DOI:10.16016/j.1000-5404.201510078

TUBB3 和 TOP2A 与晚期乳腺癌患者临床病理特征及与紫杉类联合蒽环类药物治疗疗效的关系

钟 科 (610500 成都,成都医学院第一附属医院普外科)

[摘要] **目的** 探讨3型β微管蛋白(3 beta tubulin,TUBB3)和拓扑异构酶2(topoisomerase 2,TOP2A)在晚期乳腺癌患者乳腺组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系,并分析TUBB3和TOP2A表达与患者接受紫杉类联合蒽环类药物治疗效果的关系。**方法** 回顾性分析我院2015年收治的60例确诊的晚期乳腺癌患者,采用液相芯片法检测患者乳腺组织中TUBB3和TOP2A mRNA的表达,比较不同病理特征患者的TUBB3和TOP2A mRNA表达差异;两组患者均采用(多西他赛+吡柔比星+异环磷酰胺)/(紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺)(PAC/PEC)进行化疗,4周后进行疗效评价,并分析临床效果与TUBB3和TOP2A mRNA表达的相关性。**结果** TUBB3 mRNA表达在不同乳腺癌组织学分级患者间的差异具有统计学意义($P<0.05$);TOP2A mRNA表达与患者的年龄、是否绝经、组织学分级、是否淋巴结转移、ER表达、PR表达、HER-2表达关系不显著($P>0.05$);TUBB3 mRNA低表达患者的缓解率高于高表达患者(57.14% *vs* 14.71%,$\chi^2=5.299$,$P<0.05$);TUBB3 mRNA低表达、中表达患者的总有效率均高于高表达组(92.86%、83.33% *vs* 52.94%,$\chi^2=10.533$、4.190,$P<0.05$);TOP2A mRNA高表达患者的总有效率高于低表达组(93.55% *vs* 69.23%,$\chi^2=3.967$,$P<0.05$)。**结论** TUBB3 mRNA表达与乳腺癌组织学分级有关,TUBB3低表达、TOP2A高表达患者应用PAC/PEC的效果更好。

[关键词] 3型β微管蛋白;拓扑异构酶2;乳腺肿瘤;病理特征;抗肿瘤联合化疗方案
[中图法分类号] R730.23;R737.9;R979.11 [文献标志码] A

Relationships of TUBB3 and TOP2A expression with clinical and pathological features and paclitaxel and anthracycline drug therapeutic effect in patients with advanced breast cancer

Zhong Ke (Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan Province, 610500, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the expression of β-tubulin-Ⅲ (TUBB3) and topoisomerase II alpha (TOP2A) in patients with advanced breast cancer breast and its relationship with clinical and pathological features of the patients, and analyze the relationship of TUBB3 and TOP2A expression with paclitaxel and anthracycline drug therapeutic effect. **Methods** Sixty patients with advanced breast cancer were selected to detect TUBB3 and TOP2A mRNA expression with liquid-phase chip method, and the TUBB3 and TOP2A mRNA expression levels in the patients with different pathological features was compared. The patients were administered with (docetaxel + pirarubicin + ifosfamide)/(paclitaxel + epirubicin + cyclophosphamide) (PAC/PEC) for 4 weeks. The therapeutic effect was evaluated, and its correlation with TUBB3 and TOP2A mRNA expressions was analyzed. **Results** TUBB3 mRNA levels in the breast cancer patients with different histological grades had statistically significant difference ($P<0.05$). The correlation of TOP2A mRNA expression with age, menopause, histological grade, lymph node metastasis, ER expression,

[基金项目] 四川省医学会科研课题计划(S15021)
[通信作者] 钟 科,E-mail:zk510610@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1431.005.html(2016-02-01)

PR expression, and HER-2 expression was not significant ($P>0.05$). The remission rate (57.14%) in the patients with low expression of TUBB3 mRNA was significantly higher than that (14.71%) in the patients with high expression (*chi* square = 5.299, $P<0.05$). The total efficiencies (92.86% and 83.33%) of the patients with low and median expressions of TUBB3 mRNA were significantly higher than that (52.94%) of the patients with high expression (*chi* square = 10.533, 4.190, $P<0.05$). The total efficiency (93.55%) of the patients with high expression of TOP2A mRNA was significantly higher than that (69.23%) of the patients with low expression (*chi* square = 3.967, $P<0.05$). **Conclusion** TUBB3 mRNA expression is correlated with the histological grading of breast cancer, and PAC/PEC shows good therapeutic effect in the patients with low TUBB3 expression and high TOP2A expression.

[**Key words**] β-tubulin-Ⅲ; topoisomerase Ⅱ alpha; advanced breast cancer; pathological features; antineoplastic combined chemotherapy protocols

Supported by the Project of Scientific Research Plan of Sichuan Medical Association Science (S15021). Corresponding author: Zhong Ke, E-mail: zk510610@126.com

目前,乳腺癌发病率逐年攀高[1],肿瘤切除手术仍是晚期乳腺癌的首选治疗方法,但该方式需切除肿瘤及其周围组织,破坏正常乳房结构[2],使得女性不得不失去乳房。因此,医学界逐步选择高效化疗等非创伤性治疗手段治疗乳腺癌。随着分子病理学研究的发展,乳腺癌和人体基因变异间具有密切相关性的论断已逐步得到验证[3],且通过人体利用不同基因介导、增强相应化疗药物的抗癌效果研究也在不断深入。其中3型β微管蛋白(3 beta tubulin,TUBB3)基因能够调控抗微管类药物疗效,可显著增强该药物的抗癌作用[4];拓扑异构酶2(topoisomerase 2,TOP2A)基因内含有能引导DNA自修复及调控细胞周期、促使染色体分裂的功能酶[5],可显著影响蒽环类及蒽环类化疗药物的疗效。因此,本研究检测TUBB3和TOP2A在晚期乳腺癌患者组织的表达并探讨其与临床病理特征间的相关性,旨在分析、比较两类基因表达对紫杉类联合蒽环类药物化疗效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾本院2015年收治的60例确诊的晚期乳腺癌患者病例资料,年龄36~67(53.2±7.5)岁。其中绝经25例,未绝经35例;组织学分级:Ⅰ级22例、Ⅱ级25例、Ⅲ级13例;TNM分期:ⅡA期11例,ⅡB期22例,ⅢA期15例,ⅢB期6例,ⅢC期6例;淋巴结转移41例;雌激素受体(ER)阳性42例,孕激素受体(PR)阳性35例;人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性14例。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经组织学或细胞学证实的初治晚期乳腺癌;②预期生存期大于3个月;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体力状态评分为0~2分[6];④至少有1个明确的可测量肿瘤病灶[按实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria solid tumors, RECIST),应用常规技术,病灶直径长度≥20 mm,或螺旋CT≥10 mm];⑤白细胞计数≥3.5×10^9/L、中性粒细胞≥2.0×10^9/L、血小板计数≥100×10^9/L、血红蛋白≥95 g/L。肝功能:血清胆红素低于最大正常值的1.5倍[7];ALT和AST低于最大正常值的1.5倍。肾功能:肌酐清除率≥45 mL/min;心功能:基本正常。

1.2.2 排除标准[8] ①有症状的或不能控制的脑转移患者;②有不能控制的高血压、不稳定心绞痛、心肌梗塞史或在过去12个月内出现过有症状的充血性心力衰竭或不能控制的心律失常者,活动性缺血性黏膜疾病患者;细菌,真菌或病毒感染的疾病活动期;③合并肝肾功能严重障碍的患者;④妊娠或哺乳期妇女;有不易控制的精神病史者;⑤有过敏体质和已知或怀疑对任何研究药物过敏的患者;依从性差的患者。

1.3 化疗方法

(多西他赛+吡柔比星+异环磷酰胺)/(紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺)(PAC/PEC)化疗方案:患者静脉滴注多西他赛(国药准字H20080366,江苏恒瑞医药股份有限公司)70~75 mg/m^2,吡柔比星(国药准字H10930105,深圳万乐药业有限公司)40~50 mg/m^2,表柔比星(国药准字620H00094,无锡辉瑞制药有限公司)80~100 mg/m^2,异环磷酰胺(国药准字H10950291,江苏恒瑞医药股份有限公司)1.2~2.0 g/m^2,21 d/疗程,多西他赛治疗者,化疗前口服地塞米松(国药准字H44024501,佛山阿特维斯制药有限公司)8.25 mg,每次间隔24 h,连续口服3 d;紫杉醇治疗者,第1次化疗前肌注射地塞米松(国药准字H41023597,河南科伦药

业有限公司)10 mg。化疗前后分别给予患者常规护胃、止呕等支持治疗,并定期检测外周血常规,皮下注射粒细胞集落刺激因子预防不良反应。化疗首疗程结束后,使用卡尺和 B 超检测肿瘤大小,同时检查血常规、肝肾功能和心电、心功能等,再开始下一个化疗疗程。

1.4 DNA-液相芯片技术检测 TUBB3 和 TOP2A mRNA 表达

手术切除化疗后患者肿瘤,制备石蜡切片,从切片上刮下部分组织碎屑放入培养瓶内,滴入 1.5 mL 裂解液,56 ℃反应 120 min,采取 Biodropsis 超微量核酸蛋白分析仪检测反应后裂解液 TUBB3 或 TOP2A mRNA 纯度,将裂解液转移至孵育板上,依次加入探针-微球、支持延伸探针、PBS 缓冲液,56 ℃震荡孵育过夜,后将孵育板置于磁力架上约 1 min 至磁性微球聚集培养瓶底部,吸取弃上清液,PBS 洗 3 次。加入扩增探针、标记探针,50 ℃震荡反应 50 ~ 60 min,孵育板置于磁力架上约 1 min,吸取弃上清液,PBS 洗 2 次,滴入 15 μg/mL 链霉素 10 mL 和 10 μg/mL 藻红蛋白 10 mL,震荡反应 30 min,孵育板置于磁力架上约 1 min,吸取弃上清液,PBS 洗 3 次。滴入 PBS 液,震荡反应 5 min,置于 Luminex 200 多功能液相芯片分析平台上读出 TUBB3 或 TOP2A mRNA 表达量。

1.5 近期疗效判定

参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准[9-10],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。CR:可见病灶完全消失,维持 1 个月以上;PR:肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到 30% 以上;SD:肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小 <20%,增大 <25%;PD:患者出现 1 个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积 >25%;缓解率 =(CR + PR)/本组样本量 ×100%,总有效率 =(CR + PR + SD)/本组样本量 ×100%。

1.6 判定标准

依据美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床实践指南:ER <1%(阴性),ER ≥1%(阳性),PR 判断方法与之相同;HER-2 - ~ + 视为阴性,HER-2 ++ ~ +++ 视为阳性;TUBB3 和 TOP2A mRNA 检测结果与中国乳腺癌人群基因库进行比对,0% ~25% 为低表达,>25% ~75% 为中表达,>75% ~100% 为高表达。

1.7 统计学分析

采用 SAS 9.0 统计软件,计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 TUBB3 mRNA 表达与患者临床病理特征的关系

TUBB3 mRNA 表达在不同乳腺癌组织学分级患者间的差异具有统计学意义($P < 0.05$),TUBB3 mRNA 表达与患者的年龄、是否绝经、是否淋巴结转移、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达关系不显著($P > 0.05$,表 1)。

2.2 TOP2A mRNA 表达与患者的临床病理特征的关系

TOP2A mRNA 表达在与患者的年龄、是否绝经、组织学分级、是否淋巴结转移、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达关系不显著($P > 0.05$,表 2)。

表 1 TUBB3 mRNA 表达与患者临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征	高表达(n = 34)	中 + 低表达(n = 26)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
≤50	12(35.29)	14(53.85)	2.065	0.051
>50	22(64.71)	12(46.15)		
绝经				
是	14(41.18)	11(42.31)	0.008	0.93
否	20(58.82)	15(57.69)		
组织学分级				
Ⅰ + Ⅱ级	23(67.65)	24(92.31)	5.279	0.022
Ⅲ级	11(32.35)	2(7.69)		
淋巴结转移				
是	25(73.53)	16(61.54)	0.979	0.322
否	9(26.47)	10(38.46)		
ER				
阳性	25(73.53)	17(65.38)	0.465	0.495
阴性	9(26.47)	9(34.62)		
PR				
阳性	21(61.76)	14(53.85)	0.136	0.712
阴性	13(38.24)	12(46.15)		
HER-2				
阳性	7(20.59)	7(26.92)	0.331	0.565
阴性	27(79.41)	19(73.08)		

2.3 TUBB3 mRNA 表达与患者的临床疗效关系

TUBB3 mRNA 低表达患者的缓解率高于高表达患者($\chi^2 = 5.299$,$P < 0.05$);TUBB3 mRNA 低表达、中表达患者的总有效率高于高表达组($\chi^2 = 10.533$、4.190,$P < 0.05$,表 3)。

2.4 TOP2A mRNA 表达与患者的临床疗效关系

TOP2A mRNA 高、中、低表达患者的缓解率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.167$,$P > 0.05$);TOP2A mRNA 高表达患者的总有效率高于低表达组($\chi^2 = 3.967$,$P < 0.05$,表 4)。

表 2 TOP2A mRNA 表达与患者临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征	高表达(n=31)	低+中表达(n=29)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
≤50	12(38.71)	14(48.28)	0.558	0.455
>50	19(61.29)	15(51.72)		
绝经				
是	14(45.16)	11(37.93)	0.322	0.57
否	17(54.84)	18(62.07)		
组织学分级				
Ⅰ+Ⅱ级	28(90.32)	19(65.52)	5.432	0.02
Ⅲ级	3(9.68)	10(34.48)		
淋巴结转移				
是	22(70.97)	19(65.52)	0.206	0.65
否	9(29.03)	10(34.48)		
ER				
阳性	22(70.97)	20(68.97)	0.029	0.866
阴性	9(29.03)	9(31.03)		
PR				
阳性	17(54.84)	18(62.07)	0.322	0.57
阴性	14(45.16)	11(37.93)		
HER-2				
阳性	6(19.35)	8(27.59)	0.568	0.451
阴性	25(80.65)	21(72.41)		

表 3 TUBB3 mRNA 表达与患者临床疗效的关系

TUBB3 mRNA 表达	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	缓解率 [例(%)]	总有效率 [例(%)]
低表达	1	7	5	1	8(57.14)[a]	13(92.86)[b]
中表达	0	5	5	2	5(41.67)	10(83.33)[c]
高表达	0	5	13	16	5(14.71)	18(52.94)

a:χ^2=5.299,b:χ^2=10.533,c:χ^2=4.190,P<0.05,与高表达患者比较

表 4 TOP2A mRNA 表达与患者临床疗效的关系

TOP2A mRNA 表达	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	缓解率 [例(%)]	总有效率 [例(%)]
低表达	0	4	5	4	4(30.77)	9(69.23)[a]
中表达	0	6	7	3	6(37.50)	13(81.25)
高表达	3	13	13	2	16(51.61)	29(93.55)

a:χ^2=3.967,P<0.05,与高表达患者比较

3 讨论

目前,乳腺癌作为一种常见、高发类女性恶性肿瘤,每年全球范围内约有 1 200~1 300 万新增病例。在我国,女性乳腺癌发病率逐年攀升,主要集中在北京、上海及广州等大中城市[11],其发病率居各类女性恶性肿瘤首位。临床中,常采取化疗、内分泌激素干预及基因靶向治疗等方式治疗乳腺癌,取得不错疗效,患者死亡率得到有效抑制,存活率得到较大提高。其中,在晚期乳腺癌化疗过程中,主要选择蒽环类药物等细胞毒性化疗药物,虽然疗效显著,起效时间短,但难以有效评估其化疗效果,导致多数患者因化疗不足或过度而造成病情恶化和出现严重不良反应。

目前,研究者依照原发性肿瘤化疗后或手术后的病理性因素特点,将乳腺癌患者分为不同复发概率等级[12],其中包含为乳腺癌肿瘤 TNM 分期、腋下及乳上侧淋巴结转移数、原发性肿瘤分化、雌激素或/和孕激素受体状态、脉管瘤栓存在与否和 HER-2 蛋白表达等,而 TOP2A 蛋白对癌症产生及发展具有显著性和特异性,故越来越受到研究者的关注。TOP2A 蛋白属于跨膜糖蛋白家族成员之一,能刺激酪氨酸激酶生长因子受体活性上调。研究显示:20%~30% 乳腺癌患者体内的 TOP2A 蛋白 mRNA 可通过扩增基因片段实现蛋白表达显著增高,且变化幅度明显[13]。

TUBB3 基因能够影响抗微管类化疗药物的疗效,属于该类药物主要抗癌靶点。这是因为其能够抑制正常细胞的有丝分裂,同时调控细胞微管以抑制其合成纺锤体,而微管蛋白 a 通过与微管蛋白 e 相互作用构成 a-e 异源二聚体。该二聚体为组构细胞微观的基本单元,而不同二聚体彼此间可通过级联作用发挥抗微管化疗药的抗癌效果[14]。对乳腺癌患者肿瘤组织的研究发现,TUBB3 基因 mRNA 表达能够影响肿瘤细胞对紫杉醇类药物的耐药性[15],推断原因为紫杉醇类化疗药进入人体到达乳腺癌肿瘤细胞处时,TUBB3 基因与其结合后刺激肿瘤细胞微管的快速集聚结合,同时通过分泌相关因子保证聚合微管达到高稳定性,实现微管数快速增加,抑制肿瘤细胞生理功能发挥,最终实现阻碍或停止肿瘤生长。

本研究中,我们选择 PAC/PEC 方案对患者进行化疗,TUBB3 mRNA 表达在不同乳腺癌组织学分级患者的表达差异具有统计学意义(P<0.05),而其表达与患者的年龄、是否绝经、是否淋巴结转移、ER 表达、PR 表达、HER2 表达关系不显著(P>0.05),这表明 TUBB3 的 mRNA 表达主要和乳腺肿瘤组织学分级具有相关性,患者乳腺癌肿瘤组织学分级越高,其表达水平越高,这是因为 TOP2A 基因编码内 Topo Ⅱα 片段对细胞 DNA 代谢具有十分重要的作用,其能够解结或解旋 DNA 链,诱导抗肿瘤药物直接作用于乳腺癌肿瘤细胞,分解其双链 DNA 中一条。乳腺癌患者 TOP2A 表达阳性时,可使得化疗不良预后反应呈现相应表现,即 TNM 分期处于Ⅲ及Ⅳ期,腋下淋巴结转移程度高,而雌激素或和孕激素受体为阴性表达,原发性恶性肿瘤

体积较大及分化差等。可推断其作为评估乳腺癌患者预后的不良因素之一。

研究显示:乳腺癌患者机体内 ER、PR 表达水平能够帮助确定内分泌治疗方案,也可预测化疗的反应性。HER-2 在 20% ~30% 的乳腺癌患者组织中明显扩增和过表达[16]。本研究中,TOP2A mRNA 表达与患者 ER、PR、HER-2 表达关系不显著($P>0.05$),与他人研究中认为 T0P2A 的 mRNA 高表达于 HER-2 + 型内的结果不一致,我们推断 HER-2 及 TOP2A 均位于细胞 17 号染色体,TOP2A 基因表达上调以 HER-2 表达上调为基础,但其仅在后者扩增后乳腺癌内表现为相应扩增或缺失,通过化疗药物治疗导致肿瘤细胞生长得到抑制,HER-2 表达没有明显变化。这也说明,TOP2A 增强化疗药物疗效时反而能够抑制 HER-2 扩增。TOP2A 化疗药物也可能通过化疗促使患者性激素分泌受到抑制,本研究由于资料随访时间过短,还没有取得与长期预后的生存分析数据。

化疗方案疗效的研究结果显示:TUBB3 mRNA 低表达患者的缓解率显著高于高表达患者($P<0.05$);而低表达、中表达患者总有效率显著高于高表达组(53.85%,$P<0.05$),但高表达、中表达、低表达患者的缓解率差异无统计学意义($P>0.05$),TOP2A mRNA 高表达患者的总有效率显著高于低表达组($P<0.05$)。结果表明 TUBB3 和 TOP2A 基因 mRNA 表达和蒽环类联合紫杉类新辅助化疗疗效具有相关性,其中 TUBB3 基因低表达和 TOP2A 高表达与化疗疗效具有一定关系。但本研究没有单独设立两个基因和蒽环类及紫杉醇类药物化疗效果间关系进行研究,故无法确定此两类基因和各化疗药的疗效间的相关性,这也需要我们做进一步研究以探明。

参考文献:

[1] 黄若安. 乳腺癌易感基因 1 与 β-微管蛋白Ⅲ在晚期非小细胞肺癌中的表达及其与铂类疗效的关系[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(5):680 - 681. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.042

[2] 项友群, 胡孝渠, 郭贵龙, 等. 乳腺癌 β3-微管蛋白表达与紫杉类药物化疗耐药的相关研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5):719 - 720.

[3] 戴旭, 唐利立. TopoⅡα 和 TUBB3 检测在乳腺癌新辅助化疗方案选择中的意义[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1383 - 1387. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.003

[4] 汤小江. 乳腺癌 HER2 表达状态与化疗药敏预测基因表达水平的关系[J]. 医药与保健, 2013(11):13 - 14.

[5] 赵丹, 张伟, 李晓光, 等. 乳腺癌易感基因 1 核苷酸切除修复交叉互补基因 1β 微管蛋白Ⅲ和富脯氨酸多肽 13 基因 mRNA 的表达与原发性卵巢上皮癌临床化疗敏感性的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(3):196 - 200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.03.008

[6] 张谷, 周芳, 毛伟敏, 等. 乳腺癌石蜡切片厚度对荧光原位杂交检测 HER2 和 TOP2 A 结果的影响[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(5): 334 - 337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.05.010

[7] 玄东春, 金文彪, 崔海, 等. Her-2 与 ALDH1 在乳腺癌中表达与相关性研究[J]. 现代仪器, 2012, 18(6):26 - 29, 33. DOI:10.3969/j.issn.2095-5200.2012.06.007

[8] 黄羚, 江媚, 刘宁远, 等. 三阴性乳腺癌患者中医体质类型分析及其与 TOP2A 基因表达的相关性[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1):14 - 17. DOI:10.3969/j.issn.1005-5304.2015.01.005

[9] 汤小江, 周瑜辉, 张伟, 等. TOP2A 基因表达与乳腺癌 HER2 通路的相关性[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2015, 36(4): 519 - 522, 557. DOI: 10.7652/jdyxb201504019

[10] 陈霞, 苏磊, 桑剑锋, 等. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(15):2989 - 2992, 2996. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.15.052

[11] Chen G, Jundong G U, Chen J, *et al*. Association between clinical pathology and multiple genes mRNA expression in Chinese patients with NSCLC[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(Suppl 2): S98 - S100. DOI: 10.4103/0973-1482.119118

[12] 王跃华, 郗彦凤, 高宁, 等. 乳腺癌组织拓扑异构酶Ⅱα 基因检测方法对比研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(1):15 - 17. DOI: 10.11655/zgywylc2013.01.004

[13] 厉周, 彭亮, 韩帅, 等. 利用 Agilent 定制基因芯片筛选相同病理类型、不同预后的早期乳腺癌的分子标记物[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(10):1483 - 1488. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2013.10.16

[14] 姜兆静,岑东芝,杨菲,等. 乳腺癌复发相关基因的文献计量学和生物信息学分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 127 - 131.

[15] Han Y, Yu D P, Zhou S J, *et al*. Associations between clinical characteristics and oncogene expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(4):8913 - 8924. DOI:10.4238/2014.October.31.6

[16] 闵卫利, 李杰, 韩佳, 等. miR-125a 和 miR-206 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(6): 868 - 872,876.

(**收稿**:2015-10-16;**修回**:2016-01-06)

(编辑 邓强庭)