白,CASP7 是其中一个差异表达蛋白^[8-10]。本研究将进一步明确 CASP7 在乳腺癌不同分子亚型中表达及临床病理意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料

本研究共收集中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院进行乳腺手术治疗的乳腺癌患者的人体石蜡包埋组织标本共 254 例乳腺浸润性导管癌用于临床病理回顾性研究,这些患者都是于 2013 年 1 月 16 日至 2014 年 5 月 22 日在中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院暨湖南省肿瘤医院进行手术治疗。患者随访方式为电话随访,以患者手术日期为随访起始日期,患者死亡日期为随访截止日期,未死亡者则以 2016 年 12 月 30 日为随访截止日期。患者临床病理资料见表 1。

1.2 主要试剂

使用 Caspase-7 抗体(ab25900)为 Abcam 公司产品。柠檬酸盐抗原修复液 (粉剂)(0.01M,pH 6.0,MVS-0066),0.01MPBS (pH7.2-7.4)。DAB 显色试剂盒 (Polymer,Kit-0015) 和 Elivision™ plus Polyer HRP (鼠 / 兔) Kit-9902 免疫组化试剂盒均为福建迈新生物技术公司产品。组织切片进行抗原微波修复。

1.3 免疫组织化学检测

石蜡切片常规脱蜡脱水,3% H_2O_2 孵育 20 min,PBS 洗,0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液中微波处理进行抗原修复,PBS 洗三次;滴加封闭血清孵育 20 min,滴加一抗(Caspase-7 抗体)4℃ 孵育过夜,第一抗体的工作浓度是 1:100,PBS 洗三次,每次 5 min,滴加辣根过氧化物酶标记二抗抗体孵育 20 min,PBS 洗三次;DAB 溶液显色;自来水冲洗,苏木素复染脱水封片,光镜下观察。PBS 液代替一抗作阴性对照。结果判定根据细胞浆出现的棕黄色着色的细胞数和染色强度判定阳性表达情况。所有的免疫组化染色结果均由病理科高级医师进行评价,免疫组化结果判定标准为(1)阳性细胞阳性百分比评分标准:0-4%的阳性细胞记为 0 分,5-25%的阳性细胞记为 1 分,26-50%的阳性细胞记为 2 分,51-75%的阳性细胞记为 3 分,>75%的阳性细胞记为 4 分;(2)阳性细胞染色深度:无或边缘染色记为 0 分,阳性细胞呈浅黄色记为 1 分,阳性细胞呈黄色记为 2 分,阳性细胞呈棕褐色记为 3 分。总体评分标准为 0 分记为 (-),1~4 分记为 (+),6 和 8 分记为(++),9 和 12 分记为(+++),0 分为阴性,其余

为阳性。

1.4 统计学方法

免疫组织化学染色组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 相关性分析检测蛋白与各临床指标之间的直线相关性;采用 χ^2

表 1 254 例乳腺癌患者的基本临床病理信息

Table 1 Basic clinicopathological information of 254 cases of breast cancer patients

Patient characteristics	n(%)
Middle age (age, range)	49(28-74)
Median tumor free survival time (month, range)	38.5(0-47)
Tumor diameter(d,cm),n(%)	
d≤ 2	80(31.5)
2<d ≤ 5	165(65.0)
d>5	9(3.5)
Axillary lymph node metastasis,n(%)	
pN0	118(46.5)
pN1/2/3	136(53.5)
position	
L	121(47.6)
R	133(52.4)
Clinical stage,n(%)	
stageI	34(13.4)
Stage II	140(55.1)
Stage III	78(30.7)
IV	2(0.8)
Histology classification,n(%)	
Grade I-II	17(6.7)
Grade III	237(93.3)
ER,n(%)	
negative	108(42.5)
positive	146(57.7)
PR,n(%)	
negative	108 (42.5)
positive	146(57.5)
HER2,n(%)	
negative	121(42.5)
positive	133(57.5)
Ki67	
<14%	64(25.2)
≥ 14%	190(74.8)
Menopause history,n(%)	
Premenopause	153(60.2)
Postmenopause	105(39.8)

检验检测 Caspase-7 在 254 例乳腺癌患者于不同分子亚型中的临床病理特征的关系,使用 Fisher 精确检测进行校正。生存预后分析采用 Kaplan-Meier 分析并进行 log-rank 检验,当生存曲线出现交叉时,则选用 Breslow 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Caspase-7 在乳腺癌不同分子亚型中的表达

Caspase-7 主要在乳腺癌细胞的细胞浆中表达,以弱表达为主,但在整体及 ER-/PR-/HER2- 型中个别呈中等表达(图 1)。首先比较 ER+/PR+/HER2+ 型、ER+/PR+/HER2- 型、ER-/PR-/HER2+ 型、ER-/PR-/HER2- 型四种类型 CASP7 阳性表达率,发现 Caspase-7 在 ER+PR+HER2+、ER+PR+HER2-、

ER-PR-HER2+、ER-PR-HER2- 中阳性表达率分别为 37.2%、60.3%、17.0%、40.0%,在 ER+/PR+/HER2- 型中表达最高,在 ER-/PR-/HER2+ 型中表达低,四组总体表达差异具有统计学意义 ($\chi^2=23.670, P < 0.001$),见表 2。进一步组间两两比较,ER-/PR-/HER2- 型中 Caspase-7 的表达高于 ER+/PR+/HER2+ 型,但差异没有统计学意义 ($P > 0.05$),ER+/PR+/HER2- 型中 Caspase-7 表达高于 ER+/PR+/HER2+ 型 ($P=0.008$)、ER-/PR-/HER2+ 型中 Caspase-7 的表达高于 ER+/PR+/HER2+ 型 ($P=0.018$),ER+/PR+/HER2- 型中 Caspase-7 的表达高于 ER-/PR-/HER2+ 型 ($P < 0.001$),ER+/PR+/HER2- 型的表达高于 ER-/PR-/HER2- 型 ($P=0.030$),ER-/PR-/HER2- 型的表达高于 ER-/PR-/HER2+ 型($P=0.011$)。

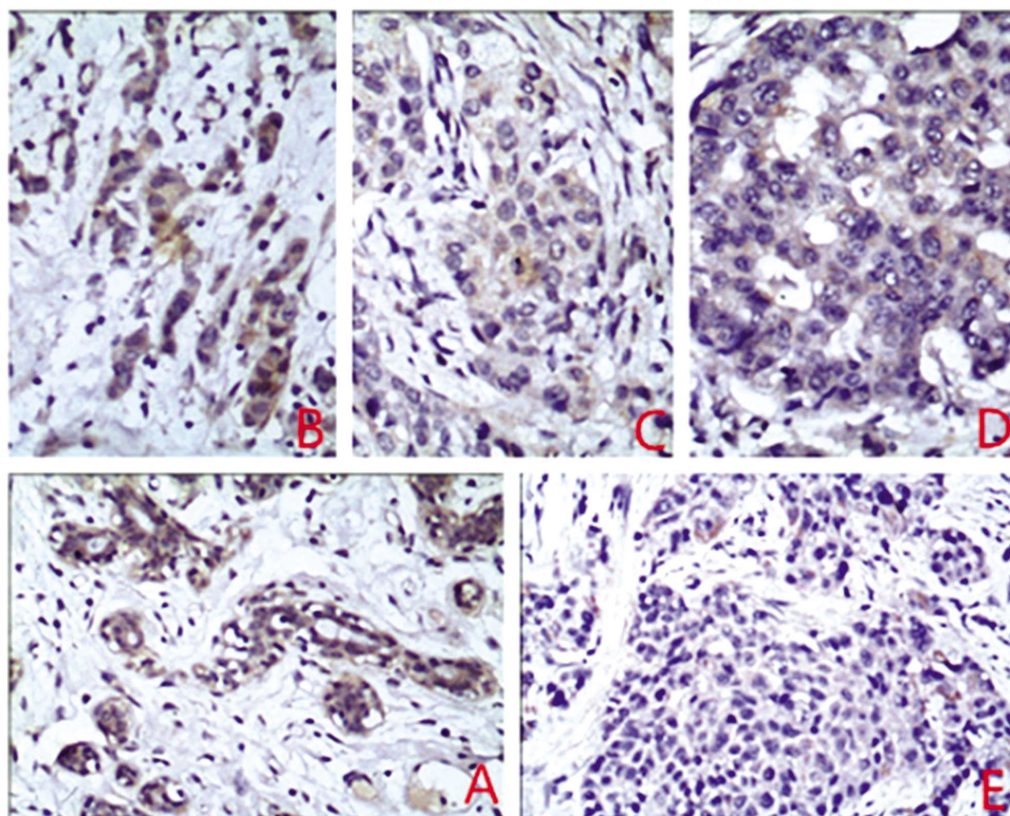


图 1 Caspase-7 在不同亚型乳腺癌中免疫组化染色表达差异

Fig.1 Caspase-7 immuno histochemical staining in different subtypes of breast cancer

(A) Caspase-7 在 ER+/PR+/HER2+ 型乳腺癌癌旁组织中的表达

Expression of Caspase-7 in the para tissue of ER+/PR+/HER2+ type breast cancer

(B) Caspase-7 在 ER+/PR+/HER2+ 型乳腺癌中的表达

Expression of (B) Caspase-7 in ER+/PR+/HER2+ type breast cancer

(C) Caspase-7 在 ER-/PR-/HER2+ 型乳腺癌中的表达

Expression of Caspase-7 in type ER-/PR-/HER2+ breast cancer

(D) Caspase-7 在 ER-/PR-/HER2- 型乳腺癌中的表达

Expression of Caspase-7 in type ER-/PR-/HER2+ breast cancer

(E) Caspase-7 在 ER-/PR-/HER2- 型乳腺癌中的表达.

Expression of Caspase-7 in type ER-/PR-/HER2- breast cancer

2.2 Caspase-7 在 254 例乳腺癌组织的临床病理分析

2.2.1 254 例乳腺癌的临床病理分析 如表 3 所示, Caspase-7 阳性表达与患者确诊年龄、组织学分级、腋窝淋巴结转

移、肿瘤直径、临床分期、月经史、Ki-67 指数、复发情况、结局情况、术后转移(淋巴结转移、骨转移、纵膈转移、肺转移、肝转移、胸膜或胸壁转移、心包转移、脑转移、肾上腺转移)均无显著相

关性,仅与 ER、PR 表达及 HER2 表达显著相关。其中,与 ER、 (r=-0.224,P<0.001)呈显著负相关。
PR 表达(均 r=0.194,P<0.05)呈显著正相关,与 HER2 的表达

表 2 Caspase-7 在 254 例乳腺癌不同分子亚型中的阳性表达率

Table 2 Caspase-7 positive expression in different molecular subtypes of 254 cases of breast cancer

	Caspase-7		x ²	P
	negative	positive		
Molecular typing				
ER+PR+HER2+	49(62.8)	29(37.2)	23.670	<0.001
ER+PR+HER2-	27(39.7)	41(60.3)		
ER-PR-HER2+	44(83.0)	9(17.0)		
ER-PR-HER2-	33(60.0)	22(40.0)		

表 3 Caspase-7 的表达与 254 例乳腺癌患者临床病理特征间的联系

Table 3 Correlation of the Caspase-7 expression with the clinicopathological features of 254 cases of patients with breast cancer

Clinipathological index	Caspase-7		x ²	P*
	negative	positive		
	n=153(%)	n=101(%)		
age(year old)			0.065	0.895
50<	93(60.8)	63(62.4)		
≥ 50	60(39.2)	38(37.6)		
Surgical site			1.115	0.307
Left	77(50.3)	44(43.6)		
Right	76(49.7)	57(56.4)		
Histological grade			0.405	0.610
grade I - II	9(5.9)	8(7.9)		
gradeIII	144(94.1)	93(92.1)		
Axillary lymph node metastasis			0.056	0.898
pN0	72(47.1)	46(45.5)		
pN1/2/3	81(52.9)	55(54.5)		
Tumor diameter(d, cm)			2.891	0.236
≤ 2	43(28.1)	37(36.6)		
2<d≤ 5	103(67.3)	62(61.4)		
>5	7(4.6)	2(2.0)		
Clinical stage			1.766	0.622
I	22(14.4)	12(11.9)		
II	82(53.6)	58(57.4)		
III	47(30.7)	31(30.7)		
IV	2(1.2)	0		
ER			9.596	0.003
negative	77(50.3)	31(30.7)		
positive	76(49.7)	70(69.3)		
PR			9.596	0.003
negative	77(50.3)	31(30.7)		
positive	76(49.7)	70(69.3)		
HER2			12.706	0.001
negative	59(38.6)	62(61.4)		
positive	94(61.4)	39(38.6)		

Menstrual history			1.060	0.358
Postmenopause	64(42.1)	36(35.6)		
premenopause	88(57.9)	65(64.4)		
Ki-67			2.687	0.107
<14%	33(21.6)	31(307)		
≥ 14%	120(78.4)	70(69.3)		
Relapse			0.015	0.902
yea	10(6.5)	7(6.9)		
no	143(93.5)	94(93.1)		
Outcome			0.917	0.565
death	1(0.7)	2(2.0)		
Existence	152(99.3)	99(98.0)		
Postoperative lymph node metastasis			1.369	0.407
yes	5(3.3)	1(1.0)		
no	148(96.7)	100(99.0)		
Bone metastasis			0.018	0.894
yes	5(3.3)	3(3.0)		
no	148(96.7)	98(97.0)		
Mediastinal metastasis			0.088	0.766
yes	1(0.7)	1(1.0)		
no	152(99.3)	100(99.0)		
Lung metastasis			0.052	0.819
yes	2(1.3)	1(1.0)		
no	151(98.7)	100(99.0)		
Liver metastasis			0.269	0.685
yes	3(2.0)	98(97.0)		
no	150(98.0)	3(3.0)		
Brain metastasis			1.521	0.398
yes	0	1(1.0)		
no	153(100.0)	100(99.0)		
Chest wall or pleural metastasis			0.029	0.865
yes	4(2.6)	3(3.0)		
no	149(97.4)	98(97.0)		
Pericardial metastasis			0.052	0.819
yes	2(1.3)	1(1.0)		
no	151(99.1)	100(99.0)		
adrenal metastases			1.521	0.398
yes	0	1(1.0)		
no	153(100.0)	100(99.0)		

2.2.2 Caspase-7 在 254 例乳腺癌肿瘤中表达的分层临床病理分析 Caspase-7 的表达与 ER+/PR+/HER2+ 型乳腺癌、ER+/PR+/HER2- 型乳腺癌、ER-/PR-/HER2- 型乳腺癌的年龄、手术部位、组织学分级、腋窝淋巴结转移、临床分期、月经史、Ki-67 指数、复发情况与结局情况均无显著相关性($P>0.05$)。但 ER-PR-HER2+ 型乳腺癌中 Caspase-7 的表达与肿瘤大小呈显著负相关($P=0.028$)，与术后纵膈转移、脑转移、胸壁或胸膜转移

呈正相关(均为 $r=0.307$, $P=0.026$)。

2.3 Caspase-7 表达与乳腺癌患者生存状态的相关性

对所有的乳腺癌患者进行随访，将 Caspase-7 表达的情况以无瘤生存期为时间进行生存分析。无论是整体和分子亚型分型的生存分析显示 Caspase-7 和乳腺癌患者的无瘤生存率无显著相关性($P>0.05$)。

3 讨论

Caspase-7 作为凋亡调控通路中下游的参与者,是与凋亡和炎症相关的半胱氨酸单蛋白酶,由位于染色体 10q25.1-10q25.2 上的 CASP-7 基因编码^[11],其表达在细胞周期进程和某些癌细胞的生长过程中具有重要作用,还涉及到牙体组织的发育和分化。Palmerini 等^[12]在结肠癌中发现 Caspase-7 表达显著下降,喹啉酮和香豆素通过激活 caspase-7 促进癌细胞凋亡^[13]。紫杉醇通过 caspase 家族级联反应包括 CASP7 促进乳腺癌细胞凋亡^[14]。本研究主要探讨了 Caspase-7 在不同乳腺癌分子亚型中表达的差异,其中较为核心问题是其与 ER、PR、Her2 的关系,由此可进一步探讨 ER、PR、Her2 致病机制及信号通路相关蛋白,提供乳腺癌预后预测和药物敏感性有关的标志物。

本研究结果显示 Caspase-7 的阳性表达在整体中与 ER、PR 呈正相关,与 HER2 呈负相关;在 ER-/PR-/HER2+ 型中与术后纵膈转移、脑转移胸壁、胸膜转移呈正相关,在 ER-/PR-/HER2- 型中术后肺转移呈负相关。有研究^[16]的结果与本研究结果存在一定的相似性,他们发现 Caspase-7 在乳腺癌肿瘤细胞中,相比正常乳腺细胞及 ER α 阳性乳腺癌细胞高表达,乳腺癌组织中 CASP7 mRNA 表达和 ER α 阳性之间的显著相关性,并且与乳腺癌临床分期呈正相关。本研究中,Caspase-7 在 ER-/PR-/HER2+ 型中与肿瘤直径呈显著负相关。但只得到在一种亚型中的相关性,因此 Caspase-7 在其他乳腺癌亚型中与肿块直径的关系仍将需要更多的样本研究。

此外,本研究结果还显示 Caspase-7 在 ER-/PR-/HER2+ 型乳腺癌中与术后的纵膈转移、脑转移、胸壁及胸膜转移呈正相关,但是不管是在整体还是不同乳腺癌亚型中均 Caspase-7 得表达对患者无瘤生存率均无影响。Caspase-7 与致癌具有一定相关性,作为促凋亡基因,在肿瘤中发挥着抑癌基因的作用。miR-224 作为癌基因在肺癌中起作用,可直接下调 CASP7 表达来促进细胞增殖和运动^[15]。Galectin-9 可抑制胰腺癌肝转移的癌细胞,也是通过增加 CASP7 等凋亡相关分子来促进癌细胞凋亡^[16]。有报道通过研究 CASP7 基因多态性和癌症风险之间的关联,发现 rs12415607 的 T 等位基因,rs2227310 的 G 等位基因和纯合子(GG)和 rs3124740 的纯合子(CC)与癌症风险有正相关,rs11196418 的纯合子 AA 显示与癌症风险显著负相关^[17]。与 CT 和 CC 基因型相比,CASP7 rs4353229 TT 基因型与胃癌发生风险降低密切相关^[18]。Linder 等人^[19]也认为 Caspase-7 以非突变形式在侵袭性肿瘤细胞中表达,不依赖于凋亡的活性功能,并且可能与肿瘤发生,特别是血管生成模拟(Vasculogenic mimicry, VM)中发挥重要作用。研究结果显示和乳腺正常组织比较,乳腺癌组织中 CASP7 呈高表达,其异位表达与 ER α 表达状况显著相关,在乳腺肿瘤不同阶段持续升高。CASP7 高表达患者的预后更好。

CASP7 启动子区存在 S3、S4、雌激素反应元件(estrogen responsive element,ERE) 是雌激素-ER α 介导的 CASP7 过表达所必须的。激素刺激后可增加 CASP7 启动子 ERE 区 p300、乙酰化 H3 和 pol II 的表达。乳腺癌细胞中 CASP7 异位表达通过降低 p21(Cip)导致细胞生长和增殖^[20]。Liu 等人^[21]也发现细胞暴

露在电离辐射下可以导致 caspase-3 激活并高表达,Caspases 3 和 7 是细胞凋亡的关键,促进而不是抑制癌症发生。从以上分析可知在恶性肿瘤发生中 CASP7 的作用是复杂的,大多情况下是作为抑癌基因发挥作用,但也可能与肿瘤发生呈正相关,涉及基因水平的改变和多态性。

Caspase-7 也参与乳腺癌的药物耐受作用,其磷酸化可导致乳腺癌细胞对抗癌药物的耐受,PAK2 通过负调节 caspase-7 活性介导人乳腺浸润性导管癌中的化疗耐药^[22],N-端剪切 ErbB2 (Δ NErbB2/p95her2) 能强烈减弱乳腺癌中顺铂诱导的 caspase-9/-7 剪切等作用而产生耐药^[23]。有研究中发现在接受系统内分泌治疗的 ER 阳性乳腺癌患者中,CASP7 的高表达显示更好的无复发生存,而在仅用他莫昔芬或者 ER 阴性的乳腺癌患者中则没有生存显著性,caspase-7、caspase-3 表达升高可作为化疗有效的一个预测指标。由此可见,CASP7 作为一种促凋亡蛋白一方面在癌细胞凋亡通路中发挥作用,另一方面与肿瘤恶性演进有关,这可能涉及基因突变或基因多态性等机制。综上所述,CASP7 在不同分子亚型乳腺癌中表达存在差异并且具有一定的临床病理意义,可能作为乳腺癌分子分型和预后预测的候选标记物。

参考文献(References)

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406: 747-752
- [2] Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes[J]. Human Pathology, 2006, 37: 1217-1226
- [3] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2004, 10: 5367-5374
- [4] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. Cancer, 2007, 109: 1721-1728
- [5] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22: 1736-1747
- [6] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24: 2206-2223
- [7] Polley MY, Leung SC, Gao D, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring[J]. Mod Pathol, 2015, 28: 778-86
- [8] 李晶,黄三钱,欧阳取长,等.HER2 阳性和阴性乳腺癌中差异表达蛋白的定量蛋白质组学初步研究[J].国际肿瘤学杂志, 2016, 43(10): 721-727
- [9] Li Jing, Huang San-qian, OuYang Qu-chang, et al. Preliminary study on quantitative proteomics of differentially expressed proteins in HER2 positive and negative breast cancer [J]. International Journal of oncology, 2016, 43(10): 721-727
- [9] 李晶,黄三钱,钟晶敏,等.ER/PR 阳性和阴性乳腺癌的定量蛋白质组

- 学和生物信息学比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6387-6393
- Li Jing, Huang San-qian, Zhong Jing-min, et al. A comparative study of quantitative proteomics and bioinformatics of ER/PR positive and negative breast cancer [J]. Progress in modern biomedicine, 2016, 16(32): 6387-6393
- [10] 李晶, 黄三钱, 欧阳取长, 等. ER/PR/HER2 阳性和阴性乳腺癌的定量蛋白质组学和生物信息学比较研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(16): 1053-1059
- Li Jing, Huang San-qian, OuYang Qu-chang, et al. A comparative study of quantitative proteomics and bioinformatics of ER/PR/HER2 positive and negative breast cancer[J]. Chinese Journal of cancer prevention and control, 2016, 23(16): 1053-1059
- [11] Teixeira VH, Jacq L, Lasbleiz S, et al. Genetic and expression analysis of CASP7 gene in a European Caucasian population with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2008, 35: 1912-1918
- [12] Palmerini F, Devillard E, Jarry A, et al. Caspase 7 downregulation as an immunohistochemical marker of colonic carcinoma [J]. Hum Pathol, 2001, 3: 61-67
- [13] Domracheva I, Kanepe-Lapsa I, Jackevica L, et al. Selenophenoquinolinones and coumarins promote cancer cell apoptosis by ROS depletion and caspase-7 activation[J]. Life Sci, 2017, 186: 92-101
- [14] Jelínek M, Balušíková K, Schmiedlová M, et al. The role of individual caspases in cell death induction by taxanes in breast cancer cells [J]. Cancer Cell Int, 2015, 15(1): 8
- [15] Cui R, Kim T, Fassan M, et al. MicroRNA-224 is implicated in lung cancer pathogenesis through targeting caspase-3 and caspase-7 [J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 21802-21815
- [16] Tadokoro T, Fujihara S, Chiyo T, et al. Induction of apoptosis by Galectin-9 in liver metastatic cancer cells: In vitro study [J]. Int J Oncol, 2017, 51(2): 607-614
- [17] Yan S, Li YZ, Zhu XW, et al. HuGE systematic review and meta-analysis demonstrate association of CASP-3 and CASP-7 genetic polymorphisms with cancer risk [J]. Genet Mol Res, 2013, 12: 1561-1573
- [18] Wang MY, Zhu ML, He J, et al. Potentially functional polymorphisms in the CASP7 gene contribute to gastric adenocarcinoma susceptibility in an eastern Chinese population[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74041
- [19] Linder M, Tschernig T. Vasculogenic mimicry: Possible role of effector caspase-3, caspase-6 and caspase-7 [J]. Ann Anat, 2016, 204: 114-117
- [20] Chaudhary S, Madhukrishna B, Adhya AK, et al. Overexpression of caspase 7 is ER α dependent to affect proliferation and cell growth in breast cancer cells by targeting p21 (Cip)[J]. Oncogenesis, 2016, 5: e219
- [21] Liu X, He Y, Li F, et al. Redefining the roles of apoptotic factors in carcinogenesis[J]. Mol Cell Oncol, 2016, 3: e1054550
- [22] Li X, Wen W, Liu K, et al. Phosphorylation of caspase-7 by p21-activated protein kinase (PAK) 2 inhibits chemotherapeutic drug-induced apoptosis of breast cancer cell lines [J]. J Biol Chem, 2011, 286: 22291-22299
- [23] Sigurðsson HH, Olesen CW, Dybboe R, et al. Constitutively active ErbB2 regulates cisplatin-induced cell death in breast cancer cells via pro- and antiapoptotic mechanisms [J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(1): 63-77
- (上接第 4129 页)
- [22] Wang W X, Zhe X, Lin L, et al. Treatment Strategies for Intracranial Mirror Aneurysms[J]. World Neurosurgery, 2017, 100(31): 450-458
- [23] Kivelev J, Tanikawa R, Noda K, et al. Open surgery for recurrent intracranial aneurysms. Techniques and long-term outcomes [J]. World Neurosurgery, 2016, 96(19): 1-9
- [24] Aboukais R, Zairi F, Thines L, et al. Multidisciplinary management of intracranial aneurysms: The experience of Lille university hospital center[J]. Neurochirurgie, 2014, 60(6): 283-287
- [25] Beerfurlan A, Prevedello D, Figueiredo E G. Historical Perspective and the Role of Endoscopy in Intracranial Aneurysm Surgery [J]. World Neurosurgery, 2016, 88(25): 681-683
- [26] He L, Griessenauer C J, Fusco M R, et al. Lazic Aneurysm Clip System for microsurgical clipping of cerebral aneurysms: Transition to a new aneurysm clip system in an established cerebrovascular practice [J]. World Neurosurgery, 2016, 96(17): 454-459