

• 论 著 •

三阴乳腺癌细胞受体相互作用蛋白 140 的表达与癌细胞生长和增殖的相关性

于晓红, 朱 旬[△]

(苏州大学附属第二医院普外科, 江苏苏州 215000)

摘要:目的 探讨受体相互作用蛋白 140(RIP140)在三阴乳腺癌组织中的表达及其对癌细胞生长和增殖的影响。方法 选取 2005 年 2 月至 2008 年 2 月该院行乳腺癌改良根治手术的患者 179 例,均能电话随访且术前均未行放射治疗或者化疗。其中,术后诊断三阴乳腺癌 41 例,非三阴乳腺癌 138 例,各取癌旁组织 10 例。采用免疫组织化学法和 Western Blot 检测 3 种组织的 RIP140 表达;慢病毒介导 MDA-MB-231 细胞 RIP140 沉默,将 RIP140 沉默后的 MDA-MB-231 细胞作为实验组,未沉默的 MDA-MB-231 细胞作为空白组,分别注入 30 只裸鼠皮下,以后每周每组各处死 10 只裸鼠,取皮下肿瘤测量其体积并做石蜡切片,核增殖抗原 Ki-67 的免疫组织化学法检测皮下肿瘤癌细胞增殖情况。结果 RIP140 在三阴乳腺癌组织中的表达明显高于非三阴乳腺癌组织,且均高于癌旁乳腺组织($P<0.05$)。RIP140 强阳性患者的总生存率低于 RIP140 表达相对较低的患者($P<0.05$)。沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 后,抑制三阴乳腺癌裸鼠皮下肿瘤的生长和增殖。结论 RIP140 在三阴乳腺癌组织的高表达与三阴乳腺癌患者预后较差密切相关。沉默三阴乳腺癌细胞 RIP140 可抑制乳腺癌细胞的生长和增殖。下调三阴乳腺癌细胞 RIP140 的表达,可抑制三阴乳腺癌的发生和发展。

关键词:三阴乳腺癌; RIP140; 增殖; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.13.011 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)13-1877-04

The correlation of RIP140 expression in triple negative breast cancer with the growth and proliferation of cancer cells

YU Xiaohong, ZHU Xun[△]

(Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of RIP140 in tissues of triple negative breast cancers(TNBC) and its effects on the prognosis of triple negative breast cancers patients; To explore the effects on the growth and the proliferation of triple negative breast cancer cells when downregulating of RIP140 in these cells. **Methods** Retrospective chart reviewed of 179 patients with breast cancer for breast cancer procedures during Feb. 2005 to Feb. 2008 were included. These patients can telephone follow-up, and preoperative were not receiving radiotherapy or chemotherapy. Among of them, 41 cases were TNBC and 138 cases were non-TNBC. Immunohistochemical staining and western blot detected the RIP140 protein expression in these tissues; Lentivirus transfection mediated RIP140 downregulating in MDA-MB-231 cells. 30 BALB/c nude mice were subcutaneous injection of MDA-MB-231 cells, and 10 mice were killed each week. The volumes of the subcutaneous tumors were measured. Immunohistochemical staining of Ki-67 in tumor sections and show the proliferation of MDA-MB-231 cells. **Results** The expression of RIP140 in TNBC is much higher than non-TNBC tissues; The higher of RIP140 in breast cancer tissues means the worse survival rate of these patients; Lentivirus-mediated RIP140 downregulating in MDA-MB-231 cells suppresses the growth and the proliferation of subcutaneous tumors. **Conclusion** High expression of RIP140 in TNBC is closely related to the bad prognosis of these patients. Downregulating of RIP140 in breast cancer cells can inhibit the growth and the proliferation of these cells. Above all, this mean downregulating of RIP140 TNBC tissues may as a potential target treatment to TNBC.

Key words: triple negative breast cancers; RIP140; proliferation; prognosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年增加的趋势^[1]。三阴乳腺癌特指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体 2(HER-2),均为阴性的乳腺癌,占乳腺癌的 10%~20%。由于三阴乳腺癌具有发病年龄早、恶性程度高、复发率高、转移早及预后极差等特点,因此受到重视^[2-3]。受体相互作用蛋白 140(RIP140)是一种细胞核受体转录调控因子,有研究表明 RIP140 在能力代谢、炎性应答及肿瘤的发生、发展中起着重要的作用^[4-7]。Aziz 等^[8]研究发现抑制 RIP140 的表达在体内体外均可抑制乳腺癌细胞的生长。但 RIP140 在三阴乳腺癌中的表达,以及与患者术后预后的相关性,目前还无相关研究报道。现探讨 RIP140 在三阴乳腺癌的作用,以及与患者术后预后的相关性,为进一步研究三阴乳

腺癌的发生、发展机制奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 2 月至 2008 年 2 月在该院行乳腺癌改良根治手术的患者,均为女性,年龄 23~81 岁,平均年龄(54.2 ± 19.7)岁,术后病理诊断三阴乳腺癌 41 例,非三阴乳腺癌 138 例,各取癌旁组织 10 例。所有患者年龄大于或等于 50 岁者 141 例, <50 岁者 38 例;肿瘤体积大于或等于 5 cm 者 61 例, <5 cm 者 118 例;伴有淋巴结转移者 82 例,未伴淋巴结转移者 97 例。

1.2 仪器与试剂 三阴乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 购自上海生科院细胞库。1640 培养基、胎牛血清、胰酶均购自 Gibco 公司,沉默 RIP140 慢病毒购自上海吉凯基因化学技术有限公

司, RIP140 一抗购自 Abcam 公司, GAPDH 及 Ki-67 一抗均购自 Santa Cruz Biotechnology 公司, 蛋白显色剂购自 Invitrogen 公司, PVDF 膜购于 Thermo 公司。

1.3 细胞培养与慢病毒转染 三阴乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 接种于含 10% 胎牛血清、1% 的青霉素链霉素双抗的 1640 培养基中, 混匀, 置入 5% CO₂、37℃ 细胞培养箱。24 h 后更换培养基, 使用带目的基因的慢病毒及空载慢病毒对 MDA-MB-231 细胞进行转染。

1.4 Western Blot 实验 MDA-MB-231 细胞转染 72 h 后, 采用凯基全蛋白提取试剂盒分别提取空白组、空载组和目的基因组细胞的总蛋白, 同样使用凯基全蛋白提取试剂盒分别提取乳腺癌癌旁组织、非三阴乳腺癌组织及三阴乳腺癌组织的组织蛋白, 博士德 BCA 试剂盒测定蛋白水平, 将所得蛋白样品与上样缓冲液以 4:1 比例混合后煮沸 5 min, 取 80 微克/孔蛋白样品上样, 依次进行电泳、转膜, 封闭后分别加入 RIP140 抗体(1:1 000)和 GAPDH 抗体(1:1 000), 4℃ 过夜孵育, 回收一抗, TBST 洗膜 3 遍×15 min, 加入对应的二抗(1:2 000) 37℃ 孵育 2 h, TBST 洗膜 3 遍×15 min, 加入适量蛋白显影剂显影。

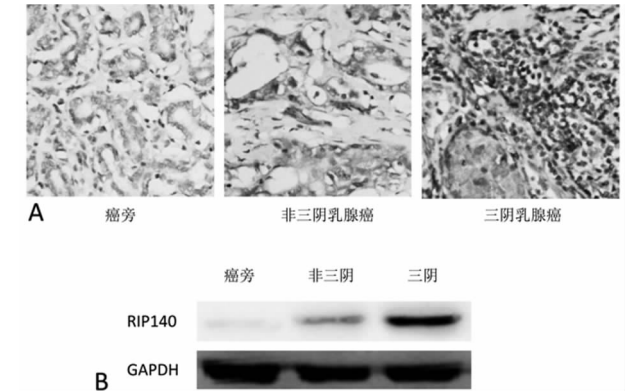
1.5 裸鼠皮下乳腺癌模型建立 将携带目的基因慢病毒转染的 MDA-MB-231 细胞(5×10⁶)和未经转染的 MDA-MB-231 细胞(5×10⁶)分别注射于 30 只裸鼠皮下(腋下), 以后每周各处死 10 只裸鼠, 取皮下肿瘤, 测量肿瘤体积并做石蜡切片, 使用核增殖抗原 Ki-67 的免疫组织化学法检测。

1.6 免疫组织化学实验 检测临床乳腺癌标本 RIP140 的表达及裸鼠皮下肿瘤标本核增殖抗原 Ki-67 的表达。将组织标本置入 60℃ 恒温箱中 1 h, 取出组织标本, 放入二甲苯 I 和二甲苯 II 中脱蜡水化, 各 30 min, 然后采用梯度酒精脱水, 将玻片放入盛有稀释后的枸橼酸钾溶液的烧杯中, 90℃ 微波抗原热修复 10 min, 然后室温冷却, PBS 缓冲液冲洗 3 次×5 min, 依次滴加 3% H₂O₂ 室温下灭活内源性过氧化物酶 10 min, 加入 5% 的山羊血清室温封闭 30 min, 弃去封闭液(勿冲洗), 每张玻片加 50 μL Ki-67 或 RIP140 一抗(1:80 浓度稀释), 放入湿盒, 4℃ 过夜孵育 24 h, PBS 冲洗 3 次×5 min, 加入适量对应的二抗工作液 37℃ 孵育 1 h, PBS 冲洗 3 次×5 min, 显色剂显色 3~5 min, 自来水充分冲洗, 复染、脱水、透明和中性树胶封片。待晾干后置显微镜下观察或采图^[9]。

1.7 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 *t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RIP140 在 3 种组织的表达 将 20 例乳腺癌癌旁组织、41 例三阴乳腺癌组织及 138 例非三阴乳腺癌组织进行石蜡切片, 做 RIP140 的免疫组织化学实验。每张切片在高倍镜下(×200)随机观察 10 个视野, 每个视野计数 100 个细胞, 将胞核中出现棕色颗粒判定为 RIP140 阳性细胞。阳性细胞数小于 20% 为 RIP140 表达阴性, 20%~50% 为 RIP140 表达弱阳性, >50% 为 RIP140 表达强阳性。RIP140 在癌旁组织的表达为阴性(阳性细胞比为 14.7%), 在非三阴乳腺癌组织的表达呈弱阳性(阳性细胞比为 39.6%), 在三阴乳腺癌组织的表达呈强阳性(阳性细胞比为 83.5%)。RIP140 在三阴乳腺癌组织和非三阴性乳腺癌组织中的表达比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。提取 3 种组织蛋白, 采用 Western Blot 分析各组织 RIP140 的表达, RIP140 在三阴乳腺癌的表达明显高于非三阴乳腺癌, RIP140 在癌旁组织的表达最低, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见图 1。



注: A 表示免疫组织化学实验检测 3 种组织 RIP140 的表达; B 表示 Western Blot 检测 3 种组织 RIP140 的表达

图 1 RIP140 在 3 种组织的表达

2.2 RIP140 在 2 种组织的表达及与临床病理的关系 RIP140 的弱阳性或强阳性表达在三阴乳腺癌和非三阴乳腺癌的分类比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 与年龄、肿瘤、是否淋巴结转移无关(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 RIP140 在 2 种组织的表达及与临床病理的关系(*n*)

类别	例数 (<i>n</i>)	RIP140 表达		<i>P</i>
		弱阳性	强阳性	
三阴乳腺癌	41	6	35	<0.05
非三阴乳腺癌	138	109	29	
年龄(岁)				
≥50	141	78	63	
<50	38	21	17	>0.05
肿瘤大小(cm)				
≥5	61	28	33	>0.05
<5	118	71	47	
淋巴结转移				
是	82	36	46	>0.05
否	97	52	45	

2.3 RIP140 在乳腺癌组织的表达及与术后预后的关系 三阴乳腺癌患者的平均生存期为(37.3±9.3)个月, 非三阴乳腺癌患者为(58.3±7.4)个月, 三阴乳腺癌患者术后预后较非三阴乳腺癌患者更差(*P*<0.05); 乳腺癌组织 RIP140 表达强阳性患者平均生存期为(39.7±8.3)个月, 弱阳性患者为(60.1±10.3)个月, 乳腺癌组织 RIP140 表达强阳性患者的总生存率较 RIP140 表达弱阳性患者总生存率更低(*P*<0.05)。见图 2。

2.4 慢病毒沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 的表达 MDA-MB-231 为三阴乳腺癌细胞株, 慢病毒转染 MDA-MB-231 细胞。携带目的基因的慢病毒转染组作为目的组, 空载慢病毒转染组作为空载组, 未用慢病毒处理的细胞作为空白组。慢病毒转染 72 h 后分别提取空白组、空载组和目的组细胞蛋白, 采用 Western Blot 检测 MDA-MB-231 细胞 RIP140 的表达。目的组细胞 RIP140 的表达水平明显低于空白组和空载组(*P*<0.05), 说明通过慢病毒转染沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 的模型是成功建立。见图 3。

2.5 沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 的表达 RIP140 在三

阴性乳腺癌组织呈高表达,其高表达与患者术后预后呈负相关,提示乳腺癌细胞 RIP140 的过表达促进乳腺癌的发展。将 MDA-MB-231 细胞 RIP140 沉默组作为实验组,用空载慢病毒转染 MDA-MB-231 细胞组作为空白组。将实验组的细胞(5×10^6)和空白组的细胞(5×10^6)分别注射于 30 只裸鼠皮下,之后每周每组处死 10 只裸鼠,取皮下肿瘤,测量各组肿瘤体积并做石蜡切片,核增殖抗原 Ki-67 采用免疫组织化学实验。RIP140 沉默组皮下肿瘤体积明显低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);RIP140 沉默组 Ki-67 的表达强度明显低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明沉默三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 RIP140 后,抑制了三阴乳腺癌的生长和增殖。见图 4。

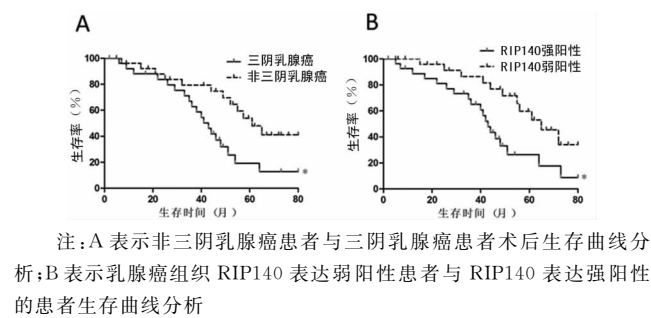


图 2 RIP140 在乳腺癌的表达及与术后预后的关系

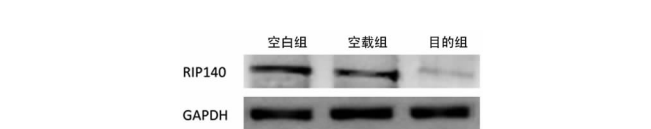


图 3 慢病毒介导 MDA-MB-231 细胞 RIP140 的沉默

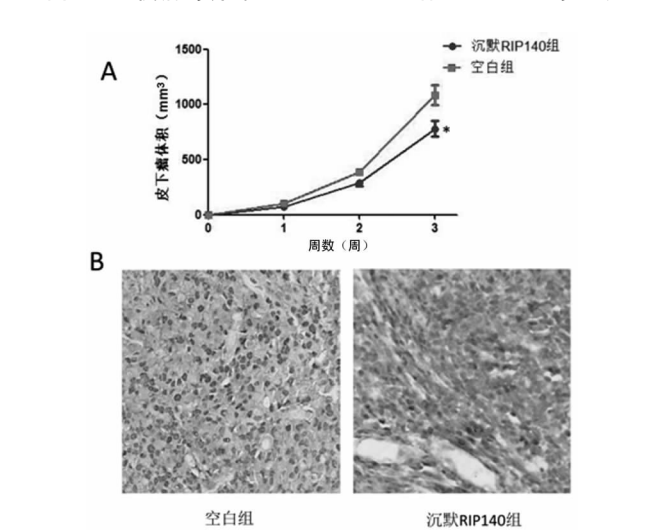


图 4 沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 对裸鼠皮下肿瘤的影响

3 讨 论

乳腺癌是全球发病率较高的恶性肿瘤,严重威胁女性的身心健康,其在中国新发病例数占全球的 12.2%,病死率为 9.6%^[10]。目前,乳腺癌的主要治疗方法以手术治疗为主,放疗、化疗和生物治疗等为辅的综合治疗^[11-12]。非三阴乳腺癌如果诊断较早,及时治疗,多数患者预后较好^[13]。但如果患者是三阴乳腺癌,因其具有发病年龄早、恶性程度高、复发率高及转移早等特点,绝大多数患者预后较差。有研究表明,三阴乳

腺癌患者中位生存期为 4.2 年,而非三阴乳腺癌为 6 年^[14]。因此,寻找三阴乳腺癌治疗的有效靶点对其诊治具有重要的临床意义^[15]。

RIP140 是一种细胞核受体转录调控因子,广泛参与机体能量代谢、炎性应答及肿瘤的发生和发展^[4-6]。最近的研究表明,RIP140 在不同肿瘤组织的表达具有一定的特异性。Zhang 等^[16]研究发现 RIP140 在肝癌组织中呈低表达,下调 RIP140 表达可促进肝癌的发生和发展,反之,过表达可抑制肝癌的生长和增殖,其机制主要是 RIP140 与 β -catenin 结合,进而负性调控 β -catenin/TCF(TCF)信号通路,达到抑制肝癌细胞生长的目的。Lapierre 等^[17]研究表明 RIP140 在结肠癌组织中呈低表达,过表达 RIP140 可以促进 APC 表达,从而通过抑制 Wnt/APC/ β -catenin 信号通路,抑制结肠癌的转移和生长。但在乳腺癌组织中,Aziz 等^[8]研究报道 NRIP1(即 RIP140)在乳腺癌组织中呈高表达,抑制乳腺癌细胞 NRIP1 的表达,可在体内、外均抑制乳腺癌细胞的生长、增殖、侵袭。

本研究结果显示,RIP140 在三阴乳腺癌组织的表达明显高于在非三阴乳腺癌组织的表达,且均高于癌旁乳腺组织的表达,差异均有统计学意义($P<0.05$);RIP140 强阳性患者的总生存率低于 RIP140 表达相对较低的患者($P<0.05$);沉默 MDA-MB-231 细胞 RIP140 后,可抑制三阴乳腺癌裸鼠皮下肿瘤的生长和增殖。

综上所述,RIP140 作为一种细胞核受体转录调控因子,在不同肿瘤组织的表达具有一定的特异性,在肝癌、结肠癌等组织中低表达,在乳腺癌组织中高表达。RIP140 在不同肿瘤组织中的表达异常与肿瘤的发生和发展密切相关。本研究证实 RIP140 的异常表达与乳腺癌,尤其是三阴乳腺癌的恶性生物学行为及预后高度相关,对三阴乳腺癌的生长和增殖起重要作用,提示 RIP140 可作为三阴乳腺癌的靶向治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Warner E. Clinical practice, breast-cancer screening[J]. N Eng J Med, 2011, 365(11): 1025-1032.
- [2] Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer, 2016, 10(8): 25-36.
- [3] Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions[J]. Breast Cancer, 2016, 8(2): 93-107.
- [4] Rosell M, Jones MC, Parker MG. Role of nuclear receptor corepressor RIP140 in metabolic syndrome[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease, 2011, 12(8): 919-928.
- [5] Docquier A, Harmand PO, Fritsch SA, et al. The transcriptional coregulator RIP140 represses E2F1 activity and discriminates breast cancer subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(11): 2959-2970.
- [6] Ho PC, Yc T, Feng X, et al. NF- κ B mediated degradation of the co-activator RIP140 regulates inflammatory response and contributes to endotoxin tolerance[J]. Nat Immunol, 2012, 13(4): 379-386.
- [7] Herbst EA, Bonen A, Holloway GP. Changes in nuclear receptor corepressor RIP140 do not influence mitochondrial content in the cortex[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2015, 40(10): 1086-1088.

伤,免疫系统无法正常清除病变细胞,使病情无法有效控制。在正常情况下, Th1/Th2 处于一种动态平衡,是机体维持正常免疫功能的重要因素。当平衡发生紊乱且向 Th1 或 Th2 转化时,就称之为 Th1 或 Th2 漂移。本研究 MM 患者 Th1/Th2 的比值比健康对照组升高,处于一种 Th1 漂移的免疫失衡状态,与吴弘英等^[8]研究相符。Th1 可以主要生产 IL-2,刺激 NK 细胞增殖,与本研究 MM 患者 NK 细胞相对增高($P < 0.05$)相同。颜斌等^[9]却认为因为 Th1 受到骨髓瘤分泌的肿瘤生长因子- β 抑制,使 MM 患者处于 Th2 漂移状态。结合本研究可以发现,可能由于 Th1、Th2 都有所降低,在 MM 的不同阶段, Th1 与 Th2 降低的程度不同,导致结果不同,但都可说明 Th1/Th2 平衡紊乱与 MM 的预后密切相关,通过调节 MM 患者 Th1、Th2 平衡的治疗方法可能是不同于传统治疗方法的一种新思路。

Treg 是一种控制自身免疫的 T 细胞亚群,具有免疫负向调控功能,与 Th1、Th2 一起维持机体的免疫系统稳定。其与机体的免疫耐受,肿瘤逃避机制有一定的关系,一方面可以控制人体对自身成分的免疫,另一方面又可能使自体同源的肿瘤细胞逃避免疫机制。有研究报道,在一些肿瘤疾病中 Treg 明显增高,抑制机体的肿瘤免疫^[10]。本研究结果表明,MM 患者 Treg 比健康对照组明显增高,高比例的 Treg 一方面抑制了机体对病变细胞的清除,另一方面还阻碍免疫系统对肿瘤细胞的识别,可能是 MM 的病情不断加重的原因之一。对 MM 患者体内 Treg 进行清除而重新建立肿瘤免疫在未来可能是治疗 MM 的重要手段。

综上所述,患者组与健康对照组比较,B 细胞、Th1、Th2 比例及 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞的比值降低, $CD8^+$ T 细胞、Th1/Th2、Treg 细胞所占比例比健康对照组明显升高,提示 MM 患者体内免疫功能受损, $CD4^+/CD8^+$ 、Th1/Th2 等免疫平衡发生紊乱,高数量的 Treg 带来的肿瘤免疫逃逸对患者的诊断、预后及治疗产生了一定的影响。本研究结果说明, T 细胞亚群的表达异常在 MM 发病过程中发挥了重要作用,但具体的机制仍有待进一步研究。

(上接第 1879 页)

- [8] Aziz MH, Chen XD, Zhang Q, et al. Suppressing NRIP1 inhibits growth of breast cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37):39714-39724.
- [9] Fu F, Xiao X, Zhang T, et al. Expression of receptor protein tyrosine phosphatase is a risk factor for triple negative breast cancer relapse[J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(2): 167-172.
- [10] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):e279-e289.
- [11] Piroth MD, Petz D, Pinkawa M, et al. Usefulness of a thermoplastic breast bra for breast cancer radiotherapy: a prospective analysis [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 10(9):245-249.
- [12] Moloney N, Sung JM, Kilbreath S, et al. Prevalence and risk factors associated with pain 21 months following surgery for breast cancer[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2016, 24(11):4533-4539.
- [13] Mangolini A, Ferracin M, Zanzi MV, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in the serum of breast cancer pa-

参考文献

- [1] 芦晗, 王志银, 李强. 3 种实验技术在多发性骨髓瘤检测中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(9):1278-1280.
- [2] 周波. 多发性骨髓瘤 2 例诊治体会[J]. *当代医学*, 2011, 17(2):96-97.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:232-235.
- [4] Meyer ZU, Haerste G, Cordes S, et al. FoxP3+ regulatory T cells determine disease severity in rodent models of inflammatory neuropathies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108756.
- [5] 陈佳琦, 金晶, 姚小敏, 等. 恶性肿瘤患者外周血淋巴细胞亚群分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 10(6): 1491-1492.
- [6] 张建军, 谢辉, 李菊红. 艾滋病抗病毒疗法患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞变化的相关因素研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 11(2):109-112.
- [7] 尹冬梅, 许洪志, 张婧瑶, 等. AA、MDS 和 AML 患者 $CD4^+$ T 细胞亚群的变化及其临床意义[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2012, 18(3):66-70.
- [8] 吴弘英, 郝鲁梅, 刘波. 多发性骨髓瘤患者 Th1、Th2 水平的检测及其临床意义[J]. *中国误诊学杂志*. 2011, 22(6): 5351-5352.
- [9] 颜斌, 魏锦, 陈健, 等. 外周血 T 细胞亚群及细胞免疫功能研究[J]. *重庆医学*, 2013, 32(11):1210-1212.
- [10] Tu JF, Ding YH, Ying XH, et al. Regulatory T cells, especially ICOS+ FOXP3+ regulatory T cells, are increased in the hepatocellular carcinoma microenvironment and predict reduced survival[J]. *Sci Rep*, 2016, 11(6):35-36.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-11)

tients measured by droplet digital PCR[J]. *Biomark Res*, 2015, 3(1):12-14.

- [14] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15):4429-4434.
- [15] De P, Carlson JH, Wu H, et al. Wnt-beta-catenin pathway signals metastasis-associated tumor cell phenotypes in triple negative breast cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 18(3): 529-533.
- [16] Zhang DX, Wang YE, Dai YE, et al. Downregulation of RIP140 in hepatocellular carcinoma promoted the growth and migration of the cancer cells [J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(3):2077-2085.
- [17] Lapierre M, Bonnet S, Bascoul-Mollevi CA, et al. RIP140 increases APC expression and controls intestinal homeostasis and tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 1899-1913.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-02-26)