

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.035

三阴性乳腺癌组织 AR、MMP-9、E-cadherin 表达与临床病理特征及预后的关系研究 *

钱 龙^{1,2} 徐 丹² 王 璐³ 韩建旭¹ 韩正祥^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属沭阳医院病理科 江苏 沭阳 223600;

3 南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科 江苏 南京 210000)

摘要 目的:探讨三阴性乳腺癌(TNBC)组织雄激素受体(AR)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选取2014年1月至2017年1月徐州医科大学附属医院沭阳医院收集的91例TNBC患者手术切除的癌组织和癌旁组织以及61例乳腺增生组织(对照组)石蜡标本,免疫组化法检测AR、MMP-9、E-cadherin表达情况。分析AR、MMP-9、E-cadherin表达与TNBC患者临床病理参数之间的关系,Kaplan-Meier生存曲线、COX风险比例回归分析AR、MMP-9、E-cadherin表达与TNBC患者预后的关系。**结果:**TNBC癌组织中MMP-9阳性表达率高于癌旁组织和对照组,AR、E-cadherin阳性表达率低于癌旁组织和对照组($P<0.05$)。AR表达与分化程度、组织学分级、淋巴结状态有关,MMP-9表达与组织学分级、淋巴结状态、Ki-67表达有关,E-cadherin表达与组织学分级、淋巴结状态有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存分析结果显示MMP-9阳性表达患者生存率均低于MMP-9阴性表达患者,AR、E-cadherin阴性表达患者生存率均低于AR、E-cadherin阳性表达患者($P<0.05$)。COX风险比例回归分析结果显示淋巴结状态N1-2、MMP-9阳性表达、AR、E-cadherin阴性表达是TNBC患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**MMP-9过度表达和AR、E-cadherin表达缺乏与TNBC患者肿瘤恶性侵袭行为和预后不良有关,评价AR、MMP-9、E-cadherin表达状态可为TNBC患者预后预测提供一定的依据。

关键词:三阴性乳腺癌;雄激素受体;基质金属蛋白酶9;E-钙黏蛋白;病理特征;预后

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2968-05

Study on the Relationship between Expression of AR, MMP-9, E-cadherin and Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Triple Negative Breast Cancer Tissue*

QIAN Long^{1,2}, XU Dan², WANG Lu³, HAN Jian-xu¹, HAN Zheng-xiang^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China; 2 Department of Pathology, Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang, Jiangsu, 223600, China; 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Gulou Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship of expression of androgen receptor (AR), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), E-cadherin with clinicopathological characteristics and prognosis of triple negative breast cancer (TNBC) tissue. **Methods:** Cancerous tissue and paracancerous tissue which were resected surgically in 91 patients with TNBC and 61 cases of breast hyperplasia (control group) paraffin specimens which were collected in Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2014 to January 2017 were selected, expression of AR, MMP-9, E-cadherin was measured by immunohistochemical method. The relationship between the expression of AR, MMP-9, E-cadherin and the clinicopathological parameters of TNBC was analyzed, the relationship between the expression of AR, MMP-9, E-cadherin and the prognosis of patients with TNBC was analyzed by Kaplan Meier survival curve, Cox risk ratio regression. **Results:** MMP-9 positive expression rate in TNBC cancerous tissue were higher than paracancerous tissue tissues and control group, AR, E-cadherin positive expression rate were lower than paracancerous tissues and control group ($P<0.05$). Expression of AR was correlated with degree of differentiation, histological grade, lymph node status, expression of MMP-9 was correlated with histological grade, lymph node status, Ki-67 expression, and expression of E-cadherin was correlated with histological grade, lymph node status ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rate of patients with positive expression of MMP-9 was lower than those of patients with negative expression of MMP-9, and the survival rate of patients with negative expression of AR, E-cadherin was lower than that of patients with positive expression of AR, E-cadherin ($P<0.05$). COX regression

* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”项目(2014-WSW-040)

作者简介:钱龙(1989-),男,本科,主治医师,研究方向:乳腺癌诊治,E-mail: wangyiqcz@163.com

Δ 通讯作者:韩正祥(1974-),男,博士,主任医师,研究方向:肿瘤临床与基础,E-mail: hanzhengxiang177188@126.com

(收稿日期:2021-01-23 接受日期:2021-02-18)

analysis showed that lymph node status N1-2, positive expression of MMP-9, AR, E-cadherin negative expression were risk factors for poor prognosis of TNBC patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Excessive expression of MMP-9, lack of AR, E-cadherin expression were associated with malignant invasion behavior of tumor and poor prognosis in TNBC patients, and evaluation of expression of AR, MMP-9, E-cadherin could provide certain basis for prognosis prediction in TNBC patients.

Key words: Triple negative breast cancer; Androgen receptor; Matrix metalloproteinase 9; E-cadherin; Pathological features; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2021)15-2968-05

前言

三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)是高侵袭性、异质性恶性肿瘤,恶性程度高,占全部乳腺癌患者的15%~20%,TNBC临床缺乏内分泌和靶向治疗药物,治疗后易复发,预后差^[1-3]。预测TNBC预后,分析与其侵袭转移生物学行为相关的分子机制是临床研究的热点。雄激素受体(androgen receptor, AR)是一种广泛表达于人体各组织的类固醇激素受体,在多数乳腺癌组织中可检测到AR表达,AR被证实参与乳腺癌发生和发展^[4-6]。基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)是基质金属蛋白酶家族成员,通过分解基底膜纤维连接蛋白、粘连蛋白参与恶性肿瘤浸润转移^[7-9]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是细胞黏附连接的关键成分,在细胞粘附和维持上皮细胞表型中起着重要作用,E-cadherin也被认为是一种肿瘤细胞转移侵袭抑制剂,其表达缺乏与癌细胞侵袭、转移有关^[10-12]。本研究拟探讨TNBC组织AR、MMP-9、E-cadherin表达与临床病理特征及预后的关系,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年1月至2017年1月徐州医科大学附属沭阳医院收集的91例TNBC患者(TNBC组),纳入标准:①雌激素受体(estrogen 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)表达阴性和(或)荧光原位杂交HER2/Neu基因无扩增,经病理组织学诊断为TNBC;②均行手术治疗,病理类型均为浸润性导管癌;③标本组织完好,病理结果完整,随访保持联系者;④年龄 ≥ 18 周岁的女性患者。排除标准:①术前进行化疗、放疗、免疫治疗;②Luminal型、Her-2型、basal-like型等其它类型乳腺癌;③入院时已经发生远处转移者。年龄46~63岁,平均(55.23 $\pm$ 7.31)岁;乳腺肿块直径0.62~3.56 cm,平均(2.13 $\pm$ 0.34)cm;组织学分级:I级26例,II级22例,III级43例;淋巴结状态:N039例,N1-252例;Ki-67低表达38例,Ki-67高表达53例。另选择61例行手术治疗的女性乳腺增生患者为对照组,年龄42~60岁,平均(54.35 $\pm$ 3.15)岁。TNBC组和对照组年龄比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学方法检测AR、MMP-9、E-cadherin表达

取91例TNBC患者手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织 > 5 cm)和61例女性乳腺增生患者手术切除组织标本,经10%中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,制作4 μ m切片,二甲苯中脱蜡。乙醇梯度水化后,取脱蜡热修复液(购自基因科技

上海股份有限公司)进行组织抗原热修复,高压锅模式(隔水法)预热至65 $^{\circ}$ C将插有切片的切片架浸入修复液后加盖加热,加热冒气后计时2-5 min,自然降温20 min。修复后的切片用三乙醇胺缓冲盐水溶液(Tris Buffered Saline, TBS)(购自基因科技上海股份有限公司)冲洗3分钟 $\times$ 3次,除去TBS缓冲液,用防水笔圈定玻片上的待测组织区域。每张切片加非特异性反应阻断剂(购自基因科技上海股份有限公司 货号:GK600711-A)1-2滴,室温下孵育10-min, TBS缓冲液冲洗3分钟 $\times$ 3次。除去TBS缓冲液,分别加入鼠抗人AR抗体工作液、兔抗人MMP9抗体工作液、兔抗人E-cadherin抗体工作液(均购自基因科技上海股份有限公司),4 $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜。孵育完成次日复温30 min后, TBS缓冲液冲洗3分钟 $\times$ 3次。除去TBS缓冲液,每张切片加酶标羊抗鼠/兔IgG聚合物(购自基因科技上海股份有限公司 货号:GK600711-B)1-2滴,37 $^{\circ}$ C孵育30 min, TBS缓冲液冲洗3分钟 $\times$ 3次。除去TBS缓冲液,每张切片加二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)(购自基因科技上海股份有限公司 货号:GK600711-C)150 μ L室温显色3~5 min。再经苏木素复染、脱水、透明、常规封片,光学显微镜随机选取5个高倍视野进行观察,放大倍数为400倍。以PBS代替一抗为阴性对照。

1.3 结果判读

由徐州医科大学附属沭阳医院病理科2名具有副主任职称的病理医师在双盲条件下独立采用半定量法进行等级评定^[13],胞浆和/或细胞核中的淡黄色至棕色颗粒被定义为阳性。随机从各组选择3个切片,每个切片随机选取5个高倍视野观察,先进行染色密度评分,阴性为0分,弱阳性为1分,中度阳性为2分,强阳性为3分,再进行阳性细胞百分比评分,阴性为0分, $< 25\%$ 为1分,25%~50%为2分,51%~75%为3分, $> 75\%$ 为4分,染色密度评分与阳性细胞百分比评分乘积为免疫反应评分(immuno-reactive score, IRS)。IRS 0分为阴性(-),IRS 1~4分为弱阳性(+),IRS 5~8分为中度阳性(++),IRS 9~12分为强阳性(+++)。

1.4 随访

所有TNBC患者均定期门诊复查,电话或微信随访,随访截止时间为2020年1月,记录随访期间患者生存情况。

1.5 统计学分析

SPSS 25.0进行数据分析,阳性表达率以率(%)表示,采用卡方检验,两两比较采用校正卡方检验,Kaplan-Meier生存曲线分析不同AR、MMP-9、E-cadherin表达的TNBC患者生存率,比较采用Log-Rank χ^2 检验。Cox风险比例回归分析影响TNBC患者预后的因素,检验水准 $\alpha = 0.05$,校正检验水准 $\alpha = 0.013$ 。

2 结果

2.1 TNBC 癌组织、癌旁组织和对照组中 AR、MMP-9、E-cadherin 阳性表达差异

癌组织、癌旁组织和对照组 AR、MMP-9、E-cadherin 阳性表达率比较差异显著 ($P<0.05$), TNBC 癌组织中 MMP-9 阳性表达率高于癌旁组织和对照组 ($\chi^2=12.425$, 16.150 , $P=0.000$ 、

0.000), 癌旁组织和对照组 MMP-9 阳性表达率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.007$, $P=0.936$), AR、E-cadherin 阳性表达率低于癌旁组织和对照组 ($\chi^2=6.379$, 9.106 ; 9.391 , 19.511 , $P=0.012$ 、 0.003 ; 0.002 , 0.000), 癌旁组织和对照组 AR、E-cadherin 阳性表达率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.588$, 2.858 , $P=0.443$ 、 0.091), 见表 1。

表 1 TNBC 癌组织、癌旁组织和对照组中 AR、MMP-9、E-cadherin 表达差异 [例(%)]

Table 1 Differences of AR, MMP-9, E-cadherin expression in TNBC cancerous tissue, paracancerous tissue and control group [n(%)]

Groups	n	AR		MMP-9		E-cadherin	
		Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive
Cancerous tissue	91	57(62.64)	34(37.36)	49(53.85)	42(45.15)	67(73.63)	24(26.37)
Paracancerous tissue	91	40(43.96)	51(56.04)	78(85.71)	13(14.29)	47(51.65)	44(48.35)
Control group	61	23(37.70)	38(62.30)	52(85.25)	9(14.75)	23(37.70)	38(62.30)
χ^2 value		9.319		29.451		20.485	
P value		0.008		0.000		0.000	

2.2 AR、MMP-9、E-cadherin 表达与 TNBC 临床病理特征的关系

低中度分化、组织学分级Ⅲ级、淋巴结状态 N1-2 患者 AR 阳性表达率低于高度分化、组织学分级 I + II 级和淋巴结状态 N0 患者 ($P<0.05$)。组织学分级Ⅲ级、淋巴结状态 N1-2、Ki-67

高表达患者 MMP-9 阳性表达率高于组织学分级 I + II 级、淋巴结状态 N0、Ki-67 低表达患者 ($P<0.05$)。组织学分级Ⅲ级、淋巴结状态 N1-2 患者 E-cadherin 阳性表达率低于组织学分级 I + II 级、淋巴结状态 N0 患者 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 TNBC 临床病理特征间 AR、MMP-9、E-cadherin 阳性表达率的比较 [例(%)]

Table 2 Comparison of positive expression rates of AR, MMP-9, E-cadherin among different clinicopathological features of TNBC [n(%)]

Clinico-pathological parameters	Groupings	n	AR			MMP-9			E-cadherin		
			Positive			Positive			Positive		
			expression rate (%)	χ^2 value	P value	expression rate (%)	χ^2 value	P value	expression rate (%)	χ^2 value	P value
Age	≥ 50 years old	51	20(35.21)	0.212	0.645	28(54.90)	3.573	0.059	11(21.57)	1.380	0.240
	<50 years old	40	14(35.00)			14(35.00)			13(32.50)		
Diameter of breast mass	≥ 2 cm	55	19(34.55)	0.472	0.492	27(49.09)	0.483	0.487	14(25.45)	0.061	0.806
	<2 cm	36	15(41.67)			15(41.67)			10(27.78)		
Differentiation degree	Low to moderate	60	14(23.33)	14.813	0.000	33(55.00)	5.546	0.019	13(21.67)	2.100	0.156
	Highly differentiated	31	20(64.52)			9(29.03)			11(35.48)		
Histological grading	I + II	48	26(54.17)	12.257	0.000	13(27.08)	14.865	0.000	19(39.58)	9.129	0.003
	III	43	8(18.60)			29(67.44)			5(11.63)		
Lymph node status	N0	39	21(53.85)	7.924	0.005	12(30.77)	6.500	0.011	16(41.03)	7.546	0.006
	N1-2	52	13(25.00)			30(57.69)			8(15.38)		
Ki-67 expression	Low expression	38	14(36.84)	0.008	0.931	11(28.95)	7.773	0.005	13(34.21)	2.064	0.151
	High expression	53	20(37.74)			31(58.49)			11(20.75)		

Note: Bloom and Richardson grading were used for histological grading, the median of Ki-67 expression was taken as the cut-off value, the high expression was higher than or equal to the threshold value, and the low expression was lower than the cut-off value.

2.3 不同 AR、MMP-9、E-cadherin 表达下 TNBC 患者生存率差异

所有患者均完成随访,中位随访时间 49(36~60)个月。随访期间 35 例(38.46%)死于 TNBC。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,AR 阴性表达者生存率为 52.63%(30/57), 低于 AR 阳性表达者的 79.47%(26/34) (Log-Rank $\chi^2=5.993, P=0.014$),

MMP-9 阳性表达者生存率为 45.24%(19/42), 低于 MMP-9 阴性表达者的 75.51%(37/49) (Log-Rank $\chi^2=10.150, P=0.001$)。E-cadherin 阴性表达者生存率为 55.22%(37/67), 低于 E-cadherin 阳性表达者的 79.17%(19/24) (Log-Rank $\chi^2=3.873, P=0.049$),见图 1。

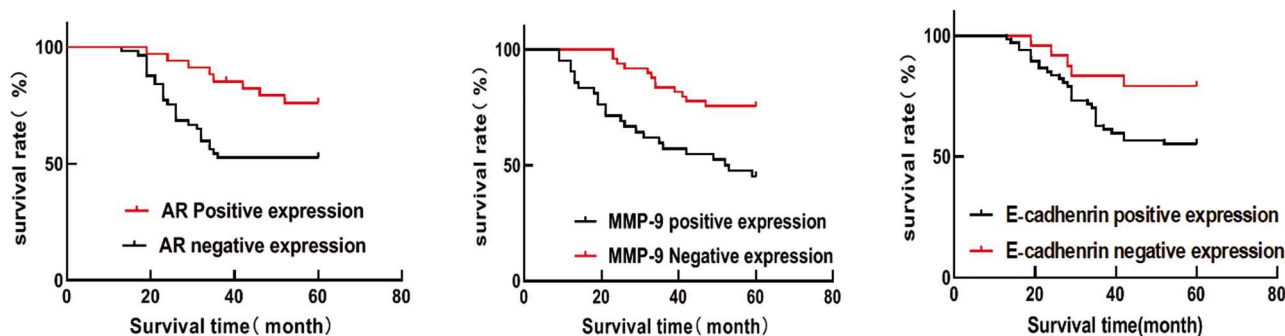


图 1 不同 AR、MMP-9、E-cadherin 表达 TNBC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan Meier survival curve of TNBC patients with different AR, MMP-9, E-cadherin expression

2.4 影响 TNBC 患者预后的影响因素

以 TNBC 患者随访期间存活情况为因变量 (1=死亡, 0=存活), 纳入年龄、乳腺肿块直径、分化程度、组织学分级、淋巴结状态、Ki-67 表达、AR、MMP-9、E-cadherin 为自变量, 回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10, \alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。单因素 COX 风险比例回归分析结果

显示低中度分化、组织学分级 III 级、淋巴结状态 N₁₋₂、MMP-9 高表达、AR、E-cadherin 低表达与 TNBC 患者预后有关 ($P<0.05$)。多因素 COX 风险比例回归分析结果显示淋巴结状态 N₁₋₂、MMP-9 高表达、AR、E-cadherin 低表达是 TNBC 患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 影响 TNBC 患者预后的单因素和多因素 COX 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate COX regression analysis of prognosis in patients with TNBC

Independent variable	Univariate COX			Multivariate COX		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Age	1.053	0.963-1.165	0.253	-	-	-
Diameter of breast mass	1.324	0.993-1.457	0.109	-	-	-
Differentiation degree	1.459	1.305-1.595	0.019	1.202	0.986-1.323	0.059
Histological grading	1.552	1.442-1.627	0.013	1.233	0.991-1.336	0.052
Lymph node status	1.776	1.654-1.847	0.000	1.642	1.535-1.723	0.000
Ki-67 expression	1.679	1.805-1.657	0.000	1.302	0.995-1.386	0.135
AR	1.878	1.702-1.802	0.000	1.701	1.634-1.882	0.000
MMP-9	1.643	1.534-1.726	0.000	1.567	1.423-1.647	0.003
E-cadherin	1.723	1.659-1.843	0.000	1.649	1.534-1.798	0.002

3 讨论

TNBC 是 ER、PR、HER2 蛋白表达均为阴性的乳腺癌, 由于缺乏相应受体 TNBC 患者不能在靶向治疗中获益, 且疾病进展风险增加, 是所有乳腺癌类型中预后最差的分子分型之一^[14]。探讨与 TNBC 恶性进展相关的分子机制有助于完善临床治疗方法, 阻止 TNBC 恶性进展, 提高患者生存率, 为预后评估提供可靠信息。

AR 是类固醇激素受体家族的一员, 位于染色体 Xq11-12, 通过与配体结合或 ERK、PI3K 信号转导通路等途径参与胚胎

发育、骨细胞分化、生理调节, 男性性征、生殖发育以及女性卵泡发育等多种生理行为过程^[15]。AR 在女性乳腺组织也有广泛的表达, 在正常乳腺组织、恶性组织中均有表达, 在乳腺上皮癌变时 AR 表达可出现显著变化^[16,17]。本研究发现 TNBC 患者 AR 阳性表达率低于癌旁组织和对照组, AR 阳性表达者具有较高的分化程度、较低的组织学分级以及较小的淋巴结转移可能, 费晓春等人^[18]观察 TNBC 患者 AR 阳性表达率明显低于 ER、PR、HER2 阳性患者, AR 阳性表达者组织学分级较阴性者低, 无疾病生存和总生存高于阴性者。本研究通过随访发现 AR 阳性者生存率高于阴性者, AR 阳性表达预后较好, 提示 AR 在

TNBC 中可能发挥保护作用,AR 阳性表达可能对 TNBC 侵袭转移行为具有抑制作用,推测可能与 AR 表达可抑制细胞周期 G 期到 S 期转化,进而抑制其增殖,同时降低癌细胞迁移和侵袭性有关,因此 AR 表达缺乏则导致乳腺癌细胞增殖不受抑制,侵袭转移等恶性行为增加^[9]。MMP-9 是参与降解细胞外基质重要酶之一,参与胚胎发育、血管生成、骨骼发育、伤口愈合、细胞迁移等多种生理过程,在肿瘤侵袭转移、血管生成和肿瘤发生中也发挥关键作用。体外研究发现 MMP-9 可促进乳腺癌祖细胞对局部浸润和转移^[20],MMP-9 通过调控 DNA 甲基化促使乳腺癌细胞外基质降解,导致癌细胞转移^[21]。本研究发现 TNBC 癌组织中 MMP-9 表达明显高于癌旁组织和对照组,MMP-9 表达与组织学分级 III 级、淋巴结状态 N1-2、Ki-67 表达、生存率均存在密切关系,刘玉梅等人^[22]指出 MMP-9 在不同分子分型乳腺癌中表达差异显著,其中 TNBC 过表达更为突出,有助于鉴别高侵袭性乳腺癌类型,Mehner 等人^[23]报道显示 MMP-9 在人类 TNBC 中表达最高,MMP-9 与 TNBC 高侵袭、转移特性有关。以上结果提示 MMP-9 参与 TNBC 发病、侵袭转移进展过程,MMP-9 通过特异性降解细胞外基质和基底膜 IV 型胶原蛋白,促使细胞外基质和基底膜降解,为肿瘤浸润和转移提供了便利条件^[24]。E-cadherin 是钙粘蛋白家族的一员,在调节钙依赖细胞粘附和细胞连接形成中发挥不可或缺的作用,E-cadherin 细胞质尾部可与各种细胞骨架连接,并介导 Wnt、TGF β 、NF- κ B 等多种下游信号转导,参与调控上皮细胞发育、组织器官形成,维持机体稳态,形成黏附性连接等过程,对维持细胞间隙、细胞相互作用稳态至关重要^[25,26]。在恶性肿瘤中,E-cadherin 发挥抑癌作用,E-cadherin 表达可抑制细胞上皮间质转化,促进上皮细胞增殖分化和迁移,E-cadherin 表达缺乏可引起细胞表皮结构异常,运动能力增强,促使肿瘤早期侵袭性行为^[27]。本研究结果表明 E-cadherin 在 TNBC 中表达下调,E-cadherin 表达缺失与组织学分级增高,淋巴结转移和不良预后有关,Shetty 等人^[28]报道显示 TNBC 患者 E-cadherin 缺失与阳性淋巴结检出有关。Luo 等人^[29]认为色域解旋酶 DNA 结合蛋白 4 可抑制 E-cadherin 表达,促进上皮间质转化过程,导致 TNBC 转移、肿瘤复发和死亡。也有研究发现 ELK3、锌指 E-盒结合同源异形盒-1 协同抑制 E-cadherin 表达启动 TNBC 上皮间质转化^[30]。

综上,TNBC 患者 MMP-9 阳性表达率升高、AR、E-cadherin 阳性表达率降低,MMP-9、AR、E-cadherin 表达与 TNBC 患者肿瘤恶性侵袭行为和预后密切相关。检测 AR、MMP-9、E-cadherin 表达情况有助于 TNBC 患者预后评估。

参考文献(References)

- [1] 范雅文,张旭辉.三阴乳腺癌的异质性及靶向治疗[J].生物技术通讯,2015,26(3):442-445
- [2] Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, et al. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5): e841-e850
- [3] O'Connor CJ, Chen T, González I, et al. Cancer stem cells in triple-negative breast cancer: a potential target and prognostic marker [J]. Biomark Med, 2018, 12(7): 813-820
- [4] Guclalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2016, 40(2-4): 141-150
- [5] 王丽,任国平,沈朋.浸润性乳腺癌中 AR 的表达及其预后意义[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(7):766-770
- [6] 胡建军,杨文君,孙习英,等. AR 表达与乳腺癌 21 基因复发风险评分的关系研究[J]. 贵州医药,2019,43(6):846-849
- [7] Alrehaili AA, Gharib AF, Karam RA, et al. Clinical significance of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as biomarkers for tumor expression in breast cancer patients in Egypt[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(2): 1153-1160
- [8] Guo H, Dai Y, Wang A, et al. Association between expression of MMP-7 and MMP-9 and pelvic lymph node and para-aortic lymph node metastasis in early cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(7): 1274-1283
- [9] Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances[J]. Sensors (Basel), 2018, 18(10): 3249
- [10] Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer[J]. Oncogene, 2018, 37(35): 4769-4780
- [11] Bruner HC, Derksen PWB. Loss of E-Cadherin-Dependent Cell-Cell Adhesion and the Development and Progression of Cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(3): a029330
- [12] Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and Non-coding RNAs in the Epithelial-mesenchymal Transition and Progression in Gastric Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 2870
- [13] 陈小凤,范伟雄,程凤燕,等.动态对比增强磁共振成像联合表观扩散系数值对三阴型乳腺癌的诊断价值 [J]. 实用放射学杂志,2019,35(8):1258-1261
- [14] 许人元,王晓东.三阴性乳腺癌的治疗进展[J].中国普外基础与临床杂志,2020,27(8):1033-1037
- [15] 陆翔,陈彩萍. AR/let-7 信号通路抑制三阴性乳腺癌增殖的实验研究和临床意义[J]. 中华内分泌外科杂志,2019,13(5):378-382
- [16] Kucukzeybek BB, Bayoglu IV, Kucukzeybek Y, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in HER2-positive and triple-negative breast cancer[J]. Pol J Pathol, 2018, 69(2): 157-168
- [17] Sunar V, T Dogan H, Sarici F, et al. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer [J]. J BUON, 2018, 23(5): 1325-1330
- [18] 费晓春,徐海燕,闫宁宁,等.雄激素受体在乳腺癌中的表达及其预后意义[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(5):632-636
- [19] 任晓燕,陶玉梅,金晓霞,等.雄激素受体在不同分子分型乳腺癌中的表达及临床病理意义 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(1):62-66
- [20] Reggiani F, Labanca V, Mancuso P, et al. Adipose Progenitor Cell Secretion of GM-CSF and MMP9 Promotes a Stromal and Immunological Microenvironment That Supports Breast Cancer Progression [J]. Cancer Res, 2017, 77(18): 5169-5182
- [21] 周璇,廖盼丽,吴文英,等.西黄胶囊联合 GP 方案对中晚期乳腺癌患者血清 TNF- α 、VEGF、MMP-2、MMP-9 水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(23):4525-4528
- [22] 刘玉梅,张静.三阴乳腺癌患者乳腺不同组织 RECK、HIF-1 α 、MMP9 蛋白表达水平变化及临床意义分析[J].中国医刊,2020,55(10):1104-1107

- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕.《实用新生儿学》第4版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 715-723
- [9] 方琴, 李永乐, 刘晶, 等. 术中使用乌司他丁对新生儿坏死性小肠结肠炎患儿疗效的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 216-219
- [10] 吴新婷, 卞伟妮, 郑玲芳, 等. 促红细胞生成素对脑损伤早产儿NBNA评分、肝肾功能以及脑干听觉诱发电位的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 349-352
- [11] Zhou Q, Niño DF, Yamaguchi Y, et al. Necrotizing enterocolitis induces T lymphocyte-mediated injury in the developing mammalian brain[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(575): eaay6621
- [12] Gał Azka P, Chrzanowska M, Styczyński J. Clinical Spectrum and Outcomes of Neonatal Necrotizing Enterocolitis[J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 585-591
- [13] 王超. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制与早期诊断研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(12): 874-878
- [14] 王静. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1074-1077
- [15] Bishay M, Simchowit V, Harris K, et al. The Effect of Glutamine Supplementation on Microbial Invasion in Surgical Infants Requiring Parenteral Nutrition: Results of a Randomized Controlled Trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(1): 80-91
- [16] Koob M, Viola A, Le Fur Y, et al. Creatine, Glutamine plus Glutamate, and Macromolecules Are Decreased in the Central White Matter of Premature Neonates around Term [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160990
- [17] 张环, 吴凡. 双歧三联活菌片联合复方谷氨酰胺颗粒对早产儿肠黏膜屏障功能的影响[J]. 安徽医学, 2016, 37(10): 1253-1255, 1256
- [18] Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD001457
- [19] Brown JV, Moe-Byrne T, McGuire W. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 15(12): CD005947
- [20] Fauchère JC, Koller BM, Tschopp A, et al. Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(1): 52-7.e1-3
- [21] 李琼. 促红细胞生成素与坏死性小肠结肠炎[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(4): 400-402
- [22] Collado MC, Cernada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(6): 726-731
- [23] 饶红萍, 李易娟. 脂多糖结合蛋白联合降钙素原、白细胞介素-6对胎膜早破早产儿细菌感染的早期诊断价值[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(2): 158-162, 174
- [24] Figueira RL, Gonçalves FL, Simões AL, et al. Brain caspase-3 and intestinal FABP responses in preterm and term rats submitted to birth asphyxia[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(7): e5258
- [25] 殷娟, 唐西怀, 贾晶晶. 溃疡性结肠炎患者的肠道菌群分布与血清TNF- α 、IL-6水平的相关性 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3421-3423, 3426
- [26] Sevastiadou S, Malamitsi-Puchner A, Costalos C, et al. The impact of oral glutamine supplementation on the intestinal permeability and incidence of necrotizing enterocolitis/septicemia in premature neonates [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(10): 1294-1300
- [27] 周丽, 林振浪. 促红细胞生成素对新生儿坏死性小肠结肠炎的炎症干预研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1340-1343
- [28] Wang H, Zhang L, Jin Y. A meta-analysis of the protective effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for neurodevelopment in preterm infants[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 795-802
- [29] Yu Y, Shiou SR, Guo Y, et al. Erythropoietin protects epithelial cells from excessive autophagy and apoptosis in experimental neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69620

(上接第 2972 页)

- [23] Mehner C, Hockla A, Miller E, et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2736-2749
- [24] Chien YC, Liu LC, Ye HY, et al. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 422-434
- [25] Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin Beyond Structure: A Signaling Hub in Colon Homeostasis and Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2756
- [26] Schumann-Gillett A, Mark AE, Deplazes E, et al. A potential new, stable state of the E-cadherin strand-swapped dimer in solution[J]. *Eur Biophys J*, 2018, 47(1): 59-67
- [27] Hu QP, Kuang JY, Yang QK, et al. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12): 2804-2812
- [28] Shetty J, Rao C. Expression of E cadherin and Ki 67: Emerging Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019, 10(2): 377-381
- [29] Luo CW, Wu CC, Chang SJ, et al. CHD4-mediated loss of E-cadherin determines metastatic ability in triple-negative breast cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 363(1): 65-72
- [30] Cho HJ, Oh N, Park JH, et al. ZEB1 Collaborates with ELK3 to Repress E-Cadherin Expression in Triple-Negative Breast Cancer Cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11): 2257-2266