

## · 论著 ·

# Wnt-1 诱导分泌蛋白-1 表达与乳腺癌预后的关系

欧阳倩雯 涂剑宏 吴晓波 曹亚丽 刘秋明 胡平华 瞿伟 雷秋模

**【摘要】 目的** 探讨 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1 (WISP-1) 表达与乳腺癌预后的关系。**方法** 本研究选取南昌市第三医院 2011 年 1~6 月手术切除且经病理证实的浸润性乳腺癌标本 120 例及其癌旁组织进行回顾性分析。采用免疫组织化学 EnVision 两步法检测 WISP-1 蛋白在 120 例乳腺癌组织及其癌旁组织中的表达,同时收集这些患者的临床特征以及随访结果,采用  $\chi^2$  检验分析乳腺癌组织中 WISP-1 表达与患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 法计算患者生存率,采用 Log-rank 检验比较患者生存差异,并用 Cox 比例风险模型分析影响乳腺癌患者预后的因素。**结果** WISP-1 在浸润性乳腺癌中的阳性表达率(85%, 102/120)明显高于癌旁组织(35%, 42/120) ( $\chi^2 = 7.653, P = 0.003$ )。WISP-1 表达与患者的肿瘤组织学分级 ( $\chi^2 = 22.846, P < 0.001$ )、淋巴结转移 ( $\chi^2 = 11.663, P = 0.001$ )、HER-2 表达 ( $\chi^2 = 7.825, P = 0.005$ ) 以及远处转移 ( $\chi^2 = 35.737, P < 0.001$ ) 有关。患者随访时间为 24.0~60.0 个月,中位随访时间为 43.9 个月。生存分析结果发现,WISP-1 表达水平是患者 DFS 的预后因素 ( $\chi^2 = 19.354, P < 0.001$ )。低表达 WISP-1 的患者出现复发转移的中位时间是 48 个月,而高表达 WISP-1 的患者出现复发转移的中位时间是 40 个月。Cox 比例风险模型分析提示,WISP-1 ( $OR = 2.129, 95\% CI: 1.099 \sim 4.124, P = 0.025$ )、年龄 ( $OR = 4.617, 95\% CI: 2.803 \sim 7.605, P < 0.001$ )、淋巴结转移 ( $OR = 2.014, 95\% CI: 1.209 \sim 3.355, P = 0.007$ ) 是乳腺癌患者 DFS 的独立预后因素。**结论** 高表达 WISP-1 的乳腺癌患者预后更差,WISP-1 蛋白可能是乳腺癌预后的标志物。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; Wnt1 蛋白质; 预后

**【中图分类号】** 737.9

**【文献标志码】** A

## Relationship between Wnt-1 induced secreted protein-1 expression and prognosis of breast cancer patients

Ouyang Qianwen, Tu Jianhong, Wu Xiaobo, Cao Yali, Liu Qiuming, Hu Pinghua, Qu Wei, Lei Qiumo. Department of Breast Surgery, Third Hospital of Nanchang City, Nanchang 330009, China

Corresponding author: Ouyang Qianwen, Email: 364590189@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the expression of Wnt-1 induced secreted protein-1 (WISP-1) and the prognosis of breast cancer patients. **Methods** The specimens of breast cancer tissue and adjacent normal breast tissue were collected from 120 cases of invasive breast cancer in Third Hospital of Nanchang City from January to June 2011. The expression of WISP-1 in specimens was measured by immunohistochemical EnVision method. The clinicopathological characteristics and follow-up results were further analyzed. The relationship between WISP-1 expression in breast cancer tissue and clinicopathological characteristics was analyzed using  $\chi^2$  test. The survival rate was calculated with Kaplan-Meier method and the survival difference was analyzed with Log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to analyze the prognostic factors in breast cancer patients. **Results** The positive rate of WISP-1 was 85% (102/120) in invasive breast cancer tissue, significantly higher than 35% (42/120) in normal breast tissue ( $\chi^2 = 7.653, P = 0.003$ ). The expression of WISP-1 was correlated with histological grade ( $\chi^2 = 22.846, P < 0.001$ ), lymph node metastasis ( $\chi^2 = 11.663, P = 0.001$ ), HER-2 expression ( $\chi^2 = 7.825, P = 0.005$ ) and distant metastasis ( $\chi^2 = 35.737, P < 0.001$ ). The follow-up time was 24.0~60.0 months, median 43.9 months. Survival analysis

showed that WISP-1 expression was the prognostic factor of DFS ( $\chi^2 = 19.354$ ,  $P < 0.001$ ). The median time to recurrence and metastasis was 48 months in patients with low expression of WISP-1, 40 months in patients with high expression of WISP-1. Cox proportional hazards model suggested that WISP-1 expression ( $OR = 2.129$ , 95%  $CI$ : 1.099–4.124,  $P = 0.025$ ), age ( $OR = 4.617$ , 95%  $CI$ : 2.803–7.605,  $P < 0.001$ ) and lymph node metastasis ( $OR = 2.014$ , 95%  $CI$ : 1.209–3.355,  $P = 0.007$ ) were independent prognostic factors of DFS in breast cancer patients. **Conclusion** The breast cancer patients with high expression of WISP-1 have poor prognosis and WISP-1 protein can serve as an index for the prognosis of breast cancer.

**【Key words】** Breast neoplasms; Wnt1 protein; Prognosis

乳腺癌转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因,虽然临床上用来预测肿瘤复发与转移的成熟指标是传统的临床分期,但是缺乏能够早期预测乳腺癌预后的生物学标志物。Wnt 信号传导途径的异常激活参与人类乳腺癌的发病<sup>[1]</sup>, Wnt-1 诱导分泌蛋白-1 (Wnt-1 induced secreted protein-1, WISP-1) 是 Wnt 信号通路下游的重要靶基因之一,研究发现 WISP-1 参与多种恶性肿瘤的发生、发展<sup>[2]</sup>,但是其对乳腺癌的临床预后意义并不明确。因此,本研究通过检测 WISP-1 在人乳腺浸润性癌中的表达,探讨其与乳腺癌预后的关系。

## 材料与方法

### 一、材料

选取南昌市第三医院 2011 年 1~6 月手术切除的经病理证实的浸润性乳腺癌标本 120 例及其癌旁组织进行回顾性分析,所有标本通过石蜡切片后,至少由 2 位病理专家诊断。诊断均为病理确诊,术前接受放化疗的患者均不纳入本研究。患者年龄为 29.0~81.0 岁,中位年龄 49.6 岁。120 例对照标本取自对应的癌旁组织。患者采用门诊及电话等方式随访。本研究由南昌市第三医院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

实验所用材料:兔抗人 WISP-1 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司;甲醇、乙醇、二甲苯及过氧化氢购自国药集团化学试剂有限公司(中国)。0.01 mol/L PBS 缓冲液、pH = 6.0 柠檬酸盐缓冲液及牛血清白蛋白购自上海索莱宝生物科技有限公司(中国);Triton-x-100 购自美国 Sigma 公司;正常羊血清、DAK 兔鼠通用 EnVision 检测试剂盒购自上海基因科技有限公司(中国);苏木素、伊红购自美国 AMRESCO 公司。

### 二、方法

采用免疫组织化学 EnVision 两步法<sup>[3]</sup>,病理石蜡包埋的组织,4  $\mu\text{m}$  切片,经常规脱蜡后,pH = 6.0

柠檬酸盐缓冲液高温抗原修复,PBS 冲洗 3 次,每次 10 min,每张切片滴加 50  $\mu\text{l}$  的兔抗人 WISP-1 单克隆抗体,4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱孵育过夜,PBS 冲洗 3 次,每次 1 min,每张切片滴加 50  $\mu\text{l}$  的羊抗兔 IgG 聚合物,室温孵育 30 min,PBS 冲洗 3 次,每次 10 min,DAB 显色,苏木素复染,脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

### 三、结果判定

阅片由 2 名病理医师独立完成。评价方法:每张切片随机选 5 个高倍视野( $\times 200$  倍),每个视野计数 100 个肿瘤细胞。细胞无染色定义为(-);细胞呈淡棕色定义为(+);细胞呈棕褐色且细胞数  $\leq 30\%$  定义为(2+);细胞呈棕褐色且细胞数  $> 30\%$  定义为(3+)。(-)和(+)被定义为低表达,(2+)和(3+)被定义为高表达<sup>[3]</sup>。

### 四、统计学分析

所有的数据以 SPSS 17.0 软件进行计算和分析。采用  $\chi^2$  检验分析乳腺癌患者中 WISP-1 表达与患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 法计算患者生存率,采用 Log-rank 检验比较患者生存差异,并用 Cox 比例风险模型对可能影响乳腺癌患者 DFS 的因素进行单因素和多因素分析。变量赋值见表 1。以  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

表 1 Cox 比例风险模型变量赋值表

变量	变量赋值
年龄	$> 35$ 岁 = 0, $\leq 35$ 岁 = 1
肿瘤大小	$< 5$ cm = 0, $\geq 5$ cm = 1
ER 表达	阴性 = 0, 阳性 = 1
PR 表达	阴性 = 0, 阳性 = 1
HER-2 表达	阴性 = 0, 阳性 = 1
组织学分级	1~2 级 = 0, 3 级 = 1
淋巴结转移	无转移 = 0, 有转移 = 1
脉管癌栓	无癌栓 = 0, 有癌栓 = 1
WISP-1 表达	低表达 = 0, 高表达 = 1
有无远处转移	无转移 = 0, 有转移 = 1

注:WISP-1 表示 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1

## 结 果

### 一、WISP-1 在乳腺癌组织中的表达

免疫组织化学染色结果显示, WISP-1 在浸润性乳腺癌中的阳性表达率(+ ~ 3+) 为 85% (102/120), 显著高于癌旁组织(35%, 42/120) ( $\chi^2 = 7.653, P=0.003$ )。

### 二、WISP-1 表达与患者临床病理特征的关系

120 例乳腺癌患者的临床病理特征见表 2。WISP-1 表达与患者的肿瘤组织学分级 ( $\chi^2 = 22.846, P<0.001$ )、淋巴结转移 ( $\chi^2 = 11.663, P=0.001$ )、HER-2 表达 ( $\chi^2 = 7.825, P=0.005$ )、远处转

移 ( $\chi^2 = 35.737, P<0.001$ ) 有关, 而与患者年龄、肿瘤大小、ER、PR 表达以及脉管癌栓无关。

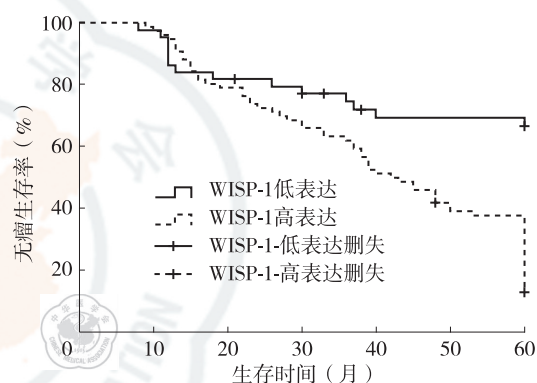
### 三、WISP-1 表达与患者预后的关系

患者的随访截止日期为 2016 年 6 月 30 日 (24.0 ~ 60.0 个月), 中位随访时间为 43.9 个月, 失访 5 例 (4.2%, 5/120)。进一步分析 WISP-1 与乳腺癌患者的预后关系, 结果提示 WISP-1 表达水平是患者 DFS 的预后因素 ( $\chi^2 = 19.354, P<0.001$ )。低表达 WISP-1 的患者出现复发转移的中位时间是 48 个月, 而高表达 WISP-1 的患者出现复发转移的中位时间是 40 个月 (图 1)。

表 2 120 例乳腺癌 WISP-1 表达与患者临床病理特征的关系 (例)

临床病理特征	例数	WISP-1 表达		χ <sup>2</sup> 值	P 值
		低表达	高表达		
年龄					
≤35 岁	33	13	20	0.146	0.703
>35 岁	87	31	56		
肿瘤大小					
<2 cm	22	6	16	3.614	0.164
≥2 cm,<5 cm	90	37	53		
≥5 cm	8	1	7		
组织学分级					
1~2 级	41	27	14	22.846	<0.001
3 级	79	17	62		
淋巴结转移					
无	52	28	24	11.663	0.001
有	68	16	52		
ER 表达					
阴性	50	16	34	0.804	0.370
阳性	70	28	42		
PR 表达					
阴性	66	27	39	1.137	0.286
阳性	54	17	37		
HER-2 表达					
阴性	51	26	25	7.825	0.005
阳性	69	18	51		
脉管癌栓					
无	55	23	32	1.160	0.281
有	65	21	44		
远处转移					
无	41	30	11	35.737	<0.001
有	79	14	65		

注: WISP-1 表示 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1



注: WISP-1 表示 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1

图 1 Kaplan-Meier 曲线描绘 120 例乳腺癌患者的无瘤生存期

以 DFS 为研究终点, 进行了单变量和多变量分析去预测这些患者是否出现复发转移。单变量分析的结果显示: 患者的肿瘤大小、ER、PR、HER-2 表达及有无脉管癌栓不是 DFS 的影响因素, 而患者的年龄、组织学分级、淋巴结转移以及 WISP-1 表达是 DFS 的危险因素 (表 3)。当患者具有以下特征时更加倾向于发生转移: 年龄 ≤35 岁、淋巴结转移、组织学 3 级、WISP-1 高表达。多变量分析的结果如表 4 所示: 患者的 WISP-1 表达、淋巴结转移以及年龄是乳腺癌患者 DFS 的独立预后因素。

## 讨 论

Wnt 信号传导通路是一个重要的调控生长发育的信号通路, 包括 3 种途径: Wnt/Ca<sup>2+</sup> 途径、平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP) 途径和经典的 Wnt 途径。经典 Wnt 通路通过 Wnt 蛋白与膜受体特异性结合, 与糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、β-连环蛋白、腺瘤样的结肠息



表 3 120 例乳腺癌患者无瘤生存率的单变量分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
年龄	1.762	0.250	49.716	<0.001	5.821	3.568~9.499
肿瘤大小	0.301	0.275	1.197	0.274	1.351	0.788~2.316
ER 表达	-0.335	0.226	2.190	0.139	0.716	0.460~1.115
PR 表达	-0.189	0.228	0.684	0.408	0.828	0.529~1.295
HER-2 表达	0.364	0.232	2.463	0.117	1.439	0.913~2.267
组织学分级	0.788	0.269	8.590	0.003	2.198	1.298~3.723
淋巴结转移	1.057	0.250	17.947	<0.001	2.879	1.765~4.696
脉管癌栓	0.303	0.232	1.706	0.191	1.354	0.859~2.132
WISP-1 表达	1.165	0.296	15.547	<0.001	3.207	1.797~5.723

注:WISP-1 表示 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1

表 4 120 例乳腺癌患者无瘤生存率的多变量分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
年龄	1.530	0.255	36.109	<0.001	4.617	2.803~7.605
组织学分级	0.094	0.306	0.095	0.758	1.099	0.603~2.002
淋巴结转移	0.700	0.260	7.231	0.007	2.014	1.209~3.355
WISP-1 表达	0.755	0.337	5.012	0.025	2.129	1.099~4.124

注:WISP-1 表示 Wnt-1 诱导分泌蛋白-1

肉病蛋白和轴蛋白,形成多聚蛋白复合体。当 GSK-3 $\beta$  的磷酸化作用被 Wnt 信号抑制后, $\beta$  连环蛋白的降解受阻并使之进入核内,作用于 T 细胞因子/淋巴样增强因子(T-cell factor/lymphocyte enhancer factor, TCF/LEF),最终激活 Wnt 信号通路的下游靶基因(包括 c-myc 和 cyclin D1 等),调控胚胎发育及细胞生长、分化和凋亡。Wnt-1 是 Wnt 信号通路中第一个被发现的原癌基因<sup>[4]</sup>。

WISP-1 亦称 CCN4,是一种富含半胱氨酸的蛋白,属于基质细胞蛋白 CCN 家族中一员,CCN 家族大部分是细胞外基质的分泌型蛋白,已被证实肿瘤的发展中起着重要作用,包括细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[5]</sup>。作为 Wnt-1 和  $\beta$ -连环蛋白的下游靶基因,WISP-1 可以通过 AKT 激酶的活化抑制 GSK-3 $\beta$  的磷酸化作用从而激活 Wnt 信号通路,同时,AKT 激酶的活化又形成 WISP-1 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的正反馈<sup>[6]</sup>。研究表明,WISP-1 在多种恶性肿瘤中呈现高表达<sup>[7]</sup>。Nagai 等<sup>[8]</sup>研究表明,食管癌患者组织中 WISP-1 的表达水平是明显上升的。在结肠癌的研究中发现,WISP-1 不仅异常高表达,而且是提示结肠癌预后不良的标志物<sup>[9]</sup>。有学者认为,WISP-1 是 Notch 1 通路中的一个关键的下游调节因

子,在黑色素瘤的转移中起着重要的作用<sup>[10]</sup>。胡锐等<sup>[11]</sup>发现 WISP-1 在浸润性乳腺癌中表达增高,在乳腺癌的发生、发展中起了不可低估的作用,WISP-1 的表达水平失调可能是影响乳腺癌进展的重要因素。

WISP-2 和 WISP-3 是 CCN 家族中的另外 2 个 Wnt 诱导分泌蛋白,WISP-2 的 mRNA 和蛋白水平在人乳腺肿瘤来源的不同细胞株中表达水平增加,但只能在乳腺正常上皮细胞中被检测到,故被认为与人乳腺疾病有着特殊的关联<sup>[12]</sup>。WISP-3 在炎性乳腺癌中起着肿瘤抑制因子的重要作用,研究提示 WISP-3 在乳腺上皮细胞中起着生长调节因子的重要作用,调节细胞对胰岛素样生长因子的反应<sup>[13-14]</sup>。

本研究通过免疫组织化学检测 120 例乳腺癌患者中 WISP-1 的表达,避免了 WISP-2、WISP-3 的交叉反应,统计分析 WISP-1 表达与患者临床病理特征的关系及预后价值,结果显示:WISP-1 在浸润性乳腺癌中的表达较其临近正常乳腺组织表达显著性增高,WISP-1 表达与患者的淋巴结转移、组织学分级及 HER-2 表达有关,这与胡锐等<sup>[11]</sup>的发现是一致的。进一步应用 Kaplan-Meier 曲线描绘 120 例乳腺癌患者的 DFS 显示:高表达 WISP-1 的患者,其 DFS 越短;Cox 比例风险模型中单因素和多因素分析提示,WISP-1、年龄、淋巴结转移是乳腺癌患者独立的预后因子。这个结果与 Daves 等<sup>[15]</sup>的研究报道有差别,而 Yang 等<sup>[16]</sup>认为高表达 WISP-1 的胰腺癌患者预后更差。Daves 等<sup>[15]</sup>报道了 WISP-1 在转移性乳腺癌患者及死于这些疾病的患者中呈现低表达,WISP-1 的转录水平在具有以下特征的患者中也呈现较低水平的表达:淋巴结阳性及诺丁汉预后指数(Nottingham prognostic index, NPI)提示为中等预后和预后差的患者、组织学级别高的患者。因此,他们得出结论:WISP-1 对乳腺癌有潜在的肿瘤抑制功能。

该结论存在争议有多种原因,一方面,笔者的病例数不多,入选的病例是按照时间段选取 2011 年 1~6 月手术切除的经常规病理证实的浸润性乳腺癌标本 120 例及其癌旁组织,可能导致研究对象较乳腺癌的总体人群出现了较为明显的偏倚;同时未能就影响患者预后的重要因素——术后的辅助治疗进行分层分析,也是导致结论有争议的原因;另一方面,Daves 等<sup>[15]</sup>的研究注重的是 WISP-1 的转录水平,通过 NPI 研究 WISP-1 与患者预后的关系,而笔者的研究是从免疫组织化学检测 WISP-1 蛋白水平,

通过 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析 WISP-1 与患者预后的关系。从转录水平到蛋白水平是一个复杂的过程,其间受很多因素的影响,mRNA 水平的变化与蛋白质水平的变化并无直接必然的联系。同样,免疫组织化学的判读也受多种不同因素的影响,WISP-1 在乳腺癌中作用的具体调节机制并不明确,也许有未知的因子在此过程中起协同作用。

乳腺癌是一个异质性的疾病,目前临床上已经确定的预后指标有淋巴结状态、肿瘤大小、组织学分级和分子分型等,但是这些并不能提供足够的信息来判断患者的治疗。目前寻找乳腺癌预后标志物的研究很多,罗宏涛等<sup>[17]</sup>从放射治疗后血清 YKL-40 变化揭示其对乳腺癌患者预后判断的价值,希望能在乳腺癌的放射治疗上找到新靶点;胡保全等<sup>[18]</sup>从转录因子水平揭示 Twist 在乳腺癌发生、发展中的价值,希望能从发病机制上找到新靶点;孙子涵等<sup>[19]</sup>从 ER $\beta$  和 PTEN 这 2 个基因上探讨其表达水平与临床意义,从乳腺癌的内分泌治疗这一方向来判断患者预后。这些研究者从多个不同方向寻找乳腺癌判断预后的分子标志物,本研究侧重于 WISP-1 在乳腺癌的发展过程中的影响机制,需要更大样本量的临床研究以及下一步有关 WISP-1 影响乳腺癌的机制研究。

## 参 考 文 献

- [1] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608: 1-22.
- [2] Yeger H, Perbal B. CCN family of proteins: critical modulators of the tumor cell microenvironment. [J]. J Cell Commun Signal, 2016, 10(3): 229-240.
- [3] Nagai Y, Watanabe M, Ishikawa S, et al. Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2011, 31(3): 991-997.
- [4] Baker R, Kent CV, Silbermann RA, et al. Pea3 transcription factors and Wnt1-induced mouse mammary neoplasia [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8854.
- [5] Holbourn KP, Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships[J]. Trends Biochem Sci, 2008, 33(10): 461-473.
- [6] Zhang H, Luo H, Hu Z, et al. Targeting WISP1 to sensitize esophageal squamous cell carcinoma to irradiation [J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 6218-6234.
- [7] Gurbuz I, Chiquet-Ehrismann R. CCN4/WISP1 (WNT1 inducible signaling pathway protein 1): A focus on its role in cancer [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 62: 142-146.
- [8] Nagai Y, Watanabe M, Ishikawa S, et al. Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 2011, 31(3): 991-997.
- [9] Davies SR, Davies ML, Sanders A, et al. Differential expression of the CCN family member WISP-1, WISP-2 and WISP-3 in human colorectal cancer and the prognostic implications [J]. Int J Oncol, 2010, 36(5): 1129-1136.
- [10] Shao H, Cai L, Moller M, et al. Notch1-WISP-1 axis determines the regulatory role of mesenchymal stem cell-derived stromal fibroblasts in melanoma metastasis [J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79 262-79 273.
- [11] 胡锐, 田超, 孟文建, 等. Wnt-1 诱导分泌蛋白-1 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床意义 [J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(2): 231-234.
- [12] Banerjee S, Sengupta K, Saxena NK, et al. Epidermal growth factor induces WISP-2/CCN5 expression in estrogen receptor-alpha-positive breast tumor cells through multiple molecular cross-talks [J]. Mol Cancer Res, 2005, 3(3): 151-162.
- [13] Kleer CG, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 (CCN6) is a secreted tumor-suppressor protein that modulates IGF signaling in inflammatory breast cancer [J]. Neoplasia, 2004, 6(2): 179-185.
- [14] Zhang Y, Pan Q, Zhong H, et al. Inhibition of CCN6 (WISP3) expression promotes neoplastic progression and enhances the effects of insulin-like growth factor-1 on breast epithelial cells [J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(6): 1080-1089.
- [15] Daves SR, Watkins G, Mansel RE, et al. Differential expression and prognostic implications of the CCN family members WISP-1, WISP-2, and WISP-3 in human breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(6): 1909-1918.
- [16] Yang JY, Yang MW, Huo YM, et al. High expression of WISP-1 correlates with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(9): 1621-1628.
- [17] 罗宏涛, 车团结, 王小虎, 等. 放射治疗后血清 YKL-40 变化对乳腺癌患者预后判断的价值 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(4): 215-219.
- [18] 胡保全, 胡春艳, 姜军, 等. 转录因子 Twist 在乳腺癌中的作用及研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(4): 239-242.
- [19] 孙子涵, 潘沁汶, 苑龙, 等. ER $\beta$  和 PTEN 在人乳腺癌组织中的表达及其临床意义 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(5): 276-281.

(收稿日期: 2016-11-30)

(本文编辑: 宗贝歌 刘军兰)

欧阳倩雯, 涂剑宏, 吴晓波, 等. Wnt-1 诱导分泌蛋白-1 表达与乳腺癌预后的关系 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(5): 277-281.