

文章编号 1006-8147(2021)05-0515-05

论著

Pentraxin 3 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义

贾圣陶¹,赵雅雯¹,王克朕¹,张慧鲲¹,谷峰²,马勇杰¹

(天津医科大学肿瘤医院 1.肿瘤细胞生物学实验室,2.乳腺病理科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 目的:探究炎症因子五聚蛋白 3(Pentraxin3,PTX3)在乳腺癌中的表达及其临床意义。方法:选取 2004—2012 年的 309 例乳腺浸润性导管癌(IDC)患者乳腺癌组织以及 33 例癌旁组织石蜡标本,通过免疫组织化学染色分析 PTX3 蛋白在乳腺癌中的表达。结果:PTX3 蛋白在乳腺癌组织中较癌旁表达更高($\chi^2=35.3, P<0.001$),其表达水平与肿瘤的组织学级别呈正相关($r=0.139, P<0.05$);Kaplan-Meier 生存分析表明,PTX3 蛋白是乳腺癌患者总生存($\chi^2=5.708, P<0.05$)及无进展生存($\chi^2=4.958, P<0.05$)的独立预后因素,PTX3 高表达的乳腺癌患者预后更差。结论:PTX3 蛋白在乳腺癌中高表达,且与乳腺癌的组织学级别呈正相关,PTX3 高表达的患者预后差,PTX3 可以作为乳腺癌精准治疗的潜在靶标。

关键词 乳腺癌;PTX3;表达

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

The expression and clinical significance of Pentraxin 3 in breast cancer

JIA Sheng-tao¹, ZHAO Ya-wen¹, WANG Ke-zhen¹, ZHANG Hui-kun¹, GU Feng², MA Yong-jie¹

(1.Laboratory of Tumor Cell Biology, 2.Department of Breast Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment Ministry of Education, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To explore the expression and clinical significance of inflammatory factor Pentraxin 3 (PTX3) in breast cancer.

Methods: A total of 309 breast cancer tissues from breast invasive ductal carcinoma (IDC) patients and 33 adjacent normal tissues paraffin specimens ranged from 2004 to 2012 were selected. The expression of PTX3 in breast cancer were analyzed by immunohistochemical staining. **Results:** Analysis of clinical samples showed that the expression of PTX3 in breast cancer tissues was higher than that in adjacent normal tissues($\chi^2=35.3, P<0.001$) and its expression level was positively correlated with the histological grade of breast cancer($r=0.139, P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the protein level of PTX3 was an independent predictor of overall survival ($\chi^2=5.708, P<0.05$) and progression-free survival ($\chi^2=4.958, P<0.05$) in patients with breast cancer. Breast cancer patients with higher PTX3 expression had a worse prognosis. **Conclusion:** PTX3 protein is highly expressed in breast cancer and is positively correlated with the histological grade of breast cancer. Patients with high level of PTX3 have poor prognosis. PTX3 can be used as a potential target for precise breast cancer treatment.

Key words breast cancer; PTX3; expression

肿瘤的发生与进展是一个复杂的过程,是细胞与细胞微环境中多种成分间相互作用的结果,目前越来越多的研究表明,细胞微环境中炎症因子在肿瘤中发挥重要作用。炎症因子在炎症部位的持续存在引发级联反应诱导细胞增殖、趋化炎症细胞聚集,增加活性氧产物的产生,导致 DNA 氧化损伤、修复程序紊乱,最终导致细胞癌变^[1-2]。五聚蛋白 3(PTX3)是一种存在于体液中的以环状多聚体结构为特征的炎症因子,可引起补体活化^[3],是一种重要的天然免疫和炎症生物标志物^[4],并且在多种肿瘤的发生、血管生成、转移和癌症免疫等方面发挥重要作用。PTX3 蛋白是肺癌患者总生存的独立预后因素,其

高表达患者生存期较短^[5]。此外,PTX3 的高表达可以促进宫颈癌的肺转移以及胃癌骨转移^[6-7]。PTX3 还能够促进肾细胞癌、结直肠癌、黑色素瘤等多种肿瘤细胞的迁移、侵袭^[8-10]。

乳腺癌是目前中国乃至世界范围内影响女性生命健康的主要恶性肿瘤之一^[11],现阶段乳腺癌的治疗已取得一定效果,但仍需要探索参与乳腺癌恶性进展过程的关键分子,从而实现乳腺癌患者的精准治疗。炎症因子 PTX3 在多种肿瘤中发挥重要作用,但其在乳腺癌中的作用研究仍处于初始阶段。Choi 等^[12]发现 PTX3 在乳腺癌骨转移组织中高表达,其可促进破骨细胞的分化促进骨转移。PTX3 高表达可以促进乳腺癌细胞干性及 EMT 过程^[13-14]。同时,Thomas 等^[15]分析数据库资料发现,PTX3 高表达的

作者简介 贾圣陶(1996-),女,硕士在读,研究方向:生物化学与分子生物学;通信作者:马勇杰, E-mail: mayongjie@tjmuch.com。

患者预后差。Scimeca 等^[6]通过免疫组化染色发现 PTX3 表达水平与乳腺癌肿瘤恶性程度正相关,其在低分化侵袭性乳腺癌中高表达,且 PTX3 高表达的患者预后较差。关于 PTX3 的研究主要集中在细胞水平,需要更多临床研究的相关证据,因此笔者开展本研究。鉴于乳腺浸润性导管癌是乳腺癌最常见的类型(约占患者的 80%),为了保证患者的一致性^[7],本研究选取 309 例乳腺浸润性导管癌患者的石蜡标本,首次通过免疫组化染色检测大量乳腺癌临床样本中 PTX3 蛋白的表达情况并探究其对乳腺癌患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究资料 随机选择 309 例 2004—2012 年天津医科大学肿瘤医院收治的乳腺浸润性导管癌(IDC)患者,平均年龄为 51.8 岁,纳入标准:(1)均经病理学确诊。(2)患者均为女性。(3)术前未接受放疗化疗等抗肿瘤治疗。同时从 309 例患者中随机选择了 33 例乳腺癌患者的癌旁组织作为对照,利用石蜡标本进行 PTX3 的免疫组织化学染色。

1.2 免疫组化染色 将挑选出的石蜡标本切片,厚度为 4 μm 左右,并进行以下步骤:(1)通过二甲苯及不同浓度乙醇对组织进行脱蜡复水。(2)柠檬酸盐高压修复 2 min 30 s。(3)3% H_2O_2 封闭组织切片上的过氧化物酶,室温静置 25 min。(4)山羊血清室温封闭 25 min。(5)滴加使用一抗稀释液稀释的 PTX3 抗体(1:75, Santa, SC-373951),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育。(6)次日复温 50 min 后,滴加生物素标记的二抗,室温孵

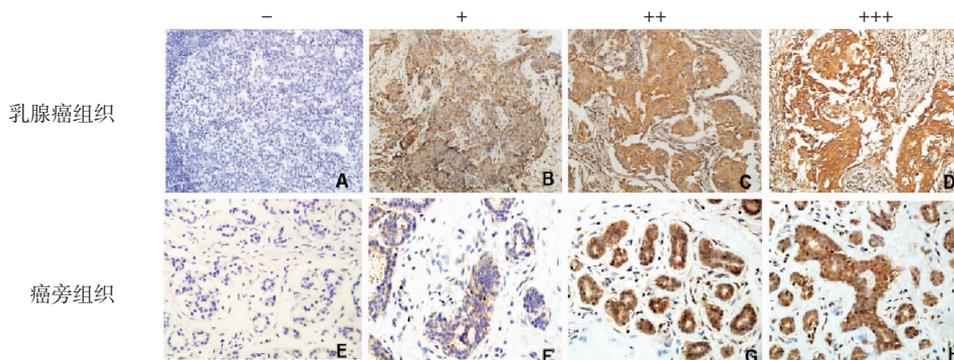
育 20 min。(7)滴加链霉素-过氧化物酶溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min。(8)用现配制的 DAB 溶液显色,在显微镜下实时控制显色状态,所有切片显色时长均为 3 min 30 s,于清水中终止显色。(9)苏木精复染 5 min,盐酸酒精分化 1 s,于 1%氨水中返蓝约 3 s,晾干后使用中性和树胶封片,莱卡万能正置显微镜观察评分。

免疫组化的评分结果由两位专业的病理医师独立评分得出,采用 H 得分评分标准,综合考虑肿瘤细胞着色强度和面积来计算染色总分数。将肿瘤细胞染色强度分为 4 个等级:0(-)阴性,1(+)弱阳性,2(++)中阳性,3(+++)强阳性;肿瘤细胞面积百分比为 0~100,根据 H 得分(强度乘以百分比)计算染色总分值,理论分数范围为 0~300 分。根据 PTX3 得分中位值(140 分)将 309 例 IDC 患者分为高、低表达组,评分小于等于 140 分为低表达组,大于 140 分为高表达组。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,计数资料比较使用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman's Rank 相关性检验,Kaplan-Meier 分析患者的预后情况,Cox 比例风险回归模型进行单因素与多因素分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PTX3 蛋白在乳腺癌和癌旁组织中的表达 图 1 为 PTX3 在乳腺癌及癌旁组织中的不同表达强度的代表性图片,分别为:(-)阴性、(+)弱阳性、(++)中阳性、(+++)强阳性。PTX3 蛋白的表达水平在癌组织中显著高于癌旁组织($\chi^2=35.3, P < 0.001$),如表 1、图 2 所示。



注:A~D 为乳腺癌组织,E~H 为乳腺癌癌旁组织(200 \times)

图 1 PTX3 免疫组化染色结果

Fig 1 Immunohistochemical staining results of PTX3

2.2 PTX3 蛋白表达与 IDC 患者病理特征的关系 通过 Spearman 秩相关检验对 PTX3 的表达水平与数据资料间进行相关性分析,结果显示,PTX3 蛋白的表达水平与乳腺癌组织学级别正相关($r=0.139, P=0.016$);与患者年龄($r=0.047, P=0.414$)、肿瘤大小($r=-0.049, P=0.396$)、ER 状态($r=-0.105, P=0.067$)、PR 状态($r=0.106, P=0.064$)、HER2 状态($r=-0.004, P=0.948$)

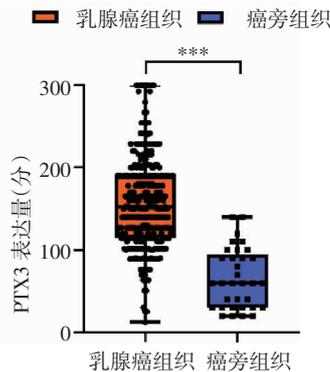
表 1 乳腺癌和癌旁组织中 PTX3 蛋白的表达情况[n(%)]

Tab 1 Expression of PTX3 in breast cancer and adjacent tissues [n(%)]

| 组织 | 例数 | PTX3 表达 | | χ^2 | P |
|-------|-----|-----------|-----------|----------|--------|
| | | 低表达 | 高表达 | | |
| 乳腺癌组织 | 309 | 141(45.6) | 168(54.4) | 35.3 | <0.001 |
| 乳腺癌癌旁 | 33 | 33(100) | 0(0) | | |

注:PTX3:五聚蛋白 3

以及淋巴结转移状态($r=-0.061, P=0.331$)均无明显相关性,如表 2 所示。



注:*** $P<0.001$;PTX3:五聚蛋白 3

图 2 PTX3 在乳腺癌与癌旁组织中的表达情况

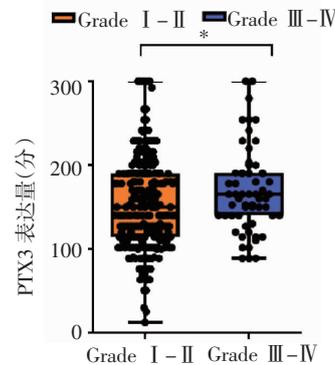
Fig 2 Expression of PTX3 in breast cancer and adjacent tissues

表 2 PTX3 蛋白表达水平与 IDC 患者临床病理学参数的关系[n(%)]
Tab 2 Relationship between PTX3 and clinicopathological parameters in IDC patients[n(%)]

| 临床病理参数 | 例数 | PTX3 表达 | | r | P |
|-----------------------|-----|-----------|-----------|--------|-------|
| | | 低表达 | 高表达 | | |
| 年龄(岁) | | | | 0.047 | 0.414 |
| <50 | 139 | 67(48.2) | 72(51.8) | | |
| ≥50 | 170 | 74(43.5) | 96(56.5) | | |
| 组织学级别 ^a | | | | 0.126 | 0.030 |
| Grade I | 5 | 2(40.0) | 3(60.0) | | |
| Grade II | 233 | 116(49.8) | 117(50.2) | | |
| Grade III | 58 | 18(32.2) | 40(67.8) | | |
| Grade IV | 1 | 1(100.0) | 0(0) | | |
| 组织学级别 ^a | | | | 0.139 | 0.016 |
| Grade I - II | 238 | 118(49.6) | 120(50.4) | | |
| Grade III - IV | 59 | 19(32.2) | 40(67.8) | | |
| 肿瘤大小(cm) ^a | | | | -0.049 | 0.396 |
| ≤2 | 101 | 44(43.6) | 57(56.4) | | |
| 2~5 | 194 | 88(45.4) | 106(54.6) | | |
| >5 | 10 | 7(70.0) | 3(30.0) | | |
| ER 状态 ^a | | | | -0.105 | 0.067 |
| 阳性 | 195 | 97(49.7) | 98(50.3) | | |
| 阴性 | 113 | 44(38.9) | 69(61.1) | | |
| PR 状态 ^a | | | | 0.106 | 0.064 |
| 阳性 | 213 | 105(49.3) | 108(50.7) | | |
| 阴性 | 95 | 36(37.9) | 59(62.1) | | |
| HER2 状态 ^a | | | | -0.004 | 0.948 |
| 阳性 | 77 | 35(45.5) | 42(54.5) | | |
| 阴性 | 231 | 106(45.9) | 125(54.1) | | |
| 淋巴结转移状态 ^a | | | | -0.061 | 0.331 |
| 阳性 | 163 | 83(50.9) | 80(49.1) | | |
| 阴性 | 92 | 41(44.6) | 51(55.4) | | |

注:^a包含部分删失资料;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;HER2:表皮生长因子受体;PTX3:五聚蛋白 3

进一步分析 PTX3 蛋白在不同级别的 IDC 患者中的表达情况,结果显示,在组织学级别为 I 级和 II 级的患者中,PTX3 蛋白表达平均得分为 153.2 分,在 III 级及 IV 级患者中平均得分为 169.2 分(图 3),表明 PTX3 蛋白在高组织学级别的乳腺癌组织中高表达($t=2.035, P<0.05$)。

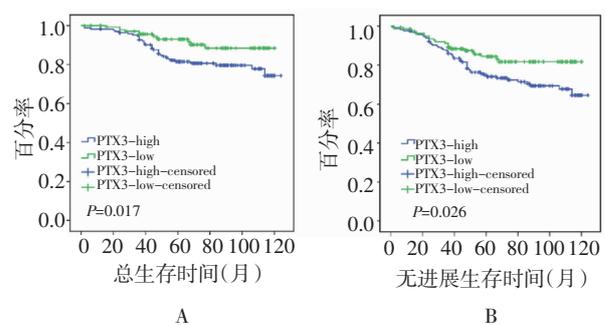


注:与低组织学级别比较,* $P<0.05$;PTX3:五聚蛋白 3

图 3 PTX3 在不同组织学级别乳腺癌中的表达情况

Fig 3 The expression of PTX3 in breast cancer of different histological grades

2.3 PTX3 蛋白表达对乳腺癌患者预后的影响 Kaplan-Meier 生存分析显示:PTX3 高表达组的患者总生存期显著低于 PTX3 低表达组($\chi^2=5.708, P=0.017$,图 4A),无进展生存期也显著低于 PTX3 低表达组($\chi^2=4.958, P=0.026$,图 4B)。运用 Cox 比例风险回归模型进行单因素分析,并将单因素分析结果中 $P<0.1$ 的多个危险因素纳入到多因素 Cox 回归模型中进行分析,结果表明:PTX3 蛋白表达是 IDC 患者总生存($HR=1.006, 95\% CI:1.001 \sim 1.011, P=0.021$)(表 3)和无进展生存($HR=1.004, 95\% CI:1.000 \sim 1.008, P=0.042$)的独立预后因素(表 4)。



注:A:PTX3 蛋白表达对 IDC 患者总生存时间的影响;B:PTX3 蛋白表达对 IDC 患者无进展生存的影响

图 4 PTX3 蛋白表达与 IDC 患者预后的关系

Fig 4 Relationship between the expression of PTX3 and the prognosis of patients with IDC

表 3 IDC 患者总生存的单因素和多因素分析

Tab 3 Univariate and multivariate analysis of overall survival in patients with IDC

| 变量 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---------|--------------------|--------|--------------------|-------|
| | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) | P |
| 年龄 | 1.015(0.986~1.045) | 0.316 | | |
| 家族史 | 0.838(0.201~3.483) | 0.807 | | |
| 组织学分级 | 1.305(0.685~2.485) | 0.418 | | |
| 肿瘤大小 | 1.720(0.949~3.117) | 0.074 | 1.497(0.779~2.877) | 0.226 |
| 淋巴结转移数目 | 1.041(1.017~1.066) | 0.001 | 1.006(0.968~1.045) | 0.160 |
| pTNM | 1.643(1.257~2.147) | <0.001 | 1.564(1.123~2.177) | 0.487 |
| PTX3 | 2.191(1.131~4.244) | 0.020 | 1.006(1.001~1.011) | 0.021 |

注: pTNM:病理学分期;HR:风险比;PTX3:五聚蛋白 3

表 4 IDC 患者无进展生存的单因素和多因素分析

Tab 4 Univariate and multivariate analysis of progression free survival in IDC patients

| 变量 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---------|--------------------|--------|--------------------|-------|
| | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) | P |
| 年龄 | 1.000(0.976~1.024) | 0.975 | | |
| 家族史 | 1.417(0.568~3.539) | 0.455 | | |
| 组织学分级 | 1.186(0.691~2.035) | 0.536 | | |
| 肿瘤大小 | 1.586(0.994~2.531) | 0.053 | 1.361(0.816~2.271) | 0.237 |
| 淋巴结转移数目 | 1.053(1.031~1.075) | <0.001 | 1.028(0.994~1.063) | 0.000 |
| pTNM | 1.537(1.238~1.908) | <0.002 | 1.315(0.997~1.734) | 0.801 |
| PTX3 | 1.759(1.062~2.915) | 0.057 | 1.004(1.000~1.008) | 0.042 |

注: pTNM:病理学分期;HR:风险比;PTX3:五聚蛋白 3

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,据估计全世界每年所有新诊断出的癌症患者中有 10% 为乳腺癌患者^[11],探究乳腺癌进展中的关键分子,可以提供有价值的预后信息以及靶点治疗新思路。PTX3 是一种进化中保守的体液模式识别分子(PRM),在先天免疫中发挥重要作用。在炎症反应中,PTX3 可激活效应子发挥功能,在损伤以及细胞外基质的形成和重塑中具有复杂的调节作用^[9]。多项研究表明 PTX3 可能是癌症相关炎症的标志物,与多种癌症的预后相关^[5-7,18],是体内先天免疫、炎症、组织修复和癌症等过程的关键组分。

在本研究中,通过对 309 例乳腺癌患者癌组织及 33 例癌旁组织免疫组化染色发现,PTX3 蛋白在乳腺癌组织中的表达明显高于癌旁组织。以往研究表明 PTX3 在多种肿瘤中高表达并发挥促癌作用。在头颈癌中,表皮生长因子(EGF)通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)和核因子(NF)- κ B 通路上调 PTX3 表达,EGF 诱导 c-Jun 与 PTX3 启动子上的 AP1 位点结合,在 NF- κ B 的协同下上调 PTX3 表达,促进肿瘤细胞迁移、侵袭和转移^[9];体外实验发现在基底样乳腺癌中,NF- κ B、Wnt/ β -catenin、

JNK-Jun 信号通路的激活均能够上调 PTX3 蛋白表达进而增强乳腺癌细胞干性、EMT、细胞迁移和侵袭^[13-14]。由此推测,PTX3 在乳腺癌组织中的高表达可能与 PI3K-Akt、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、JNK-Jun 通路相关,需进一步验证。

临床病理资料分析结果表明,PTX3 高表达患者总生存期及无进展生存期均较短,单因素与多因素分析表明 PTX3 可以作为乳腺癌的独立预后因素,即 PTX3 高表达患者预后差。但 PTX3 在乳腺癌中发生、发展的作用机制尚未明确。以往研究发现:在黑色素瘤中,肿瘤细胞自分泌产生的 PTX3 会激活 IKK/NF- κ B 信号通路,从而促进 EMT 因子 TWIST1 诱导的迁移侵袭^[8]。在胶质瘤的研究中发现,PTX3 蛋白高表达可以促进肿瘤细胞增殖和转移,敲除 PTX3 后,基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-2 和 MMP-9 的表达下调,使胶质瘤细胞的迁移和侵袭受到抑制。同时,动物学实验表明,敲除 PTX3 基因抑制体内异种移植瘤的生长^[20-21]。Zhang 等^[13]发现,在 BLBC 细胞系中过表达 PTX3 可以激活 Hedgehog 信号通路和 Yes 相关蛋白(YAP)信号通路。Hedgehog 信号通路在控制细胞增殖、组织形成、干细胞维持和发育中具有重要作用;YAP 是 Hippo 通路的转录共激活因

子,Hippo 通路对调节肿瘤干性十分重要^[22]。PTX3 可能是通过调控 Hedgehog 和 Hippo-YAP 通路在乳腺癌中发挥促癌作用。根据以上结果笔者推测,PTX3 可能通过 NF- κ B 抑制蛋白激酶(IKK)/NF- κ B、Hedgehog 和 Hippo-YAP 通路参与调控肿瘤细胞的迁移、侵袭、EMT 以及细胞干性,从而促进乳腺癌的恶性进展。关于 PTX3 的具体作用机制还需要通过细胞功能学实验进一步证实。

综上所述,笔者通过统计分析临床病理资料发现 PTX3 蛋白在乳腺癌组织中高表达且与患者组织学分级呈正相关;PTX3 蛋白是乳腺癌患者总生存期与无进展生存期的独立预后因子,其高表达患者预后差。笔者推测,PTX3 蛋白在乳腺癌中的高表达可能受 PI3K-Akt、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、JNK-Jun 等通路的调节,然后通过 Hedgehog、Hippo-YAP 等信号通路调控乳腺癌 EMT、细胞干性、细胞迁移、侵袭等生物学特性进而促进乳腺癌的恶性进展。

参考文献:

- [1] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436
- [2] GRETEN F R, GRIVENNIKOV S I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27
- [3] ERRENI M, MANFREDI A A, GARLANDA C, et al. The long pentraxin PTX3: a prototypical sensor of tissue injury and a regulator of homeostasis[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1S1): 112
- [4] FORNAI F, CARRIZZO A, FORTE M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. *Immun Ageing*, 2016, 13(1): 25
- [5] LIU C, YAO Y, WANG W. Pentraxin-3 as a prognostic marker in patients with small-cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(10): 207
- [6] YING T, LEE C, CHIOU H, et al. Knockdown of Pentraxin 3 suppresses tumorigenicity and metastasis of human cervical cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(29385): doi: 10.1038/srep29385
- [7] CHOI B, LEE E J, SHIN M K, et al. Upregulation of brain-derived neurotrophic factor in advanced gastric cancer contributes to bone metastatic osteolysis by inducing long pentraxin 3[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55506
- [8] RATHORE M, GIRARD C, OHANNA M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2019, 38(30): 5873
- [9] GARLANDA C, BOTTAZZI B, MAGRINI E, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 623
- [10] VELETIC I, MANSHOURI T, NEWBERRY K J, et al. Pentraxin-3 plasma levels correlate with tumour burden and overall survival in patients with primary myelofibrosis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2): 382
- [11] MAHVI D A, LIU R, GRINSTAFF M W, et al. Local cancer recurrence: the realities, challenges, and opportunities for new therapies [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 488
- [12] CHOI B, LEE E J, SONG D H, et al. Elevated Pentraxin 3 in bone metastatic breast cancer is correlated with osteolytic function[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(2): 481
- [13] ZHANG P, LIU Y, LIAN C, et al. SH3RF3 promotes breast cancer stem-like properties via JNK activation and PTX3 upregulation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2487
- [14] KAMPO S, AHMED B, ZHOU T, et al. Scorpion venom analgesic peptide, bmK AGAP inhibits stemness, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating PTX3 in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9(21): doi: 10.3389/fonc.2019.00021
- [15] THOMAS C, HENRY W, CUIFFO B G, et al. Pentraxin-3 is a PI3K signaling target that promotes stem cell-like traits in basal-like breast cancers[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(467): eaah4674
- [16] SCIMECA M, ANTONACCI C, COLOMBO D, et al. Emerging prognostic markers related to mesenchymal characteristics of poorly differentiated breast cancers[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5427
- [17] VAN NETTEN J P, CANN S H, THORNTON I G, et al. The lymphatics in infiltrating ductal carcinoma (IDC) of the breast [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 97
- [18] DONI A, STRAVALACI M, INFORZATO A, et al. The long pentraxin PTX3 as a link between innate immunity, tissue remodeling, and cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 712.
- [19] CHANG W, WU S, HUANG W, et al. PTX3 gene activation in EGF-induced head and neck cancer cell metastasis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7741
- [20] TUNG J N, KO C P, YANG S F, et al. Inhibition of pentraxin 3 in glioma cells impairs proliferation and invasion *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(2): 201
- [21] LIU Q, WANG X, QIN Y, et al. SPOCD1 promotes the proliferation and metastasis of glioma cells by up-regulating PTX3[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(4): 624
- [22] TAKEBE N, MIELE L, HARRIS P J, et al. Targeting notch, hedgehog, and wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8): 445

(2021-01-22 收稿)