

• 论 著 •

Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及相关性*

李 伟¹, 李宏伟¹, 黄 勇¹, 牛晓东¹, 李凤玉^{2△}

中国人民解放军陆军第 81 集团军医院:1. 病理科;2. 肿瘤科, 河北张家口 075000

摘 要:目的 通过检测干细胞蛋白 Piwil 样蛋白 2(Piwil2)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)在乳腺恶性叶状肿瘤患者肿瘤组织中的表达,对二者在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达情况与相关性进行分析。**方法** 选取 2010 年 9 月至 2015 年 10 月中国人民解放军陆军第 81 集团军医院确诊的乳腺恶性叶状肿瘤患者 30 例作为乳腺恶性叶状肿瘤组,另选取同期 32 例乳腺纤维腺瘤患者作为对照组。免疫组化法检测乳腺恶性叶状肿瘤组和对照组肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 的表达情况,分析 Piwil2、Bcl-2 表达的相关性及两者与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理参数之间的关系;分析 Piwil2、Bcl-2 表达与患者术后复发的关系;使用 COX 回归分析影响乳腺恶性叶状肿瘤术后复发的因素。**结果** Piwil2、Bcl-2 在恶性叶状肿瘤组中的阳性率均明显高于对照组($P<0.05$)。乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 的表达具有一定关系($P<0.05$)。有淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 阳性率分别高于无淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤组织($P<0.05$)。Piwil2、Bcl-2 阳性表达患者术后复发率明显高于对应的阴性表达患者($P<0.05$)。COX 多因素分析发现,淋巴结转移、Piwil2 阳性表达和 Bcl-2 阳性表达均是影响患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 乳腺恶性叶状肿瘤患者肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 阳性率明显升高,二者表达与患者临床特征及术后复发有关。

关键词:乳腺恶性叶状肿瘤; 干细胞蛋白 Piwil 样蛋白 2; B 淋巴细胞瘤-2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.015 **中图法分类号:**R446.8

文章编号:1673-4130(2021)19-2364-05 **文献标志码:**A

Expression and correlation of Piwil2 and Bcl-2 in malignant phyllodes tumor of breast*

LI Wei¹, LI Hongwei¹, HUANG Yong¹, NIU Xiaodong¹, LI Fengyu^{2△}

1. Department of Pathology; 2. Department of Oncology, the Hospital of 81st Group Army PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To detect the expression of P-element-induced wimpy testis like 2 (Piwil2) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) in cancer tissues of patients with malignant malignant phyllodes tumor of breast, and to analyze their expression and correlation in phyllodes tumor of breast tissues. **Methods** From September 2010 to October 2015, a total of 30 patients with malignant phyllodes tumor of breast in the Hospital of 81st Group Army PLA were selected as the malignant phyllodes tumor of breast group, and 32 patients with breast fibroadenoma were selected as the control group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of Piwil2 and Bcl-2 in malignant phyllodes tumor of breast tissues and tissues from the control group, and the correlation between Piwil2 and Bcl-2 expression was analyzed. The relationship between Piwil2 and Bcl-2 and clinicopathological parameters of malignant phyllodes tumor of breast was analyzed, as well as the relationship between Piwil2 and Bcl-2 expression and postoperative recurrence of patients. COX regression was used to analyze the factors affecting postoperative recurrence of malignant phyllodes tumor of breast. **Results** The positive rates of Piwil2 and Bcl-2 in malignant phyllodes tumor of breast were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between the expression of Piwil2 and Bcl-2 in malignant phyllodes tumor of breast tissues ($P<0.05$). The positive rates of Piwil2 and Bcl-2 in

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20201477);张家口市科技攻关计划项目(1821161H)。

作者简介:李伟,男,副主任医师,主要从事肿瘤病理研究工作。 △ 通信作者, E-mail:13932312780@163.com。

本文引用格式:李伟,李宏伟,黄勇,等. Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):

breast malignant phyllodes tumor of breast with lymph node metastasis were higher than those in malignant phyllodes tumor of breast without lymph node metastasis ($P<0.05$). The recurrence rate of patients with Piwil2 positive expression and Bcl-2 positive expression was significantly higher than that of corresponding negative expression patients ($P<0.05$). COX multivariate analysis showed that lymph node metastasis, positive expression of Piwil2 protein and positive expression of Bcl-2 protein were independent risk factors for postoperative recurrence ($P<0.05$). **Conclusion** The positive rates of Piwil2 and Bcl-2 in breast malignant phyllodes tumor of breast patients have been significant increased. The expression of Piwil2 and Bcl-2 is related to the clinical features and postoperative recurrence.

Key words: malignant phyllodes tumor of breast; P-element-induced wimpy testis like 2; B-cell lymphoma-2

乳腺恶性叶状肿瘤作为一种发病率极低的乳腺肿瘤疾病,分属于乳腺分叶状肿瘤,多发于中年女性患者,具有较高的生存率,但复发率较高^[1-2]。乳腺恶性叶状肿瘤临床症状为单侧无痛硬质包块,多数患者发病快,发病数周内即可确诊,少数患者肿瘤生长期漫长,可达多年^[3]。干细胞蛋白 Piwil 样蛋白 2 (Piwil2)属于 Piwi 亚家族成员之一,在干细胞发育、自我更新、RNA 转录调控机制及诱导沉默中具有重要意义^[4]。Piwil2 可通过抑制细胞凋亡促进癌症的发生^[5],已有研究表明, Piwil2 在乳腺癌组织中异常高表达^[6]。B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)是一种抗凋亡蛋白,在线粒体外膜通过控制线粒体膜的通透性调节细胞生理活动,除此之外,其在肿瘤的侵袭和转移中起重要的作用^[7]。已有研究表明, Bcl-2 在结直肠癌组织中呈异常高表达状态^[8]。目前,关于 Piwil2 和 Bcl-2 与乳腺恶性叶状肿瘤相关性的研究相对较少,因此本研究通过检测 Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤患者肿瘤组织中的表达情况,对二者与乳腺恶性叶状肿瘤疾病的相关性进行分析,以期对疾病的检测及术后复发情况提供研究依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 9 月至 2015 年 10 月中国人民解放军第 81 集团军医院确诊的 30 例乳腺恶性叶状肿瘤患者作为乳腺恶性叶状肿瘤组,平均年龄 (41.31±13.54)岁;月经 15 例,无月经 15 例;年龄≥45 岁有 17 例,年龄<45 岁有 13 例;肿瘤最大径<5 cm 有 10 例,肿瘤最大径≥5 cm 有 20 例;有淋巴结转移 18 例,无淋巴结转移 12 例;肿瘤部位:左乳 16 例,右乳 14 例。30 例患者肿瘤均原发于乳腺,为无痛性包块且病程多为 2 周至 3 年。另选取同期 32 例乳腺纤维腺瘤患者作为对照组,平均年龄 (42.65±12.11)岁;月经 15 例,无月经 17 例;年龄≥45 岁有 16 例,<45 岁有 16 例;肿瘤最大径<5 cm 有 12 例,肿瘤最大径≥5 cm 有 20 例;肿瘤部位:左乳 17 例,右

乳 15 例。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者和家属均知情并签署同意书。

乳腺恶性叶状肿瘤诊断标准参照《WHO 乳腺肿瘤分类》^[9]中的相关内容:核分裂象≥10/HPF,组织细胞异质性明显,浸润性边界,出现恶性异源性成分,间质过度增生。纳入标准:(1)经活检等手段检查确诊,临床资料完整;(2)进行手术切除治疗,术前未进行其他辅助性治疗。排除标准:(1)在近期进行过化疗或手术等治疗;(2)患其他恶性肿瘤及免疫系统疾病;(3)未经明确病理诊断确诊;(4)临床资料不完整。

1.2 仪器及试剂 兔抗人 Piwil2 多克隆抗体(批号: PAB27177)购自武汉艾美捷科技有限公司; Bcl-2 多克隆抗体(批号: PAB8567)购自上海群己生物科技有限公司;即用型 SP 免疫组化试剂盒(批号: CDJ-1593C-SJH)购自武汉纯度生物科技有限公司;显微镜(型号: CI-POL)购自日本尼康公司。

1.3 研究方法

1.3.1 标本采集 对照组术中取乳腺纤维腺瘤组织,乳腺恶性叶状肿瘤患者取手术切除肿瘤组织作为标本。生理盐水清理各组织标本,甲醛固定后进行石蜡包埋、切片(5 μm)。

1.3.2 免疫组化法检测 Piwil2、Bcl-2 表达 将上述石蜡切片使用二甲苯进行脱蜡、水化后采用磷酸盐缓冲盐溶液冲洗 5 min。根据试剂盒说明书采用 SP 法染色,再用苏木精复染、重新水化后封片进行观察。

结果判定如下^[10],根据染色强度:未染色记为 0 分,弱阳性染色记为 1 分,中等阳性染色记为 2 分,强阳性染色记为 3 分;根据阳性细胞占比:阳性细胞占比≤25%为 0 分,25%<阳性细胞占比≤50%为 1 分,50%<阳性细胞占比≤75%为 2 分,阳性细胞占比>75%为 3 分。两项评分乘积即染色指数(SI):阴性(-), SI≤1;弱阳性(+), 1<SI≤3;中等阳性(++), 3<SI≤6;强阳性(+++), SI≥6。

1.4 随访 对出院患者进行为期 5 年的随访,截止

时间为患者复发时间或至 2020 年 10 月,以电话或复查形式记录患者术后复发情况。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 分析 Piwil2 和 Bcl-2 表达的相关性;采用 COX 回归分析影响乳腺恶性叶状肿瘤术后复发的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Piwil2、Bcl-2 在对照组和乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达情况 Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤组中的阳性率均明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 Piwil2 在对照组和乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达情况[n 或 n(%)]						
组别	n	—	+	++	+++	阳性率
对照组	32	22	6	4	0	10(31.25)
乳腺恶性叶状肿瘤组	30	10	8	6	6	20(66.67)
χ^2						6.423
P						0.011

表 2 Bcl-2 在对照组和乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达情况[n 或 n(%)]						
组别	n	—	+	++	+++	阳性率
对照组	32	23	4	5	0	9(28.13)
乳腺恶性叶状肿瘤组	30	11	7	6	6	19(63.33)
χ^2						6.394
P						0.011

2.2 乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 表达的相关性 在 30 例乳腺恶性叶状肿瘤患者中,有 17 例患者 Piwil2、Bcl-2 均为阳性表达,有 8 例患者均为阴性表达;有 3 例患者 Piwil2 呈阳性表达而 Bcl-2 呈阴

性表达,有 2 例患者 Bcl-2 呈阳性表达而 Piwil2 呈阴性表达。结果显示,乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 的表达有一定关系($P<0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 表达的相关性(n)		
Bcl-2	Piwil2	
	阴性	阳性
阴性	8	3
阳性	2	17

2.3 Piwil2、Bcl-2 表达情况与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理参数的关系 乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 的表达在不同月经情况、不同年龄、肿瘤最大径、肿瘤部位患者之间差异无统计学意义($P>0.05$);有淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤患者组织中 Piwil2、Bcl-2 阳性率分别高于无淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤患者组织($P<0.05$)。见表 4。

2.4 乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 表达与患者术后复发的关系 经过 5 年随访后,30 例乳腺恶性叶状肿瘤患者中有 8 例复发,复发率为 26.67%。Piwil2 阴性患者和阳性患者复发率分别为 0.00%(0/10)、40.00%(8/20),差异有统计学意义($\chi^2=4.138$, $P=0.042$);Bcl-2 阴性患者和阳性患者复发率分别为 0.00%(0/11)、42.11%(8/19),差异有统计学意义($\chi^2=4.346$, $P=0.037$)。

2.5 COX 回归分析影响乳腺恶性叶状肿瘤术后复发的因素 单因素分析发现,淋巴结转移、Piwil2 和 Bcl-2 阳性表达均对乳腺恶性叶状肿瘤的术后复发存在影响($P<0.05$)。多因素分析发现,淋巴结转移、Piwil2 阳性表达和 Bcl-2 阳性表达均是影响患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 Piwil2、Bcl-2 表达情况与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理参数的关系[n(%)]							
项目	n	Piwil2 阳性(n=20)	χ^2	P	Bcl-2 阳性(n=19)	χ^2	P
月经			0.150	0.699		0.000	1.000
有	15	11(73.33)			10(60.67)		
无	15	9(60.00)			9(60.00)		
年龄(岁)			0.424	0.515		0.314	0.575
<45	13	10(76.92)			7(53.85)		
≥45	17	10(58.82)			12(70.59)		
肿瘤最大径(cm)			0.019	0.891		0.018	0.893
<5	10	7(70.00)			6(60.00)		
≥5	20	13(65.00)			13(65.00)		

续表 4 Piwil2、Bcl-2 与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理参数的关系[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	Piwil2 阳性(<i>n</i> = 20)	χ^2	<i>P</i>	Bcl-2 阳性(<i>n</i> = 19)	χ^2	<i>P</i>
淋巴结转移			12.656	<0.001		5.748	0.017
有	18	17(94.44)			15(83.33)		
无	12	3(25.00)			4(33.33)		
肿瘤部位			0.017	0.897		0.741	0.389
左乳	16	11(68.75)			9(56.25)		
右乳	14	9(64.29)			10(71.43)		

表 5 COX 回归分析影响乳腺恶性叶状肿瘤术后复发的因素

因素	单因素分析			多因素分析		
	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
淋巴结转移	1.401	1.075~1.825	0.013	1.450	1.113~1.889	0.006
Piwil2	1.321	1.014~1.721	0.039	1.335	1.025~1.739	0.032
Bcl-2	1.628	1.250~2.121	<0.001	1.743	1.338~12.271	<0.001

3 讨 论

乳腺恶性叶状肿瘤是一种极为少见的恶性肿瘤，其起源于小叶内或导管周围间质，仅占原发性乳腺肿瘤的 0.9%，而复发率约为 30%^[11-12]。乳腺恶性叶状肿瘤的发生机制至今尚未研究清楚，其病理特征常表现为组织细胞异质性明显、浸润性边界、出现恶性异源性成分、间质过度增生，常出现肺部转移情况^[13-14]。虽然乳腺恶性叶状肿瘤发病率较低，但其造成的死亡多发生在确诊后 5 年内，而且其复发仍是临床一大难题，因此严重威胁人们的生命健康和生活质量。本研究通过检测 Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤患者肿瘤组织中的表达情况，对二者与乳腺恶性叶状肿瘤疾病的相关性进行分析，以期为疾病检测、临床特征分析及预后复发等情况提供信息依据。

Piwi 家族在多种生物中表现高度保守，并且在多种人类癌症中异常表达，与肿瘤的发生和预后相关，Piwil2 则属于 Piwi 亚家族成员之一^[15-16]。有研究表明，piR-932/Piwil2 免疫共沉淀复合物的增加通过降低血小板生成素的表达，促进乳腺癌细胞上皮-间质转化^[17]。Piwil2 过表达激活内源性 RNA，增强信号转导和转录活化因子 3 (STAT3)/B 淋巴细胞瘤-xL (Bcl-xL)、STAT3/CynlinD1 信号通路，从而参与肿瘤的发生。研究发现，Piwil2 在乳腺癌组织中阳性率明显高于癌旁组织，说明 Piwil2 可能调控乳腺癌的发生发展机制^[6]。本研究结果表明，Piwil2 在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的阳性率明显高于乳腺纤维腺瘤组织，与上述结果相一致，这表明 Piwil2 可能通过调节肿瘤相关信号通路参与乳腺恶性叶状肿瘤的发生过程。

有报道称，Bcl-2 可通过延长肿瘤细胞生存期达到抑制其凋亡的作用，从而参与肿瘤的发生、发展^[18-19]。还有研究表明，Bcl-2 通过增强上皮间质中碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 (Twist1) 在转化中的作用从而促进肿瘤细胞的侵袭和迁移^[20]。Bcl-2 已被报道在多种癌组织中异常高表达^[21]，肖晓岚等^[22]研究发现，Bcl-2 在乳腺叶状肿瘤组织中表达明显增加，并随肿瘤的恶性程度增加而明显增加。本研究结果发现，Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的阳性率明显高于乳腺纤维腺瘤组织，这表明 Bcl-2 可能通过抑制细胞凋亡参与乳腺恶性叶状肿瘤的发生过程。还有研究报道称，Piwil2 通过上调 STAT3 和 Bcl-2 基因表达，促进细胞周期从 G0/G1 到 S 期的转变及核因子-κB(NF-κB) 的表达来促进肿瘤的增殖^[5]。本研究结果也发现，乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 的表达存在一定关系，表明 Piwil2、Bcl-2 可能通过相互作用共同促进乳腺恶性叶状肿瘤的发生。

除此之外，本研究还发现有淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤组织中 Piwil2、Bcl-2 阳性率分别高于无淋巴结转移的乳腺恶性叶状肿瘤组织，且二者阳性表达会导致患者术后复发率升高。多因素分析发现，淋巴结转移、Piwil2 阳性表达和 Bcl-2 阳性表达均是影响乳腺恶性叶状肿瘤术后复发的独立危险因素。提示，Piwil2、Bcl-2 可作为乳腺恶性叶状肿瘤临床监测和预后复发情况的检测指标。

综上所述，Piwil2、Bcl-2 在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的阳性率明显增加，并且淋巴结转移、Piwil2 阳性表达和 Bcl-2 阳性表达均是影响患者术后复发的独立危险因素。本研究为乳腺恶性叶状肿瘤发生机制

的研究提供了依据, Piwil2、Bcl-2 有作为乳腺恶性叶状肿瘤临床预后检测指标的潜能。

参考文献

[1] DITSATHAM C, CHONGRUKSUT W. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1): 7805-7811.

[2] PAPAS Y, ASMAR A E, GHANDOUR F, et al. Malignant phyllodes tumors of the breast: a comprehensive literature review[J]. Breast J, 2020, 26(2): 240-244.

[3] LI J J X, CHAN W C, CHAU H L, et al. Cytologic diagnosis of metastatic malignant phyllodes tumor of the breast in pleural effusion[J]. Diagn Cytopathol, 2019, 47(6): 599-602.

[4] FENG D, YAN K, LIANG H, et al. CBP-mediated Wnt3a/ β -catenin signaling promotes cervical oncogenesis initiated by Piwil2[J]. Neoplasia, 2021, 23(1): 1-11.

[5] ERDOGDU I H, YUMRUTAS O, CEVIK M O, et al. Differential expression of PIWIL2 in papillary thyroid cancers[J]. Gene, 2018, 649(1): 8-13.

[6] LITWIN M, SZCZEPANSKA-BUDA A, MICHAŁOWSKA D, et al. Aberrant expression of PIWIL1 and PIWIL2 and their clinical significance in ductal breast carcinoma[J]. Anti-cancer Res, 2018, 38(4): 2021-2030.

[7] WANG Y, XIAO H, WANG C, et al. M-phase phosphoprotein 8 promotes gastric cancer growth and metastasis via p53/Bcl-2 and EMT-related signaling pathways[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2330-2342.

[8] WANG T, MA L, LI W, et al. MicroRNA-498 reduces the proliferation and invasion of colorectal cancer cells via targeting Bcl-2[J]. Febs Open Bio, 2020, 10(1): 168-175.

[9] LAKHANI S R, ELLIS I O, SCHNITT S J, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon, France: IARC Press, 2012: 143-147.

[10] 赖广华, 杨晓婷, 赖名溪, 等. 肝细胞癌组织中 S6K1、BCL-2、P53 蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(4): 322-325.

[11] SEÇİL H, SAHSİNE T, MİNE Ö, et al. Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathological evaluation of 55 cases[J]. Eur J Breast Health, 2020, 16(1): 32-38.

[12] GERMANA L, GIOVANNI P, AHMED A A, et al. Giant

malignant phyllodes tumor of the breast: insights into optimal management and reconstructive options for a rare and challenging entity[J]. Breast J, 2020, 26(12): 2400-2402.

[13] 张珊珊, 祁晓莉, 秦云, 等. Ki-67、CD34、 α -SMA、Desmin 在乳腺叶状肿瘤患者中的表达及其与预后的相关性[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2855-2858.

[14] 商晓青, 张立英, 祁晓莉. 乳腺恶性叶状肿瘤与癌同时发生临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(1): 26-29.

[15] ZHANG D, LI D, SHEN L, et al. Exosomes derived from Piwil2-induced cancer stem cells transform fibroblasts into cancer-associated fibroblasts[J]. Oncol Rep, 2020, 43(4): 1125-1132.

[16] 何朝辉, 唐福才, 曹正国, 等. PIWIL2 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2018, 10(2): 79-81.

[17] 刘欢, 陈晓燕, 刘燕玲. 黄芩提取物下调 Piwil2 增强他莫昔芬对乳腺癌细胞敏感性的分析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2591-2593.

[18] MORIMOTO Y, TAKADA K, TAKEUCHI O, et al. Bcl-2/Bcl-xL inhibitor navitoclax increases the antitumor effect of Chk1 inhibitor prexasertib by inducing apoptosis in pancreatic cancer cells via inhibition of Bcl-xL but not Bcl-2[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 472(1): 1-12.

[19] XUE F, CHENG Y, XU L, et al. LncRNA NEAT1/miR-129/Bcl-2 signaling axis contributes to HDAC inhibitor tolerance in nasopharyngeal cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(14): 14174-14188.

[20] LINDER A, THULIN M H, DAMBER J E, et al. Analysis of regulator of G-protein signalling 2 (RGS2) expression and function during prostate cancer progression[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17259.

[21] 管泱, 赵静, 李晗. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、Bcl-2、 β -catenin 的表达与临床生物学行为和预后的关系探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 477-479.

[22] 肖晓岚, 高玉霞, 黄宇欣, 等. 上皮样间质过度增生伴细胞角蛋白异常表达的恶性叶状肿瘤[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(3): 188-191.

(收稿日期: 2021-01-05 修回日期: 2021-05-22)