

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.002

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.002

乳腺癌 EGFL7 及 β -catenin 蛋白检测的临床意义

姜青明, 周文文, 肖觉

(重庆大学附属肿瘤医院, 重庆市肿瘤研究所, 重庆市肿瘤医院病理科, 重庆 400030)

[摘要] 目的: 检测并探讨类表皮生长因子域-7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7)和 β -链蛋白(β -catenin)在乳腺癌患者病变组织及血清中的表达水平及其与乳腺癌转移之间的关系。方法: 分别采用免疫组织化学EnVision两步法检测EGFL7及 β -catenin蛋白在93例乳腺癌组织(其中淋巴结转移病例62例, 远处转移病例10例)与54例乳腺纤维腺瘤和腺病组织中的表达, ELISA双抗体夹心法检测患者血清中EGFL7蛋白水平。结果: EGFL7蛋白在乳腺癌组织中的表达高于乳腺纤维腺瘤和腺病组织($P < 0.05$), EGFL7蛋白表达水平与乳腺癌淋巴结和远处转移呈正相关($P < 0.05$)。与伴淋巴结转移的乳腺癌病例相比, 伴远处转移的乳腺癌病例EGFL7蛋白表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。乳腺癌组织 β -catenin蛋白表达水平高于乳腺良性病变组织($P < 0.05$), 伴有淋巴结和远处转移的乳腺癌组织 β -catenin蛋白表达水平高于无淋巴结转移的乳腺癌组织($P < 0.05$), 而伴远处转移的乳腺癌病例的 β -catenin蛋白表达水平与伴淋巴结转移的乳腺癌病例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。发生淋巴结和远处转移的乳腺癌患者血清中EGFL7蛋白水平高于无转移的乳腺癌及乳腺纤维腺瘤和腺病组织($P < 0.05$), 其中伴远处转移的乳腺癌病例血清EGFL7蛋白水平与只伴淋巴结转移的乳腺癌病例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: EGFL7及 β -catenin蛋白检测对评估乳腺癌转移风险具有一定的临床参考价值。

[关键词] 乳腺肿瘤; 类表皮生长因子域-7; β -链蛋白; 免疫组织化学; 酶联免疫吸附测定

Clinical significance of EGFL7 and β -catenin protein detection in breast cancer

JIANG Qingming, ZHOU Wenwen, XIAO Jue

(Department of Pathology, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract **Objective:** To detect and investigate the epidermal growth factor-like domain 7 (EGFL7) and beta chain protein (β -catenin) expression level in tissue and serum in patients with breast cancer and its relationship with metastasis of breast cancer. **Methods:** EGFL7 and β -catenin protein were detected by immunohistochemistry EnVision two steps method in 93 cases of breast cancer (including 62 cases with lymph node metastasis and 10 cases with

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-24

通信作者 (Corresponding author): 肖觉, Email: juex69@163.com

基金项目 (Foundation item): 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研重点资助项目 (20141019)。This work was supported by the Medical Research Funding Project of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission, China (20141019).

distant metastasis) and 54 cases of breast fibroadenoma and adenosis, EGFL7 protein in serum was detected by ELISA double antibody sandwich method in these cases. **Results:** The protein expression of EGFL7 in breast cancer was higher than that in breast fibroadenoma and adenosis ($P < 0.05$), the protein expression level of EGFL7 was positive correlation in with lymph node and distant metastasis in breast cancer patients ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between EGFL7 protein expression level in breast cancer with distant metastasis and breast cancer cases with lymph node metastasis ($P > 0.05$). The β -catenin protein expression in breast cancer tissue was higher than that of benign breast lesions ($P < 0.05$). The β -catenin protein expression in breast cancer with lymph node and distant metastasis than those without lymph node metastasis in breast cancer tissues ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the β -catenin protein expression level in breast cancer patients with distant metastasis and breast cancer cases with lymph node metastasis ($P > 0.05$). The EGFL7 protein expression in serum of breast cancer patients with lymph node and distant metastasis was higher than that in non-metastatic breast cancer and breast fibroadenoma and adenosis ($P < 0.05$), but EGFL7 protein levels were no significant difference in serum of breast cancer patients with distant metastasis compared with the breast cancer with lymph node metastasis ($P > 0.05$). **Conclusion:** The detection of EGFL7 and β -catenin protein have a certain clinical reference value for evaluating the risk of metastasis of breast cancer.

Keywords breast neoplasms; epidermal growth factor-like domain 7; β -catenin; immunohistochemistry; enzyme-linked immunosorbent sorbent assay

随着我国物质生活水平提高及生活方式的改变, 乳腺癌发病率逐年上升, 已居女性所患恶性肿瘤的首位, 并呈年轻化发展趋势, 严重威胁女性生命健康^[1-2]。类表皮生长因子域-7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7)是一种2003年首先发现的血管内皮特异性表达的基因^[3], 编码的蛋白相对分子质量为30 KD, 该蛋白包含1个信号肽序列, 提示EGFL7是一种分泌蛋白; 同时在其氨基端存在富含半胱氨酸的弹性蛋白纤维连接区(elastin microfibril interfase, EMI)样结构, 与调节细胞间的黏附作用有关^[4]。EGFL7蛋白在胰腺癌^[5-6]、肝细胞癌^[7]、胶质瘤^[8]、上皮性卵巢癌^[9]、结直肠癌^[10]等恶性肿瘤组织中表达上调, 预示EGFL7与恶性肿瘤的发生、进展密切相关。 β -catenin基因是Wnt信号通路的下游基因, 其表达蛋白是一种单链多肽, 存在于细胞膜和细胞浆, 介导细胞黏附及信号转导, 参与肿瘤发生、进展过程^[11]。本研究采用免疫组织化学EnVision二步法, 对乳腺癌组织(含有远处转移、淋巴结转移及无转移病例)和乳腺良性病变组织中EGFL7, β -catenin蛋白进行检测, 同时采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent sorbent assay, ELISA)双抗体夹心法检测乳腺癌(含有远处转移、淋巴结转移及无转移病例)和乳腺良性病变患者血清中EGFL7蛋白水平, 探讨EGFL7及 β -catenin蛋白

在乳腺癌转移进展过程中的作用及相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 标本来源

选取2015年1月至2016年12月重庆市肿瘤研究所乳腺中心经手术切除乳腺癌和乳腺良性病变病理标本147例, 患者年龄31~68(中位47)岁。乳腺癌病例93例(其中淋巴结转移病例62例, 远处转移病例10例, 无转移证据病例21例), 乳腺良性病变54例。按AJCC 2009年第7版TNM分期: I期18例, II期26例, III期39例, IV期10例。54例乳腺良性病变, 其中包括纤维腺瘤31例, 腺病23例。所选取的乳腺癌病例术前均未进行新辅助化学药物治疗、放射治疗及其他治疗。本研究已获得重庆市肿瘤医院伦理审查委员会审核批准, 患者均知情同意。

1.1.2 主要试剂

一抗EGFL7单克隆鼠抗人(OT15C9)抗体(TA807863)购自美国OriGene试剂有限公司; β -catenin单克隆鼠抗人抗体(SC-7963)购自美国Santa Cruz公司。二抗为PV-9000D增强型检测试剂盒(北京中杉金桥试剂公司), 包括试剂1: 内源性过氧化物酶阻断剂, 试剂2: 酶标羊抗小鼠/兔IgG

聚合物; 试剂3: DAB底物缓冲液; 试剂4: DAB浓缩显色液。EGFL7 ELISA检测试剂盒(CUSABIO)购自武汉华美生物工程有限公司, 包括ELISA酶标板、冻干标准品、标准品和样品稀释液、浓缩生物素化抗体、生物素化抗体稀释液、浓缩HRP酶结合物、酶结合物稀释液、浓缩洗涤液(25 \times), 底物溶液, 反应终止液, 封板覆膜。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学方法

采用免疫组织化学EnVision二步法。步骤如下: 1) 预实验测试一抗浓度, 一抗EGFL7和 β -catenin最佳浓度分别为1:300, 1:200。2) 二甲苯脱蜡、梯度酒精水化组织切片。3) EDTA抗原修复液(pH 8.0)行高温高压抗原热修复, 修复时间2.5 min。4) 3% H₂O₂去离子阻断内源性过氧化物酶, 时间10 min, 减少非特异性染色。5) 滴加一抗, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜; PBS洗涤3 min, 共3次; 然后滴加二抗: 试剂3(辣根酶标羊抗小鼠/兔IgG聚合物), 37 $^{\circ}$ C孵育30 min(中间各步完成后均用PBS液冲洗)。6) 二氨基联苯胺(DAB)液显色, 苏木精衬染、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。7) 显微镜观察, 用已知阳性标本作为阳性对照, 以PBS缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.2.2 血清 EGFL7 ELISA 检测

血清EGFL7 ELISA检测按试剂盒说明书操作。1) 收集空腹外周静脉全血5 mL后, 置于医用促凝管内, 轻微振荡, 与促凝剂充分混合后置于4 $^{\circ}$ C冰箱中静置2 h, 3 000 r/min离心10 min将血清和红细胞分离, 保留血清于-80 $^{\circ}$ C冻存备用。2) 将各种试剂移至室温(18~25 $^{\circ}$ C), 平衡45 min, 按说明书配置试剂, 备用。3) 加样, 分别设标准孔、空白孔、待测样本孔。每孔分别加入标准品和待测样本100 μ L, 轻微震荡混匀, 盖上贴膜, 37 $^{\circ}$ C温育30 min。4) 弃去孔内液体, 轻轻甩干, 冲洗包被板3次, 每次加入200 μ L洗涤液浸泡3 min, 甩去洗涤液, 吸水纸拍干。5) 每孔加入辣根过氧化物酶标志物工作液100 μ L, 轻轻晃动混匀, 覆上板贴, 37 $^{\circ}$ C温育30 min。6) 吸除孔内液体, 轻轻甩干, 冲洗包被板5次。每次加入200 μ L洗涤液, 浸泡3 min, 甩去洗涤液, 吸水纸拍干。7) 依序每孔加入底物溶液90 μ L, 37 $^{\circ}$ C避光显色15 min。8) 每孔分别加入50 μ L反应终止液, 5~10 min内在分光光度仪测定各孔的吸光度(optical density, OD)值(波长450 nm)^[12]。

1.2.3 判定标准

EGFL7蛋白的阳性表达主要位于胞浆, β -catenin蛋白的阳性表达主要位于胞膜。采用二次积分法^[13](染色深浅+阳性细胞百分比): 1) 无着色0分, 淡黄色1分, 黄色2分, 棕黄色3分; 2) 切片中阳性细胞百分比评分, 随机计数10个高倍镜视野(\times 400), 阳性细胞数 \leq 5%记0分, 6%~25%记1分, 26%~50%记2分, 51%~75%记3分, \geq 75%记4分。两积分相加, <2 为阴性, ≥ 2 为阳性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析, 组织标本EGFL7和 β -catenin免疫组织化学表达阳性率差异采用 χ^2 检验, 血清EGFL7蛋白ELISA检测含量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 差异比较采用两独立样本均数 t 检验, 检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFL7 及 β -catenin 蛋白在乳腺癌、乳腺良性病变组织中的表达

EGFL7及 β -catenin蛋白在乳腺癌组织中的表达明显高于其在乳腺良性病变组织中的表达, 差异有统计学意义($P<0.05$; 图1, 表1)。

2.2 EGFL7 及 β -catenin 蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的关系

EGFL7及 β -catenin蛋白的表达水平与乳腺癌的淋巴结及远处转移、ER/PR阴性表达、Her-2基因扩增、高增殖指数(Ki-67)及较晚的TNM分期密切相关, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但与远处转移和淋巴结转移无关($P>0.05$), 与年龄、病理组织学分级、病理组织学类型也无关($P>0.05$, 表2)。

2.3 EGFL7 蛋白在乳腺癌、乳腺良性病变血清中的表达

乳腺癌(伴淋巴结和远处转移)患者血清EGFL7蛋白水平与其在乳腺癌(无转移)和乳腺良性病变中的水平相比, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 其中伴有远处转移的乳腺癌与伴有淋巴结转移的乳腺癌血清EGFL7蛋白水平相比, 差异没有统计学意义($P>0.05$), 而乳腺癌(无转移)患者血清EGFL7蛋白水平与其在乳腺良性病变中的水平相比, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

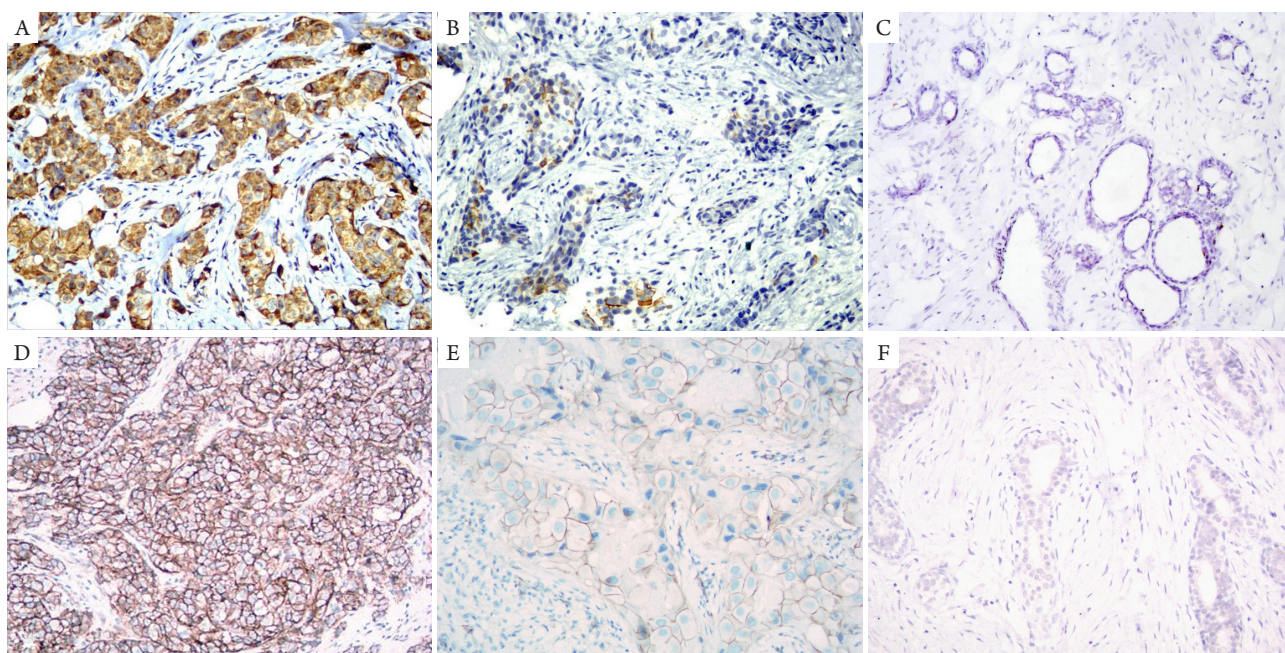


图1 EGFL7和 β -catenin蛋白在乳腺癌及良性病变组织中的表达(EnVision, $\times 200$)

Figure 1 Expression of EGFL7 and β -catenin protein in breast cancer and benign lesions (EnVision, $\times 200$)

(A)EGFL7在有转移的乳腺癌中强阳性表达; (B)EGFL7在无转移的乳腺癌中弱阳性表达; (C)EGFL7在乳腺良性病变组织中阴性表达; (D) β -catenin在有转移的乳腺癌中强阳性表达; (E) β -catenin在无转移的乳腺癌中弱阳性表达; (F) β -catenin在乳腺良性病变组织中阴性表达。

(A) Strong positive expression of EGFL7 in breast cancer with metastasis; (B) Weak positive expression of EGFL7 in breast cancer without metastasis; (C) Negative expression of EGFL7 in benign breast lesions; (D) Strong positive expression of β -catenin in breast cancer with metastasis; (E) Weak positive expression of β -catenin in breast cancer without metastasis; (F) Negative expression of β -catenin in benign breast lesions.

表1 EGFL7与 β -catenin蛋白在乳腺癌、乳腺良性病变组织中的表达

Table 1 Expression of EGFL7 and β -catenin proteins in breast cancer and breast benign lesion tissues

病变类型	n	EGFL7蛋白表达			β -catenin蛋白表达		
		阳性/[例(%)]	χ^2	P	阳性/[例(%)]	χ^2	P
乳腺癌	93	65 (69.9)	20.435	<0.001	59 (63.44)	8.302	0.004
乳腺良性病变	54	17 (31.5)			21 (38.89)		

表2 EGFL7和 β -catenin蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between the expression of EGFL7 and β -catenin protein and the clinicopathological features of breast cancer

临床病理特征	n	EGFL7蛋白表达			β -catenin蛋白表达		
		阳性/[例(%)]	χ^2	P	阳性/[例(%)]	χ^2	P
年龄/岁			0.374	0.65		0.184	0.668
<45	52	35 (67.3)			32 (62.7)		
≥ 45	41	30 (73.2)			27 (64.3)		

续表2

临床病理特征	n	EGFL7蛋白表达			β-catenin蛋白表达		
		阳性/[例(%)]	χ^2	P	阳性/[例(%)]	χ^2	P
病理组织学分级							
I	26	15 (57.7)	2.553	0.134	17 (65.4)	0.059	0.808
II, III级	67	50 (74.6)			42 (62.7)		
病理组织学类型							
浸润性导管癌	80	57 (71.3)	0.501	0.522	48 (60.0)	2.921	0.123
浸润性小叶癌	13	8 (61.5)			11 (84.7)		
转移							
有	72	57 (79.2)	13.033	0.001	51 (70.8)	7.513	0.006
无	21	8 (38.1)			8 (38.1)		
转移类型							
淋巴结转移	62	55 (88.7)	0.168	0.682	50 (80.6)	0.509	0.475
远处转移	10	10 (100.0)			9 (90.0)		
ER/PR状态							
阳性	61	38 (62.3)	6.472	0.011	34 (55.7)	4.536	0.033
阴性	32	27 (84.4)			25 (78.1)		
Her-2状态							
扩增	27	23 (85.2)	4.228	0.04	25 (92.6)	13.94	<0.001
未扩增	66	42 (63.6)			34 (51.5)		
Ki-67指数/%							
≥50	40	34 (85.0)	7.613	0.006	32 (80.0)	8.298	0.004
<50	53	31 (58.5)			27 (50.9)		
TNM分期							
I, II	44	23 (56.8)	6.784	0.013	21 (47.7)	8.89	0.003
III, IV	49	42 (81.6)			38 (77.6)		

表3 乳腺癌、乳腺良性病变血清EGFL7蛋白含量差异性比较

Table 3 Comparison of serum EGFL7 protein content in breast cancer and benign breast lesions

病变类型	n	血清EGFL7含量中位数/(ng·mL ⁻¹)	t	P
乳腺癌(有转移)	72	3103.50 ± 183.99		
远处转移	10	3205.59 ± 237.08	1.926*	0.058*
淋巴结转移	62	3087.04 ± 170.67	3.311 [#]	0.001 [#]
乳腺癌(无转移)	21	2938.10 ± 199.37	3.557 [†]	0.001 [†]
乳腺良性病变	54	2876.80 ± 94.15	1.811 [‡] ; 9.001 [§]	0.074 [‡] ; <0.001 [§]

*伴远处转移乳腺癌与伴淋巴结转移乳腺癌比较; [#]伴淋巴结转移乳腺癌与无转移乳腺癌比较; [†]有转移乳腺癌与无转移乳腺癌比较; [‡]乳腺癌(无转移)与乳腺良性病变比较; [§]乳腺癌(有转移)与乳腺良性病变比较。

*Breast cancer with distant metastasis compared with that with lymph node metastasis; [#]comparison of breast cancer with lymph node metastasis and non-metastatic breast cancer; [†]comparison of serum EGFL7 protein with metastatic breast cancer and non-metastatic breast cancer; [‡]breast cancer (no metastasis) compared with benign breast lesions; [§]breast cancer with metastasis compared with benign breast lesions.

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。据2008年世界卫生组织国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计,全球乳腺癌新发病例138万,其中46万死于乳腺癌^[1]。在中国,乳腺癌也是女性最常见的恶性肿瘤,每年新发和死亡病例分别占全世界的12.2%和9.6%,发病率逐年增加且趋于年轻化^[2]。据IARC预计,到2030年我国乳腺癌每年新发病例将达23.4万以上,因乳腺癌死亡的病例超过7.0万,病死率上升增至47.94%^[1]。

肿瘤转移涉及复杂的基因遗传学的改变以及内环境与外环境的相互作用。肿瘤转移播散往往难以控制,是主要的致死原因^[14],肿瘤转移的早期临床预测是一个值得关注的重要课题。

EGFL7调节肿瘤转移的机制,已有研究^[15]报道:EGFL7高表达并分泌到细胞外,趋化肿瘤细胞渗出血管,进而向远处转移、扩散。EGFL7参与肿瘤转移机制可能为:1)EGFL7蛋白以自分泌或旁分泌方式增加肿瘤细胞运动迁移能力,参与肿瘤细胞从原发灶经过脉管系统向周围浸润转移;2)肿瘤血管内皮细胞可能分泌EGFL7蛋白趋化肿瘤细胞从原发灶脱落,进入血液系统,而不同组织器官微血管内皮细胞也可能分泌EGFL7蛋白,在血流中俘获肿瘤细胞,并趋化其从血管外渗入新的组织器官种植,形成肿瘤器官特异性转移灶^[16]。

β -catenin基因是Wnt信号通路的下游基因,其表达的 β -catenin是一种多功能蛋白质,不仅可以参与E-cadherin/ β -catenin复合体的形成,在细胞黏附中发挥作用,还可作为Wnt信号转导通路的中心环节,参与肿瘤细胞的分化增殖、迁移及凋亡的调控^[17]。

本实验采用免疫组织化学方法检测了93例乳腺癌(伴有转移的病例72例,其中伴有淋巴结转移的病例62例,伴远处转移的病例10例)和54例乳腺良性病变组织(包括纤维腺瘤和腺病)中EGFL7及 β -catenin蛋白的表达,结果显示:EGFL7蛋白在乳腺癌病变组织和血清中表达的蛋白水平高于乳腺良性病变,且在有转移(包括淋巴结转移和远处转移)的乳腺癌中高于无转移的乳腺癌,但较晚分期(III, IV期)的淋巴结转移和远处转移病例之间,EGFL7蛋白的表达水平差异没有显著的统计学意

义。同时检测 β -catenin蛋白在乳腺癌及乳腺良性病变组织中的表达,结果显示: β -catenin蛋白在乳腺癌病例组织中表达水平高于乳腺良性病变,且有转移的乳腺癌高于无转移的乳腺癌,但淋巴结转移和远处转移病例之间, β -catenin蛋白的表达的差异无统计学意义。EGFL7和 β -catenin蛋白的高表达还与乳腺癌ER/PR阴性、Her-2基因扩增及高增殖指数(Ki-67)密切相关,而这些指标的表达状态往往与乳腺癌较差的预后及复发转移风险相关。提示EGFL7及 β -catenin蛋白表达上调与乳腺癌的转移呈正相关。

在参与乳腺癌转移的过程中,EGFL7及 β -catenin之间是否有关联?EGFL7蛋白氨基端存在EMI样结构,这与调节细胞间的黏附作用有关^[4],而 β -catenin作为Wnt信号转导通路的重要转录因子,是一种单链多肽,存在于细胞膜和细胞质中,介导细胞黏附及信号转导^[11]。多数正常情况下, β -catenin与E-cadherin结合形成复合物,再与肌动蛋白骨架相连,介导细胞间的黏附。 β -catenin酪氨酸磷酸化时,可破坏E-cadherin/ β -catenin复合物的结构,导致细胞黏附力下降,促进肿瘤侵袭转移。同时,异常活化的Wnt信号可使 β -catenin蛋白水平上调,上调的 β -catenin蛋白进入细胞核与TCF/LEF信号通路发生作用,激活下游靶基因表达,参与上皮间质转化,进一步促进肿瘤转移^[18]。Luo等^[19]通过研究发现:EGFL7通过激活EGFR-AKT-Snail信号通路,调控胃癌细胞上皮-间质转化,促进肿瘤细胞侵袭、转移。另有研究^[8]显示:上调EGFL7蛋白表达水平可通过Akt/ β -catenin/TCF4信号通路促进胶质瘤的肿瘤发生与恶性进展。推测EGFL7和Wnt/ β -catenin在调控肿瘤上皮间质转化过程中具有协同作用。

本实验结果提示:EGFL7及 β -catenin蛋白的高表达与乳腺癌的淋巴结和远处转移、较晚的TNM分期、ER/PR阴性、Her-2基因扩增及高增殖指数(Ki-67)密切相关,而与年龄、组织病理学分级、组织病理学类型等临床病理特征无明显相关性。但值得注意的是,在淋巴结和远处转移的病例中,EGFL7及 β -catenin蛋白表达无显著差异。通常认为,乳腺癌局部区域淋巴结转移和远处转移的预后具有显著差异,就淋巴结转移与预后的关系而言,淋巴结转移数量或转移率的差异,也会导致乳腺癌预后的差别^[20]。乳腺癌淋巴结和远处

转移的影响因素较复杂, 有关EGFL7及 β -catenin在这两类患者之间的表达现象需搜集更多病例进一步研究。

综上所述, EGFL7及 β -catenin蛋白水平与乳腺癌转移有密切关系, 检测EGFL7及 β -catenin蛋白对于预测乳腺癌转移具有一定的临床价值。EGFL7可能是一种重要的生物标志物和潜在的治疗靶点, 而EGFL7和 β -catenin之间的内在联系及相互作用值得进一步研究。

参考文献

- 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
ZHENG Ying, WU Chunxiao, ZHANG Minlu. The epidemic and characteristics of female breast cancer in China[J]. China Oncology, 2013, 23(8): 561-569.
- Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.
- Soncin F, Mattot V, Lionneton F, et al. VE-statin, an endothelial repressor of smooth muscle cell migration[J]. EMBO J, 2003, 22(21): 5700-5711.
- Yang RH, Qi SH, Ruan SB, et al. EGFL7-overexpressing epidermal stem cells promotes fibroblast proliferation and migration via mediating cell adhesion and strengthening cytoskeleton[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 423(1/2): 1-8.
- Zhou L, Li J, Zhao YP, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor-like domain 7 in pancreatic cancer[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(5): 523-528.
- Shen X, Han Y, Xue X, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 promotes cell invasion and angiogenesis in pancreatic carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77: 167-175.
- Campagnolo L, Telesca C, Massimiani M, et al. Different expression of VEGF and EGFL7 in human hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(1): 76-80.
- Wang FY, Kang CS, Wang-Gou SY, et al. EGFL7 is an intercellular EGFR signal messenger that plays an oncogenic role in glioma[J]. Cancer Lett, 2017, 384: 9-18.
- Oh J, Park SH, Lee TS, et al. High expression of epidermal growth factor-like domain 7 is correlated with poor differentiation and poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2014, 25(4): 334-341.
- Hansen TF, Nielsen BS, Sørensen FB, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 predicts response to first-line chemotherapy and bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(9): 2238-2245.
- 陈超, 姚莉敏. 胃癌中 β -catenin、Ki-67和Her-2/Neu表达及对胃癌侵袭、转移的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(18): 2504-2506.
CHEN Chao, YAO Limin. Expression of β -catenin, Ki-67 and Her-2/Neu in gastric carcinoma and their influence on infiltration and metastasis of gastric carcinoma[J]. Chongqing Medical Journal, 2016, 45(18): 2504-2506.
- 黄智莉, 于天启, 陈志雄, 等. 巨噬细胞移动抑制因子在多发骨髓瘤中表达意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(14): 2628-2630.
HUANG Zhili, YU Tianqi, CHEN Zhixiong, et al. Expression and significance of macrophage migration inhibitory factor in multiple myeloma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(14): 2628-2630.
- 马云帆, 吴敏良, 韩育宁, 等. EGFL7在原发性非小细胞肺癌中的表达研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(4): 431-433.
MA Yunfan, WU Minliang, HAN Yu'ning, et al. Expression of EGFL7 in primary non-small cell lung cancer[J]. Journal of Ningxia Medical College, 2013, 35(4): 431-433.
- Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review)[J]. Int J Oncol, 2009, 34(4): 881-895.
- Massimiani M, Vecchione L, Piccirilli D, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 promotes migration and invasion of human trophoblast cells through activation of MAPK, PI3K and NOTCH signaling pathways[J]. Mol Hum Reprod, 2015, 21(5): 435-451.
- 桑娜, 李景和, 王宽松. EGFL7与肿瘤研究新进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(23): 4556-4559.
SANG Na, LI Jinghe, WANG Kuansong. New advances in EGFL7 and cancer research[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(23): 4556-4559.
- 刘卫梅. β -catenin及EGFR在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 58-59.
LIU Weimei. Expression and clinical significance of beta-catenin and EGFR in squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Guide of China Medicine, 2016, 14(16): 58-59.
- 姚婵, 来茂德. 上皮间质转化(EMT)及其分子机制[J]. 国际遗传学杂志, 2006, 29(4): 290-294.
YAO Chan, LAI Maode. EMT and its molecular mechanism[J]. International Journal of Genetics, 2006, 29(4): 290-294.
- Luo BH, Xiong F, Wang JP, et al. Epidermal growth factor-like domain-

- containing protein 7 (EGFL7) enhances EGF receptor-AKT signaling, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis of gastric cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99922.
20. 杨翠翠, 刘芳芳, 李帅, 等. 淋巴结转移数和淋巴结转移率与乳腺癌预后关系的分析比较[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 29(10): 692-697.
- YANG Cuicui, LIU Fangfang, LI Shuai, et al. Comparison of the prognostic significance between positive lymph nodes and lymph node ratio of breast carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 29(10): 692-697.

本文引用: 姜青明, 周文文, 肖觉. 乳腺癌EGFL7及 β -catenin蛋白检测的临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 472-479. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.002

Cite this article as: JIANG Qingming, ZHOU Wenwen, XIAO Jue. Clinical significance of EGFL7 and β -catenin protein detection in breast cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(3): 472-479. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.002