

· 基础研究 ·

乳癌术后方对 HER2 阳性乳腺癌复发转移
小鼠 NF- κ B 表达的影响

邵士珺 吴雪卿 万 华 冯佳梅 高晴倩 瞿文超

摘要 **目的** 比较乳癌术后方原方与精简方抗 HER2 阳性乳腺癌复发转移小鼠的疗效,探讨其对转基因小鼠复发转移过程中 NF- κ B 表达的影响。**方法** 选取 30 周龄左右 HER2 /neu 转基因自发乳腺癌小鼠,行体表原发肿瘤切除术,术后随机分为对照组(纯净水 0.2 mL/d 灌胃)、原方组(乳癌术后方 0.2 mL/d 灌胃)、精简方组(乳癌术后方精简方 0.2 mL/d 灌胃)及西药组(曲妥珠单抗 1 mg/kg 腹腔注射,每周 2 次),每组 15 只,连续干预 4 个月,评价小鼠体表肿瘤再发率、再发肿瘤瘤积、生存率及肺转移发生情况,Western Blot 及免疫组化法检测小鼠再发肿瘤组织中 NF- κ B 蛋白表达情况。**结果** 各组小鼠治疗结束时体表肿瘤再发率及生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,原方组及精简方组体表再发肿瘤瘤积缩小($P < 0.05$),精简方组、西药组 p-NF- κ B/NF- κ B 下调($P < 0.01$),西药组 NF- κ B 表达降低($P = 0.013$)。精简方组肺转移结节数最少,肺转移抑制率达 81.9%,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 乳癌术后方精简方与原方疗效相当,其可能通过抑制 NF- κ B 的活化,减少其在胞核内的定位发挥抗 HER2 阳性乳腺癌复发转移作用。

关键词 乳癌术后方; HER2 阳性乳腺癌; MMTV/neu 转基因小鼠; 复发转移; 细胞核因子 κ B

Effect of Ru'ai Shuhou Recipe on the Expression of NF- κ B in the Recurrence and Metastasis of Breast Cancer Mice with Positive HER2 SHAO Shi-jun, WU Xue-qing, WAN Hua, FENG Jia-mei, GAO Qing-qian, and QU Wen-chao Department of Breast Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai(200021)

ABSTRACT **Objective** To compare the anti-tumor recurrent and metastatic efficacy between Ru'ai Shuhou Recipe(RSR) and simplified RSR, and to explore the effects of RSR on the expression of NF- κ B in the recurrence and metastasis of HER2 positive transgenic breast tumor model mice. **Methods** We selected HER2 /neu transgenic spontaneous breast tumor model mice, aged around 30 weeks for primary tumor resection. After surgery, they were randomly divided into the control group(administered with purified drinking water 0.2 mL/d by gastrogavage), RSR group(administered with RSR 0.2 mL/d by gastrogavage), simplified RSR group(administered with simplified RSR 0.2 mL/d by gastrogavage) and Western medicine group(administered with Herceptin 1 mg by intraperitoneal injection, twice a week), 15 mice in each group. After treatment for 4 months, the recurrence rate of tumor, tumor volume, overall survival and condition of lung metastasis were evaluated. We used Western Blot and immunohistochemical method to detect the expression of NF- κ B in the recurrent mice tumor tissue. **Results** After treatment, no statistical significance was found in tumor recurrence rate and overall survival in each group($P > 0.05$). Compared with the control group, the average recurrent tumor volume in RSR group and simplified RSR group were smaller($P < 0.05$), p-NF- κ B/NF- κ B in the simplified RSR group and Western medicine group were down-regulated($P < 0.01$), the expression of NF- κ B in Western medicine group were decreased($P = 0.013$). The number of lung metastasis nodules of simplified RSR group was least and its in-

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81302974)

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院乳腺科(上海 200021)

通讯作者:吴雪卿, Tel: 021-53827363, E-mail: snow_zi@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171212.326

hibition rate of lung metastasis was 81.98%, although no statistical significance was found among the groups ($P > 0.05$). Conclusion The simplified RSR was equivalent to the original prescription, it might play a role in anti-tumor recurrent and metastatic efficacy by inhibiting the activation of NF- κ B and reducing its localization in the nucleus.

KEYWORDS Ru'ai Shuhou Recipe; HER2 positive breast cancer; MMTV/neu transgenic mice; recurrence and metastasis; nuclear factor κ B

乳癌术后方是上海市名中医陆德铭教授的经验方,临床上用于乳腺癌术后患者的中医治疗已逾 20 载。研究证实其可以延迟乳腺癌术后患者复发转移的中位时间,提高无病生存率,降低死亡率^[1,2]。实验研究表明其对人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2/neu)阳性转基因小鼠体表肿瘤的生长及肺转移的发生具有一定抑制作用,该作用是通过影响与肿瘤细胞生长相关的信号通路及调节肿瘤微环境中基质金属蛋白酶的表达来实现的^[3,4]。

细胞核因子 B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是近年发现的转录因子家族的新成员,其常以 p50 p65 异二聚体形式存在于细胞质中。NF- κ B 主要在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性、HER2 阳性的乳腺肿瘤组织中活化,在 HER2 介导的细胞转录调控中起重要作用^[5]。持续激活的 NF- κ B 与乳腺癌的浸润和转移有关^[6]。

本研究使用经 HPLC 特征图谱分析的乳癌术后方精简方^[7],评估其对 HER2/neu 转基因乳腺癌小鼠术后复发转移的疗效,并与乳癌术后方原方比较,以探寻该方更为有效精简的方药,为进一步制剂的开发奠定理论基础。同时研究乳癌术后方对 HER2 过表达乳腺肿瘤组织中 NF- κ B 表达的影响,以求更全面深入的探讨乳癌术后方抗 HER2 阳性乳腺癌复发转移的作用机制。

材料与方法

1 实验动物 HER2/neu 转基因自发乳腺癌小鼠 MMTV/neu,由上海南方模式生物科技发展有限公司引进,购自 The Jaxson Laboratory,品系 FVB/N-Tg(MMTVneu)202Mul/J,货号 002376,6 周龄,雌雄各半,体重约 18 g,自行繁殖,饲养于上海中医药大学实验动物中心 IVC 动物房,本实验通过上海中医药大学实验动物伦理委员会批准,实验操作各环节均遵守上海中医药大学实验动物中心实验动物使用管理规定及操作规范。

2 实验药物 乳癌术后方原方由黄芪、白术、茯苓、党参、南沙参、枸杞子、淫羊藿、肉苁蓉、山萸肉、莪术、蜂房、石见穿组成。常规煎煮,低温浓缩每毫升生

药含量 2 g。乳癌术后方精简方由原方缩减 5 味药物,具体组成如下:黄芪 10 g 白术 6 g 茯苓 6 g 淫羊藿 10 g 山萸肉 6 g 莪术 10 g 蜂房 10 g。由上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心按质控标准进行制备(称取上述药物置于 1 000 mL 圆底烧瓶中,分别加水 500 mL 和 250 mL,回流提取 2 次,每次 30 min,提取液合并后过滤,减压浓缩至约 100 mL,即为供试品,批号 20141208)^[7]。实验用药均由上海康桥药业有限公司提供,固定产地和质检标准。制备的药液均按成人公斤体重 10 倍剂量稀释后每日 0.2 mL 灌胃给药。曲妥珠单抗(商品名 Herceptin,曲妥珠单抗 440 mg/20 mL),由上海罗氏制药有限公司提供,用法为人鼠等剂量 1 mg/kg,每周 2 次,腹腔注射。

3 主要试剂及仪器 Western Blot 及 IP 细胞裂解液、彩色预染分子蛋白、GAPDH(上海碧云天生物技术有限公司);BCA 蛋白定量试剂盒(Pierce, Thermo Scientific,包含试剂 A、试剂 B 及蛋白标准品);一抗兔抗鼠 NF- κ B p65、Phospho-NF- κ B p65 Rabbit mAb(Cell Signaling Technology, Inc);二抗:HRP 标记的纯化的山羊抗兔 IgG 偶联物(Bio-rad, USA);免疫组化试剂盒(LASB 2 System-HRP, K0673, DAKO, Denmark);酶标测试仪(Bio-rad, Model 550 microplate reader, USA);蛋白垂直电泳装置、电泳仪、转膜仪(Bio-rad, Model Mini PROTEAN Tetra Cell, USA)。

4 模型制备 选用 60 只 MMTV/neu 自发乳腺癌小鼠模型,对 30 周龄左右体表发瘤相当的雌性小鼠进行原发乳腺肿瘤切除术^[3],造模成功率达 100%。

5 分组及干预方法 术后第 2 日起采用随机数字表方法分为对照组、精简方组、原方组及西药组,每组 15 只。对照组予纯净水 0.2 mL/d,灌胃;精简方组予乳癌术后方精简方 2 g/mL,0.2 mL/d,灌胃;原方组予乳癌术后方原方 2 g/mL,0.2 mL/d,灌胃;西药组予曲妥珠单抗 1 mg/kg,生理盐水溶解,0.2 mL/次,每周 2 次,腹腔注射。连续干预 4 个月。

6 检测指标及方法

6.1 小鼠体表肿瘤再发率、再发肿瘤瘤积及生存率检测 术后每周 2 次触诊并记录小鼠体表肿瘤再发情况,测量再发肿瘤瘤径,记录各组小鼠存活情况。治疗期满脱颈椎处死存活小鼠,摘除体表再发肿瘤,测量末次体表肿瘤瘤径,治疗期间死亡小鼠以死亡前末次记录瘤径作为最终体表再发肿瘤瘤径。计算各组小鼠末次体表再发肿瘤瘤积(瘤积 = 长径 × 宽径 × 宽径/2)cm³及瘤积抑制率[瘤积抑制率(%) = (对照组平均瘤积 - 治疗组平均瘤积)/对照组平均瘤积 × 100%]。计算各组小鼠生存率。

6.2 小鼠肺转移结节计数 干预结束后摘除各组小鼠双肺组织,固定于 Bouin's 溶液中,固定 24 h 以上。以无水酒精浸泡脱色后测量并记录肺表面结节数的大小(取最大直径 mm)和个数。按公式计算总转移结节计数^[8]。

6.3 Western Blot 检测各组小鼠再发肿瘤组织中 NF-κB、p-NF-κB 的表达 各组随机选择并切取 3 个肿瘤组织(50 mg/个)混合后作为该组样品,BCA 蛋白质定量试剂盒进行蛋白定量,提取总蛋白。采用 10%分离胶和 5%的浓缩胶行 SDS-PAGE,凝胶后上样;电泳;湿转法转膜;封闭 1 h;加入相应抗体 4 ℃ 杂交过夜;加入含有辣根过氧化物酶偶联的二抗,室温下振摇 1 h;DAB 显色后入暗室曝光、显影、定影、拍照。重复实验 3 次。

6.4 免疫组化法检测各组小鼠再发肿瘤组织中 NF-κB 的表达 组织标本采用 4% 甲醛固定,石蜡包埋,3 μm 切片,常规脱蜡、水化,采用 EnVision 二步法检测各组再发肿瘤组织标本中 NF-κB 的表达。NF-κB 抗体以 1:800 稀释。NF-κB 以细胞质和(或)细胞核出现棕黄色颗粒为阳性。根据着色程度及着色细胞阳性范围计算阳性强度:不着色者为 0 分,着色淡者为 1 分,中等着色为 2 分,着色深者为 3 分。着色细胞阳性范围:无着色为 0 分,着色阳性细胞小于 1/3 为 1 分,着色阳性细胞 1/3 ~ 1/2 为 2 分,着色阳性细胞 > 1/2 为 3 分。将每张切片着色程度与着色细胞阳性范围得分各自相加为其最后计分^[9]。每张切片至少有 2 名富有经验的病理医师独立观察判断。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计分析软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,瘤积、肺转移结节数、NF-κB 的表达计数均采用方差分析比较, LSD 法进行组内两两比较。肿瘤再发率采用 χ^2 检验比较。P 值取双尾, P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠一般情况比较(表 1) 各组小鼠治

疗初期精神状态均良好,毛色光滑亮泽,饮食、饮水及日常活动均正常,组间比较无明显差异。随着时间的推移,各组出现体表肿瘤再发的小鼠数量逐渐增多,荷瘤小鼠的体力、体重、毛色光泽度都有不同程度下降,但组间比较差异不明显。至治疗结束时对照组死亡率最高,西药组的生存率最高,但各组间比较总生存率差异无统计学意义(P > 0.05)。所有死亡小鼠均有不同程度瘤积负荷大、消瘦、腹水等恶病质表现,考虑均为肿瘤疾病本身消耗所致衰亡。

表 1 各组小鼠治疗结束时存活率比较

组别	入组小鼠(n)	存活小鼠(n)	存活率(%)
对照	15	11	73
精简方	15	12	80
原方	15	13	87
西药	15	14	93

2 小鼠体表肿瘤再发情况比较(表 2) 干预结束后对照组 15 只小鼠全部出现体表肿瘤再发,最早的再发出现在术后 1 周内,精简方组 15 只小鼠中有 13 只出现肿瘤再发;原方组 15 只小鼠中 13 只出现肿瘤再发,西药组 15 只小鼠中 14 只出现肿瘤再发,各组间肿瘤的再发率差异无统计学意义(P > 0.05)。与对照组比较,精简方组及原方组平均瘤积明显减小(P = 0.021, P = 0.014),瘤积抑制率升高(P < 0.05)。余各组间比较差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 2 各组小鼠治疗结束时体表平均瘤积及瘤积抑制率比较

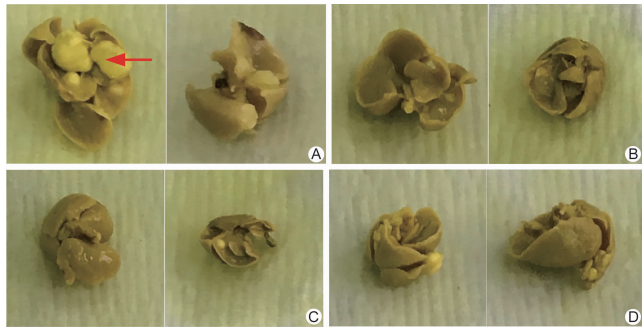
组别	n	平均瘤积(cm ³ , $\bar{x} \pm s$)	瘤积抑制率(%)
对照	15	24 ± 3	—
精简方	13	11 ± 3 *	53.0 *
原方	13	10 ± 3 *	56.5 *
西药	14	19 ± 3	20.5

注:与对照组比较,* P < 0.05

3 各组小鼠肺转移结节数及抑制率比较(表 3, 图 1) 对照组平均肺转移结节数最多,余三组均较对照组为少,其中精简方组最少。但组间比较,差异无统计学意义(P = 0.063)。

表 3 各组小鼠肺转移结节计数及抑制率比较

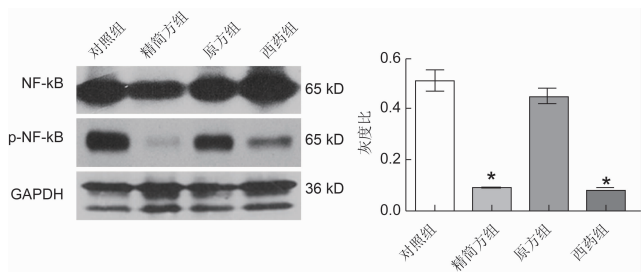
组别	n	肺转移结节数(个, $\bar{x} \pm s$)	肺转移抑制率(%)
对照	8	9.8 ± 4.2	—
精简方	9	1.8 ± 0.9	81.9
原方	9	3.2 ± 1.4	67.4
西药	11	7.0 ± 3.5	29.2



注:A 为对照组;B 为精简方组;C 为原方组;D 为西药组;红色箭头所示为肺转移结节

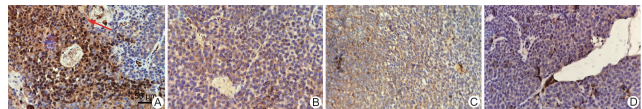
图 1 各组 MMTV/neu 转基因小鼠治疗结束时肺转移结节标本

4 各组小鼠再发肿瘤组织中 NF- κ B 表达比较(图 2、3) 与对照组比较,精简方组及西药组 p-NF- κ B/NF- κ B 下调($P < 0.01$),西药组 NF- κ B 表达降低($P = 0.013$)。对照组肿瘤细胞胞核深染的阳性细胞数量较其余三组明显增多,其余三组以背景着色为主,胞核深染的细胞数量显著减少。



注:左图为凝胶电泳图;右图为定量后的灰度比图(p-NF- κ B/NF- κ B);与对照组比较,* $P < 0.01$

图 2 各组小鼠再发肿瘤组织中 P65、p-P65 表达比较



注:A 为对照组;B 为精简方组;C 为原方组;D 为西药组;红色箭头所示为肿瘤细胞胞核深染的阳性细胞

图 3 各组小鼠再发肿瘤组织中 NF- κ B P65 表达(DAB, $\times 400$)

表 4 各组小鼠再发体表肿瘤组织中 NF- κ B 表达比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n (视野数)	NF - κ B
对照	3(15)	2.47 $\pm$ 0.34
精简方	3(15)	1.93 $\pm$ 0.36
原方	3(15)	1.67 $\pm$ 0.35
西药	3(15)	1.20 $\pm$ 0.35*

注:与对照组比较,* $P = 0.013$

讨 论

NF- κ B 体系涉及机体防御反应、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡、肿瘤生长与抑制等多环节的信号传导。近年来,其在肿瘤发生发展中的作用也得到了广泛认识,多项研究表明,乳腺癌组织中 NF- κ B 的表达常见于激素受体阴性,HER2 阳性的病理类型,其高表达与组织分化差、局部及远处转移发生率高、疾病进展快、预后不良有关^[10,11]。Biswas DK 等^[5]发现 NF- κ B 的活化是经由 HER2—IKK—NF- κ B 这条通路实现的,HER2 通过信号传导激活 IkB 激酶(IKK),引起核转录因子的抑制蛋白 IkB 磷酸化、泛素化和降解,从而活化 NF- κ B。激活的 NF- κ B 发生磷酸化,被转运到细胞核内促进 NF- κ B 依赖的基因转录。若利用曲妥珠单抗阻断 C-erbB-2 的受体作用,则 NF- κ B 的活性恢复到基态水平。最新研究发现,NF- κ B 的异常活化是导致 HER2 靶向治疗耐药的重要机制^[12]。

本研究选用 HER2/neu 转基因 MMTV/neu 自发乳腺癌小鼠^[13],该小鼠为自发性乳腺癌动物模型,组织学上最早 3 周龄就出现乳腺组织的过度增生,约 10 周龄以后开始恶变发展成乳腺癌,发瘤高峰在 25 周龄,至 40 周龄乳腺癌发病率为 100%,50 周左右发生转移,以肺转移为主。研究模拟人乳腺肿瘤发生和治疗过程,观察中药复方乳癌术后方原方及其质控后的精简方对 HER2 过表达乳腺肿瘤原发瘤切除术后体表再发及肺转移发生的影响,发现乳癌术后方精简方能够明显抑制小鼠术后体表再发肿瘤瘤积的增长,具有降低肺转移发生的趋势,其疗效与乳癌术后方原方相当。乳癌术后方原方中使用淫羊藿、肉苁蓉、南沙参、枸杞子、山萸肉、肾补益先天,黄芪、白术、茯苓、党参四药健脾培补后天;莪术、蜂房、石见穿活血解毒祛邪。全方扶正祛邪兼顾,又以扶正为主,祛邪为辅,契合乳腺癌术后本虚为主,标证隐匿的特殊病机。精简方在原方基础上保留益肾主要药味淫羊藿、山萸肉,健脾主要药味黄芪、白术、茯苓,解毒主要药味莪术、蜂房,与原方相比,其治则治法不变,故能在精简药味的同时起到相同的疗效。进一步机制研究发现乳癌术后方原方及精简方均能够显著抑制 NF- κ B 磷酸化激活的过程,阻断其向胞核内的传导。当 NF- κ B 被不恰当激活,定位于胞核而不能返回胞质时,其功能可异常增高,进而改变细胞正常的信号转导,促进细胞癌变。胞核阳性提示 NF- κ B 的持续活化,比胞浆阳性意义更大。本研究中免疫组化结果也证实两中药组胞核深染阳性的 NF- κ B 表达计数较对照组减少,可见阻断 NF- κ B 信号通路确实可以阻断其向胞核内的

定位,从而阻断胞核内与肿瘤发生发展相关基因的进一步活化。有研究表明,基质金属蛋白酶(MMPs)基因的启动子区域存在 NF- κ B 结合位点,其激活是 MMP9 表达上调所必需的^[14-16]。活化后转运入胞核内的 NF- κ B 可以结合到 MMPs 基因的启动子区域,调节 MMPs 的转录。另有研究发现,NF- κ B 为 Akt 下游重要的转录因子,Akt/NF- κ B 信号传导通路与乳腺癌细胞凋亡密切相关,Akt 的持续活化可诱导 NF- κ B 的转录激活,阻断肿瘤细胞凋亡的发生^[17]。而既往研究曾发现乳癌术后可以阻断 HER2 介导的 PI3K-Akt 信号通路,其亦可以减少基质金属蛋白酶 2 及 9 的表达^[3,4],那么,这其中是否存在关联呢?通过本次研究可以做出初步假设,NF- κ B 可能是 HER2 阳性乳腺癌复发转移的关键环节之一,乳癌术后方及其质控后的精简方通过调控该环节,从而影响肿瘤细胞凋亡、胞外基质降解等肿瘤发生发展的各个层面,发挥抗复发转移作用。

本研究中治疗结束时各组摘除的肺标本样品、免疫组化检测 NF- κ B 蛋白表达的例数过少,所以最终组间比较只能看到一个变化趋势,未获得统计学差异的结果,有必要加大样本量进一步开展机制研究。此外,乳癌术后方精简方初步疗效肯定,基于该方 HPLC 特征图谱研究中的发现^[7],可以运用该复方主要有效成分淫羊藿苷增加细胞层面的研究,同时进一步评估 NF- κ B 转入到细胞核内后药物对其信号传导和基因调控的影响,以期 HER2 过表达同时 NF- κ B 阳性、靶向治疗易耐药的患者提供一个潜在有效的治疗手段,也为乳癌术后方的进一步制剂开发及临床推广应用奠定良好的理论基础。

利益冲突:本文在个人、商业、学术、财务等各方面不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 高晴倩, 万华, 李欣荣, 等. 乳癌术后方对乳腺癌术后患者无病生存期的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(10): 49-52.
- [2] 瞿文超, 吴雪卿, 冯佳梅, 等. 中药复方对乳腺癌患者 5 年无病生存率及总生存率的影响[J]. 中医中药, 2012, 9(36): 120-122.
- [3] 吴雪卿, 邵士珺, 瞿文超, 等. 乳癌术后方对 HER2 阳性乳腺癌复发转移中基质金属蛋白酶及其抑制因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1526-1530.
- [4] 邵士珺, 吴雪卿, 冯佳梅, 等. 乳癌术后方对 HER2 过表达乳腺癌小鼠复发转移中 HER2 信号转导通路及相关基质蛋白表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(6): 89-92.
- [5] Biswas DK, Dai SC, Cruz A, et al. The nuclear factor kappa B (NF- κ B): a potential therapeutic target for estrogen receptor negative breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(18): 10386-10391.
- [6] Ci Y, Qiao J, Han M. Molecular mechanisms and metabolomics of natural polyphenols interfering with breast cancer metastasis[J]. Molecules, 2016, 21(12): 1634.
- [7] 邵士珺, 吴雪卿, 万华, 等. 乳癌术后方 HPLC 特征图谱研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(13): 4-7, 12.
- [8] 万华, 吴雪卿, 董佳容, 等. “乳癌术后方”抗高转移小鼠乳腺癌作用机制的研究[J]. 肿瘤, 2007, 27(9): 691-693, 709.
- [9] 施军平, 范建高, 陈芝芸, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者肝组织 NF- κ B 的表达及其意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(4): 222-224.
- [10] Rajković-Molek K, Mustać E, Hadžisejdić I, et al. The prognostic importance of nuclear factor κ B and hypoxia-inducible factor 1 α in relation to the breast cancer subtype and the overall survival[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2014, 22(6): 464-470.
- [11] Kawiak A, Domachowska A. Plumbagin suppresses the invasion of HER2-overexpressing breast cancer cells through inhibition of IKK α -Mediated NF- κ B activation[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164064.
- [12] Kanzaki H, Mukhopadhyay NK, Cui X, et al. Trastuzumab-resistant luminal B breast cancer cells show basal-like cell growth features through NF- κ B-activation[J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2016, 35(1): 1-11.
- [13] Ercolini AM, Machiels JP, Chen YC, et al. Identification and characterization of the immunodominant rat HER-2/neu MHC Class I epitope presented by spontaneous mammary tumors from HER-2/neu-transgenic mice[J]. J Immunol, 2003, 170(8): 4273-4280.
- [14] Ukaji T, Lin Y, Okada S, et al. Inhibition of MMP-2-mediated cellular invasion by NF- κ B inhibitor DHMEQ in 3D culture of breast carcinoma MDA-MB-231 cells: A model for early phase of metastasis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(1): 76-81.
- [15] Weidong Z, Fengliang W, Pengfei X, et al. Perfluorooctanoic acid stimulates breast cancer cells invasion and upregulates matrix metalloproteinase-2/9 expression mediated by activating NF- κ B[J]. Toxicology Letters, 2014, 229(1): 118-125.
- [16] Kang H, Jang SW, Pak JH, et al. Glaucine inhibits breast cancer cell migration and invasion by inhibiting MMP-9 gene expression through the suppression of NF- κ B activation[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 403(1-2): 85-94.
- [17] Shao N, Lu Z, Zhang Y, et al. Interleukin-8 upregulates integrin β 3 expression and promotes estrogen receptor-negative breast cancer cell invasion by activating the PI3K/Akt/ NF- κ B pathway[J]. Cancer Letters, 2015, 364(2): 165-172.

(收稿: 2017-02-09 在线: 2018-01-12)

责任编辑: 赵芳芳