

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.005
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0024-07

临床研究·论著

高海拔地区藏族和汉族乳腺浸润性导管癌凋亡 相关蛋白及凋亡指数的研究*

杨娟, 李亚飞, 宋晓燕, 袁青玲, 祁玉娟

(青海省人民医院, 青海 西宁 810007)

摘要: 目的 探讨世居青海的藏汉族人乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 和凋亡指数 (AI) 的表达差异。**方法** 采用免疫组织化学法检测藏族和汉族各 60 例乳腺浸润性导管癌中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 蛋白的表达; 采用原位 DNA 缺口末端标记法检测凋亡指数。**结果** 藏族、汉族乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2 的表达率分别为 52.2% 和 38.3%, Bax 表达率分别为 76.7% 和 61.7%, Caspase-3 表达率分别为 60.0% 和 58.3%, 藏族、汉族乳腺浸润性导管癌组织中 AI 阳性率分别为 61.2% 和 60.0%, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 世居青海的藏族和汉族乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的表达无差异, 且乳腺浸润性导管癌组织中 AI 表达比较也无差异。

关键词: 乳腺肿瘤; 原癌基因蛋白质 Bcl-2; 凋亡抑制蛋白质类; 生物多样性

中图分类号: R736.3

文献标识码: A

Comparison of apoptosis-related proteins and apoptosis index of breast invasive ductal cancers between Tibetan and ethnic Han in high altitude*

Juan Yang, Ya-fei Li, Xiao-yan Song, Qing-ling Yuan, Yu-juan Qi

(Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of Bcl-2, Bax, Caspase-3 and apoptotic index (AI) in breast invasive ductal cancer between different ethnic groups, and to analyze their correlations with clinicopathological characteristics. **Methods** The expressions of Bcl-2, Bax and caspase-3 in breast invasive ductal cancers of 60 cases each of Tibetan and ethnic Han were examined with immunohistochemical stain in histopathologic slides. AI was detected by TUNEL method. **Results** The positive expression rates of Bcl-2 in breast invasive ductal cancer of Tibetan and ethnic Han were 52.2% and 38.3% respectively ($P > 0.05$); the positive expression rates of Bax were 76.7% and 61.7% respectively ($P > 0.05$); the positive expression rates of Caspase-3 were 60.0% and 58.3% respectively ($P > 0.05$); the AI was 61.2% and 60% respectively ($P > 0.05$). **Conclusions** The positive expression rates of Bcl-2, Bax and caspase-3 of breast invasive ductal cancers between Tibetan and ethnic Han demonstrate no statistically difference, and AI didn't show any difference either.

Keywords: breast neoplasms; genes, bcl-2; apoptosis regulatory proteins, inhibiting; biodiversity

收稿日期: 2019-01-26

* 基金项目: 青海省自然科学基金青年项目 (No: 2012-Z-940Q)

[通信作者] 祁玉娟, E-mail: qiyujuan1108@126.com; Tel: 13519773747

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升^[1], 其在不同地域、种族和民族间存在差异^[2]。肿瘤大小、淋巴结阳性率、激素受体、HER-2 及 Ki-67 指数是乳腺癌预后因素^[3]。Bcl-2 作为一种凋亡抑制基因, 对乳腺癌的预后及转移具有预测作用^[3-4]。本研究通过免疫组织化学法研究世居青海的藏族和汉族乳腺浸润性导管癌 Bcl-2、Bax、Caspase-3 及凋亡指数 (apoptosis index, AI) 的表达, 探究高海拔地区藏族与汉族乳腺癌生物学行为的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 12 月—2015 年 12 月在青海省人民医院接受手术治疗的藏族和汉族乳腺浸润性导管癌患者各 60 例。临床分期按美国癌症联合会第 7 版临床分期^[5]。以 Bloom-Richardson 系统方案对乳腺癌组织学进行分级^[6]。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器

Bcl-2 鼠抗人单克隆抗体 (丹麦 DAKO 公司), Caspase-3、Bax 兔抗人单克隆抗体 (北京中山生物技术有限公司), 免疫组织化学实验采用丹麦 DAKO 公司 ChemMate EnVision 检测系统 K500711 检测试剂盒, 原位 DNA 缺口末端标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated digoxigenin-11-dUTP nick end labeling, TUNEL) 选用瑞士罗氏公司诊断试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 标本收集及处理 手术切除的新鲜乳腺浸润性导管癌标本, 取组织中心部分, 10% 中性甲醛溶液固定, 分别用于苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色、免疫组织化学染色及 AI 研究。

1.3.2 HE 染色 将已固定的组织标本经梯度脱水、浸蜡及包埋后, 以 4 μm 厚度为标准进行连续切片, 常规 HE 染色。

1.3.3 免疫组织化学染色检测 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的表达 高压处理组织切片后, 修复暴露抗原。设置阳性和阴性对照, 阳性对照为已知阳性切片, 空白对照用磷酸盐缓冲溶液代替一抗, 严格遵守试剂盒说明书操作。DAB 显色, 苏木精轻度复染, 脱水、透明, 中性树脂封片, 显微镜

观察。

1.3.4 TUNEL 检测 AI 严格遵守 TUNEL 试剂盒说明书进行制作石蜡切片, 脱蜡、水化后细胞通透, 加入 TUNEL 反应液加入 Converter-POD, 与底物 DAB 反应显色, 光学显微镜计数并拍照, 分析结果; 实验同时设置阳性及阴性对照。

1.4 结果判定

染色阴性: 无目标细胞染色; 染色阳性: 弱阳性 (+) (1% ~ 25%); 阳性 (++) (26% ~ 50%); 强阳性 (+++) (51% ~ 75%); 强阳性 (++++) (>75%)。染色强度: 弱染色: 细胞染色在 40 物镜视野才能看到; 强染色: 细胞染色在 4 倍或 10 倍物镜视野能看到; 中等染色: 介于强染色与弱染色之间。细胞凋亡阳性判断: 光学显微镜观察肿瘤细胞核, 细胞核棕黄色为阳性细胞, 呈均匀染色或颗粒状。AI: 阳性细胞在肿瘤中所占的百分比。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的染色情况

Bcl-2 染色阳性主要表达于细胞核和细胞浆, Caspase-3 和 Bax 染色阳性主要表达于细胞浆和细胞核。见图 1。

2.2 TUNEL 的染色情况

以光学显微镜或电子显微镜对原位凋亡细胞的观察为金标准。细胞凋亡在形态学上可表现为细胞核崩解、核膜消失、染色质凝聚、凋亡小体形成、细胞皱缩及碎裂等。见图 2。

2.3 藏族、汉族乳腺浸润性导管癌患者临床资料比较

高海拔地区藏族、汉族乳腺浸润性导管癌患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、临床分期、淋巴结是否转移、雌激素阴性与阳性受体、孕激素阴性与阳性受体、Ki-67 不同比例及 Her-2 阴性与阳性等构成比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

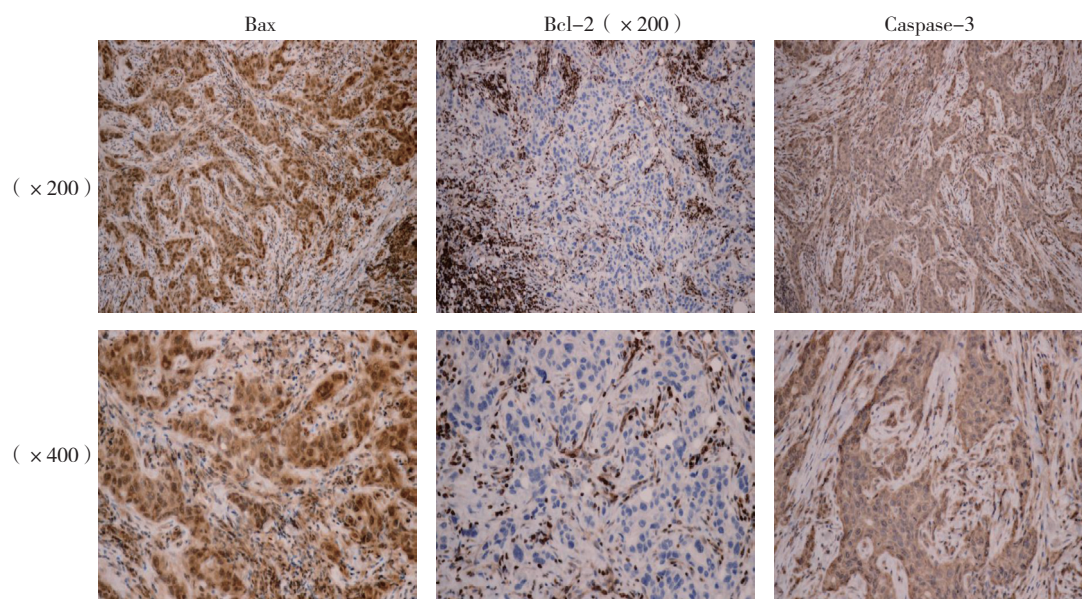


图 1 乳腺浸润性导管癌中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的阳性表达 (免疫组织化学染色)

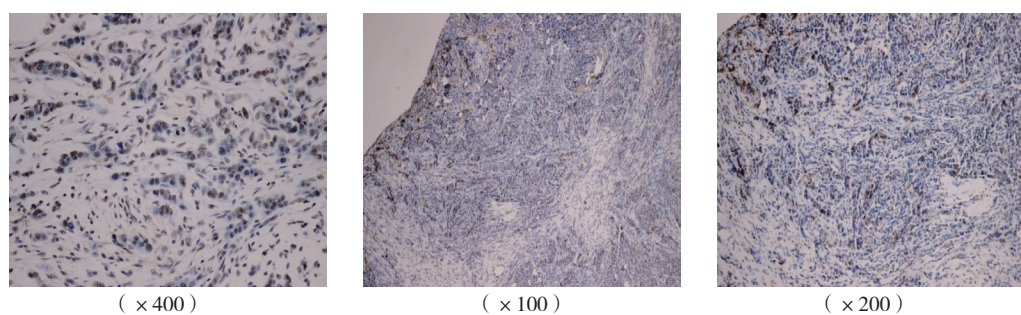


图 2 乳腺浸润性导管癌细胞形态 (TUNEL 染色)

表 1 高海拔地区藏族、汉族乳腺浸润性导管癌患者临床资料比较 (n=60, 例)

组别	年龄		肿瘤大小			组织学分级		临床分期		
	≤ 35 岁	>35 岁	≤ 2 cm	>2 ~ 5 cm	>5 cm	高、中分化	低分化	I 期	II 期	III 期
藏族	10	50	7	38	15	21	39	3	26	31
汉族	12	48	10	36	14	19	41	5	27	28
χ^2 值	0.223		0.618			0.150		0.671		
P 值	0.637		0.734			0.699		0.715		

组别	淋巴结转移		雌激素受体		孕激素受体		Ki-67		Her-2	
	无	有	阴性	阳性	阴性	阳性	<14%	≥ 14%	阴性	阳性
藏族	21	39	29	31	32	28	11	49	50	10
汉族	23	37	28	32	34	26	9	51	52	8
χ^2 值	0.144		0.033		0.135		0.240		0.261	
P 值	0.705		0.855		0.714		0.624		0.609	

2.4 不同临床病理特征乳腺浸润性导管癌患者的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达

120 例乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的阳性表达率分别为 45.0% (54/120)、69.2% (83/120) 和 59.2% (71/120)。乳腺浸润性导管癌 Bcl-2 阳性患者淋巴结是否转移、雌激素受体阴性与阳性及孕激素受体阴性与阳性等构成比比

较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。乳腺浸润性导管癌 Caspase-3 阳性患者雌激素受体阴性与阳性构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。120 例乳腺浸润性导管癌患者其他临床病理特征的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征乳腺浸润性导管癌患者的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达比较 例 (%)

临床病理特征	n	Bcl-2 阳性	χ^2 值	P 值	Bax 阳性	χ^2 值	P 值	Caspase-3 阳性	χ^2 值	P 值
年龄										
≤ 35 岁	22	8 (36.4)	0.812	0.368	13 (59.1)	1.282	0.257	12 (54.5)	0.238	0.626
>35 岁	98	46 (46.9)			70 (71.4)			59 (60.2)		
肿瘤大小										
≤ 2 cm	17	6 (35.3)	3.149	0.207	10 (58.8)	2.461	0.292	10 (58.8)	2.003	0.367
>2 ~ 5 cm	74	38 (51.4)			55 (74.3)			47 (63.5)		
>5 cm	29	10 (34.5)			18 (62.1)			14 (48.3)		
组织学分级										
高、中分化	40	19 (47.5)	0.152	0.697	28 (70.0)	0.02	0.889	29 (72.5)	4.415	0.036
低分化	80	35 (43.8)			55 (68.8)			42 (52.5)		
临床分期										
I 期	8	3 (37.5)	2.358	0.308	5 (62.5)	0.318	0.853	5 (62.5)	0.503	0.778
II 期	53	28 (52.8)			36 (67.9)			33 (62.3)		
III 期	59	23 (39.0)			42 (71.2)			33 (56.0)		
淋巴结转移										
无	44	28 (63.6)	9.749	0.002	29 (65.9)	0.346	0.557	33 (75.0)	7.209	0.007
有	76	26 (34.2)			54 (71.1)			38 (50.0)		
雌激素受体										
阴性	57	18 (31.6)	7.902	0.005	38 (66.7)	0.318	0.573	25 (43.9)	10.529	0.001
阳性	63	36 (57.1)			45 (71.4)			46 (73.0)		
孕激素受体										
阴性	66	21 (31.8)	10.297	0.001	49 (74.2)	1.772	0.183	35 (53.0)	2.286	0.131
阳性	54	33 (61.1)			34 (63.0)			36 (66.7)		
Ki-67										
<14%	20	12 (40.0)	2.182	0.140	13 (65.0)	0.195	0.658	14 (70.0)	1.166	0.28
≥ 14%	100	42 (42.0)			70 (70.0)			57 (57.0)		
Her-2										
阴性	102	47 (46.1)	0.320	0.572	71 (69.6)	0.062	0.803	62 (60.8)	0.737	0.391
阳性	18	7 (38.9)			12 (66.7)			9 (50.0)		

2.5 高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌患者不同临床病理特征的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达

高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌 Bcl-2 阳性患者淋巴结是否转移及雌激素受体阴性与阳性等构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌 Caspase-3 阳性患者雌激素受体阴性与阳性构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高海拔地区藏族乳腺浸

润性导管癌患者其他临床病理特征的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.6 高海拔地区藏族、汉族乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的阳性表达

高海拔地区藏族、汉族乳腺浸润性导管癌患者 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 阳性表达比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 藏族乳腺浸润性导管癌患者不同临床病理特征的 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的表达情况比较 例 (%)

临床病理特征	n	Bcl-2 阳性	χ^2 值	P 值	Bax 阳性	χ^2 值	P 值	Caspase-3 阳性	χ^2 值	P 值
年龄										
≤ 35 岁	10	4 (40.0)	0.654	0.419	7 (70.0)	0.298	0.585	6 (60.0)	0.000	1.000
>35 岁	50	27 (54.0)			39 (78.0)			30 (60.0)		
肿瘤大小										
≤ 2 cm	7	3 (42.9)	3.431	0.18	5 (71.4)	1.458	0.482	4 (57.1)	1.666	0.435
>2 ~ ≤ 5 cm	38	23 (60.5)			31 (81.6)			25 (65.8)		
>5 cm	15	5 (33.3)			10 (66.7)			7 (46.7)		
组织学分级										
高、中分化	21	11 (52.4)	0.007	0.935	17 (81.0)	0.332	0.565	16 (76.2)	3.529	0.06
低分化	39	20 (51.3)			29 (74.4)			20 (51.3)		
临床分期										
I 期	3	1 (33.3)	1.944	0.378	2 (66.7)	0.178	0.915	2 (66.7)	0.714	0.700
II 期	26	16 (61.5)			20 (76.9)			17 (65.4)		
III 期	31	14 (45.2)			24 (77.4)			17 (54.8)		
淋巴结转移										
无	21	16 (76.2)	7.781	0.005	17 (81.0)	0.332	0.565	16 (76.2)	3.529	0.06
有	39	15 (38.5)			29 (74.4)			20 (51.3)		
雌激素受体										
阴性	29	11 (37.9)	4.241	0.039	22 (75.9)	0.020	0.887	13 (44.8)	5.384	0.020
阳性	31	20 (64.5)			24 (77.4)			23 (74.2)		
孕激素受体										
阴性	32	13 (40.6)	3.348	0.067	25 (78.1)	0.082	0.775	17 (53.1)	1.35	0.245
阳性	28	18 (64.3)			21 (75.0)			19 (67.9)		
Ki-67										
<14%	11	8 (72.7)	2.392	0.122	7 (63.6)	1.278	0.258	8 (72.7)	0.909	0.34
≥ 14%	49	23 (46.9)			39 (79.6)			28 (57.1)		
Her-2										
阴性	50	27 (54.0)	0.654	0.419	39 (78.0)	0.298	0.585	31 (62.0)	0.500	0.480
阳性	10	4 (40.0)			7 (70.0)			5 (50.0)		

表 4 高海拔地区不同民族乳腺浸润性导管癌中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的阳性表达比较 [n=60, 例 (%)]

民族	Bcl-2 阳性	Bax 阳性	Caspase-3 阳性
藏族	31 (52.2)	46 (76.7)	36 (60.0)
汉族	23 (38.3)	37 (61.7)	35 (58.3)
χ^2 值	2.155	3.165	0.034
P 值	0.142	0.075	0.853

2.7 高海拔地区乳腺浸润性导管癌 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 的比较

高海拔地区浸润性乳腺癌 Bcl-2 阳性与阴性患者的 Caspase-3 表达比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。藏族乳腺浸润性导管癌 Bcl-2 阳性与阴性患者的 Bax、Caspase-3 表达比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5、6。

2.8 高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌患者 AI 与临床病理特征的关系

高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌患者 AI 阳性与阴性构成比分别为 37/23 和 36/24, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.035, P=0.852$)。

高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌患者 AI 阳性与阴性患者肿瘤大小、临床分期及孕激素受体阴性与

表 5 高海拔地区乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2 表达与 Bax、Caspase-3 表达的关系 例

组别	Caspase-3		Bax	
	阳性	阴性	阳性	阴性
Bcl-2 阳性	49	5	48	6
Bcl-2 阴性	22	44	35	31
χ^2 值	9.481		19.122	
P 值	0.002		1.226	

表 6 高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌组织中 Bcl-2 表达与 Bax、Caspase-3 表达的关系 例

组别	Caspase-3		Bax	
	阳性	阴性	阳性	阴性
Bcl-2 阳性	27	4	29	2
Bcl-2 阴性	9	20	17	12
χ^2 值	19.620		10.220	
P 值	0.000		0.001	

阳性等构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但年龄、组织学分级、淋巴结是否转移、雌激素受体阴性与阳性、Ki-67 不同比例及 Her-2 阴性与阳性等构成比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌患者 AI 与临床病理特征的关系 例 (%)

组别	年龄		肿瘤大小			组织学分级		临床分期		
	≤ 35 岁	>35 岁	≤ 2 cm	>2 ~ 5 cm	>5 cm	高、中分化	低分化	I 期	II 期	III 期
AI 阳性	6 (60.0)	31 (62.0)	4 (57.1)	23 (60.5)	10 (66.7)	12 (57.1)	25 (64.1)	1 (33.3)	15 (57.7)	21 (67.7)
AI 阴性	4 (40.0)	19 (38.0)	3 (42.9)	15 (39.5)	5 (33.3)	9 (42.9)	14 (35.9)	2 (66.7)	11 (42.3)	10 (32.3)
χ^2 值	0.014		21.709			0.280		18.368		
P 值	0.905		0.000			0.597		0.000		

组别	淋巴结转移		雌激素受体		孕激素受体		Ki-67		Her-2	
	无	有	阴性	阳性	阴性	阳性	<14%	≥ 14%	阴性	阳性
AI 阳性	16 (76.2)	21 (53.8)	21 (72.4)	16 (51.6)	24 (75.0)	13 (46.4)	4 (36.4)	33 (67.3)	31 (62.0)	6 (60.0)
AI 阴性	5 (23.8)	18 (46.2)	8 (27.6)	15 (48.4)	8 (25.0)	15 (53.6)	7 (63.6)	16 (32.7)	19 (38.0)	4 (40.0)
χ^2 值	4.186		2.742		5.157		3.648		0.014	
P 值	0.090		0.098		0.023		0.056		0.905	

3 讨论

乳腺癌的发生、发展与多个癌基因和抑癌基因的失活及细胞增殖与凋亡的失衡有关。高海拔地区独特的高寒、缺氧环境, 是该地区藏族乳腺癌的高发病率

及高病死率的重要原因。不同民族间凋亡相关蛋白的表达差异的研究相对较少。

Bcl-2 在调控细胞凋亡方面起重要作用^[7], 其表达程度与 p53 的表达呈负相关, 并且与乳腺癌预后呈

正相关^[8]。体外实验的不同细胞模型中 Bcl-2 的高表达导致生长抑制,这与 Bcl-2 抑制细胞凋亡,还与延长细胞周期有关^[9]。有研究表明,腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者中, Bcl-2 的高表达水平对总生存的延长有独立的预测作用^[10]。杨黎等^[11]研究认为, Bcl-2 可用于判断乳腺癌生存预后,并与肿瘤大小、临床分期及淋巴结转移等临床病理因素无关。本研究提示, Bcl-2 表达与雌激素受体、孕激素受体表达及淋巴结转移相关,而与年龄、肿瘤大小、组织学分级、临床分期、Ki-67 及 Her-2 表达无关。也有研究表明, Bcl-2 表达受雌激素调节。Bcl-2 在雌激素受体、孕激素受体阳性乳腺癌中高表达^[12-13],这与本研究的结果一致,提示 Bcl-2 高表达乳腺癌患者采用内分泌治疗效果会更好。

Bax 是诱导凋亡基因,其和 Bcl-2 共同平衡细胞的生存与凋亡。既往研究表明, Bax 表达与肿瘤大小相关, >5 cm 的乳腺肿瘤中 Bax 表达更高^[14]。SHARIFI 等^[15]研究认为, Bcl-2/Bax 比例影响紫杉醇在乳腺癌化疗中的疗效。杨黎等^[11]研究表明, Bax 表达与淋巴结转移及肿瘤分期晚有关,并认为 Bax 与不良的生物学特性相关。本研究结果提示, Bax 表达与年龄、肿瘤大小、组织学分级、临床分期、淋巴结转移、雌激素受体、孕激素受体、Ki-67 及 Her-2 表达无关,这可能是由于本研究相关较小的样本量导致,在今后的研究中会考虑扩大样本量来进一步观察结果。

Caspase-3 是细胞凋亡的效应器。黑静雅等^[16]研究认为, Caspase-3 是凋亡的核心蛋白酶,其表达下调和缺失与恶性肿瘤逃避细胞凋亡的自我调节相关。本研究结果提示,高海拔地区乳腺癌 Caspase-3 的表达与组织学分级、淋巴结转移及雌激素受体表达相关。Caspase-3 是乳腺癌临床评价肿瘤生物学及判断预后的参考指标。肿瘤组织 AI 对肿瘤的发生、发展及预后具有重要作用^[17]。本研究结果认为,高海拔地区藏族乳腺浸润性导管癌 AI 与肿瘤大小、临床分期、孕激素受体表达相关,且 AI 的表达与民族无关。

综上所述,凋亡相关蛋白的表达对乳腺浸润性导管癌的治疗及预后具有一定的提示作用。中国汉族乳腺癌的研究较多,而少数民族乳腺癌的研究报道相对较少。本研究的结果对高海拔地区的乳腺浸润性导管患者个体化治疗方案的制定,以及预后判断具有提示作用。

参 考 文 献:

[1] FITZMAURICE C, DICKER D. Global burden of disease cancer

collaboration[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527.

- [2] 曹天泽. 中国人群乳腺癌的临床病理特点与民族差异性研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [3] SEONG M K, LEE J Y, BYEON J, et al. Bcl-2 is a highly significant prognostic marker of hormonereceptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 150: 141-148.
- [4] EMANUELA G, ALESSIA C, PASQUALE S, et al. P53, cathepsin D, Bcl-2 are joint prognostic indicators of breast cancer metastatic spreading[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 649.
- [5] EDGE S B, BYRD D R, COMPTON C C, et al. AJCC cancer staging manual[M]. New York: Springer-Verlag, 2009: 347-376.
- [6] BLOOM H J G, RICHARDSON W W. Histological grading and prognosis in breast cancer[J]. Br J Cancer, 1957, 11: 359-377.
- [7] ZHENG J H, VIACAVA FOLLIS A, KRIWACKI R W, et al. Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis[J]. Febs Journal, 2016, 283: 2690-2700.
- [8] BOUCHALOVA K, SVOBODA M, KHARAISHVILI G, et al. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like triple-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy[J]. Tumour Biol, 2015, 36: 4243-4252.
- [9] TEMIZ P, AKKAS G, NESE N, et al. Determination-of apoptosis and cell cycle modulators (p16, p21, p27, p53, BCL-2, Bax, BCL-xL, and cyclin D1) in thyroid follicular carcinoma, follicular adenoma, and adenomatous nodules via a tissue microarray method[J]. Turk J Med Sci, 2015, 45: 865-871.
- [10] PAULA L M, de MORAES L H, DO CANTO A L, et al. Analysis of molecular markers as predictive factors of lymph node involvement in breast carcinoma[J]. Oncology Letters, 2017, 13: 488-496.
- [11] 杨黎, 朱霞, 常建英, 等. 乳腺癌组织中 Her-2, PCNA, Bcl-2, Bax 表达的临床意义 [J]. 中国药房, 2011, 22(30): 2853-2855.
- [12] MERINO D, LOK S W, VISVADER J E, et al. Targeting BCL-2 to enhance vulnerability to therapy in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Oncogene, 2015, 35: 1877-1887.
- [13] MARTIN L A, DOWSETT M. BCL-2: a new therapeutic target in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Cancer Cell, 2013, 24: 7-9.
- [14] ALSHATWI A A, SUBASH-BABU P, ANTONISAMY P. Violacein induces apoptosis in human breast cancer cells through up regulation of BAX, p53 and down regulation of MDM2[J]. Exp Toxicol Pathol, 2016, 68: 89-97.
- [15] SHARIFI S, BARAR J, HEJAZI M S, et al. Roles of the Bcl-2/Bax ratio, caspase-8 and 9 in resistance of breast cancer cells to paclitaxel[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15: 8617-8622.
- [16] 黑静雅, 黄凌燕, 张建中. Caspase3, Bcl-2 蛋白在乳腺癌中表达的临床病理研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32: 17-19.
- [17] GKOGKOU C, FRANGIA K, SAIF M W, et al. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review[J]. Springerplus, 2014, 3: 120-124.

(唐勇 编辑)