

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.004>

Trap1 在乳腺导管内增生性病变中的表达

卫颖泽, 金晓霞, 赵敏, 杨书云, 尹海兵

(南通市肿瘤医院病理科, 江苏 南通 226361)

[摘要] 目的: 检测肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-associated protein 1, Trap1)在乳腺导管内增生性病变中的表达情况。方法: 采用免疫组织化学方法检测Trap1在40例普通型导管增生(usual ductal hyperplasia, UDH), 13例不典型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)及50例导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)中的表达情况。结果: Trap1在UDH中弱阳性、中等阳性、强阳性表达率分别为75%、25%、0%; Trap1在ADH中弱阳性、中等阳性、强阳性表达率分别为0%、61.5%、38.5%; Trap1在DCIS中弱阳性、中等阳性、强阳性表达率分别为0%、40%、60%; Trap1在UDH中表达明显低于ADH和DCIS($P < 0.05$), Trap1在ADH和DCIS中的表达无差异($P > 0.05$); 雌激素受体(estrogen receptor, ER)在UDH中阴性表达率为80%, 在DCIS中弥漫强阳性表达率为90%, Trap1与ER在UDH和DCIS中的表达均呈正相关($P < 0.05$); ER在ADH中弥漫强阳性表达率为69.2%, 与Trap1的表达无相关性($P > 0.05$)。结论: Trap1在UDH中表达明显低于ADH或DCIS, Trap1在UDH和DCIS中表达与ER呈正相关, 有望成为鉴别UDH与ADH或DCIS的新指标。

[关键词] 肿瘤坏死因子受体相关蛋白1; 免疫组织化学; 普通型导管增生; 不典型导管增生; 导管原位癌; 雌激素受体

Expression of Trap 1 in breast intraductal proliferative lesions

WEI Yingze, JIN Xiaoxia, ZHAO Min, YANG Shuyun, YIN Haibing

(Department of Pathology, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226361, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the expression of tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (Trap1) in breast ductal proliferative lesions. **Methods:** The expression of Trap1 in usual ductal hyperplasia (UDH, $n=40$), atypical ductal hyperplasia (ADH, $n=13$), and ductal carcinoma in situ (DCIS, $n=50$) were detected by immunohistochemistry. **Results:** Weakly, moderately, and strongly positive expressions of Trap1 were noted in 75%, 25% and 0% of UDH, respectively. However, the percentages of weakly, moderately, and strongly positive

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-10

通信作者 (Corresponding author): 金晓霞, Email: jxntu@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81702634); 南通市科技计划项目 (JC2019142); 南通市指导性计划项目 (MSZ18144)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81702634), the Science and Technology Project of Nantong (JC2019142), and the Guiding Plan Project of Nantong (MSZ18144), China.

Trap1 expressions in ADH were 0%, 61.5% and 38.5%, respectively. The percentages of weakly, moderately, and strongly positive Trap1 expressions in DCIS was 0%, 40% and 60%, respectively. In conclusion, the expression of Trap1 in UDH was significantly lower than that in ADH and DCIS (both $P < 0.05$). No significant difference of Trap1 expression was observed between ADH and DCIS ($P > 0.05$). The negative percentage of estrogen receptor (ER) in UDH was 80%. The percentage of diffuse strong positive expression of ER in DCIS was 90%. The expressions of ER and Trp1 in UDH and DCIS were positive correlation ($P < 0.05$). The percentage of diffusely strongly positive expression of ER in ADH was 69.2%. No correlation between ER and Trap1 in ADH was found ($P > 0.05$). **Conclusion:** The expression of Trap1 in UDH is significantly lower than that in ADH or DCIS and the expressions of Trap 1 in UDH and DCIS are positively correlated with ER. Trap1 is expected to be a new biomarker for distinguishing UDH from ADH or DCIS.

Keywords tumor necrosis factor receptor-associated protein 1; immunohistochemistry; usual ductal hyperplasia; atypical ductal hyperplasia; ductal carcinoma in situ; estrogen receptor

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤，病死率占所有恶性肿瘤的第5位，占女性恶性肿瘤的第1位^[1]。在我国，乳腺癌也是女性最常见的恶性肿瘤，2013年乳腺癌病死率占女性恶性肿瘤的第5位^[2]，2018年乳腺癌病死率占女性恶性肿瘤的第4位^[3]，由此可见在我国乳腺癌病死率有所增加。因此，无论在全球还是在我国，关注女性乳腺癌已然成为当下最重要的公共卫生事件。导管内增生性病变与浸润性癌发生的危险性增加有关。导管内增生性病变过去包括3类：普通型导管增生(usual ductal hyperplasia, UDH)、非典型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)和导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)。UDH发生浸润性癌的危险性大概是正常人的1.5~2.0倍，ADH是3~5倍，DCIS是8~11倍^[4]。

肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-associated protein 1, Trap1)是热休克蛋白90家族成员之一，在癌症、神经退行性变及其他疾病中发挥不同的作用。Trap1在几种恶性肿瘤包括胶质母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌及肺癌中表达增高，并导致肿瘤耐药^[5]。有学者^[6]采用蛋白质印迹法检测10对乳腺癌组织及癌旁正常乳腺组织中Trap1的表达情况，结果显示：在9对乳腺癌组织中，Trap1表达明显高于癌旁组织；采用免疫组织化学检测42例乳腺癌石蜡组织，结果显示：Trap1在乳腺癌中的表达与乳腺癌组织学分级呈负相关，在高分化乳腺癌中表达强阳性。目前，Trap1在乳腺癌中的研究主要集中在生物学行为方面，在乳腺导管内增生性病变中的表达迄今尚未见报道。

本研究通过免疫组织化学的方法检测Trap1在导管内增生性病变中的表达情况，确定Trap1是否

可以作为染色指标用来区别UDH与ADH或DCIS。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2009年1月至6月南通市肿瘤医院病理诊断为乳腺UDH患者40例、ADH患者13例、低级别DCIS患者15例、中级别DCIS患者15例、高级别DCIS患者20例。本研究经南通市肿瘤医院医学伦理委员会审核通过(审查编号LW2020008)，患者均签署知情同意书。

1.2 免疫组织化学检测方法

手术切除标本均经4%甲醛固定，石蜡包埋后，4 μm厚连续切片，行苏木素-伊红(HE)及免疫组织化学染色。Trap1抗体(sc-13557)购自美国Santa Cruz公司，ER抗体(1D5)购自丹麦Dako公司，一抗稀释液及免疫组织化学通用二步法检测试剂盒(PV-9000)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。Trap1用一抗稀释液1:100稀释。免疫组织化学染色具体操作步骤如下：将石蜡切片烤片后移至65℃温箱孵育过夜，二甲苯浸泡10 min×3次脱蜡，依次经无水乙醇浸泡3 min×3次、95%乙醇浸泡3 min×2次、75%乙醇浸泡3 min×3次去除多余液体，最后蒸馏水冲洗1 min，置于磷酸缓冲盐溶液中(PBS)；将切片置于枸橼酸盐缓冲液中，使用抗原修复专用高压锅修复3 min；加入内源性过氧化物酶阻断剂3% H₂O₂室温孵育10 min阻断内源性过氧化物酶，PBS缓冲液冲洗3 min×3次；滴加100 μL一抗，室温孵育1 h，PBS缓冲液冲洗3 min×3次；滴加反应增强液100 μL，室温孵育20 min，PBS缓冲液冲洗3 min×3次；滴加增强酶标羊抗小鼠/兔

IgG聚合物(二抗), 室温孵育20 min, PBS缓冲液冲洗3 min×3次; 滴加新鲜配置的DAB显色液, 室温孵育5~8 min; 自来水冲洗, 苏木精染色液复染, 乙醇脱水、二甲苯透明15 min, 中性树胶封片。每次染色以0.01 mol/L PBS代替特异性一抗作为空白对照, 以已知Trap1阳性的肝组织切片作为阳性对照。

1.3 免疫组织化学结果判定

Trap1染色阳性定位于细胞质, 根据染色深浅分为弱阳性(浅黄色)、中等阳性(棕黄色)、强阳性(棕褐色)。ER染色阳性定位于细胞核, 评分为弥漫性(>80%)、局灶性(10%~80%)或阴性(<10%)。由两位副高级别以上病理医师, 采用盲法判断染色结果。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。采用非参数独立样本检验检测各组间Trap1的表达差异, 采用非参数相关性分析检测Trap1与ER之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Trap1 在 ADH 中的表达明显高于 UDH

40例UDH标本光镜下可见, 细胞形态不一致, 靠近基底膜侧的增生细胞核稍大, 呈栅栏状排列, 核仁比较明显, 细胞质丰富, 较淡染; 管腔中央区的增生细胞体积略小, 排列更紧密, 核小而稍深染。有边窗结构, 细胞排列成流水状(图1A)。免疫组织化学结果显示: Trap1染色均定位于细胞质, 30例为浅黄色、10例为棕黄色(图1B)。Trap1在UDH中弱阳性率为75%, 中等阳性率为25%。13例ADH标本光镜下可见增生细胞成单一性, 分布均匀, 无核分裂象, 无坏死。细胞核为圆形或卵圆形, 核质比例轻微增大, 细胞可呈微乳头、实性和筛状排列, 仅涉及1个导管的区域(图1C)。免疫组织化学结果显示: Trap1染色均定位于细胞质, 8例为棕黄色、5例为棕褐色(图1D), Trap1在ADH中, 中等阳性率为61.5%, 强阳性率为38.5%。统计结果显示Trap1在ADH中表达明显高于UDH(表1)。

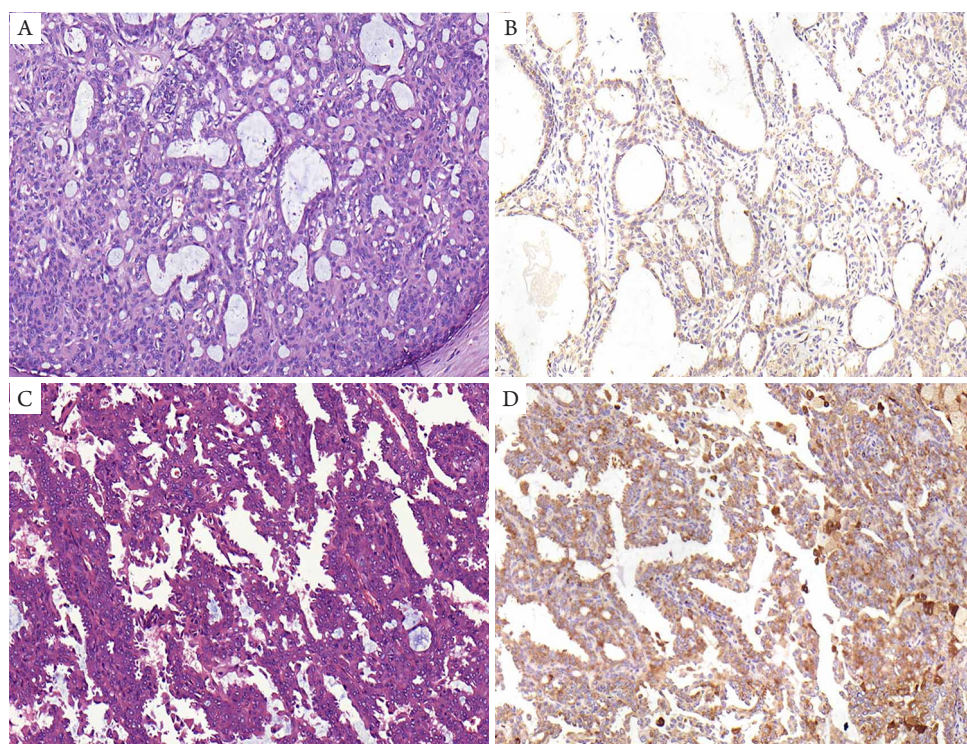


图1 UDH和ADH的HE及Trap1免疫组织化学染色(×200)

Figure 1 HE and immunohistochemical stainings of Trap1 in UDH and ADH (×200)

(A)UDH HE染色; (B)UDH Trap1 IHC染色; (C)ADH HE染色; (D)ADH Trap1 IHC染色。

(A) HE staining of UDH; (B) Immunohistochemical staining of Trap1 in UDH; (C) HE staining of ADH; (D) Immunohistochemical staining of Trap1 in ADH.

表1 Trap1在ADH和UDH的表达

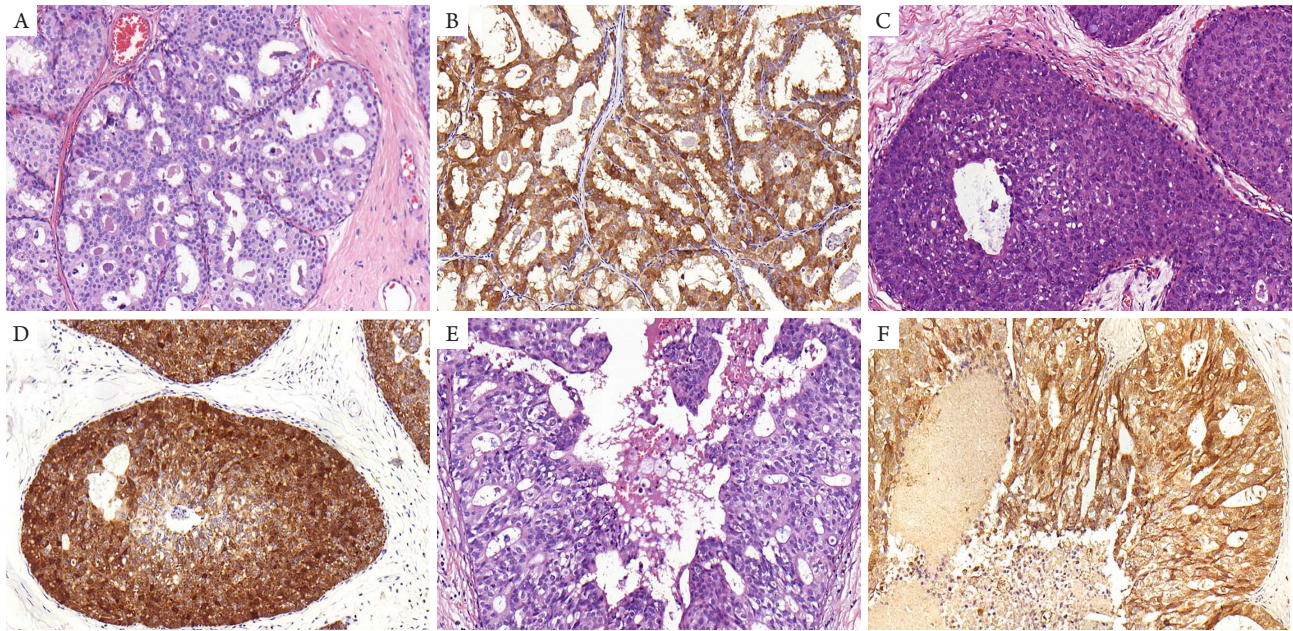
Table 1 Expressions of Trap1 in ADH and UDH

组别	弱阳性/例	中等阳性/例	强阳性/例
UDH	30	10	0
ADH	0	8	5
χ^2		17.698	
P		<0.001	

2.2 Trap1 在 DCIS 中的表达明显高于 UDH

15例低级别DCIS增生细胞由小的单一性细胞组成,排列成拱形、筛状或实性,核大小一致,染色质均匀,核仁不明显,核分裂罕见,无坏死。病变范围 ≥ 2 个导管或 >2 mm(图2A)。免疫组织化学结果显示: Trap1在15例低级别DCIS中染色均定位于细胞质,8例为棕黄色、7例为棕褐色(图2B)。Trap1在低级别DCIS中,中等阳性率为53.3%,强阳性率为46.7%,统计结果显示Trap1在

低级别DCIS中表达明显高于UDH(表2)。15例中高级别DCIS形态类似于低级别DCIS的细胞构成,排列成实性或筛状结构,但核稍大、深染,坏死可有可无(图2C)。免疫组织化学结果显示: Trap1在15例中高级别DCIS中染色均定位于细胞质,6例为棕黄色、9例为棕褐色(图2D)。Trap1在中高级别DCIS中,中等阳性率为40%,强阳性率为60%,统计结果显示Trap1在中高级别DCIS中表达明显高于UDH(表2)。20例高级别DCIS由高度异型的单层细胞增生组成,排列成筛状或实性结构,核明显多形性,染色质粗、不规则、核仁明显,核分裂常见。管腔内常见粉刺样坏死(图2E)。免疫组织化学结果显示: Trap1在20例高级别DCIS中染色均定位于细胞质,6例为棕黄色、14例为棕褐色(图2F)。Trap1在高级别DCIS中,中等阳性率为30%,强阳性率为70%,统计结果显示Trap1在高级别DCIS中表达明显高于UDH(表2)。Trap1在低、中和高级别DCIS中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

图2 DCIS的HE及Trap1免疫组织化学染色($\times 200$)Figure 2 HE and immunohistochemical stainings of Trap1 in DCIS ($\times 200$)

(A)低级别DCIS HE染色; (B)低级别DCIS Trap1 IHC染色; (C)中高级别DCIS HE染色; (D)中高级别DCIS Trap1 IHC染色; (E)高级别DCIS HE染色; (F)高级别DCIS Trap1 IHC染色。

(A) HE staining of low-grade DCIS; (B) Immunohistochemical staining of Trap1 in low-grade DCIS; (C) HE staining of intermediated-grade DCIS; (D) Immunohistochemical staining of Trap1 in intermediated-grade DCIS; (E) HE staining of high-grade DCIS; (F) Immunohistochemical staining of Trap1 in high-grade DCIS.

表2 Trap1在DCIS和UDH中的表达

Table 2 Expressions of Trap1 in DCIS and UDH

组别	弱阳性/例	中等阳性/例	强阳性/例	χ^2	P
UDH	30	10	0	—	—
低级别DCIS	0	8	7	14.436*	0.001
中级别DCIS	0	6	9	12.473*	0.002
高级别DCIS	0	6	14	7.600 ^{&}	0.022

*UDH vs 低级别DCIS; *UDH vs 中级别DCIS; [&]UDH vs 高级别DCIS。

*UDH vs low-level DCIS; *UDH vs mid-level DCIS; [&]UDH vs high-level DCIS.

2.3 Trap1 在 ADH 和 DCIS 中的表达无差异

Trap1 在 13 例 ADH 中染色均定位于细胞质, 8 例为棕黄色, 5 例为棕褐色, Trap1 在 ADH 中, 中等阳性率为 61.5%, 强阳性率为 38.5%。Trap1 在 50 例 DCIS 中染色均定位于细胞质, 20 例为棕黄色、30 例为棕褐色, Trap1 在 DCIS 中的中等阳性率为 40%, 强阳性率为 60%, 结果显示 Trap1 在 ADH 与 DCIS 中的表达差异无统计学意义 (表 3, $P > 0.05$)。

表3 Trap1在ADH和DCIS的表达

Table 3 Expressions of Trap1 in ADH and DCIS

组别	弱阳性/例	中等阳性/例	强阳性/例
ADH	0	8	5
DCIS	0	20	30
χ^2	0.778		
P	0.378		

2.4 Trap1 与 ER 在 UDH、ADH、DCIS 中的相关性

ER 在 40 例 UDH 中阴性表达 32 例, 局灶阳性表达 8 例, Trap1 在 40 例 UDH 中弱阳性表达 30 例, 中等阳性表达 10 例, 结果显示: ER 和 Trap1 表达呈正相关 ($P < 0.05$)。ER 在 50 例 DCIS 中局灶阳性表达 5 例, 弥漫阳性表达 45 例, Trap1 在 50 例 DCIS 中, 中等阳性表达 20 例, 强阳性表达 30 例, 结果显示: ER 和 Trap1 表达呈正相关 ($P < 0.05$)。ER 在 13 例 ADH 中局灶阳性表达为 4 例, 弥漫阳性表达为 9 例, Trap1 在 13 例 ADH 中的中等阳性表达为 8 例, 强阳性表达为 5 例, 结果显示: ER 和 Trap1 表达呈无相关性 ($P > 0.05$, 表 4)。

表4 ER与Trap1在UDH和ADH、DCIS中的相关性

Table 4 Correlation of ER and Trap1 in UDH, ADH and DCIS

Trap1	UDH/例		
	ER阴性	ER局灶阳性	ER弥漫阳性
弱阳性	28	2	0
中等阳性	4	6	0
强阳性	0	0	0
χ^2	11.876		
P	0.001		
r	0.577		

Trap1	DCIS/例		
	ER阴性	ER局灶阳性	ER弥漫阳性
弱阳性	0	0	0
中等阳性	0	5	15
强阳性	0	0	30
χ^2	10.015		
P	0.002		
r	0.408		

Trap1	ADH/例		
	ER阴性	ER局灶阳性	ER弥漫阳性
弱阳性	0	0	0
中等阳性	0	2	6
强阳性	0	2	3
χ^2	0.321		
P	0.571		
r	-0.158		

3 讨论

细胞通过各种机制防御细胞内外应激来维持平衡。当蛋白质新合成或错误折叠时, 分子伴侣就会阻止其聚集并维持蛋白质平衡。目前研究最多的分子伴侣是热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)和热休克蛋白90(HSP90)。HSP90是细胞内折叠和调节许多蛋白质的总的细胞调节因子。在哺乳动物细胞中, HSP90有不同的同源体包括细胞质HSP90, 内质网葡萄糖调节蛋白及Trap1或线粒体分子伴侣HSP75^[7]。Trap1作为抗氧化损伤的一个保护因子, 如果它增高抑制了正常损伤导致的凋亡反应, 那么Trap1的增高也会造成麻烦。研究表明: 在许多恶性肿瘤中Trap1的表达异常上调, 如结肠癌^[8-10]、肺癌^[11]、前列腺癌^[12]、食管癌^[13-14]、甲状腺癌^[15]、恶性胶质瘤^[16]及鼻咽癌^[17]等, 并且与结直肠癌及肺癌的生长、增殖、侵袭、转移及不良的预后呈正相关^[9-11,14,18-19]。在乳腺癌中, Trap1表达增加不仅可以促进线粒体有氧呼吸, 提高乳腺癌细胞处理应激反应的能力, 进而促进乳腺癌细胞的生长, 而且还可以增加钙离子结合蛋白Sorcin的表达, 阻止内质网应激, 导致乳腺癌细胞对紫杉醇产生耐药性^[6,20]。乳腺癌癌前病变包括导管内增生性病变中的DCIS和ADH等。Trap1在乳腺癌癌前病变中的表达情况尚未见报道。

在乳腺ADH和DCIS中, 我们发现Trap1表达明显高于UDH。目前Trap1在癌前病变中表达的相关报道也是极为罕见。迄今仅有1篇研究^[21]发现: Trap1在溃疡性结肠炎进展相关的低级别和高级别上皮内瘤变中的表达明显高于溃疡型结肠炎非进展的结肠组织, 在溃疡性结肠炎无进展及正常上皮细胞中, Trap1仅在上皮细胞表面表达, 而在溃疡性结肠炎进展者中, Trap1不仅在上皮细胞表面表达, 也在上皮隐窝深部表达。这与本研究结果相似, Trap1在UDH中表达弱阳性, 局灶可深染, 而在ADH和DCIS中弥漫深染。Trap1在溃疡性结肠炎进展相关的上皮内瘤变中升高与炎症刺激有关。本研究发现Trap1与ER呈正相关, 推测Trap1在乳腺ADH和DCIS中的增高与雌激素及ER有关。

UDH和ADH一般无明显乳腺包块, 往往表现为乳腺组织增厚。80%~85%的DCIS无可触及的肿块, 与增生难以区别。在组织学上, 高级别DCIS与UDH的鉴别一般不难, 但是由于细胞形态异型性不明显, 低级别和中级别DCIS和UDH的鉴别较难, 尤其是UDH处于旺炽性增生、核分裂象可

见的时候。ADH的形态介于UDH和低级别DCIS之间, UDH的胶原小体病有明显的圆形腔隙, 会被误认为是ADH的“凿孔状”腔隙。ADH与DCIS的组织形态一致, 但是累及<2个导管或者直径 ≤ 2 mm。UDH和ADH、UDH和DCIS的鉴别诊断有时候需要借助免疫组织化学来鉴别。

以往研究证实利用免疫组织化学检测CK5/6和雌激素受体(estrogen receptor, ER)可以鉴别UDH与ADH或DCIS。CK5/6在UDH中的表达常常是马赛克模式, 而在ADH和低级别DCIS中往往是阴性或局灶阳性^[22-25]。ER在UDH中散在阳性, 罕见相邻; 相反在ADH和低级别DCIS中ER弥漫表达, 广泛相邻^[26-28]。CK5/6联合ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及Bcl-2区别UDH与ADH或DCIS也有报道^[4]。本研究发现Trap1在UDH中低表达, 而在ADH或者DCIS中表达明显增加, 因此, 通过免疫组织化学的方法检测Trap1表达来鉴别乳腺UDH与ADH或UDH与DCIS。且Trap1与ER在UDH和DCIS中表达呈正相关, Trap1在ADH中的表达与ER无正相关, 可能与标本样本数量少有关。Trap1与雌激素及受体密切相关, 在雌激素生长敏感的卵巢癌细胞株PE04中, 加入不同浓度的雌二醇后, Trap1表达明显增加, 而加入ER抑制剂后, Trap1表达降低^[29]。在208例卵巢癌组织中, ER α 表达的卵巢癌组织同时高表达Trap1, 二者具有明显相关性^[30]。这一结果和以往文献更加支持了Trap1可以作为一个鉴别诊断指标在乳腺UDH、ADH、DCIS中应用。

综上, 本研究表明Trap1在UDH中表达明显低于ADH或DCIS, 并且Trap1在UDH和DCIS中的表达与ER呈正相关, 在今后的研究中, 我们打算进一步扩大UDH、ADH及DCIS的样本量, 检测Trap1的表达, Trap1有望与ER一样成为鉴别UDH和ADH或UDH和DCIS的重要指标。

参考文献

1. Sancho-Garnier H, Colonna M. Breast cancer epidemiology[J]. Presse Med, 2019, 48(10): 1076-1084.
2. Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 66.
3. Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
4. Martinez AP, Cohen C, Hanley KZ, et al. Estrogen receptor and

- cytokeratin 5 are reliable markers to separate usual ductal hyperplasia from atypical ductal hyperplasia and low-grade ductal carcinoma in situ[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(7): 686-689.
5. Matassa DS, Agliarulo I, Avolio R, et al. TRAP1 regulation of cancer metabolism: dual role as oncogene or tumor suppressor[J]. Genes (Basel), 2018, 9(4): 195.
 6. Zhang B, Wang J, Huang Z, et al. Aberrantly upregulated TRAP1 is required for tumorigenesis of breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44495-44508.
 7. Im CN. Past, present, and emerging roles of mitochondrial heat shock protein TRAP1 in the metabolism and regulation of cancer stem cells[J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(4): 553-562.
 8. Costantino E, Maddalena F, Calise S, et al. TRAP1, a novel mitochondrial chaperone responsible for multi-drug resistance and protection from apoptosis in human colorectal carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2009, 279(1): 39-46.
 9. Maddalena F, Simeon V, Vita G, et al. TRAP1 protein signature predicts outcome in human metastatic colorectal carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21229-21240.
 10. Gao JY, Song BR, Peng JJ, et al. Correlation between mitochondrial TRAP-1 expression and lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(41): S965-S971.
 11. Agorreta J, Hu J, Liu D, et al. TRAP1 regulates proliferation, mitochondrial function, and has prognostic significance in NSCLC[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(5): 660-669.
 12. Leav I, Plescia J, Goel HL, et al. Cytoprotective mitochondrial chaperone TRAP-1 as a novel molecular target in localized and metastatic prostate cancer[J]. Am J Pathol, 2010, 176(1): 393-401.
 13. Tian X, Ma P, Sui CG, et al. Suppression of tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 expression induces inhibition of cell proliferation and tumor growth in human esophageal cancer cells[J]. FEBS J, 2014, 281(12): 2805-2819.
 14. Ou Y, Liu L, Xue L, et al. TRAP1 shows clinical significance and promotes cellular migration and invasion through STAT3/MMP2 pathway in human esophageal squamous cell cancer[J]. J Genet Genomics, 2014, 41(10): 529-537.
 15. Palladino G, Notarangelo T, Pannone G, et al. TRAP1 regulates cell cycle and apoptosis in thyroid carcinoma cells[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(9): 699-709.
 16. Wu J, Liu Y, Cho K, et al. Downregulation of TRAP1 sensitizes glioblastoma cells to temozolomide chemotherapy through regulating metabolic reprogramming[J]. Neuroreport, 2016, 27(3): 136-144.
 17. Fang W, Li X, Jiang Q, et al. Transcriptional patterns, biomarkers and pathways characterizing nasopharyngeal carcinoma of Southern China[J]. J Transl Med, 2008, 6: 32.
 18. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, et al. Combination of TRAP1 and ERCC1 expression predicts clinical outcomes in metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin/5-fluorouracil[J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(1): 55-64.
 19. Pak MG, Koh HJ, Roh MS. Clinicopathologic significance of TRAP1 expression in colorectal cancer: a large scale study of human colorectal adenocarcinoma tissues[J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1): 6.
 20. Maddalena F, Sisinni L, Lettini G, et al. Resistance to paclitaxel in breast carcinoma cells requires a quality control of mitochondrial antiapoptotic proteins by TRAP1[J]. Mol Oncol, 2013, 7(5): 895-906.
 21. Chen R, Pan S, Lai K, et al. Up-regulation of mitochondrial chaperone TRAP1 in ulcerative colitis associated colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(45): 17037-17048.
 22. Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, et al. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast[J]. Histopathology, 2000, 37(3): 232-240.
 23. Nofech-Mozes S, Holloway C, Hanna W. The role of cytokeratin 5/6 as an adjunct diagnostic tool in breast core needle biopsies[J]. Int J Surg Pathol, 2008, 16(4): 399-406.
 24. Lee AH. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(6): 471-477.
 25. Ding Y, Ruan Q. The value of p63 and CK5/6 expression in the differential diagnosis of ductal lesions of breast[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2006, 26(4): 405-407.
 26. Krishnamurthy S, Sneige N. Molecular and biologic markers of premalignant lesions of human breast[J]. Adv Anat Pathol, 2002, 9(3): 185-197.
 27. Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, et al. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast[J]. J Pathol, 1999, 188(3): 237-244.
 28. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(4): 513-523.
 29. Walker G, MacLeod K, Williams AR, et al. Estrogen-regulated gene expression predicts response to endocrine therapy in patients with ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(3): 461-468.
 30. Aust S, Bachmayr-Heyda A, Pateisky P, et al. Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer -a study of the OVCAD consortium[J]. Mol Cancer, 2012, 11: 69.

本文引用: 卫颖泽, 金晓霞, 赵敏, 杨书云, 尹海兵. Trap1在乳腺导管内增生性病变中的表达[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 1995-2001. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.004

Cite this article as: WEI Yingze, JIN Xiaoxia, ZHAO Min, YANG Shuyun, YIN Haibing. Expression of Trap1 in breast intraductal proliferative lesions[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(9): 1995-2001. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.004