

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.007>

TRIM24 在乳腺癌组织中的表达与患者淋巴结转移的相关性

严泓¹, 周竹超²

(复旦大学附属华山医院 1. 病理科; 2. 普外科, 上海 200040)

[摘要] 目的: 分析TRIM24在乳腺癌中的表达水平。方法: 通过oncomine在线数据库分析TRIM24基因在乳腺癌组织及正常组织中的表达谱, 聚类分析; 选择复旦大学附属华山医院普外科收治的108例乳腺癌患者的组织标本, 用免疫组织化学及免疫荧光检测TRIM24蛋白的表达及分布, 用Western印迹检测TRIM24蛋白的表达。分析TRIM24的阳性表达与患者淋巴结转移的相关性。结果: 癌症基因组图谱(TCGA)等数据库中显示TRIM24在乳腺癌组织中高表达。TRIM24蛋白在乳腺癌组织标本中的表达也显著高于癌旁组织, 在细胞核和细胞质中均有表达。TRIM24的阳性表达与患者的淋巴结转移状态呈正相关($P < 0.05$)。结论: TRIM24在乳腺癌组织中高表达, 高表达TRIM24的患者更易发生淋巴结转移。

[关键词] 乳腺癌; oncomine数据库; TRIM24; 淋巴结转移

Correlation of TRIM24 expression with lymph node metastasis in breast carcinoma

YAN Hong¹, ZHOU Zhuchao²

(1. Department of Pathology; 2. Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract **Objective:** To analyze the expression level of TRIM24 in breast cancer. **Methods:** By using oncomine online database, expression of TRIM24 gene in breast cancer tissues was analyzed by cluster analysis. In 108 cases of patients from Department of General Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, the expression and distribution of TRIM24 protein was detected by immunohistochemistry and immunofluorescence. The expression of TRIM24 protein was also detected by Western blot. The correlation between positive expression of TRIM24 and lymph node metastasis in patients was analyzed. **Results:** The online database including Cancer Genome Atlas (TCGA) showed high expression of TRIM24 in breast cancer tissues, and the expression of TRIM24 protein in breast cancer tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues. TRIM24 protein was expressed both in nucleus and cytoplasm. The positive expression of TRIM24 was positively correlated with lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion:** High expression of TRIM24 in breast cancer indicates that it is closely related to lymph node metastasis in breast cancer.

Keywords breast cancer; oncomine database; TRIM24; lymph node metastasis

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-28

通信作者 (Corresponding author): 周竹超, Email: zhouzhuchao@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201440579)。This work was supported by the Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, China (201440579).

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率逐年增高, 2013年美国诊断出约232 340个新增浸润性乳腺癌病例^[1]。中国新增的女性乳腺癌病例数量于2015年超过美国成为世界第一^[1]。乳腺癌作为全身性的疾病, 术后复发转移仍然是治疗失败的主要原因。

乳腺癌的发生是多个原癌基因在不同的时间和空间上激活不同信号途径, 或由于不同的抑癌基因失活导致的。TRIM24是三重基序(tripartite motif, TRIM)蛋白家族成员, 该蛋白家族广泛分布于各种哺乳动物细胞中, 均含锌指结构域、B-box结构域和卷曲螺旋结构域。TRIM蛋白是一类新的锌指型E3泛素连接酶, 具有调节细胞的分裂、生长、分化和成熟等众多功能, 在多种肿瘤的发展进程中发挥重要作用^[2-3]。对转录和染色质调控因子TRIM24的晶体结构所做的一项研究^[4]表明, 它是一种独特的组蛋白“阅读器”, 能够对组蛋白H3上的双标志进行组合识别并在乳腺癌中异常表达。但其表达水平在乳腺癌中的临床意义尚不明确。

为进一步了解TRIM24在乳腺癌中的作用, 本组分析oncomine数据库中TRIM24在乳腺癌组织表达谱芯片中的表达情况, 并收集复旦附属华山医院的108例乳腺癌患者的组织标本, 分别用免疫组织化学染色和Western印迹检测TRIM24在乳腺癌组织中的表达水平, 分析TRIM24的临床意义。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库分析

利用oncomine在线数据库(<https://www.oncomine.org/resource/login.html>)分析TRIM24基因在乳腺癌中的差异表达。选择4个数据库(表1): 1)Curtis Breast (<http://www.ebi.ac.uk/ega/studies/EGAS00000000083>)包含1 992例乳腺癌组织和144例配对的乳腺癌正常组织。2)Richardson Breast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE3744>)包含40例乳腺癌导管癌和7例乳腺癌正常组织。3)Sørli Breast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE3193>)包含78例乳腺癌、3例纤维腺瘤和4例正常乳腺癌组织。4)癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) (<http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>), 包含532例转移性乳腺癌、61例配对的正常乳腺癌组织和3对配对的转移性组织。

表1 选择4个在线数据库分析乳腺癌组织中TRIM24的表达

Table 1 Four breast datasets were selected to analyze the expression of TRIM24

| 数据库 | P | 倍数变化 |
|--------------------------|--------|--------|
| Curtis breast | | |
| 髓样乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.320 |
| 侵袭性导管乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.334 |
| 侵袭性导管和侵袭性小叶乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.266 |
| 乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.210 |
| 侵袭性小叶乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.220 |
| 黏液乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.237 |
| 侵袭性乳腺癌 vs 正常 | 0.002 | 1.213 |
| 导管乳腺癌原位 vs 正常 | 0.009 | 1.082 |
| 小管乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.182 |
| 乳腺叶状肿瘤 vs 正常 | 0.180 | 1.074 |
| 乳腺良性肿瘤 vs 正常 | 0.403 | 1.015 |
| Richardson breast | | |
| 导管乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.736 |
| Sørli breast | | |
| 导管乳腺癌 vs 正常 | 0.047 | 1.285 |
| 小叶乳腺癌 vs 正常 | 0.547 | -1.039 |
| 纤维腺瘤 vs 正常 | 0.910 | -2.371 |
| TCGA | | |
| 侵袭性导管和小叶癌 vs 正常 | <0.001 | 1.457 |
| 侵袭性导管乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.442 |
| 男性乳腺癌 vs 正常 | 0.031 | 1.396 |
| 侵袭性乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.278 |
| 黏液乳腺癌 vs 正常 | 0.045 | 1.710 |
| 侵袭性小叶乳腺癌 vs 正常 | <0.001 | 1.214 |
| 混合小叶和导管乳腺癌 vs 正常 | 0.030 | 1.315 |
| 导管内小孔乳腺癌 vs 正常 | 0.081 | 1.547 |

对表达值进行倍数分析, 计算基因在2个样本中的表达比值; 进行t检验, 通过表达差异的置信度来分析差异是否有统计学意义; 比较单个基因在多个乳腺癌组织标本数据集中的表达, 行聚类分析。

1.2 研究对象选择

收集2011年7至12月(5年随访组)和2014年10月至2015年3月(2年随访组)在复旦大学附属华山医院普外科行乳腺癌根治手术的108例患者的临床资料。入组标准: 1)年龄30~75岁(均为女性); 2)经乳腺肿块切除或粗针穿刺活检病理明确诊断为浸润性乳腺癌患者。排除标准: 1)术前行化疗、放疗或内分泌治疗的患者; 2)仅行乳腺癌病灶姑息性局部扩大切除或前哨淋巴结活检而未行腋淋巴结清扫的患者; 3)不愿合作行术前、术后各项研究检查及常规诊疗的患者; 4)有外科手术禁忌证不能手术或中断手术者; 5)无法取得原发肿块和腋下淋巴结病理组织石蜡标本的患者; 6)手术后无法随访的患者。研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会的批准。所有患者签署知情同意书。

1.3 免疫荧光观察 TRIM24 的定位

取乳腺癌组织, 4%多聚甲醛固定, 蔗糖梯度脱水后切片, 常规0.01 mol/L枸橼酸盐微波抗原修复、5%山羊血清封闭后加入一抗, 4 °C过夜后加入Alexa Fluor 647标记山羊抗兔IgG (H+L)(1:50), Cy3标记山羊抗小鼠IgG (H+L)(1:50), 血清封闭、DAPI染色后在荧光显微镜488 nm波长下观察, 拍照。

同时, 选择乳腺癌MDA-MB-231细胞, 同样对TRIM24的细胞定位进行分析。MDA-MB-231细胞采用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基于37 °C、5% CO₂培养箱内常规培养。

1.4 免疫组织化学检测 TRIM24 的表达

取乳腺癌组织, 10%甲醛溶液固定24 h。梯度乙醇脱水, 二甲苯透明; 组织放入融化的液体石蜡浸蜡, 石蜡包埋; 组织切片, 厚度4 μm。石蜡切片脱蜡处理后, 抗原修复, 滴加100 μL过氧化物酶淬灭溶液, 孵育5 min, 放入水中终止, PBS清洗3次。滴加100 μL封闭液, 孵育10 min后吸弃封闭液。使用稀释后的TRIM24抗体(Sigma-Aldrich, 美国, 货号WH0008805M1-100UG)4 °C孵育过夜, PBS清洗3次; 按照GTvision免疫组织化学检测试剂盒[基因科技(上海)股份有限公司, 货号GK500605A]说明书操作方法, 加入100 μL生物素偶联的二抗, 室温孵育20 min; PBS清洗后, 加入100 μL链霉亲和素-过氧化物酶结合物, 室温孵育20 min。滴加二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)覆盖切片, 室温避光孵育, 于显微镜下观察, 至显浅黄色为止, 放入双蒸水中终止反应。

苏木精染色30 min后, 双蒸水漂洗至反蓝。脱水封片处理, 晾干后置于相差显微镜下观察、计数TRIM24阳性细胞并拍照。

由2位经验丰富的病理医师进行双盲读片。结果判读方法: 1)完全阴性(-)。2)超过10%的肿瘤细胞的细胞膜染色阳性, 但染色间断分布不连续, 未环绕整个细胞膜(+). 3)超过10%的肿瘤细胞的细胞膜染色阳性, 弱到中等程度, 染色连续且环绕整个细胞膜(++). 4)超过50%的肿瘤细胞的细胞膜染色强阳性, 染色程度过甚, 且环绕整个细胞膜(+++).

为进一步对TRIM24的表达情况进行客观分析, 从免疫组织化学染色的切片中选择20例切片, 用Observer Z1显微镜(德国Carl Zeiss公司)行全片扫描, 机器自带读片软件计数TRIM24阳性细胞。

1.5 Western 印迹检测 TRIM24 的表达

将组织研碎后, 加入200 μL RIPA裂解液(中国碧云天生物技术研究所), 使用玻璃匀浆机制成匀浆, 直至充分裂解。裂解完成后于4 °C离心机中以3 000 r/min离心20 min, 取上清即为蛋白提取物, 后用BCA法测其蛋白浓度。取蛋白样品, 100 °C水浴5 min使其变性, 120 V下SDS-PAGE约90 min, 将蛋白质经电泳分离。然后于4 °C、50 mA恒流条件下转膜120 min, 将蛋白转移至0.2 μm硝酸纤维素膜上。TBST洗涤条带3次, 每次10 min。5%脱脂奶粉中室温摇床封闭1 h。随后将条带放入一抗封闭缓冲液中, 4 °C摇床过夜。次日用TBST洗涤条带, 同上。取出条带, 放入二抗封闭缓冲液中摇床封闭1 h, TBST洗涤条带。使用DAB法进行显色, GAPDH为内参。使用Image J软件对蛋白条带进行定量分析。

1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0软件分析。定量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 定性资料用占比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。TRIM24阳性表达与有、无淋巴结转移及淋巴结转移个数之间的相关性采用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利用数据库分析 TRIM24 在乳腺癌组织中的表达差异

首先通过oncomine数据库获得了TRIM24在4个数

数据库中的表达情况, 通过Meta分析方法显示乳腺癌组织中高表达(图1), 预示着TRIM24可能是一个癌基因, 在乳腺癌的发生发展过程中发挥一定的作用。

2.2 免疫荧光结果

在乳腺癌MDA-MB-231细胞株中, TRIM24在细胞核、细胞质中均有表达, 但主要在胞核中表达; 在乳腺癌组织细胞核、细胞质中均发现

TRIM24蛋白的表达(图2)。

2.3 免疫组织化学分析显示 TRIM24 在乳腺癌组织中高表达

利用免疫组织化学检测临床收集的108例乳腺癌组织及相应正常组织中TRIM24的表达情况(图3), 可见乳腺癌组织细胞中几乎均有TRIM24蛋白的阳性染色。

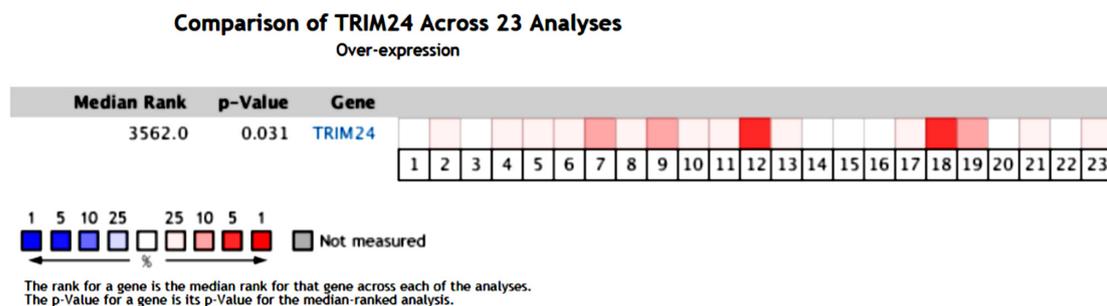


图1 Oncomine数据库中多个数据库的Meta分析提示TRIM24在乳腺癌组织中高表达

Figure 1 Meta-analysis of multiple database from oncomine suggests that TRIM24 is highly expressed in breast cancer tissues

1~23的序号分别对应表1的23组样本。颜色越红表示基因在肿瘤组织的表达水平越高。

The number of 1-23 corresponds to the 23 tissue groups in Table 1, respectively. The deeper the red color, the higher the expression level of TRIM24 gene in the tumor tissue.

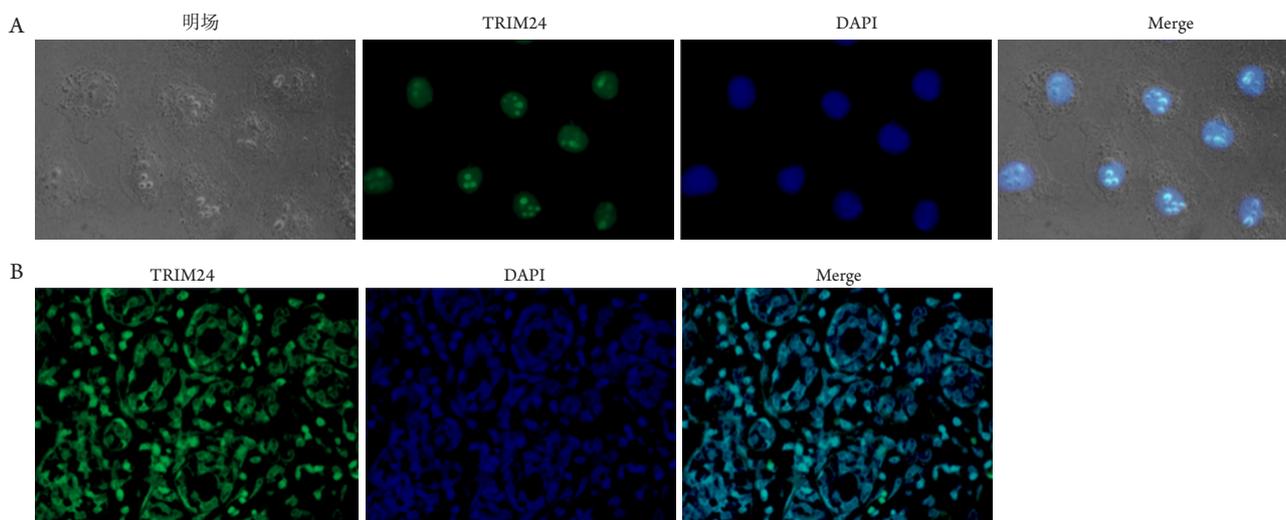
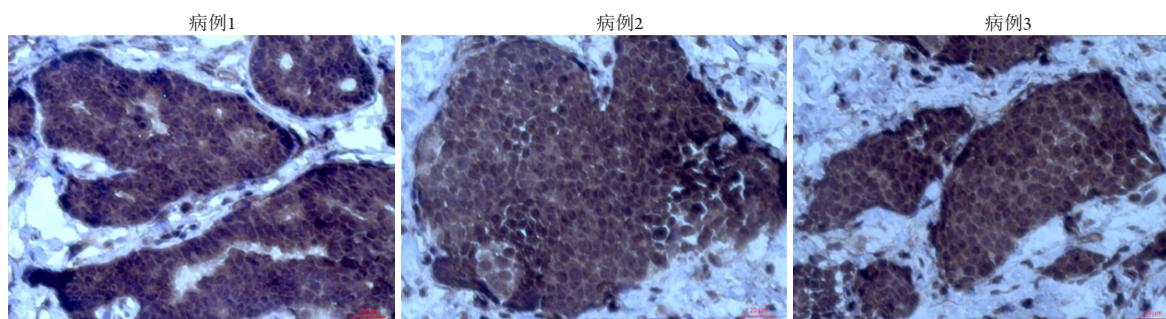


图2 免疫荧光染色分析显示TRIM24在乳腺癌组织和细胞中的细胞核和细胞质中均有表达

Figure 2 Immunofluorescence analyses showed that TRIM24 was mainly expressed in the nuclear and cytoplasm of breast cancer tissues and cells

(A) 免疫荧光检测TRIM24在MDA-MB-231细胞株中的定位($\times 400$); (B) 免疫荧光检测TRIM24在乳腺癌组织中的定位($\times 100$)。

(A) Immunofluorescence was used to detect the location of TRIM24 in MDA-MB-231 cells ($\times 400$); (B) Immunofluorescence was used to detect the location of TRIM24 in breast cancer tissues ($\times 100$).

图3 典型的乳腺癌组织中TRIM24免疫组织化学DAB染色结果($\times 100$)Figure 3 Typical immunohistochemical staining results of TRIM24 using DAB in breast cancer tissues ($\times 100$)

结合患者的临床病理因素分析TRIM24表达与淋巴结转移的相关性(表2)。参照《2011 NCCN乳腺癌临床实践指南(中国版)》,按淋巴结转移状态(N)将研究对象分为2组:无淋巴结转移组($n=60$)和有淋巴结转移组($n=48$)。发现TRIM24的高表达与淋巴结转移呈正相关($P<0.05$,表2)。同时分析发现:肿瘤大小数字

化分级、HER2判定阳性、分期均与有淋巴结转移呈正相关。进一步参照《2011 NCCN乳腺癌临床实践指南(中国版)》,根据淋巴结转移的数目,将有淋巴结转移的患者分为2组:淋巴结转移 <3 个($n=28$)和淋巴结转移 ≥ 3 个($n=20$),发现TRIM24的阳性表达与淋巴结转移 ≥ 3 个无相关性($P>0.05$,表3)。

表2 分析患者临床病理参数(包括TRIM24表达)与淋巴结转移的相关性

Table 2 Correlation between lymph node metastasis and clinicopathological parameters including the expression of TRIM24

| 项目 | 无淋巴结转移($n=60$) | 有淋巴结转移($n=48$) | <i>P</i> |
|-------------|-------------------|-------------------|----------|
| 年龄/岁 | 55.14 \pm 9.07 | 51.81 \pm 10.04 | 0.076 |
| 左乳癌/右乳癌 | 23/37 | 26/22 | 0.180 |
| 肿瘤大小数字化分级* | 2.836 \pm 0.740 | 3.318 \pm 0.740 | 0.002 |
| 肿瘤类型/例 | | | 0.948 |
| 浸润癌 | 54 | 43 | |
| 特殊癌 | 6 | 5 | |
| 核分级 | 2 (1~2) | 2 (2~3) | 0.095 |
| 激素受体阳性/例 | 45 | 35 | 0.594 |
| HER2阳性/例 | 9 | 16 | 0.038 |
| 分子分型/例 | | | 0.120 |
| Luminal A型 | 28 | 16 | |
| Luminal B型 | 16 | 19 | |
| HER2过表达型 | 4 | 3 | |
| 三阴型 | 8 | 3 | |
| 分期/例 | | | <0.001 |
| 1a | 48 | 0 | |
| 2a | 11 | 24 | |
| 2b | 1 | 16 | |
| 3a | 0 | 8 | |
| TRIM24阳性率/% | 50 (20~70) | 82 (40~90) | 0.016 |

*按乳腺原发肿瘤国际(T)分期,将T1a, T1b, T1c, T2, T3分别标为1, 2, 3, 4, 5级进行统计。有淋巴结转移组1例无分子分型,无淋巴结转移组3例无分子分型。

*According to the international primary breast cancer (T) staging, T1a, T1b, T1c, T2, T3 is respectively marked as grade 1, 2, 3, 4 and 5 for statistical analysis. One case had no molecular typing in the group with lymph node metastases and three cases had no molecular typing in the group without lymph node metastases.

表3 分析患者临床病理参数(包括TRIM24表达)与淋巴结转移数量的相关性

Table 3 Correlation between number of lymph node metastasis and clinicopathological parameters including the expression of TRIM24

| 项目 | 淋巴结转移<3个(n=28) | 淋巴结转移≥3个(n=20) | P |
|-------------|------------------|------------------|-------|
| 年龄/岁 | 50.96 ± 9.91 | 52.95 ± 10.35 | 0.508 |
| 左乳癌/右乳癌 | 18/10 | 8/12 | 0.102 |
| 肿瘤大小数字化分级 | 3.280 ± 0.614 | 3.368 ± 0.895 | 0.700 |
| 肿瘤类型/例 | | | 0.314 |
| 浸润癌 | 24 | 19 | |
| 特殊癌 | 4 | 1 | |
| 激素受体判定阳性/例 | 22 | 13 | 0.447 |
| HER2阳性/例 | 9 | 7 | 0.818 |
| 分子分型 | | | 0.512 |
| Luminal A型 | 10 | 6 | |
| Luminal B型 | 12 | 7 | |
| HER2过表达型 | 5 | 4 | |
| 三阴型 | 1 | 2 | |
| 分期/例 | | | 0.051 |
| 2a | 16 | 8 | |
| 2b | 11 | 5 | |
| 3a | 1 | 7 | |
| TRIM24阳性率/% | 82.5 (40.0~90.0) | 80.0 (40.0~90.0) | 0.893 |

淋巴结转移≥3个组1例无分子分型。

One case had no molecular typing in the group with more than 3 of lymph node metastases.

由于免疫组织化学染色结果为人工读片评分获得。为进一步提高结果的客观性,我们用全片扫描技术对其中的20例切片的染色情况进行机器判读。结果表明TRIM24阳性率为6.1%~44.2%,典型的图片结果如图4所示。

2.4 Western 印迹分析显示 TRIM24 在乳腺癌组织中高表达

为证实oncomine数据库和免疫组织化学染色

的检测结果,选择3对配对的癌组织和癌旁组织,采用Western印迹检测TRIM24在乳腺癌组织和癌旁组织中的表达。结果显示:所有的待检测样本中均检测到TRIM24蛋白的表达,且表达量因患者个体差异而呈现不同水平。定量分析结果表明:其在配对的乳腺癌组织中的表达与癌旁组织中差异无统计学意义($P < 0.05$,图5),可能与组织标本的例数较少有关。

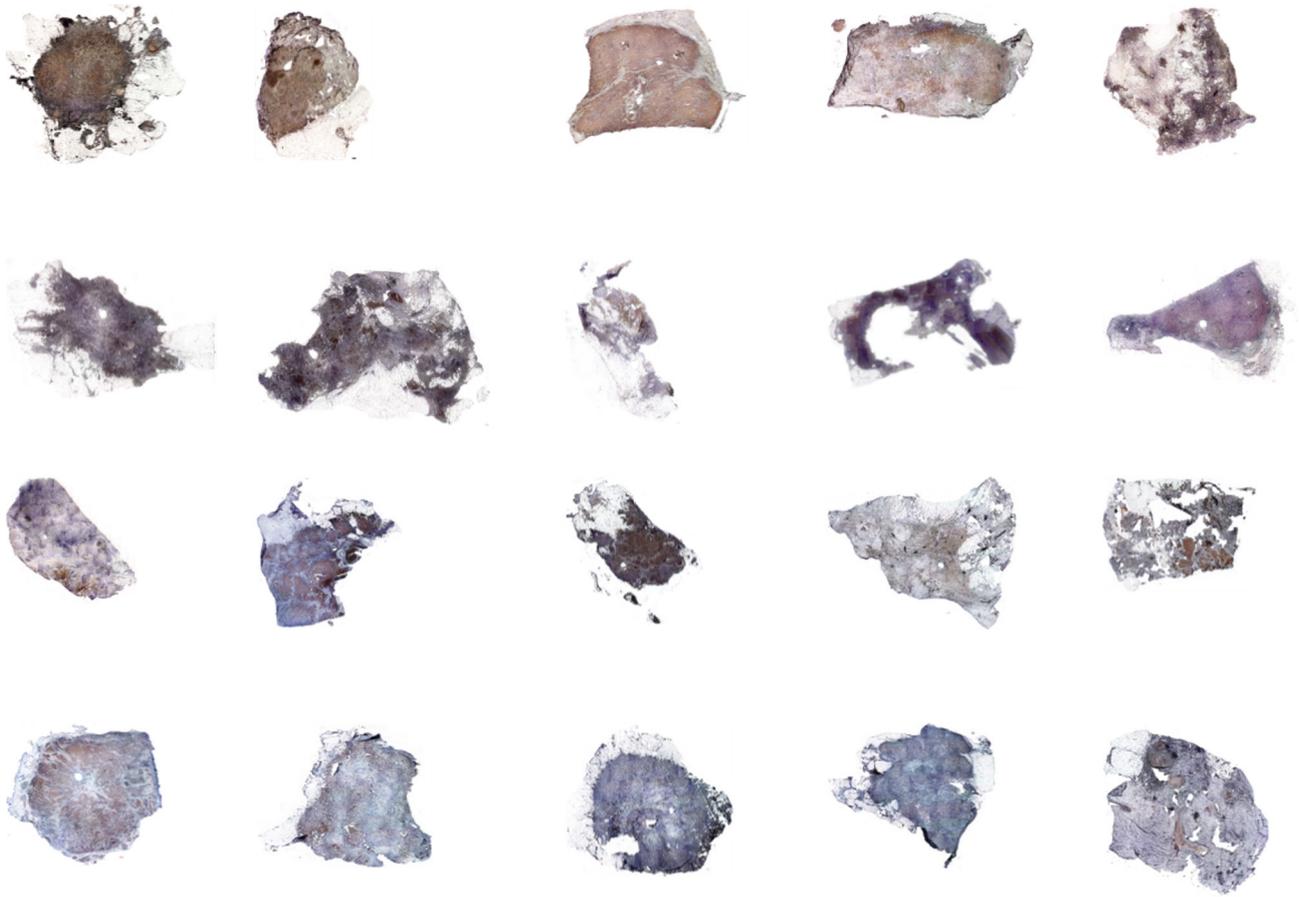


图4 乳腺癌组织中TRIM24免疫组织化学染色结果的全片扫描读片结果

Figure 4 Expression of TRIM24 in breast cancer tissues by immunohistochemistry and whole tissue slice scan

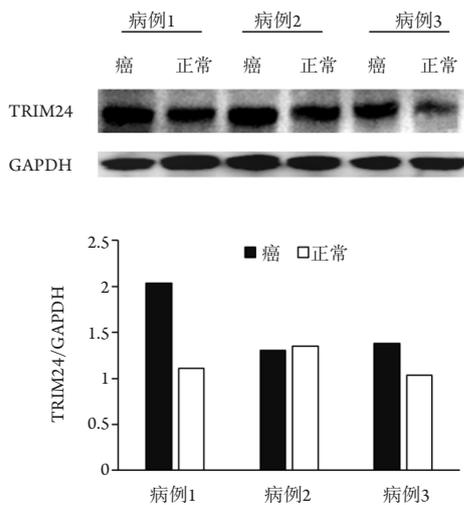


图5 Western印迹检测3例乳腺癌组织中TRIM24蛋白的表达

Figure 5 Expression of TRIM24 in paired breast cancer tissues by Western blot

3 讨论

Oncomine是目前世界上最大的癌基因芯片数据库和整合数据挖掘平台,旨在挖掘癌症基因信息^[5-9]。该数据库整合了文献及芯片数据库中高质量标准的肿瘤组织芯片结果,可以获得基因差异表达结果以及进行共表达、富集、相互作者网络及meta分析^[10]。本文通过oncomine数据库发现TRIM24在乳腺癌组织中高表达。进一步通过108例乳腺癌组织及相应正常组织,验证了上述结果。

TRIM24属于TRIM家族。该蛋白质家族成员几乎存在于所有多细胞真核生物中,参与许多生物过程,其蛋白或基因的改变将产生多种多样的病理变化,如发育障碍、神经退行性疾病、病毒感染和癌症等。TRIM24可以促进p53的泛素化降解,终止p53介导的DNA损伤应答^[11]。

TRIM24在多种肿瘤细胞中高表达,且TRIM24的表达情况与肿瘤的恶性程度有关。在膀胱癌中的研究^[12]结果提示:TRIM24调节NF- κ B信号通路和AKT信号通路,进而上调细胞周期蛋白cyclin D1和cyclin E,介导肿瘤细胞的增殖和侵袭。此外,TRIM24已被报道与非小细胞肺癌、前列腺癌等多种肿瘤的恶性增殖呈正相关^[13-14]。关于TRIM24在乳腺癌中的表达水平的分析,国内外已有一些报道。如Zhang等^[15]应用免疫组织化学法检测73例乳腺浸润性导管癌组织中TRIM24的表达,发现TRIM24的表达与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级及淋巴结转移无明显相关性。但Ma等^[16]研究发现TRIM24的高水平表达预示乳腺癌患者的总生存期较短。Chambon等^[17]的研究结果也提示TRIM24在乳腺癌中高表达,且与预后不良密切相关,提示乳腺癌中TRIM24分子有强的致癌功能。为进一步明确TRIM24在乳腺癌中的临床意义,本研究在检索oncomine数据库的基础上,选择在华山医院普外科行乳腺癌根治手术的108例患者作为研究对象,分析TRIM24的表达与临床病理因素的相关性。研究发现:TRIM24在乳腺癌组织中高表达,同时发现TRIM24的阳性表达与乳腺癌患者的淋巴结转移状态呈正相关;进一步发现TRIM24的阳性表达与淋巴结转移数大于3的情况无相关性,可能与我们的样本数相对较少有关。此外,由于样本的随访时间较短,也未能获得TRIM24的表达与乳腺癌患者预后的相关性。后续应扩大样本量,延长随访时间,深入分析TRIM24在乳腺癌中的临床意义。

综上所述,TRIM24可能是乳腺癌发生发展中关键分子,其与乳腺癌发生发展的关系有待于进行进一步研究。

参考文献

- DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 52-62.
- Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 792-804.
- Cambiaghi V, Giuliani V, Lombardi S, et al. TRIM proteins in cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 770: 77-91.
- Tsai WW, Wang Z, Yiu TT, et al. TRIM24 links a non-canonical histone signature to breast cancer[J]. *Nature*, 2010, 468(7326): 927-932.
- Wu RS, Hong JJ, Wu JF, et al. OVOL2 antagonizes TGF- β signaling to regulate epithelial to mesenchymal transition during mammary tumor metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39401-39416.
- Niknafs YS, Han S, Ma T, et al. The lncRNA landscape of breast cancer reveals a role for DSCAM-AS1 in breast cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12791.
- Chaudhary S, Krishna BM, Mishra SK. A novel FOXA1/ESR1 interacting pathway: a study of Oncomine™ breast cancer microarrays[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1247-1264.
- 许斌, 刘宁, 陈恕求, 等. 基于ONCOMINE数据库分析1型5 α 还原酶在前列腺癌中的表达及意义[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(9): 771-776.
- XU Bin, LIU Ning, CHEN Shuqiu, et al. Expression of SRD5A1 and its prognostic role in prostate cancer: Analysis based on the data-mining of ONCOMINE[J]. *National Journal of Andrology*, 2016, 22(9): 771-776.
- 宋立伟, 王文越, 邹秀群, 等. 结直肠腺癌中特异蛋白1表达与临床病理指标的关系[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(7): 973-977.
- SONG Liwei, WANG Wenyue, ZOU Xiuqun, et al. Relationship between expression of specificity protein 1 of colorectal adenocarcinoma and clinicopathological parameters[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science*, 2014, 34(7): 973-977.
- Ostman A, Hellberg C, Bohmer FD. Protein-tyrosine phosphatases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 307-320.
- Jain AK, Allton K, Duncan AD, et al. TRIM24 is a p53-induced E3-ubiquitin ligase that undergoes ATM-mediated phosphorylation and autodegradation during DNA damage[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(14): 2695-709.
- Xue D, Zhang X, Zhang X, et al. Clinical significance and biological roles of TRIM24 in human bladder carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 6849-6855.
- Kikuchi M, Okumura F, Tsukiyama T, et al. TRIM24 mediates ligand-dependent activation of androgen receptor and is repressed by a bromodomain-containing protein, BRD7, in prostate cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(12): 1828-1836.
- Li H, Sun L, Tang Z, et al. Overexpression of TRIM24 correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37657.
- 章青波, 卢玫瑰, 徐宝福, 等. 乳腺浸润性导管癌中CD44、TRIM24、TAGLN-2、ER、PR的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(7): 724-727.
- ZHANG Qingbo, LU Meigui, XU Baofu, et al. Expression of CD44,

- TRIM24, TAGLN-2, ER and PR in invasive ductal carcinoma of the breast and their clinical significance[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(7): 724-727.
16. Ma L, Yuan L, An J, et al. Histone H3 lysine 23 acetylation is associated with oncogene TRIM24 expression and a poor prognosis in breast cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(11): 14803-14812.
17. Chambon M, Orsetti B, Berthe ML, et al. Prognostic significance of TRIM24/TIF-1alpha gene expression in breast cancer[J]. Am J Pathol, 2011, 178(4): 1461-1469.

本文引用: 严泓, 周竹超. TRIM24在乳腺癌组织中的表达与患者淋巴结转移的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 267-275. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.007

Cite this article as: YAN Hong, ZHOU Zhuchao. Correlation of TRIM24 expression with lymph node metastasis in breast carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 267-275. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.007