

SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌诊断中的临床价值

寒婕¹ 杨娇² 李旭梅³ 殷凤³ 叶秀峰¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院病理科, 重庆 400016; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四一医院超声诊断科, 青海 西宁 810007;
3. 重庆市长寿区妇幼保健院病理科, 重庆 401220)

【摘要】 目的 探讨 SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌诊断中的潜在临床应用价值。**方法** 选取 2019 年 1 月~2019 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院病理科首次确诊为乳腺癌的患者组织样本 171 例, 按照免疫组化分子分型, 分为三阴性基底样型、三阴性非基底样型、Luminal A 型、Luminal B HER2 阴性型、Luminal B HER2 阳性型、HER2 阳性型, 对所有样本进行 SOX10 免疫组化检测, 分析 SOX10 的表达与分子分型的相关性。用受试者工作特征曲线(ROC)评估该指标的特异性及敏感性。**结果** SOX10 在三阴性基底样型、三阴性非基底样型、Luminal A 型、Luminal B HER2 阴性型、Luminal B HER2 阳性型、HER2 阳性型中的阳性率分别为 80.9%(38/47)、42.9%(3/7)、0.0%(0/28)、0.0%(0/44)、0.0%(0/17)、3.6%(1/28)。与其它分子分型相比, 三阴性基底样型乳腺癌中 SOX10 表达明显升高($P < 0.005$)。SOX10 作为标志物诊断三阴性基底样型乳腺癌的 ROC 曲线下面积为 0.888。**结论** SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌中特异性高表达, 可能成为该疾病的诊断指标和潜在治疗靶点。

【关键词】 三阴性基底样型乳腺癌; SOX10; 标志物

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 003

Clinical value of SOX10 in diagnosis of Triple negative basal-like breast cancer

JIAN Jie¹, YANG Qiao², LI Xumei³, YIN Feng³, YE Xiufeng¹

(1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Ultrasound, 941 Hospital of Joint Logistic Support Force, Xining 810007, China;

3. Department of Pathology, Maternal and Child Health Care Hospital Of Chongqing Changshou, Chongqing 401220, China)

【Abstract】 Objective To investigate the potential clinical value of SOX10 in diagnosis of Triple negative basal-like breast cancer. **Methods** A total of 171 tissue samples of breast cancer were collected from Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2019 to December 2019. All patients were divided into Triple negative basal-like type, Triple negative non-basal-like type, Luminal A type, Luminal B HER2 negative type, Luminal B HER2 positive type and HER2 positive type according to immunohistochemical results. All samples were tested for SOX10 immunohistochemistry. The correlation between SOX10 expression and molecular subtypes was performed. The specificity and sensitivity of SOX10 were evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The expressions rate of SOX10 in Triple negative basal-like type, Triple negative non-basal-like type, Luminal A type, Luminal B HER2 negative type, Luminal B HER2 positive type and HER2 positive type were 80.9% (38/47), 42.9% (3/7), 0.0% (0/28), 0.0% (0/44), 0.0% (0/17), 3.7% (1/28), respectively. SOX10 expression was significantly increased in Triple negative basal-like breast cancer compared with other molecular subtypes (80.9% vs. 3.2%, $P < 0.005$). The area under the ROC curve of SOX10 for the diagnosis of Triple negative basal-like breast cancer was 0.888. **Conclusion** SOX10 was expressed highly and specifically in Triple negative basal-like breast cancer, which may be a diagnostic indicator and potential therapeutic target of this disease.

【Key words】 Triplenegativebasal-like breastcancer; SOX10; Immunohistochemical

通讯作者: 叶秀峰, 教授, 硕士生导师, E-mail: yxf1960@126.com

引用本文: 寒婕, 杨娇, 李旭梅, 等. SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 167-171. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 003

全球癌症统计数据显示,乳腺癌的发病率居女性癌症首位,致死率高^[1]。三阴性型乳腺癌是乳腺癌中较为难治的类型,异质性大,通过基因表达谱可分为基底样亚型(BL1 和 BL2)、间充质亚型(M 和 MSL)、免疫调节亚型(IM)和管腔雄激素受体型(LAR)^[2-3]。基底样亚型占三阴性型乳腺癌的绝大部分(约 80%左右)^[4],预后最差,有必要进行分类诊治。由于价格昂贵、操作复杂等因素,限制了基因表达谱在常规乳腺癌诊断中的应用。经过大量对比实验,研究者发现,采用免疫组织化学进行的分子分型与采用基因表达谱进行的分子分型有较高的重复性,在预测预后和指导治疗方面同样具有价值。通过免疫组织化学的方式^[5],将三阴性型乳腺癌定义为 ER、PR、HER2 这三个标记物均阴性,三阴性基底样型乳腺癌除同样不表达 ER、PR、HER2 以外,还可表达一种或几种基底细胞标志物如 CK5、CK5/6、CK14、EGFR 等^[6-8]。在实际临床工作中,不可能将所有标记物都付诸检测。任新瑜等^[9]的研究结果提示,联合检测 EGFR 与 CK5/6 可以较大幅度地筛选出三阴性基底样型乳腺癌。

SOX10 是 DNA 转录结合因子,在神经系统内多种细胞的存活、分化和成熟过程中起着关键作用^[10]。国外研究^[11-12]发现,在癌组织中,SOX10 标记主要局限于唾液腺肿瘤和乳腺癌,在其他癌症中表达较少或者没有表达。在原发性乳腺癌中,SOX10 的表达与肿瘤大小、患者年龄、淋巴结浸润无关,而与分子分型有关。SOX10 优先表达于三阴性型乳腺癌(阳性率 61%~69%),在其他分子亚型乳腺癌中低表达或不表达(阳性率为 0%~5%)^[13]。Harbhajanka 等^[14]首次通过基因表达谱,系统性地研究了 SOX10 在不同分型的三阴性型乳腺癌中的表达情况,发现 SOX10 在基底样亚型 1(BL1)中的阳性比率较高,SOX10 的表达与三阴性基底样亚型乳腺癌更具有相关性。由于三阴性型乳腺癌的发病率具有地区和种族异质性,在非洲和非洲裔美国患者中的比例要明显高于在白人和亚洲裔患者^[15],有必要研究以上两个结论在华人妇女中是否同样适用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2019 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院病理科首次确诊为浸润性乳腺癌的患者样本 171 例。所有患者均为华人女性,术前未行任何针对肿瘤的治疗。所有样本均经 4%中性甲醛充分固定,4 μm 厚度连续切片染色,具有明显的正常乳腺组织内对照,且已完善 HE 及 ER、PR、Ki-67、HER2、CK5/6 等检测,并由两名高年资病理医师阅片确认分子分型,见表 1。本研究通过医院

伦理委员会审核通过。

表 1 乳腺癌免疫组化分子分型标准

Table 1 Immunohistochemical molecular typing criteria for breast cancer	
分型	免疫组化标记物表达模式
三阴性基底样型	ER、PR、HER2 均阴性,CK5/6 和(或)EGFR 阳性,任何 Ki-67
三阴性非基底样型	ER、PR、HER2 均阴性,CK5/6、EGFR 阴性,任何 Ki-67
LuminalA 型	ER 阳性,PR>20%,HER2 阴性且 Ki-67<30%
LuminalB HER2 阴性型	ER 阳性,HER2 阴性,Ki-67≥30% 或 PR<20%
LuminalB HER2 阳性型	ER 阳性,HER2 阳性,任何 Ki-67,任何 PR
HER2 阳性型	ER、PR 阴性,HER2 阳性,任何 Ki-67

1.2 免疫组化判读标准 参照 2020 年 ASCO/CAP 乳腺癌 ER、PR 检测指南,以肿瘤细胞出现 1%~100%任何强度的核阳性着色判读为 ER/PR 阳性。参照 2019 版中国乳腺癌 HER2 检测指南,HER2 阳性定义为免疫组织化学法检测结果 3+,或原位杂交法检测结果阳性;HER2 阴性定义为免疫组化结果是 0 或 1+;经免疫组织化学检测 HER2 为 2+的患者应进一步作 ISH 以明确是否有基因扩增,若有,判读为 HER2 阳性,若无,判读为 HER2 阴性。Ki-67 判读参照 2019 版中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范,采用肿瘤细胞阳性率≥30%来作为 Ki-67 的高表达状态。SOX10 阳性定义为≥1%肿瘤细胞出现核染色。CK5/6 阳性定义为≥10%肿瘤细胞出现细胞质染色。EGFR 阳性定义为≥10%肿瘤细胞出现细胞膜/细胞质染色。

1.3 实验方法 采用 SP 法进行免疫组化染色。对分类为三阴性型乳腺癌的样本加做 EGFR 免疫组化染色,以 CK5/6 和(或)EGFR 联合检测阳性(任何一个指标及以上出现阳性)为诊断三阴性基底样型乳腺癌的标准,筛选出三阴性基底样型乳腺癌病例。同时不表达 CK5/6 和 EGFR 的三阴性型乳腺癌归类为三阴性非基底样乳腺癌病例。对所有分子分型的共 171 例乳腺癌病例进行 SOX10 免疫组化染色。所用一抗 EGFR(克隆号 EP22,即用型)、SOX10(克隆号 EP268,即用型)及整个试验过程涉及的配套试剂均购自福建迈新生物科学技术有限公司。溶液配制及染色流程严格按照试剂说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行相关性分析。用受试者工作特征曲线(ROC)评价敏感性和特异性,ROC 曲线下面积大于 0.5,就证明该诊断试验具有一定的预测能力,ROC 曲线下面积越接近 1,证明诊断试验的预测能力越好。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织学特征 三阴性基底样型乳腺癌大多呈合体样生长方式,缺乏腺管形成。癌细胞核级通常为三级,异型性明显,核大小差异大,核膜不规则,核仁及

核分裂像易见。癌组织中央常见无细胞瘢痕区及地图样坏死。癌组织边缘常呈推挤性,间质富于淋巴细胞浸润。见图 1。

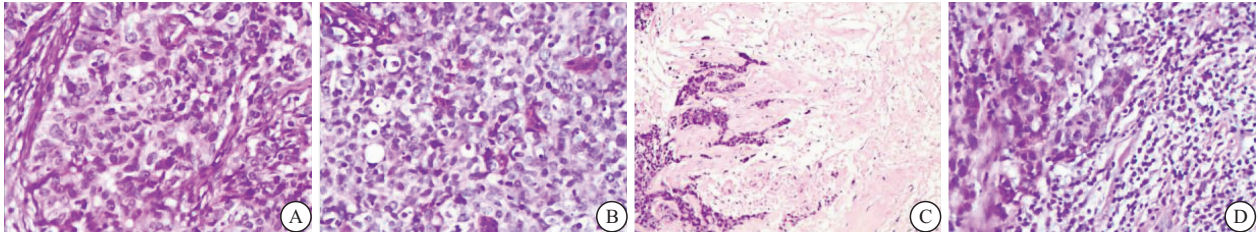


图 1 三阴性基底样型乳腺癌组织学特征(HE 高倍放大)

Figure 1 Histological characteristics of triple negative basal like breast cancer (HE high magnification)

注:A.肿瘤细胞核级高,异型性明显;B.癌组织中央常见无细胞瘢痕区;C.免疫组织化学乳腺癌肿瘤细胞 SOX10 阴性;D.免疫组织化学乳腺癌肿瘤细胞 SOX10 阳性

2.2 免疫组化表达情况

2.2.1 免疫组化分子分型情况 对纳入研究的 171 例乳腺癌病例进行免疫组化分子分型,得出三阴性型 54 例,LuminalA 型 28 例,HER2 阳性型 28 例。

2.2.2 三阴性基底样型乳腺癌的筛选 三阴性型乳腺癌中,41 例呈 EGFR 阳性(75.9%,41/54),33 例呈 CK5/6 阳性(61.1%,33/54),EGFR 及 CK5/6 同时阳性的有 26 例,EGFR 及 CK5/6 同时阴性的有 7 例。以 EGFR、CK5/6 联合检测任一项阳性为诊断三阴性基底样型乳腺癌的标准,共筛选出三阴性基底样型乳腺癌 47 例,三阴性非基底样型乳腺癌 7 例。

2.2.3 SOX10 在不同分子分型乳腺癌中的表达 SOX10 在不同分子分型乳腺癌中的表达情况(见表 2)。在不同分子分型的乳腺癌中,SOX10 的表达主要局限于三阴性基底样型乳腺癌(38/47),在其余分子亚型乳腺癌中没有表达或很少表达(4/124),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 不同乳腺癌亚型中 SOX10 的表达情况[$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Expression of SOX10 in different subtypes of breast cancer

分型	SOX10(+)	SOX10(-)
三阴性基底样型	38(80.9)	9(19.1)
三阴性非基底样型	3(42.9)	4(57.1)
LuminalA 型	0(0.0)	28(100.0)
LuminalB HER2 阴性型	0(0.0)	44(100.0)
LuminalB HER2 阳性型	0(0.0)	17(100.0)
HER2 阳性型	1(3.6)	27(96.4)

2.3 SOX10 对诊断三阴性基底样型乳腺癌的敏感度和特异度 SOX10 对诊断三阴性基底样型乳腺癌具有较高的敏感度和特异度,见图 2。

3 讨论

本研究筛选出三阴性基底样型乳腺癌占比与其他

表 3 SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌及其他亚型乳腺癌中表达的对 比[$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Comparison of SOX10 expression in triple-negative basal-like breast cancer and other subtypes of breast cancer

分型	SOX10(+)	SOX10(-)	P
三阴性基底样型	38(80.9)	9(19.1)	<0.001
其它	4(3.2)	120(96.8)	

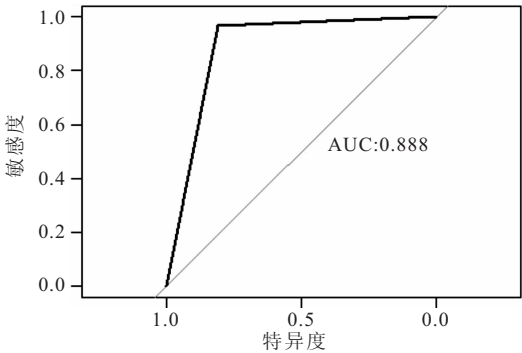


图 2 SOX10 对诊断三阴性基底样型乳腺癌的敏感度和特异度的 ROC 曲线图

Figure 2 ROC curve of sensitivity and specificity of SOX10 for the diagnosis of triple-negative basal-like breast cancer

研究^[4]结果类似。本研究单独使用 EGFR 筛选出了 75.9%(41/54)的三阴性基底样型乳腺癌,稍高于其他研究^[16](45%~70%),可能与三阴性乳腺癌的异质性、判断阈值不统一、判读者主观性差异或不同制造商的抗体的特异性不同有关。单独使用 CK5/6 筛选出了 61.1%(33/54)的三阴性基底样型乳腺癌,与其他研究的结论类似(29.6%~78.4%)^[9,17]。还发现,在所有分子分型的原发性乳腺癌中,SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌中表达率最高,在其他亚型乳腺癌中低表达或者不表达。SOX10 的表达与分子分型具

有很强的相关性,与其他研究^[11]结论一致。本实验采用 ROC 曲线评估结果提示 SOX10 有望成为辅助诊断三阴性基底样型乳腺癌的新标志物。

在远处转移性癌中,明确其组织来源对治疗路线有着重要的指导意义^[18]。我们常使用 GATA3、GCD-FP-15、mammaglobin 来辅助判断肿瘤是否为乳腺来源,但这三个免疫组化标志物的敏感性受限于肿瘤亚型,在三阴性型乳腺癌中敏感性降低^[19-22],病理诊断应用价值有限。GATA3 在这三个标志物中敏感性最高,但 GATA3 在唾液腺、皮肤附件、胰腺、肝脏、子宫内膜和尿路上皮等其他肿瘤中也存在表达,缺乏对乳腺起源的特异性,而 SOX10 标记主要局限于唾液腺肿瘤和乳腺癌,在其他类型癌症中表达较少或没有表达,在作为乳腺来源的标志物上特异性优于 GATA3。

Tozbikian 等^[23]对比了 GATA3 和 SOX10 在原发性和转移性乳腺癌中的表达情况。发现联合使用 GATA3 和 SOX10 几乎能识别所有(95%)的转移性乳腺癌,合用二者可以起到有效的互补作用。Aphivatanasiri 等^[24]比较了 SOX10 与其他乳腺标志物(GATA3、mammaglobin 和 GCD-FP-15)在浸润性乳腺癌及其伴发的转移性淋巴结中的表达。在所有乳腺标记物中,SOX10 在浸润性乳腺癌与其对应的转移性淋巴结中的表达一致性最高(96.4%, $\kappa=0.663$)。原发和转移点之间的一致性对于任何用于建立起源的标记都是必不可少,根据该研究,在乳腺癌的转移过程中,SOX10 的表达没有出现明显的损失,在原发和转移位点表达的一致性上,SOX10 要优于其他乳腺来源标志物。GATA3 的敏感性与 ER 状态高度相关,随着 ER 表达的降低,GATA3 的表达也降低。Qazi 等^[25]报道了不同程度阳性 ER 的 246 例浸润性乳腺癌中 GATA3 和 SOX10 免疫组化染色情况。GATA3 在 100% 的 ER 中-高表达的病例、83% ER 低表达病例和 68% 的 ER 阴性病例中呈阳性。所有 ER 高表达病例中 SOX10 均缺失,且随着 ER 表达程度的降低,SOX10 表达频率增加。SOX10 在 20% 的 ER 中表达病例、50% 的 ER 低表达病例和 64% 的 ER 阴性病例中呈阳性,提示在 ER 低表达病例中,SOX10 也有作为乳腺起源标志物的潜力。联合使用 GATA3 和 SOX10 在识别乳腺癌方面增加了额外的效用,特别是在三阴性型乳腺癌、低 ER 表达和低 GATA3 表达的情况下。随着时间的推移,转移部位 ER 表达丢失,之前高 ER 表达的肿瘤可能会呈现低 ER 表达的状态。因此,在评估转移性肿瘤时,SOX10 对过去标记为 ER 阳性的乳腺癌患者也可能有帮助。

李杰等^[26]研究了 SOX10 的表达与三阴性型乳腺

癌预后之间的关系,生存分析显示,SOX10 阳性的三阴性型乳腺癌在预后上差于 SOX10 阴性的三阴性型乳腺癌,有必要将二者区别出来,采取不同的干预措施。在原发性乳腺癌中,SOX10 的表达与分子分型具有很强的相关性。SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌中特异性高表达,在用于支持三阴性基底样型乳腺癌的诊断上有较高的临床病理价值,SOX10 可能成为该疾病的诊断、预后指标和潜在治疗靶点。在证实乳腺起源上,SOX10 更加适用于 ER 低-中表达的病例,其敏感性低于 GATA3,但特异性较高,合用二者可以起到很好的互补作用。在乳腺癌的转移过程中,SOX10 的表达没有出现明显的损失,在原发和转移位点表达的一致性上,SOX10 要优于 GATA3、mammaglobin 和 GCD-FP-15 这三个乳腺来源标志物。同时,在对来源不明的 SOX10 阳性恶性肿瘤的鉴别诊断不应局限于转移性恶性黑色素瘤,转移性三阴性基底样型乳腺癌及唾液腺肿瘤等也应考虑在内,联合使用 SOX10 和其他相应的免疫组化标记物,可减少这种诊断缺陷。

需要引起注意的是,用基因表达谱进行的乳腺癌分子分型才是真正的分子分型,用免疫组织化学方法进行的分子分型只能作为其替代。本研究采用免疫组化来进行分子分型,未用基因表达谱的方法来印证免疫组化呈 CK5/6 和(或)EGFR 阳性的三阴性型乳腺癌是否为真正的基底样亚型。纳入的三阴性型乳腺癌病例组织学类型均为非特殊类型,但小部分特殊类型的乳腺癌如髓样癌、化生性癌、腺样囊性癌、低度恶性腺鳞癌等同样具有三阴性的免疫组化表型,无法判断 SOX10 在这些特殊病例中的表现。且本实验纳入的病例较少,可能造成结果偏倚。相关的深入研究需要大样本和基因表达谱来进一步论证。

4 结论

SOX10 在三阴性基底样型乳腺癌中特异性高表达,可能成为该疾病的诊断指标和潜在治疗靶点。

【参考文献】

- [1] SUNGH, FERLAY J, SIEGEL R, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021,71(3):209-249.
- [2] YIN L, DUAN J J, YU S C, *et al.* Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Research, 2020,22(1): 61.
- [3] ENSENYAT-MENDEZ M, LLINÀS-ARIAS P, ÍÑIGUEZ-MUÑOZ S, *et al.* Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer [J]. Frontiers in oncology, 2021,16(11):681476-681476.

- [4] 苗天培. 基底细胞样型与非基底细胞样型三阴性乳腺癌的临床病理差异分析[D]. 河北: 河北大学, 2020.
- [5] BALIC M, THOMSEN C, HARBECK N, *et al.* St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment[J]. *Breast Care (Basel)*, 2019, 14(2): 103-110.
- [6] DABBS DJ, CHIVUKULA M, CARTER G, *et al.* Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistochemical profile[J]. *Modern Pathology*, 2006, 19(11): 1506-1511.
- [7] LIVASY, C A, KARACA G, NANDA R, *et al.* Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. *Modern Pathology*, 2005, 19(2): 264-271.
- [8] PENG Y, TANG P, CHEN B Y, *et al.* Update on Immunohistochemical Analysis in Breast Lesions[J]. *Archives of pathology & laboratory medicine* (1976), 2017, 141(8): 1033-1051.
- [9] 任新瑜, 袁礼, 梁智勇, 等. 联合检测 CK5/6、CK14 和表皮生长因子受体对基底样三阴乳腺癌的诊断价值[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(21): 154-160.
- [10] 谢培煜. Sox10 蛋白、S100 蛋白、Melan A 在黑素细胞肿瘤中的表达及其诊断意义[D]. 福建: 福建医科大学, 2017.
- [11] IVANOV SV, PANACCIONE A, SEWELL A, *et al.* Diagnostic SOX10 gene signatures in salivary adenoid cystic and breast basal-like carcinomas[J]. *British journal of cancer*, 2013, 109(2): 444-451.
- [12] NELSONER, SHARMA R, ARGANI P, *et al.* Utility of Sox10 labeling in metastatic breast carcinomas[J]. *Human pathology*, 2017, 67: 205-210.
- [13] CIMINO-MATHEWSA, SUBHAWONG A P, ELWOOD H, *et al.* Neural crest transcription factor Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas[J]. *Human pathology*, 2013, 44(6): 959-965.
- [14] HARBHAJANKA A, CHAHAR S, MISKIMEN K, *et al.* Clinicopathological, Immunohistochemical and molecular correlation of neural crest transcription factor SOX10 expression in triple negative breast carcinoma[J]. *Human Pathology*, 2018, 80: 163-169.
- [15] 霍德政. 跨种族比较研究在乳腺癌遗传流行病学研究的意义[C]. 全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集, 2015.
- [16] 张佳玉, 翟志伟, 李文倩, 等. 基底细胞样乳腺癌的诊治研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(23): 3882-3884.
- [17] 王昭君, 卢鸯鸯, 戴燕燕, 等. CK5/6 在浸润性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(12): 99-103.
- [18] CHIASY, THIKE A A, CHEOK P Y, *et al.* Utility of mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15 (GCDPF-15) in confirming a breast origin for recurrent tumors[J]. *The Breast*, 2010, 19(5): 355-359.
- [19] LUOMH, HUANG Y H, NI Y B, *et al.* Expression of mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15 in breast carcinomas[J]. *Human Pathology*, 2013, 44(7): 1241-1250.
- [20] KRINGS G, NYSTROM M, MEHDI I, *et al.* Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer[J]. *Human pathology*, 2014, 45(11): 2225-2232.
- [21] 杨宇琼. GATA3、GCDPF15 和 Mammaglobin 在原发和配对转移乳腺癌中替代分子分型的比较研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
- [22] 彭辉, 李伟平, 杨海峰, 等. 1009 例乳腺癌 GATA3 免疫组化染色结果分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(12): 1369-1371.
- [23] TOZBIKIAN G H, ZYNGERDL. A combination of GATA3 and SOX10 is useful for the diagnosis of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Human pathology*, 2019, 85: 221-227.
- [24] APHIVATANASIRI C, LI J, CHAN R, *et al.* Combined SOX10 GATA3 is most sensitive in detecting primary and metastatic breast cancers; a comparative study of breast markers in multiple tumors[J]. *Breast cancer research and treatment*, 2020, 184(1): 11-21.
- [25] QAZI M S, MCGREGOR S M. Combined use of SOX10 and GATA3 in mammary carcinoma[J]. *Pathology, research and practice*, 2020, 216(2): 152801-152801.
- [26] 李杰, 李芳, 刘月平, 等. 三阴型乳腺癌中 AR、SOX10、EGFR 和 PD-L1 的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(3): 344-347.

(收稿日期: 2022-01-11; 修回日期: 2022-05-15; 编辑: 王小菊)

(上接第 166 页)

- [17] XU Z, CHEN L, XIANG H, *et al.* Advances in Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(5): 330-345.
- [18] WANG Y, YANG Q, SHEN S, *et al.* Mst1 Promotes Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Oxidative Stress-Induced Rheumatoid Arthritis Synoviocytes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(16): 16211-16223.
- [19] KASAI S, SHIMIZU S, TATARA Y, *et al.* Regulation of Nrf2 by Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Physiology and Pathology[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 320.
- [20] WANG Y, LI J, GAO Y, *et al.* Hippo Kinases Regulate Cell

Junctions to Inhibit Tumor Metastasis in Response to Oxidative Stress[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101233.

- [21] ZHAO L, MEHMOOD A, SOLIMAN M M, *et al.* Protective Effects of Ellagic Acid Against Alcoholic Liver Disease in Mice[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 744520.
- [22] CECI C, LACAL P M, TENTORI L, *et al.* Experimental Evidence of the Antitumor, Antimetastatic and Antiangiogenic Activity of Ellagic Acid[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1756.
- [23] LI X, HUANG K, LIU X, *et al.* Ellagic Acid Attenuates BLM-Induced Pulmonary Fibrosis via Inhibiting Wnt Signaling Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(12): 639574.

(收稿日期: 2022-04-12; 修回日期: 2022-06-05; 编辑: 王小菊)