阳和化岩汤对大鼠乳腺癌癌前病变的抑制及 ki67 表达的影响

李静蔚[1]　刘晓菲[1]　陈宏志[2]　陈翰翰[1]　时光喜[1]　王世军[3]

摘要　**目的**　探讨阳和化岩汤对大鼠乳腺癌癌前病变的抑制作用以及对 ki67 蛋白及 mRNA 表达的影响。**方法**　采用二甲基苯并蒽(DMBA)诱导建立大鼠乳腺癌癌前病变模型,9 周后随机分为空白对照组、模型组、阳和化岩汤组、散结化痰汤组、平消片组及三苯氧胺组,每天分别采用饮用水、阳和化岩汤(组成:鹿角霜 12 g　熟地 9 g　肉桂 6 g　白芥子 3 g　莪术 12 g　山慈菇 15 g　浙贝母 9 g　甘草 6 g)7.2 g/kg、散结化痰汤(组成:白花蛇舌草 15 g　半枝莲 15 g　栝蒌 15 g　半夏 9 g)5.4 g/kg、平消片 144 mg/kg 及三苯氧胺 4 mg/kg 灌胃治疗 4 周。取大鼠乳腺组织,HE 染色观察病理形态学变化,免疫组化法检测 ki67 蛋白表达的阳性率和灰度值,q-PCR 检测 ki67 mRNA 表达。**结果**　与模型组比较,其他各治疗组一般增生与癌前病变发生率高,浸润性癌发生率低,差异有统计学意义($P<0.05$);除散结化痰汤组外,其他治疗组 ki67 蛋白表达灰度值升高,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);ki67 阳性率及 ki67 mRNA 表达除平消片组外均下降,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。与阳和化岩汤组比较,各治疗组癌前病变与浸润性癌发生率差异无统计学意义($P>0.05$);平消片组 ki67 表达阳性率及 ki67 mRNA 表达均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　阳和化岩汤能够部分阻断逆转乳腺癌癌变,并具有抑制 ki67 蛋白及 mRNA 表达的作用,其作用优于平消片,与三苯氧胺接近,适用于乳腺癌癌前病变的预防治疗。

关键词　阳和化岩汤;乳腺癌癌前病变;ki67

Effect of Yanghe Huayan Decoction on Precancerosis of Breast Cancer, Protein and mRNA Expression of ki67: an Experimental Research

LI Jing-wei[1], LIU Xiao-fei[1], CHEN Hong-zhi[2], CHEN Han-han[1], SHI Guang-xi[1], and WANG Shi-jun[3]　*1 Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014), China; 2 Extended Education College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250335), China; 3 International Education College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014), China*

ABSTRACT　Objective　To explore the effect of Yanghe Huayan Decoction (YHD, a representative recipe for warming yang mass dissipating) in inhibiting precancerosis of breast cancer (PBC) and on the protein and mRNA expression of ki67. Methods　The PBC rat model was established by dimethylbenzanthracene (DMBA), and 9 weeks later rats were randomly divided into the blank control group, the model group, the YHD group, the Sanjie Huatan Decoction group (SHD), the Pingxiao Tablet group (PT), and the tamoxifen group. Rats in the model group were administered with water by gastrogavage. Rats in the YHD group received YHD (deglued antler powder 12 g, prepared rhizome of rehmannia 9 g, cassia bark 6 g, white mustard seed 3 g, zedoary root 12 g, appendiculate cremastra pseudobulb 15 g, chekiang fritillary bulb 9 g, licorice root 6 g) at the daily dose of 7.2 g/kg by gastrogavage. Rats in the SHD group received SHD (oldenlandia diffusa 15 g, *Scutellaria Barbata* 15 g, *Trichosanthes Kirilowii* 15 g, pinellia 9 g) at the daily dose of 5.4 g/kg by gastrogavage. Rats in the PT group received PT at the dai-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30901912);教育部博士点基金资助项目(No. 20093731120002)

作者单位:1.山东中医药大学附属医院乳腺外科(济南 250014);2.山东中医药大学继续教育学院(济南 250335);3.山东中医药大学国际教育学院(济南 250014)

通讯作者:李静蔚,Tel:13668813180,E-mail:weilandetian2000@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.0970

ly dose of 144 mg/kg by gastrogavage. Those in the tamoxifen group received tamoxifen at the daily dose of 4 mg/kg by gastrogavage. Pathomorphological changes of the breast tissue were observed by HE staining. The positive rate and the gray value of ki67 expression were detected by immunohistochemical assay. And the expression of ki67 mRNA was detected by q-PCR. Results Compared with the model group, the general hyperplasia and the occurrence rate of precancerous lesion were higher and the occurrence rate of invasive carcinoma was lower in each treatment group ($P<0.05$). Except the SHD group, the intensity of ki67 grey value increased in each treatment group ($P<0.05$, $P<0.01$). Except the PT group, the positive rate of ki67 and mRNA expression of ki67 increased in the rest treatment groups ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the YHD group, there was no statistical difference in the occurrence rate of infiltration or the occurrence rate of precancerous lesion ($P>0.05$). The positive rate of ki67 expression and mRNA expression of ki67 increased in the PT group, showing statistical difference ($P<0.05$). Conclusions YHD could partially inhibit and reverse canceration of breast cancer. It also could inhibit ki67 protein and mRNA expression. Its effect was similar to tamoxifen and superior to PT. So it was suitable for prevention and treatment of precancerous lesion of breast cancer.

KEYWORDS Yanghe Huayan Decoction; precancerosis of breast cancer; ki67

乳腺癌癌前病变的范畴包括乳腺不典型导管上皮增生、不典型小叶增生以及原位癌等,发展为乳腺癌的几率为20%左右[1,2]。目前大多数学者认为癌前病变是乳腺癌发展的必经阶段,是可以阻断和逆转的[3],因此其预防和治疗备受重视。西医预防药物以三苯氧胺为代表,研究显示可将癌前病变患者的10年风险由21.3%降为7.5%[4,5]。中医药预防治疗目前尚不统一,大多学者认为以温阳、活血、化痰为主[6],但缺乏相关研究结果及机制探讨。本实验在临床经验基础上,提出乳腺癌癌前病变是在肾阳亏虚、冲任失调的基础上,气滞痰凝血瘀搏结乳络而成,治疗当以温阳散结、活血化瘀,并分别以散结化痰汤、平消片以及三苯氧胺为对照,观察各药物对大鼠乳腺组织病理形态学表现、细胞增殖因子ki67蛋白及mRNA表达的影响,探讨温阳散结法以及阳和化岩汤加减干预治疗乳腺癌癌前病变的有效性,为临床应用提供实验依据。

材料与方法

1 动物 健康未育SD雌性大鼠105只,鼠龄为出生后6周,体重220~240 g,由山东中医药大学实验动物中心提供并饲养,实验动物生产许可证号:SCXK(鲁)20110003,实验动物使用许可证号:SYXK(鲁)20110019。

2 药物 阳和化岩汤组成:鹿角霜12 g 熟地9 g 肉桂6 g 白芥子3 g 莪术12 g 山慈菇15 g 浙贝片9 g 甘草6 g。水煎浓缩至200 mL,生药浓度为360 mg/mL;散结化痰汤组成:白花蛇舌草15 g 半枝莲15 g 栝蒌15 g 半夏9 g。水煎浓缩至200 mL,生药浓度为270 mg/mL;平消片:每片0.24 g,取6片溶于200 mL生理盐水,浓度为72 mg/mL,辽宁先锋制药有限公司生产,批号110603。三苯氧胺:每片10 mg,取4片溶于200 mL生理盐水,浓度为0.2 mg/mL,宁波市天衡制药有限公司生产,批号100902。

3 试剂和仪器 试剂名称、批号及提供单位:二甲基苯并蒽(DMBA),165033,Sigma;Anti-ki67,GR730203-2,ABCam;Trizol Reagent,15596-018;SuperScript Ⅲ RT kit,18080-044;1kb Plus DNA Ladder,10787-026;Platinum Taq DNA Polymerase,10966026;10 mM dNTP Set,10297117,均为Invitrogen公司产品。仪器名称、型号及提供单位:台式高速冷冻离心机,LEGEND MICRO 21R,Thermo公司;台式高速离心机,HERAEUS Pico 17,Thermo公司;PCR仪,2720,AB;超净工作台,CA-1390-1,上海上净;电泳仪,EPS 300,Tanon;凝胶成像仪,2500,Tanon;qPCR仪,7500 Fast ,Applied biosystems(USA);照像显微镜,BH-2,Olympus。

4 方法

4.1 模型制作及分组 参考既往研究[7],采用小剂量多次灌胃DMBA方法(每次50 mg/kg),每3周1次,共3次。实验开始时,随机抽取14只作为空白对照组;另外91只开始造模,9周后将存活87只造模大鼠按随机数字表分为5组:阳和化岩汤组、散结化痰汤组、平消片组、三苯氧胺组各18只、模型组15只,实验结束时各组分别为17、18、16、18、14只。大鼠死亡4只,除1只外,其余3只均发生于造模后第4~12周,考虑为DMBA毒性所致。

4.2 给药方法 空白对照组大鼠持续给予饮用

水，常规饲养；模型组给予饮用水，常规饲养；阳和化岩汤组、散结化痰汤组、平消片组、三苯氧胺组均灌胃给药，每天 0.02 mL/g 鼠重，阳和化岩汤组剂量为 7.2 mg/g、散结化痰汤组剂量为 5.4 mg/g、平消片组剂量为 1.44 mg/g、三苯氧胺组剂量为 0.01 mg/g，按临床用药疗程连续 4 周。给药剂量确定参考文献[4,6]，按人鼠等效剂量换算。

4.3　观察项目及检测方法

4.3.1　组织病理形态学观察　(1)染色方法：10%福尔马林充分固定 24 h，标本取材，脱水，透明，浸蜡，包埋。连续切片，常规 HE 染色，中性树胶封片。(2)大鼠乳腺组织病理学诊断标准：参考 2003 年 WHO 乳腺肿瘤病理分类及诊断标准[8]。

4.3.2　免疫组化检测方法　(1)染色步骤及方法：石蜡组织切片常规脱蜡，抗原高压修复，3%双氧水消除，山羊血清封闭，一抗 4 ℃过夜，第 2 天恢复室温后，依次加二抗及 SABC 试剂，DAB 显色，苏木精衬染，梯度乙醇脱水，二甲苯透明封片。用已知阳性片作阳性对照，PBS 代替一抗为阴性对照。(2)结果判定方法：ki67 阳性细胞在细胞核表达棕黄色颗粒。高倍镜下选择阳性细胞较多的区域采集 3 ~5 个光镜视野，输入 HPIAS-1000 高清晰度彩色病理图文分析系统，在相同背底和倍体条件下选择相应参数，进行计算机完全定量分析。以阳性细胞所占比例的平均值定义为阳性细胞百分比；阳性细胞着色强度用灰度值表示，着色强度越低，灰度值越高，反之，着色强度越高，则灰度值越低。

4.3.3　q-PCR 检测方法　(1)q-PCR 检测步骤：RNA 提取：将样本分别用液氮研磨粉碎，加入 Trizol(Invitrogen)，吸取加酚氯仿，振荡混匀，离心，取上清，加异丙醇，混匀，离心，去上清，乙醇洗涤，晾干，溶于 DEPC；反转录：使用 Invitrogen 试剂盒 superscript Ⅲ；设计合成引物：ki67 Rattus norvegicus Mki67 (FHA domain) interacting nucleolar phosphoprotein (Mki67ip), mRNA；NCBI Reference Sequence：Nifk(NM_139186.2)，序列：F：5′-CTTTATGGCTGCTGGGTGCT-3′，R：5′-GAGGTTGAAGCCGGACACAC-3′，产物长度 85 bp。内参为 GAPDH，序列：F：5′-AGTTCAACGGCACAGTCAAGG-3′，R：5′-CAGCCTTCTCCATGGTGGTG-3′；qPCR 扩增：每个样本分别用 4 对基因引物扩增，以及内参基因扩增，每个反应做 3 个重复，40 循环。(2)结果判定方法：基因的表达量用 F 值表示，越大表达量越高。

4.4　统计学方法　采用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，先进行方差齐性检验，组间比较采用方差分析；两两比较采用 q 检验，计数资料采用例数或百分比表示，采用 χ^2 检验或秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　各组大鼠乳腺组织病理形态学结果比较(表 1)　各组大鼠乳腺组织形态按“一般增生—癌前病变—浸润性癌”病变程度比较，采用秩和检验。空白对照组乳腺癌癌前病变和浸润性癌的发生率为 0，与模型组比较，差异有统计学意义($P<0.01$)；与模型组比较，各治疗组一般增生与癌前病变发生率高，浸润性癌发生率低，差异有统计学意义($P<0.05$)；与阳和化岩汤组比较，其他各治疗组癌前病变与浸润性癌发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1　各组大鼠乳腺组织病理形态学结果比较　[例(%)]

组别	n	一般增生	癌前病变	浸润性癌
空白对照	14	14(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
模型	14	1(7.14)*	3(21.43)*	10(71.43)*
阳和化岩汤	17	4(23.53)△	8(47.06)△	5(29.41)△
散结化痰汤	18	4(22.22)△	8(44.44)△	6(33.33)△
平消片	16	4(25.00)△	7(43.75)△	5(31.25)△
三苯氧胺	18	8(44.44)△	7(38.89)△	3(16.67)△

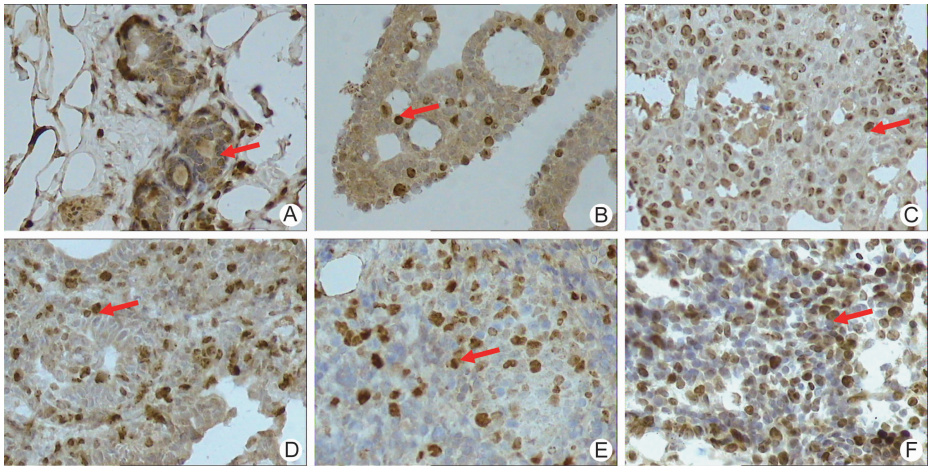
注：与空白对照组比较，*$P<0.01$；与模型组比较，△$P<0.05$

2　各组大鼠乳腺组织 ki67 蛋白表达结果比较(表 2，图 1)　空白对照组大鼠乳腺组织 ki67 表达强度(与灰度值相反)最弱，阳性率最低，与模型组比较，差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较，除散结化痰汤组外，其他治疗组 ki67 蛋白表达灰度值表达强度升高，差异有统计学意义($P<0.05$，$P<0.01$)。ki67 阳性率除平消片组外均下降，差异亦有统计学意义($P<0.05$，$P<0.01$)。与阳和化岩汤组比较，平消片组 ki67 表达阳性率升高，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2　各组大鼠乳腺组织 ki67 蛋白表达灰度值及阳性率比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ki67 灰度值	ki67 阳性率(%)
空白对照	14	121.78 ±25.30	38.89 ±16.27
模型	14	96.14 ±18.61*	55.83 ±19.00*
阳和化岩汤	17	106.28 ±23.74△△	46.08 ±18.62△△
散结化痰汤	18	101.18 ±21.73	43.58 ±18.79△△
平消片	16	104.82 ±16.96△△	52.50 ±15.37▲
三苯氧胺	18	109.48 ±25.30△	47.52 ±16.03△

注：与空白对照组比较，*$P<0.01$；与模型组比较，△$P<0.05$，△△$P<0.01$；与阳和化岩汤组比较，▲$P<0.05$



注：A 为空白对照组；B 为阳和化岩汤组；C 为散结化痰汤组；D 为平消片组；E 为三苯氧胺组；F 为模型组

图 1 各组大鼠乳腺组织 ki67 蛋白表达情况 （HE 染色，×200）

3 各组大鼠乳腺组织 ki67 mRNA 表达情况比较（表 3，图 2） 大鼠乳腺组织 ki67 mRNA 表达量，空白对照组最低，模型组最高，两组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）。与模型组比较，除平消片组外其他治疗组 ki67 mRNA 表达均下降，差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$）。与阳和化岩汤组比较，平消片组表达升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 各组大鼠乳腺组织 ki67 mRNA 表达量比较 （$\bar{x}\pm s$）

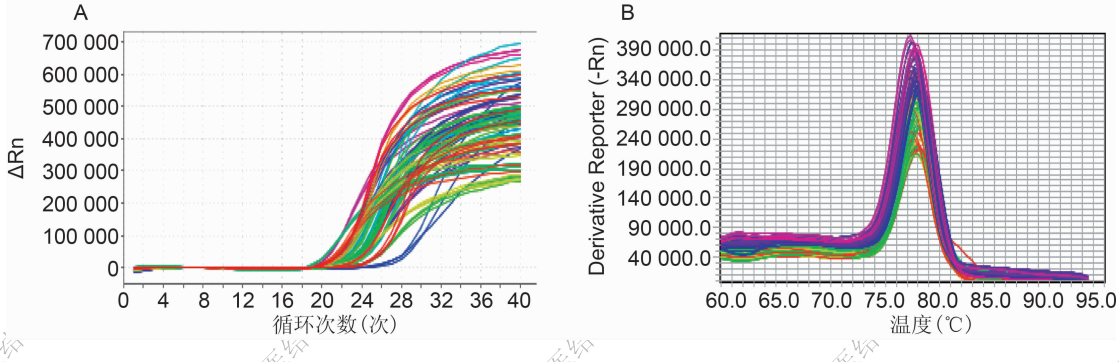
组别	n	ki67 mRNA 表达量
空白对照	14	0.47±0.41
模型	14	0.98±0.22*
阳和化岩汤	17	0.69±0.32$^{\triangle\triangle}$
散结化痰汤	18	0.72±0.29$^{\triangle}$
平消片	16	0.92±0.30$^{\blacktriangle}$
三苯氧胺	18	0.54±0.25$^{\triangle\triangle}$

注：与空白对照组比较，$^{*}P<0.01$；与模型组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与阳和化岩汤组比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$

讨 论

乳腺癌癌前病变为现代医学病名，根据其临床表现及证候特点，属中医学“乳癖”范畴[9]。本病多由情志、饮食及劳倦等因素引起，导致肝气郁滞、冲任不调、痰瘀互结，临床表现为双侧乳房疼痛、肿块，并随月经周期变化。因此，大多数观点认为本病治疗可从疏肝理气、温阳化痰、活血散结等方面进行辨证治疗。

温阳法是乳腺疾病常用的临床辨证治疗方法之一[10,11]，并应用于乳腺癌癌前病变的预防治疗。洪日等[12]观察温阳活血散结中药复方仙蓉颗粒（仙灵脾、肉苁蓉、郁金、莪术等）对 MCF-10AT 细胞株种植建立大鼠乳腺癌癌前病变的抑制作用，结果显示中药抑制肿瘤增殖作用优于三苯氧胺。陈前军等[13]观察消癖颗粒（淫羊藿、肉苁蓉、郁金等）对大鼠乳腺癌变及上皮生长因子受体（EGFR）、信号转导与转录激活因子 3（STAT3）表达的影响，结果认为消癖颗粒对大鼠乳腺癌变有一定的预防作用。



注：A 为扩增曲线；B 为溶解曲线

图 2 各组大鼠乳腺组织 ki67 基因扩增曲线和溶解曲线图

中国中西医结合杂志

笔者根据"乳癖"的中医病因病机特点，总结既往研究基础，认为乳腺癌癌前病变是在肾阳亏虚、冲任失调的基础上，气机凝滞，寒痰凝结，瘀血内阻，搏结于乳络而成有形之肿块，因此痰瘀为病之标，阳虚为病之本[14]，从而提出温肾助阳、调摄冲任、化痰散结、活血化瘀的治则，补虚为本，祛邪为标，临床采用阳和化岩汤加减化裁。方中血肉有情之鹿角胶温补肝肾、填精补髓以治其本；肉桂补火助阳散寒、温通血脉；浙贝母化痰散结、排痈消肿；莪术破血行气、消积止痛；三药并用温阳通脉，化痰活血；山慈菇化痰散结、排痈消肿，三棱破血行气、消积止痛，白芥子化痰逐饮、散结消肿，祛一切皮里膜外之痰，共为佐药；生甘草调和药性。加减后较原方减温散之性，增化痰活血之效，全方温肾助阳与化痰散结、活血祛瘀并用，适用于乳腺增生病、乳腺癌癌前病变及早期乳腺癌乳房内肿块，疼痛或不痛，伴有腰膝酸软，月经不调，舌淡或紫暗，脉沉细或弦涩者。

目前乳腺癌癌前病变的西医预防治疗主要采用三苯氧胺，但药物存在不良反应，并且具有一定争议性[15]。平消片功效活血化瘀，止痛散结，清热解毒，扶正祛邪，具有一定的缓解症状、缩小瘤体、抑制肿瘤生长作用，常用于本病的治疗[16]。因此本实验采用阳和化岩汤加减方，分别与自拟散结化痰汤、平消片、三苯氧胺对照，以探讨中医药辨证论治的临床优越性及其机制。

20 世纪末，人们提出了"乳腺癌多阶段发展模式"的假说，认为其存在"正常上皮→单纯性增生→非典型性增生→原位癌→浸润癌"的谱带式渐进性连续过程。这个假说通过形态病理学、动物实验、分子遗传学和流行病学追踪随访，已逐步被证实。乳腺癌变过程中，在某些因素持续作用下，可以由量变到质变，转化成为恶性肿瘤，而在另外一些因素作用下，则是可逆的[3]。因此对癌前病变及时采取干预治疗手段，可以有效减少乳腺癌的发病率。

肿瘤的发生发展与细胞增殖有密切的关系。ki67 抗原是存在于增殖细胞核内的一种非组蛋白核蛋白，只与增生细胞核反应，无组织特异性，是一个界定细胞凋亡和增殖的有价值的标记物[17]。其主要功能可能与细胞的合成代谢有关，其表达随细胞周期的变化而变化。除细胞周期的 G0 期外，在每个有丝分裂期都可检测到 ki67，尤以 M 期为最高，可直接、敏感地反映肿瘤细胞的增殖活性，并能较全面地反映增殖细胞的数量。ki67 是细胞分裂中核糖体合成的关键因子，对细胞增殖必不可少，是目前应用最广泛的增殖细胞标记之一[18]。周素英等[19]研究发现，ki67 在乳腺一般增生、非典型增生、平坦型上皮不典型增生和原位癌逐渐增高，但前两组之间差异无统计学意义，平坦型上皮不典型增生和导管原位癌中的表达明显高于非典型增生，认为 ki67 可能是乳腺癌发生的早期事件，可作为评估乳腺组织发生恶性转化的生物学指标。

本实验结果显示，经 DMBA 小剂量分次给药诱导后，成功复制"一般增生－癌前病变－浸润性癌"的乳腺癌发生演变过程。从乳腺癌的发生率角度，中药阳和化岩汤加减、散结化痰汤及中成药平消片、化学预防药三苯氧胺均具有一定程度的抑制乳腺癌癌变的作用，组间比较差异无统计学意义。各治疗药物均具有抑制大鼠乳腺组织 ki67 蛋白及 mRNA 表达的作用，其中阳和化岩汤加减方在抑制 ki67 阳性率及 mRNA 表达方面的作用优于平消片。另外，阳和化岩汤加减与散结化痰汤疗效比较，差异均无统计学意义，分析原因可能散结类中药在阳和化岩汤的抑癌作用中占主导地位。

综上，笔者认为阳和化岩汤加减方能够部分干预乳腺癌癌变的进展，并具有抑制 ki67 蛋白及 mRNA 表达的作用，其作用效果优于平消片，与三苯氧胺接近，可以作为乳腺癌癌前病变预防治疗的用药。

参 考 文 献

[1] Pare R, Yang T, Shin JS, et al. Breast cancer precursors: diagnostic issues and current understanding on their pathogenesis[J]. Pathology, 2013, 45(3): 209-213.

[2] 吴凯南. 乳腺癌癌前病变的新概念[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(6): 461-466.

[3] Page DL. The woman at high risk for breast cancer: importance of hyperplasia[J]. Surg Clin North Am, 1996, 76(2): 221-230.

[4] Namba R, Young LJ, Maglione JE, et al. Selective estrogen receptor modulators inhibit growth and progression of premalignant lesions in a mouse model of ductal carcinoma in situ[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(6): 881-889.

[5] Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesion[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(3): 627-633.

[6] 李永健，陈红风. 乳腺癌癌前病变的中西医研究近况[J]. 中医药通报, 2006, 5(4): 63-66.

[7] 李静蔚，宋爱莉，张敬涛，等. DMBA 诱导大鼠乳腺癌癌前病变的组织病理学研究[J]. 中华中医药学刊，

2008, 26(3): 505 -508.
[8] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs [M]. IARC Press: Lyon, 2003: 13 -76.
[9] 裴晓华, 郭琪. 利用德尔菲法确立乳癖辨证分型标准的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1760 -1763.
[10] 王玉玺,王松岩, 邹存清.阳和汤治疗乳腺肿块验案[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(8): 502 -503.
[11] 吴峰. 阳和汤治疗乳岩之初探[J]. 四川中医, 2008, 26(12): 30 -32.
[12] 洪日,陈红风, 邓樱. 复方仙蓉颗粒抑制 MCF-10AT 乳腺癌癌前病变的研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 567 -570.
[13] 陈前军, 徐飚, 司徒红林, 等. "消癖颗粒"阻断 SD 大鼠乳腺癌癌变及其对 EGFR - STAT3 通路影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 19 -21.
[14] 宋爱莉,刘晓菲, 李静蔚.乳腺癌癌前病变辨证与辨病规律研究述要[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 16 -19.
[15] 曹镇洋,宋东明. 三苯氧胺治疗乳腺癌及瘤样增生性病变临床观察[J]. 中外医疗, 2010, 29(2): 121.
[16] 熊莉. 托瑞米芬联合平消片治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(11): 2094 -2095.
[17] Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G. Correlation between ki67 and breast cancer prognosis [J]. Oncology, 2013, 84(4): 219 -225.
[18] Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen EA. Comparison of the effect of different techniques for measurement of ki67 proliferation on reproducibility and prognosis prediction accuracy in breast cancer [J]. Histopathology, 2012, 61(6): 1134 -1144.
[19] 周素英,骆利康, 徐文兴, 等. 乳腺癌旁导管内增生性病变中 ER、ki67 的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(6): 464 -466

(收稿:2013 -02 -18 修回:2014 -01 -11)

2014 中国医师协会中西医结合医师大会征文通知

大会名誉主席: 张雁灵
大 会 主 席: 陈可冀
大会副主席: 唐旭东 陈香美 黄光英 刘献祥 张敏州 郑 锦 蔡定芳 穆大伟
大会执行主席: 唐旭东 陈香美 蔡定芳 刘勤社
主 题: 医学伦理,医疗质量
日 期: 2014 年 10 月 24 —26 日
地 点: 陕西西安宾馆
征 文 内 容: 医学人文、临床医疗、循证医学、医学研究等(具体要求请浏览网站: http://zxyjh.cmda.org.cn)
征文截稿日期: 2014 年 10 月 20 日
要 求: 报送电子版文件, E-mail:zxyjh2014@qq.com
联 系 人: 刘龙涛,李 浩,Tel: 010 -62835091,62835089

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志