

P-gp、MMP-2、C-erbB-2 在乳腺癌原发灶和转移淋巴结中的表达对比研究

王 晔 王建丰 仇生龙 项富海 李 克[△]

(上海交通大学附属第一人民医院 普外科 上海 200080)

摘要 目的 探讨乳腺癌侵袭转移和多药耐药之间的关系,为治疗方案的个体化提供依据。方法 采用免疫组化方法检测 46 例乳腺癌浸润性导管癌患者乳腺原发灶及相应腋淋巴结转移灶中 P-gp、MMP-2、c-erbB-2 的表达,结合临床表现、病理学指标,分析其相关性。结果 46 例原发灶 P-gp 阳性表达 35 例(76.1%),MMP-2 阳性表达 25 例(54.3%),c-erbB-2 高表达 18 例(39.1%),相应腋淋巴结转移灶 P-gp 阳性表达 28 例(60.9%),MMP-2 阳性表达 16 例(34.8%),c-erbB-2 高表达 16 例(34.8%);P-gp、MMP-2 蛋白表达水平与肿块大小、淋巴结转移数目均呈正相关($P < 0.05$),c-erbB-2 蛋白表达水平与腋窝淋巴结转移数量呈正相关,与 ER、PR 表达呈负相关,P-gp 阳性表达与 MMP-2 和 c-erbB-2 的表达呈正相关($P < 0.05$)。结论 肿瘤原发灶与转移灶存在异质性,P-gp、MMP-2、c-erbB-2 的表达与乳腺癌的多药耐药和侵袭转移有关,检测上述基因在原发灶与转移灶的表达,为乳腺癌选择个体化的化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗提供了分子生物学依据。

关键词 乳腺肿瘤;多药耐药;肿瘤转移;肿瘤异质性;P-gp;MMP-2;c-erbB-2

中图分类号 R737.9 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)01-94-04

Expression and clinical significance of P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 in infiltrating ductal breast cancer and metastatic axillary lymph nodes

WANG Ye, WANG Jian-feng, QIU Sheng-long, XIANG Fu-hai, LI Ke[△]

(Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated First People's Hospital, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT Objective: To observe the expression of P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 in primary tumor and their metastatic axillary lymph nodes and study the relationship with clinicopathology characteristics and also the correlation between P-gp, MMP-2 and c-erbB-2. **Methods:** Immunohistochemical technique was performed to detect the expression of P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 in 46 cases of infiltrating ductal breast cancer with primary tumor and their metastatic axillary lymph nodes without undergoing neo-adjuvant therapy. Their clinical and pathological indices and follow up data were analyzed. **Results:** The positive rate of P-gp in primary tumor was 76.1% (35/46) and in metastatic axillary lymph nodes was 60.9% (28/46), the expression of P-gp was significantly correlated with the tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive rate of MMP-2 in primary tumor was 54.3% (25/46) and in metastatic axillary lymph nodes was 34.8% (16/46), the expression of MMP-2 was significantly correlated with the tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The overexpression rate of c-erbB-2 in primary tumor was 39.1% (18/46) and in metastatic axillary lymph nodes was 34.8% (16/46), The expression of c-erbB-2 was significantly correlated with the expression of ER and PR and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but not with the age and the tumor size ($P > 0.05$). 11, 12 and 13 of 46 cases showed a discordance of MMP-2, P-gp and c-erbB-2 status between primary carcinoma and synchronous lymph node metastases. **Conclusions:** P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 was correlated with the multidrug resistance and metastatic behavior in breast cancer, to detect the expression of the three genes may be helpful in choosing the treatment of breast cancer with chemotherapy, endocrine therapy and gene therapy.

Key words: breast neoplasms; multidrug resistance; neoplasm metastasis; tumor heterogeneity; P-gp; MMP-2; c-erbB-2

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

Article ID: 1673-6273(2011)01-94-04

前言

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率不断上升。作为一种全身性疾病,有复发和转移的可能,而其死亡

原因大都是远处转移。乳腺癌手术后辅助治疗方案的选择往往是根据肿瘤原发灶的生物学特性所决定,然而治疗效果却有个体化差异,其中肿瘤原发灶与转移灶的生物学差异是导致疗效个体化差异的众多原因之一。本研究通过检测乳腺浸润性导管癌原发灶组织中及腋窝转移淋巴结中 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 的表达,结合临床、病理学资料,分析并探讨其与乳腺癌侵袭转移和多药耐药之间的关系,为临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

作者简介: 王晔(1973-),女,硕士,副主任医师,主要研究方向:乳腺肿瘤, E-mail: brightwang1@sina.com,

电话: 63240090*3111, 15301655593

△通讯作者: 李克(1955-),男,硕士,主任医师,教授,主要研究方向:乳腺肿瘤

(收稿日期: 2010-09-24 接受日期: 2010-10-18)

收集我院 2005 年 1 月至 2006 年 12 月手术切除的伴有腋窝淋巴结转移的乳腺癌病例共 46 例。病理组织学分类采用 2003 年乳腺肿瘤 WHO 组织学分类标准, 全部为浸润性导管癌, 淋巴结转移均由病理证实。均为女性, 年龄 33~84 岁, 中位年龄 53 岁。术前未行任何新辅助治疗。

1.2 方法

将石蜡包埋的组织制备 4μ m 厚连续切片, 采用免疫组化 EnVision 二步法检测 46 例乳腺癌原发灶及相应 46 例腋窝淋巴结转移灶中 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 的表达。试剂购自上海长岛公司及福州迈新公司。所有切片由专业病理医师读片。P-gp 阳性表达部位为细胞浆及细胞膜(见图 1、2), MMP-2 阳性表达为细胞质内出现棕黄色或棕褐色颗粒(见图 3、4), c-erbB-2 阳性表达为胞膜呈清晰的棕色染色(见图 5、6), 根据肿瘤细胞的阳性数进行判定。由于按 FDA 推荐 c-erbB-2 的免疫组化判断标准, 高表达者("+++")与荧光原位杂交检测所显示的基因扩增结果高度对应, 对于临床治疗有指导意义, 故本文主要关注 c-erbB-2 的高表达情况, 结果统计时, 将其分为 c-erbB-2 的高表达组("+++")和非高表达组(阴性、"+~++") ,MMP-2 阳性表达组("+~++")和阴性表达组("—")。

1.3 统计学方法

实验数据采用 SPSS15.0 统计软件进行处理,采用卡方检验与 Spearman 等级相关检验进行结果分析。P<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 在原发灶中的表达及临床病理学特征的相关性

P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 在乳腺癌原发灶中的阳性表达见图 1A,C,E。46 例原发灶标本中 P-gp 阳性表达 35 例(76.1%) ,MMP-2 阳性表达 25 例(54.3%) ,c-erbB-2 高表达 18 例(39.1%)。统计学分析显示 P-gp 蛋白表达水平与患者是否绝经、ER、PR 表达无关(P>0.05) (见表 1) ,与肿块大小呈正相关(r=0.363, P=0.013) ,与淋巴结转移数目呈正相关(r=0.308 P=0.037)。MMP-2 蛋白表达水平与患者 ER、PR 表达无关(P>0.05) (见表 1) ,与患者是否绝经有关(r=-0.340, P=0.021) ,与肿块大小呈正相关 (r=0.350, P=0.017) ,与淋巴结转移数目呈正相关(r=0.354 P=0.016)。c-erbB-2 蛋白表达水平与患者是否绝经、肿块大小无关(P>0.05) (见表 1) ,而与 ER、PR 表达呈负相关(r=-0.411 P=0.005) ,与腋窝淋巴结转移数量呈正相关(r=0.291 P=0.05)。在 c-erbB-2 高表达者中 P-gp 阳性表达率为 94.4% 高于 c-erbB-2 非高表达者 (P<0.05) ,两者呈正相关(r=0.345 P=0.019) ,MMP-2 阳性表达率为 77.8% 高于 c-erbB-2 非高表达者 (P<0.05) ,两者呈正相关(r=0.377 P=0.010) 。MMP-2 阳性表达者中的 P-gp 阳性表达率为 88.0% 高于 MMP-2 阴性表达者 (P<0.05) ,两者呈正相关(r=0.305 P=0.039)。

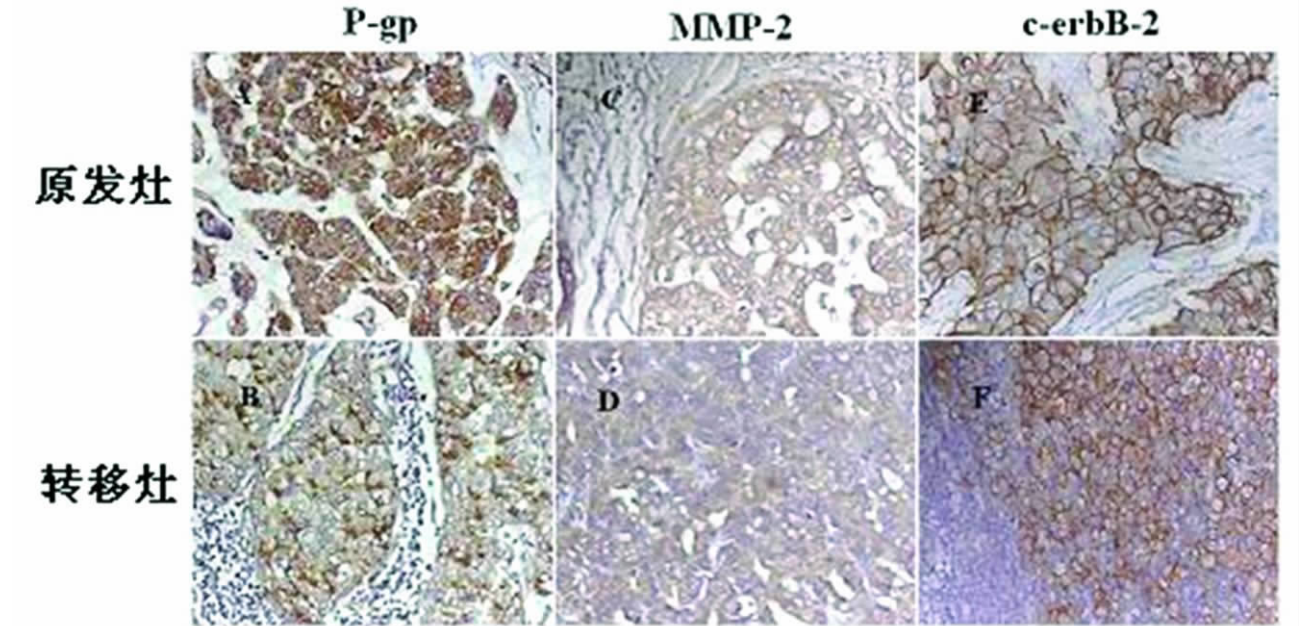


图 1 P-gp、MMP-2、c-erbB-2 在乳腺癌原发灶和腋淋巴结转移灶中的阳性表达(× 400)
Fig.1 Positive expressions of P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 in primary and metastasis sites(× 400)

2.2 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 在原发灶和腋淋巴结转移灶中表达的差异

P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 在乳腺癌腋淋巴结转移灶中的阳性表达见图 1B,D,F。分别检测肿瘤原发灶及其相应腋淋巴结转移灶中 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 的表达情况 (见表 2、3、4)。46 例患者中, 腋淋巴结转移灶 P-gp 阳性表达 28 例(60.9%) ,共有 24 例原发灶及腋淋巴结转移灶中 P-gp 表达没有变化, 有 3

例原发灶 P-gp 为阴性表达而转移淋巴结为阳性表达, 有 10 例原发灶 P-gp 阳性表达而腋淋巴结转移灶为阴性表达, 其变化率为 28.26%(13/46) ,差异有显著性($\chi^2=9.836$ P=0.029)。腋淋巴结转移灶 MMP-2 阳性表达 16 例(34.8%) ,共有 35 例原发灶及腋淋巴结转移灶中 MMP-2 表达没有变化, 有 1 例原发灶 MMP-2 为阴性表达而转移淋巴结为阳性表达, 有 10 例原发灶 MMP-2 阳性表达而腋淋巴结转移灶为阴性表达, 其变化率为

23.91%(11/46) ,差异有显著性($\chi^2=15.352$ $P=0.000$)。腋淋巴结转移灶 c-erbB-2 高表达 16 例(34.8%) ,共有 27 例原发灶及腋淋巴结转移灶中 c-erbB-2 表达没有变化 ,有 5 例原发灶 c-erbB-2 为阴性或低表达而转移淋巴结为高表达 ,有 7 例原发灶 c-erbB-2 高表达而腋淋巴结转移灶为阴性或低表达 ,其变化率为 26.09%(12/46) ,差异有显著性($\chi^2=15.757$ $P=0.001$)。

表 1 肿瘤原发灶中 P-gp、MMP-2 和 c-erbB-2 的表达与临床、病理及 ER、PR 表达的关系

Table 1 Expression of P-gp, MMP-2 and c-erbB-2 in primary sites and relationship with expressions of ER, PR and clinical features

	n	P-gp		P	MMP-2		P	c-erbB-2		P
		negative	positive		negative	positive		lower expression	high expression	
premenopause	17	4(23.5%)	13(76.5%)	1.000	4(23.5%)	13(76.5%)	0.021	10(58.8%)	7(41.2%)	0.828
post-menopause	29	7(24.1%)	22(75.9%)		17(58.6%)	12(41.4%)		18(62.1%)	11(37.9%)	
tomor size≤ 2cm	12	6(50.0%)	6(50.0%)	0.038	9(75.0%)	3(25.0%)	0.018	10(83.3%)	2(16.7%)	0.131
tomor size>2cm	34	5(14.7%)	29(85.3%)		12(35.3%)	22(64.7%)		18(52.9%)	16(47.1%)	
ER,PR Negative	24	4(16.7%)	20(83.3%)	0.229	9(37.5%)	15(62.5%)	0.246	10(41.7%)	14(58.3%)	0.005
One of ER,PR is positive	22	7(31.8%)	15(68.2%)		12(54.5%)	10(45.5%)		18(81.8%)	4(18.2%)	
LN metastasis≤ 3	24	9(37.5%)	15(62.5%)	0.024	15(62.5%)	9(37.5%)	0.017	19(79.2%)	5(20.8%)	0.008
LN metastasis>3	22	2(9.1%)	20(90.9%)		6(27.3%)	16(72.7%)		9(40.9%)	13(59.1%)	
total	46	11(23.9%)	35(76.1%)		21(45.7%)	25(54.3%)		28(60.9%)	18(39.1%)	

表 2 P-gp 在肿瘤原发灶及相应腋淋巴结转移灶中的表达关系

Table 2 Expression of P-gp in primary sites and metastasis lymphonode sites

	the expression of P-gp on the metastasis lymphonode sites			total
	-	+	++	
the expression of P-gp on the primary sites	-	8	2	1
	+	7	12	1
	++	3	8	4
total		18	22	6

($\chi^2=9.836$ $P=0.029$)

表 3 MMP-2 在肿瘤原发灶及相应腋淋巴结转移灶中的表达关系

Table 3 Expression of MMP-2 in primary sites and metastasis lymphonode sites

		the expression of MMP-2 on the metastasis lymphonode		
		sites		total
		negative	postive	
the expression of MMP-2 on the primary sites	negative	20	1	21
	positive	10	15	25
total		30	16	46

($\chi^2=15.352$ $P=0.000$)

表 4 c-erbB-2 在肿瘤原发灶及相应腋淋巴结转移灶中的表达关系

Table 4 Expression of c-erbB-2 in primary sites and metastasis lymphonode sites

	he expression of c-erbB-2 on the metastasis lymphonode sites			total
	negative	+~++	+++	
the expression of c-erbB-2 on the primary sites	negative	1	4	2
	+~++	3	15	3
	+++	5	2	11
total		9	21	16

($\chi^2=15.757$ $P=0.001$)

3 讨论

P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)是多药耐药(multidrug resistance,MDR)细胞膜上过表达的一种特殊的跨膜转运蛋白,由mdr1基因编码,通过激活ATP泵,将疏水亲脂性的抗癌药物如蒽环类、长春新碱类、表鬼臼毒类、放射菌素D、紫杉类等排出细胞外,使细胞内药物浓度下降,从而阻碍化疗药物作用的发挥。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)是基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases,MMPs)家族中的一种,主要作用是降解基底膜中的Ⅰ型胶原和层粘连蛋白,破坏基底膜结构,使其丧失完整性,肿瘤细胞可经此破裂处向细胞间质浸润、转移,在肿瘤细胞的浸润和转移过程中具有重要意义。c-erbB-2癌基因又称neu或HER-2,编码一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,是乳腺癌常用的基因标志物之一,与乳腺癌的侵袭转移及预后密切相关。

本文46例有腋淋巴结转移的乳腺癌原发灶中P-gp、MMP-2、c-erbB-2均有较高的阳性表达率,并与淋巴结转移数目呈正相关。其中P-gp、MMP-2蛋白表达水平还与肿瘤大小呈正相关,c-erbB-2蛋白表达水平与ER、PR表达呈负相关。国内外也有相应的报导,李占文等^[1]对112例术前未行化疗的乳腺癌组织中P-gp的表达进行分析,发现在肿瘤直径>2cm、腋淋巴结有转移、分期较晚组P-gp的阳性表达率高($P<0.05$)。Jukkola^[2]等通过对650例乳腺癌患者进行c-erbB-2的表达与预后关系研究发现,c-erbB-2的高表达与腋淋巴结阳性、肿瘤直径大于3cm、组织学低分化、雌激素和孕激素受体阴性以及总体生存率低等因素密切相关。Hanemaaijer等^[3]发现在乳腺癌中MMP-2活性较纤维腺瘤明显升高,MMP-2高表达的乳腺癌侵袭性和转移性较高,并与肿瘤细胞的分化程度和病理分级、临床分期相关。

本文乳腺癌原发灶中P-gp阳性表达与MMP-2和c-erbB-2的表达均呈正相关,提示乳腺癌多药耐药和侵袭转移相关。有学者对此进行了深入研究,De Larco等^[4]发现乳腺癌细胞MCF-7的耐药细胞株比MCF-7有更强的转移侵袭能力,MCF-7的耐药细胞株MCF-7A/F分泌更多的白介素-8(IL-8),而IL-8和侵袭转移密切相关,MCF-7A/F细胞株早期生长更快且能在10周后即发生肺部转移。张飞等^[5]发现乳腺癌多药耐药细胞株MCF-7/ADR侵袭力增强可能与Twist介导的上皮细胞向间质细胞转化有关。多项研究发现阿霉素耐药细胞株MCF-7/ADR比其亲代细胞具有更强的转移能力,MMP-2的表达高于其亲代细胞。MCF-7/ADR细胞在获得耐药性的同时,发生了转移相关信号通路的激活导致转移相关基因的表达增高,从而促进了其侵袭、转移能力的提高。这预示P-gp也可以成为判断乳腺癌预后的指标之一。乳腺癌原发灶中c-erbB-2高表达与P-gp阳性表达呈正相关,提示c-erbB-2高表达对肿瘤细胞的化疗耐药有协同作用,c-erbB-2高表达患者在选择个体化的治疗方案时,不仅要考虑到化疗药物的敏感性,联合使用Herceptin是有必要,可以改善肿瘤的多药耐药,提高化疗药物的疗效。Viani^[6]用meta分析结果显示Herceptin联合辅助化疗较单纯辅助化疗能够显著提高早期乳腺癌患者的无病生存率、总体生存率,降低远期复发转移率和死亡率。

手术使原发灶肿瘤细胞已经清除,之后的临床发展过程则主要取决于有无转移灶和转移肿瘤细胞的生物学特性。张玉宝^[7]等应用RT-PCR方法检测了乳腺癌原发灶和淋巴结转移灶中MDR1基因表达情况,原发灶MDR1基因阳性表达率明显高于淋巴结转移灶,推测乳腺癌细胞在发生转移后有MDR1基因的丢失或不表达。郝希山^[8]等通过对乳腺原发癌与淋巴结转移癌基因表达谱的比较研究,发现MMP-2的mRNA水平在乳腺转移癌中低于原发癌,在转移癌中表达下调则可能是转移性癌的重要生物学特征。Santinelli^[9]等用免疫组化和荧光原位杂交方法检测119例浸润性乳腺癌原发灶和相应转移灶的c-erbB-2表达,其中淋巴结转移灶的不一致性为6.7%,局部复发灶和异时远处转移灶的不一致性为13.3%和28.6%,65例局部复发和远处转移灶中有14例与原发灶c-erbB-2的表达有显著的不一致性($P<0.001$),有15.4%的病例原发灶阴性而肿瘤复发灶为高表达。本研究结果,46例患者中P-gp、MMP-2、c-erbB-2在乳腺癌原发灶及相应腋淋巴结转移灶中表达的变化率存在差异(见表2、3、4),均提示P-gp、MMP-2、c-erbB-2阳性表达在原发灶与转移灶之间是有差异的,在对于乳腺癌预后判断及治疗方案选择时具有参考价值,在选择个体化治疗方案时,不仅要考虑肿瘤原发灶之间的肿瘤生物学特性的差异,还有考虑到其在原发灶和复发转移灶之间的表达差异。乳腺癌腋窝淋巴结转移者,全身化疗对提高治愈率十分重要,但是患者表现出来的原发灶与转移灶的P-gp阳性表达差异将会对辅助化疗的疗效产生影响,特别是原发灶P-gp阴性表达而转移灶阳性表达者尤其值得关注。临床研究表明,c-erbB-2高表达的乳腺癌患者化疗疗效差,若联合使用抗HER-2抗体Herceptin,可增加肿瘤细胞对紫杉类药物、蒽环类药物、顺铂等的敏感性,提高肿瘤缓解率,延长生存时间,但是原发灶c-erbB-2阴性或低表达而转移淋巴结高表达者,是否可以应用Herceptin治疗,目前缺少对这部分患者进行靶向性治疗疗效的评价,使用Herceptin使c-erbB-2表达下调,是否可以改善肿瘤的多药耐药,是否增加化疗药物的作用,有待于进一步得以证实。这提示我们,Herceptin临床应用和化疗方案个体化选择时应当考虑c-erbB-2和P-gp在原发灶和复发转移灶之间的表达差异,检测复发和转移灶的c-erbB-2和P-gp表达是有必要的。通过对肿瘤的原发灶和复发转移灶多基因检测,可更准确地对肿瘤的诊断和治疗提供可靠依据。

参考文献(References)

- [1] 李占文,杨华锋,胡云镭,等.112例乳腺癌P-gp表达与临床病理相关因素分析[J].实用肿瘤学杂志,2006,20(5):419-420
Li Zhanwen, Yang Huafeng, Hu Yunqiang, et al. Clinicopathological significances of expression P-gp in breast carcinoma[J]. J Pract Oncol, 2006,20(5):419-420
- [2] Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, et al. C-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease [J]. Eur J Cancer, 2001,37(3):347-354
- [3] Hanemaaijer R, Verheijen JH, Magcire TM, et al. Increased gelatinase-A and gelatinase-B activities in malignant vs. benign breast tumors[J]. Int J Cancer, 2000,86(2):204-207

(下转第148页)

生物发酵和生物酶的酶解技术,高效地生产生物乙醇。

(3)杜邦公司是美国生物乙醇技术领域的佼佼者,其申请的主要是关于提高生物乙醇的生产原料--玉米的转基因新品种方面的专利。诺维信公司作为全球最大的生物酶制剂公司,其对生物酶方面的研究较深入,企图提高生物乙醇的转化效率,降低生产成本。另外,美国密歇根州立大学的专利较新颖,竞争力较强,说明美国基础科学转化为生产力的效率比较高。在排名前十位的专利权人中有四个是美国的大学或者政府部门,说明美国政府对生物乙醇的重视程度较高。

参考文献(Reference)

- [1] Mustafa Balat*, Havva Balat.Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel[J]. Elsevier, 2009(03):2273-2282
- [2] 郭婕婷,肖国华.专利分析方法研究[J].情报杂志,2008(27):12-14
Guo Jie-ting, Xiao Guo-hua. The Study of Patent Information Analysis [J]. Journal of Information, 2008(27):12-14.(In Chinese)
- [3] 于洁,肖宏,于建荣.生物能源领域国际相关专利分析[J].中国生物工程杂志, 2007(27):137-141
Yu Jie, Xiao Hong, Yu Jian-rong. Study on International Patents of Bioenergy Technologies [J]. China Biotechnology, 2007 (27): 137-141(In Chinese)
- [4] Dan Somma, Hope Lobkowicz, Jonathan P. Deason.Growing America's fuel: an analysis of corn and cellulosic ethanol feasibility in the

United States[J]. Clean Techn Environ Policy, 2010(12):373-380

- [5] Wim Soetaert, Erick J Vandamme. Biofuels [M]. Chichester, U.K.: Wiley, 2009:39-66
- [6] 李艳君.世界燃料乙醇新发展及其对中国的启示[J].国际经济合作, 2008(2):28-34
Li Yan-jun. Advances in research of world bio-ethanol and Its Enlightenment for China [J]. International Economic Cooperation, 2008 (2):28-34.(In Chinese)
- [7] 新华社.美国燃料乙醇产业的发展现状与经验分析[EB/OL]
<http://www.bioon.com/biology/showarticle.asp?ArticleID=156273>. 2005-9-6 Xinhua News Agency.Development Status and Empirical Analysis of Fuel Ethanol Industry in America [EB/OL]
<http://www.bioon.com/biology/showarticle.asp?ArticleID=156273>. 2005-9-6(In Chinese)
- [8] 曹建业.美国生物乙醇产业发展面临的挑战[J].全球科技经济瞭望, 2008(23):9-12
Cao Jian-ye.American Bio-ethanol Boom Creates Many Challenges [J]. Quankiu Keji Jingji Liaowang, 2008(23):9-12.(In Chinese)
- [9] Zimbardi F, Viola E, Gallifuoco A, et al.Overview of the bioethanol production[EB/OL]. www.cti2000.it,2002
- [10] Manuel B,Sainz.Commercial cellulosic ethanol: The role of plant-expressed enzymes [J].The Society for In Vitro Biology,2009 (45): 314-329

(上接第 97 页)

- [4] De Larco JE, Wuertz BR, Manivel JC, et al. Progression and enhancement of metastatic potential after exposure of tumor cells to chemotherapeutic agents[J]. Cancer Res, 2001, 61(7) : 2857-2861
- [5] 张飞,史玉荣,张霖,等.乳腺癌多药耐药细胞 MCF-7/ADR 中 Twist 的表达与 EMT 现象的实验研究 [J]. 中国肿瘤临床,2007,34(7): 361-365
Zhang Fei, Shi Yurong, Zhang Lin, et al. Epithelial-mesenchymal transition and the expression of Twist in MCF-7/ADR, a human multidrug resistant breast cancer cell line [J]. Chin J Clin Oncol, 2007,34 (7):361-365
- [6] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials[J].BMC Cancer, 2007,7:153-163

- [7] 张玉宝,马春雷,张国强,等.乳腺癌原发灶和淋巴结转移灶 MDR-1 基因表达及临床分析[J].中国肿瘤临床,2004,31(21):1221-1224
Zhang Yubao, Ma Chunlei, Zhang Guoqiang, et al. The research on relations between MDR-1 mRNA expression and clinical pathological features of patients with breast cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2004,31 (21):1221-1224
- [8] Hao X, Sun B, Hu L, et al. Distinctive gene and protein expression between primary breast cancers and their lymph node metastases revealed by combined cDNA microarray and tissue microarray. Cancer, 2004, 100(6): 1110-1122
- [9] Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, et al. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. Int J Cancer, 2008,122(5):999-1004