

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.003

FKBP38 蛋白在乳腺癌中的表达研究*

闫云静¹ 赖姨梅² 吴晓丽¹ 王 帅¹ 赵子建¹ 李芳红^{1Δ}

(1 广东工业大学生物医药学院 广东 广州 510006; 2 赣南医学院第一附属医院 江西 赣州 341000)

摘要 目的:探讨乳腺癌组织 FK506 结合蛋白 38(FK506-binding protein 38, FKBP38)的表达水平及其与病理分级和临床分期的关系。**方法:**采用免疫组化检测 100 例正常乳腺组织、300 例浸润性导管癌(Invasion ductal carcinoma, IDC)和 59 例浸润性小叶癌组织(Invasion lobular carcinoma, ILD)中 FKBP38 的表达水平,分析 FKBP38 蛋白表达水平与乳腺癌临床病理参数之间的关系。**结果:**免疫组化结果表明,与正常乳腺组织相比,FKBP38 在浸润性导管癌及浸润性小叶癌组织中的表达水平均显著降低,具有统计学差异($P<0.0001$)。通过进一步分析可知,在浸润性导管癌中,FKBP38 蛋白表达水平随病理分级及临床分期的增加而降低,具有统计学差异,而 FKBP38 蛋白与孕激素受体(Progesterone receptor, PR)蛋白的表达呈负相关。此外,三阴性乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)FKBP38 的表达水平显著高于非三阴性乳腺癌,同样,FKBP38 在 TNBC 的表达水平随原发性肿瘤分期的增加而降低。**结论:**FKBP38 蛋白水平在乳腺癌患者中表达水平显著降低,并与乳腺癌的病理分级、临床分期相关。这提示 FKBP38 蛋白水平可作为乳腺癌诊断和治疗的潜在靶点,但其作用机制仍需进一步研究。

关键词:FKBP38 蛋白;乳腺癌;病理分级;临床分期

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)01-12-06

The Expression of FKBP38 Protein in Breast Cancer*

YAN Yun-jing¹, LAI Yi-me², WU Xiao-li¹, WANG Shuai¹, ZHAO Zi-jian¹, LI Fang-hong^{1Δ}

(1 The School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, 510006, China;

2 Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China)

ABSTRACT Objective: Investigate the expression and potential clinical significance of FK506-binding protein 38 (FKBP38) in breast cancer tissue. **Methods:** The expression of FKBP38 in 100 cases of normal breast tissue, 300 cases of invasive ductal carcinoma tissue (IDC) and 59 cases of invasive lobular carcinoma tissue (ILC) were detected by immunohistochemistry, and analyzed the relationship between the expression level of FKBP38 protein and clinicopathological parameters of breast cancer. **Results:** Immunohistochemical results showed that comparing with normal breast tissue, the expression levels of FKBP38 in invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma tissue significantly decreased, with a statistical difference ($P<0.0001$). Further analysis showed that in invasive ductal carcinoma, the expression level of FKBP38 protein was negatively correlated with the pathological grade and clinical stage, and there was a statistical difference, while the expression of FKBP38 protein was negatively correlated with the expression of PR protein. In addition, the current study demonstrated that the expression level of FKBP38 protein in triple-negative breast cancer (TNBC) was much higher than that in non-triple-negative breast cancer, and the expression of FKBP38 in TNBC was negatively correlated with the primary tumor stages. **Conclusions:** The expression level of FKBP38 protein significantly decreases in breast cancer patients, and it is related to the pathological grade and clinical stage of breast cancer. It is suggested that FKBP38 protein can be used as a potential target for the diagnosis and treatment of breast cancer, but the involving mechanism still needs further exploration.

Key words: FKBP38; Breast cancer; Pathological grade; Clinical stage

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

Article ID: 1673-6273(2024)01-12-06

前言

乳腺癌是常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居于女性肿瘤首位,严重威胁女性健康^[1,2]。2022 年中国新增乳腺癌患者

429105 例,死亡 124002 例^[3]。近些年来乳腺癌的死亡率显著上升^[4,5]。随着乳腺癌诊疗事业的发展,我国乳腺癌患者总体 5 年生存率已超 80%^[6]。乳腺癌的早期诊断与良好的预后相关,乳腺癌患者的预后随临床分期的增加而降低^[7],因此,寻找新的分子

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFA0800603);广东省重点领域研发计划"新药创制"专项(2019B020201015);

广东省"珠江人才计划"项目(2016ZT06Y432);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ180824)

作者简介:闫云静(1993-),女,博士,研究方向:妇科恶性肿瘤分子研究,E-mail: yanyunjing@hotmail.com

Δ 通讯作者:李芳红(1966-),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤分子病理和个性化病理诊断以及创新药物研发,

E-mail: fli@gdut.edu.cn

(收稿日期:2023-06-28 接受日期:2023-07-23)

靶点对于乳腺癌的预测及治疗意义重大。

FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP) 为免疫亲和家族 FKBP506 家族成员之一, 主要定位于线粒体与内质网, 表达于脑、卵巢、肝脏、心脏等多种组织中^[8-10]。研究表明, FKBP38 在卵巢上皮性肿瘤中表达降低^[11]。此外, FKBP38 还可显著抑制乳腺癌及黑色素瘤肿瘤细胞转移^[12]。表明 FKBP38 可抑制肿瘤的发生发展。

为进一步研究 FKBP38 在乳腺癌中的作用, 本研究采用免疫组化的方法, 首次检测了正常乳腺及乳腺癌组织中 FKBP38 蛋白的表达水平, 并进一步分析了 FKBP38 表达水平与乳腺癌临床病理参数之间的关系, 探讨了 FKBP38 蛋白在乳腺癌诊断及治疗的潜在临床意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织样本 乳腺及乳腺癌组织芯片 (BR351、BR248a、BR487b、BR20832 和 BR1921a) 购自西安艾丽娜生物科技有限公司, 其中包括正常乳腺组织 100 例 (包含 10 例正常乳腺组织及 90 例癌旁正常乳腺组织)、浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma tissue, IDC) 300 例及浸润性小叶癌 (invasive lobular carcinoma tissue, ILC) 59 例。乳腺癌患者年龄 23~87 岁。其中 IDC 根据 WHO 临床分期及病理分级对组织芯片进行分类: I-II 期 247 例, III-IV 期 53 例; 病理分级: G1-G2: 254 例, G3: 46 例。

1.1.2 试剂 改进型柠檬酸钠抗原修复液 (50X) (货号 P0083)、苏木素 (货号 C0105)、内源性过氧化物酶强力封闭液 (货号 P0100B) 均购自上海碧云天生物科技有限公司; FKBP38 抗体 (货号 AF3580) 购自 R&D 公司; HRP- 标记二抗羊 IgG (货号 ab97110) 购自 Abcam 公司; 封闭用牛血清白蛋白 (货号 A104912-100 g) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 酶底物显色 DAB 试剂盒 (货号 ZLI-9017) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 中性树胶购自国药集团化学试剂有限公司。

1.1.3 仪器 Leica ICC50W 显微镜 (Leica, 德国); 4℃ 冰箱 (美菱)。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片免疫组化 组织芯片经烤片、脱蜡、水化后加入内源性过氧化物酶避光 10 min 进行阻断, 在柠檬酸钠抗原修复液 (pH=6.01) 中进行抗原修复 20 min, 5% BSA 封闭液室温封闭 1 h, FKBP38 一抗 (10 μg/mL) 4℃ 孵育过夜后加入酶标抗羊二抗工作液室温孵育 1 h。显微镜下进行 3,3'-二氨基联苯胺 (3,3'-Diaminobenzidine, DAB) 染色, 最终通过中性树脂进行封片观察。

1.2.2 免疫组化结果分析 FKBP38 蛋白表达于上皮细胞胞浆, 通过阳性细胞百分比和细胞染色强度, 对免疫组化结果进行半定量分析。其中染色强度标准为 0-3: 0 分: 无着色; 1 分: 浅黄; 2 分: 黄色; 3 分: 黄褐色。染色细胞阳性比例同时分为 0-3 分: 0 分: 阳性细胞数 <5%; 1 分: 阳性细胞数 5%~25%; 2 分: 阳性细胞数: 26%~50%; 3 分: 阳性细胞数 >51%。根据评定标准, 以染色强度与阳性细胞数相乘结果作为评定标准: 其中 0-4 分为低表达, 6-9 分为高表达^[13]。

1.2.3 乳腺癌病理分级^[14,15] 浸润性乳腺癌根据细胞核的异形

性 (1 分: 核小且规则一致; 2 分: 略多形、中等大小; 3 分: 核多形且体积增大)、腺管形成的比例 (1 分: 腺管形成比例 >75%; 2 分: 腺管形成比例 10%-75%; 3 分: 腺管形成比例 <10%)、核分裂象数目 (1-3: 根据显微镜进行评分) 这 3 个参数评分累加, 其中 G1: 高分化, 3-5 分; G2: 中分化, 6-7 分; G3: 低分化, 8-9 分。

1.2.4 乳腺癌分期^[16,17] 分期是描述乳腺癌扩散范围的一种方式, 包括肿瘤的大小、是否有淋巴结转移、是否出现远处转移。其中 0 期表示乳腺原位癌 (肿瘤未突破基底膜); I 期表示浸润性乳腺癌 (肿瘤已突破基底膜) 的早期阶段, 大多数 I 期乳腺癌肿瘤最大直径 ≤2 厘米; II 期表示浸润性乳腺癌的进展期阶段, III 期乳腺癌包含所有炎性乳腺癌, 肿瘤已经侵及胸壁或乳房皮肤的癌症被认为是 III 期; IV 期乳腺癌, 通常称为转移性乳腺癌, 即肿瘤已经扩散到乳腺外器官的远处器官。

1.3 统计学方法

所有实验数据均应用 GraphPad Prism 8 统计软件分析数据并绘图。FKBP38 在正常乳腺组织及乳腺癌组织中低表达率的分析通过连续性校正 χ^2 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 FKBP38 蛋白在乳腺癌组织中的表达

采用免疫组化检测正常乳腺组织及乳腺癌组织 FKBP38 的表达水平, 根据免疫组化评分进行半定量分析。结果如表 1 所示, 100 例癌旁及正常乳腺组织中 FKBP38 高表达例数为 56 例 (56%), 低表达例数为 44 例 (44%); 而 300 例 IDC 及 59 例 ILC 中 FKBP38 的低表达例数分别为 209 例 (69.7%) 及 46 例 (78%)。如图 1 所示, FKBP38 蛋白在 IDC 及 ILC 中低表达率对比其在正常乳腺组织中的低表达率均具有显著差异, FKBP38 在乳腺癌组织中表达显著降低。而 FKBP38 蛋白在 IDC 及 ILC 中的表达无统计学意义。

2.2 浸润性导管癌中 FKBP38 与临床病理参数之间的关系

为进一步分析 FKBP38 与 IDC 临床病理参数之间的关系, 将 300 例 IDC 患者按照病理分级、临床分期、淋巴结是否转移等进行分类分析。结果如表 2 所示, IDC 中 G1-G2 级 (高中分化) FKBP38 蛋白低表达例数为 171 例 (67.3%), 对比 G3 级 (低分化) 低表达例 38 例 (82.6%) 具有统计学差异。此外, FKBP38 蛋白在临床分期 I-II 期低表达例数为 166 例 (67.2%), 对比 III-IV 期中低表达例数 43 例 (81.1%) 具有统计学差异。结果表明 FKBP38 蛋白表达随病理分级、分期增加而降低。而 FKBP38 蛋白表达在患者年龄、原发肿瘤、淋巴结转移等参数中无统计学差异。

2.3 FKBP38 蛋白与雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达之间的关系

雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 作为乳腺癌的治疗及预后关键分子标志物, 影响乳腺癌的治疗及预后。IDC 组织芯片中 107 例组织带有 ER、PR、Her-2 免疫组化结果, 进一步分析 FKBP38 表达与 ER、PR、Her-2 蛋白之间的关系。结果如表 3 所示,

FKBP38 蛋白在 PR 阳性组中低表达例数为 26 例 (81.3%),而在 PR 阴性组中低表达例数为 44 例 (58.7%),具有统计学差异。而 FKBP38 的蛋白表达与 ER 和 Her-2 蛋白无显著相关性。

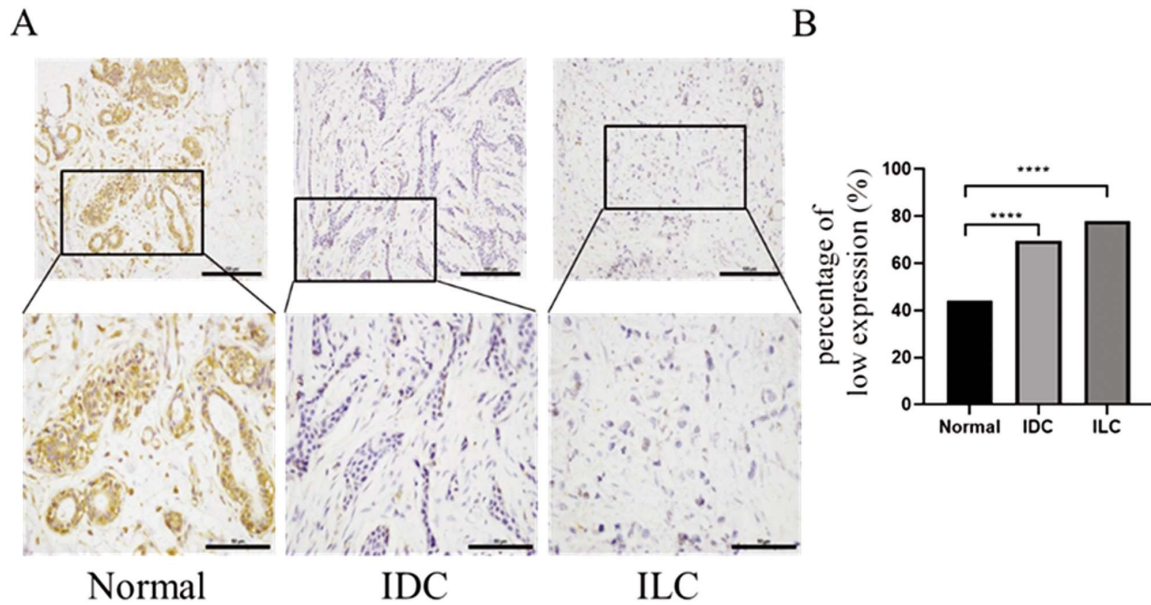


图 1 FKBP38 蛋白在乳腺癌组织中表达

Fig.1 The expression of FKBP38 in breast cancer

Note: A: Representative images of the expression of FKBP38 in normal, IDC and ILC evaluated by immunohistochemistry. Scale bar: 100 μm (upper) and 50 μm (bottom). B: The percentage of FKBP38 low expression in normal, IDC and ILC. The percentage of FKBP38 low expression was determined by Chi-squared test. **** $P < 0.0001$.

表 1 正常乳腺组织及乳腺癌组织中 FKBP38 表达

Table 1 The expression of FKBP38 in normal breast and breast cancer tissues

Type	Case(N)	FKBP38		P
		Low N(%)	High N(%)	
Normal breast	100	44(44.0)	56(56.0)	
IDC	300	209(69.7)	91(30.3)	<0.0001
ILC	59	46(78.0)	13(22.0)	<0.0001

Note: The percentage of FKBP38 low expression in IDC and ILC, respectively, compared with the normal breast.

2.4 FKBP38 蛋白在 TNBC 及非 TNBC 中表达情况

根据 ER、PR 和 Her-2 蛋白表达水平将 IDC 分为 TNBC 及非 TNBC,并分析 FKBP38 在这两种乳腺癌中的表达差异。结果如表 4 所示,FKBP38 蛋白在非 TNBC 病例中低表达例数为 39 例(78%),而在 TNBC 病例中 FKBP38 蛋白低表达例数为 31 例(54.4%)具有统计学意义。表明 TNBC 中 FKBP38 蛋白表达显著高于非 TNBC 患者,具有统计学差异。

2.5 FKBP38 蛋白与 TNBC 临床参数之间的关系

基于 FKBP38 在 TNBC 中的表达水平显著高于非 TNBC,提示 FKBP38 在 TNBC 组织中的潜在临床作用,进而分析了 FKBP38 与 57 例 TNBC 患者临床参数之间的关系。结果如表 5 所示,通过分析比较原发肿瘤(T)不同分期中 FKBP38 的表达水平发现,FKBP38 在 T1/T2 患者中(19 例,45.2%)低表达率显著低于 T3/T4(12 例,80%)患者,具有统计学差异,表明 TNBC 中 FKBP38 蛋白表达随原发肿瘤分期的增加而降低。而 FKBP38 的表达与 TNBC 患者中的其他参数(年龄、病理分级、淋巴结转移及临床分期)无统计学差异。

3 讨论

乳腺癌为常见的女性肿瘤,其发病率较高^[1,18]。近年来乳腺癌发病率呈上升趋势,这可能与肥胖、饮酒及激素受体阳性疾病等因素有关^[19]。IDC 和 ILC 是乳腺癌的两种主要组织学类型,其中 IDC 约占所有浸润性乳腺癌的 80%,而 ILC 约占所有浸润性乳腺癌的 10-15%^[20,21]。乳腺癌的发生与肥胖、年龄增长、激素治疗及基因突变等多种风险因素相关^[22,23]。BRCA1 和 BRCA2 为乳腺癌发生的常见突变基因,其它突变基因包括 CHEK2、TP53 和 PTEN 等^[24-27]。而磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路与乳腺癌的发生发展及晚期乳腺癌内分泌治疗耐药性密切相关^[28]。

FKBP38 为一种膜伴侣蛋白,主要定位于线粒体。FKBP38 可与 mTOR 直接结合从而抑制 mTOR 通路活性^[29]。前期研究发现 FKBP38 可通过抑制 mTOR 通路来抑制子宫内膜癌细胞的增殖及转移^[30]。此外,FKBP38 还可通过下调基质金属蛋白 9

(Matrix metalloproteinase 9,MMP-9) 和上调多配体蛋白聚糖 1 (Syndecan 1,SDC-1)来抑制黑色素瘤及乳腺癌细胞增殖,表明

表 2 IDC 中 FKBP38 的表达与临床参数之间的关系

Table 2 The relationship between FKBP38 expression and clinicopathological features in IDC

Features	Case(N)	FKBP38		
		Low N(%)	High N(%)	P
Age				0.723
<50	153	108(70.6)	45(29.4)	
≥50	147	101(68.7)	46(31.3)	
Histological grade				0.038*
1-2	254	171(67.3)	83(32.7)	
3	46	38(82.6)	8(17.4)	
Clinical stage				0.045*
I - II	247	166(67.2)	81(32.8)	
III-IV	53	43(81.1)	10(18.9)	
Primary tumor (T)				0.128
T1/T2	234	158(67.5)	76(32.4)	
T3/T4	66	51(77.3)	15(22.7)	
Lymph node metastasis				0.067
No	213	155(72.8)	58(27.2)	
Yes	87	54(62.1)	33(37.9)	

Note: * $P<0.05$.

表 3 FKBP38 蛋白与 ER、PR 及 Her-2 蛋白表达之间的关系

Table 3 The relationship between FKBP38 expression and ER, PR and Her-2 proteins

Features	Case(N)	FKBP38		
		Low N(%)	High N(%)	P
ER				0.232
ER-	70	43(61.4)	27(38.6)	
ER+	37	27(73.0)	10(27.0)	
PR				0.025*
PR-	75	44(58.7)	31(41.3)	
PR+	32	26(81.3)	6(18.7)	
HER-2				0.109
HER-2-	90	56(62.2)	34(37.8)	
HER-2+	17	14(82.4)	3(17.6)	

Note: * $P<0.05$.

表 4 FKBP38 蛋白在 TNBC 及非 TNBC 的表达

Table 4 The expression of FKBP38 in TNBC and non-TNBC

Type	Case(N)	FKBP38		
		Low N(%)	High N(%)	P
Non-TNBC	50	39(78.0)	11(22.0)	0.010*
TNBC	57	31(54.4)	26(45.6)	

Note: * $P<0.05$.

表 5 FKBP38 蛋白与 TNBC 临床参数之间关系
Table 5 The relationship between FKBP38 expression and clinicopathological features in TNBC

Features	Case(N)	FKBP38		P
		Low N(%)	High N(%)	
Age				0.483
<50	30	15(50.0)	15(50.0)	
≥50	27	16(59.3)	11(40.7)	
Histological grade				0.174
1-2	46	23(50.0)	23(50.0)	
3	11	8(72.7)	3(27.3)	
Clinical stage				0.221
I - II	44	22(50.0)	22(50.0)	
III-IV	13	9(69.2)	4(30.8)	
Primary tumor (T)				0.020*
T1/T2	42	19(45.2)	23(54.8)	
T3/T4	15	12(80.0)	3(20.0)	
Lymph node metastasis				0.068
No	25	17(68.0)	8(32.0)	
Yes	32	14(43.8)	18(56.2)	

Note: * $P < 0.05$.

为进一步验证 FKBP38 蛋白在乳腺癌中的作用,我们通过免疫组化检测了乳腺癌组织中 FKBP38 蛋白的表达,发现 FKBP38 蛋白在乳腺癌组织中显著降低,进一步的临床病理参数分析发现, IDC 中 FKBP38 蛋白随临床分期及病理分级的增加而降低,这提示 FKBP38 在乳腺癌的进程中可能发挥着抑制作用。而 ILC 中 FKBP38 蛋白的表达在不同病理分级及分期中均无显著差异,这可能与临床样本数目较少或分级、分期分布不均匀有关。此外, FKBP38 与 PR 表达呈负相关,这可能也是 FKBP38 在 TNBC 中表达较高的一重要因素。

综上所述,本文研究分析了乳腺癌中 FKBP38 在乳腺癌中的表达,探究了 FKBP38 蛋白与乳腺癌临床分期及分化的相关关系,提示了 FKBP38 在乳腺癌进程的抑制作用,后期将进一步探讨 FKBP38 在乳腺癌发生发展的分子机制。本研究为寻找预测、诊断乳腺癌靶点提供了新的思路,具有潜在的临床意义。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 朱雅婷, 许文婷, 尹秋玉, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 影响三阴性乳腺癌顺铂耐药的机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 7: 1236-1242.
- [3] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chinese medical journal, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study [J]. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 2019, 20(7): 2015-2020.
- [5] 李慧芳, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 郭晨明, 等. 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素及血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 的预测价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(2): 384-389.
- [6] Jiang XY, Tang HJ, Chen TH. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. Journal of gynecologic oncology, 2018, 29(1): e7.
- [7] Evans DG, Howell SJ, Gandhi A, et al. Breast cancer incidence and early diagnosis in a family history risk and prevention clinic: 33-year experience in 14,311 women[J]. Breast cancer research and treatment, 2021, 189(3): 677-687.
- [8] 周玉霞, 赵茵茵, 帅领, 等. Fkbp38 基因缺失导致小鼠早发性卵巢功能不全: 基于激活 mTOR 通路并诱导细胞凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(11): 1611-1617.
- [9] Aguilera MO, Robledo E, Melani M, et al. FKBP8 is a novel molecule that participates in the regulation of the autophagic pathway [J]. Biochimica et biophysica acta Molecular cell research, 2022, 1869(5): 119212.
- [10] Zheng X, Hao XY, Chen YH, et al. Molecular Characterization and Tissue-specific Expression of a Novel FKBP38 Gene in the Cashmere Goat (*Capra hircus*)[J]. Asian-Australasian journal of animal sciences, 2012, 25(6): 758-763.
- [11] 赖婕梅, 巩思嘉, 师惠, 等. 卵巢上皮性肿瘤中 FKBP38 蛋白的表达研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(18): 3435-3438.
- [12] Fong S, Mounkes L, Liu Y, et al. Functional identification of distinct sets of antitumor activities mediated by the FKBP gene family[J]. PNAS, 2003, 100: 14253-14258.
- [13] Wang JB, Qiu QZ, Lian NZ, et al. An immunosuppressive scoring system to predict recurrence and assist in decision regarding postoperative adjuvant treatment in gastric cancer [J]. American

- journal of cancer research, 2022, 12(5): 2050-2067.
- [14] Dooijeweert C, Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward [J]. Virchows Archiv: an international journal of pathology, 2022, 480(1): 33-43.
- [15] Jayanthi VSPKSA, Das AB, Saxena U. Grade-specific diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer [J]. Genomics, 2020, 112(1): 388-396.
- [16] Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging [J]. AJR American journal of roentgenology, 2021, 217(2): 278-290.
- [17] Johnson HM, Irish W, Vohra NA, et al. Refining breast cancer prognosis by incorporating age at diagnosis into clinical prognostic staging: introduction of a novel online calculator [J]. Breast cancer research and treatment, 2021, 187(3): 805-814.
- [18] 李会芳, 侯永强, 王明军, 等. 乳腺癌组织 FOXP3、HMGA2、RASAL2 的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(20): 3959-3964.
- [19] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2022, 72(6): 524-541.
- [20] Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, et al. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer [J]. Breast cancer research and treatment, 2022, 193(2): 253-264.
- [21] Yan R, Ren F, Li JT, et al. Nuclei-Guided Network for Breast Cancer Grading in HE-Stained Pathological Images [J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2022, 22(11): 4061.
- [22] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer [J]. International journal of biological sciences, 2017, 13(11): 1387-1397.
- [23] Green VL. Breast Cancer Risk Assessment and Management of the High-Risk Patient [J]. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2022, 49(1): 87-116.
- [24] Saleem M, Ghazali MB, Wahab MAMA, et al. The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2020, 1292: 1-12.
- [25] Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2 [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2023, 41(9): 1703-1713.
- [26] Marvalim C, Datta A, Lee SC. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy [J]. Theranostics, 2023, 13(4): 1421-1442.
- [27] Lopez G, Noale M, Corti C, et al. PTEN Expression as a Complementary Biomarker for Mismatch Repair Testing in Breast Cancer [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(4): 1461.
- [28] Miricescu D, Totan A, Stanescu S II, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 22(1): 173.
- [29] Bai XC, Ma DZ, Liu AL, et al. Rheb Activates mTOR by Antagonizing Its Endogenous Inhibitor, FKBP38 [J]. Science, 2007, 318(5852): 977-980.
- [30] 闫云静, 王帅, 穆云萍, 等. FKBP38 蛋白对入源子宫内腺癌细胞增殖及侵袭的调控[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1140-1145.

• 重要信息 •

2024 年《现代生物医学进展》封面说明

美国科学家卡塔林·卡里科(Katalin Karikó)和德鲁·魏斯曼(Drew Weissman)获得了“2023 年诺贝尔生理学或医学奖”,因为他们发现了核苷酸碱基修饰,从而开发出有效的 mRNA 疫苗。未来 mRNA 技术可能如他们所期待的那样,逐步涉足更多疾病领域,但现阶段 mRNA 技术依然还有很长的路要走,封面以深邃的蓝色分子结构为主画面,寓意现代生物医学已进入分子改造阶段,机械手握着的药丸中装的核酸代表着人类运用科技手段改造核酸,进而推动着现代生物医学的不断进步。