

本文引用:郭彬彬,郭满,刘明,等. 扭曲蛋白、波形蛋白、血管生成拟态在三阴性乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(5): 436-440. DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2021. 05. 008.

【临床研究】

扭曲蛋白、波形蛋白、血管生成拟态在三阴性乳腺癌组织中的表达及临床意义

郭彬彬¹, 郭满², 刘明³, 张浩²

(1. 新乡医学院研究生处, 河南 新乡 453003; 2. 南阳市中心医院乳腺外科, 河南 南阳 473000; 3. 南阳市中心医院疼痛科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨扭曲蛋白(Twist)、波形蛋白(vimentin)、血管生成拟态(VM)在三阴性乳腺癌(TNBC)组织中的表达及临床意义。**方法** 选择2013年1月至2015年12月南阳市中心医院收治的TNBC患者120例为研究对象,另选择同期因乳腺良性疾病行手术治疗的30例患者为对照。免疫组织化学法检测TNBC组织和乳腺良性病变组织中Twist、vimentin的表达水平,采用CD31和过碘酸-希夫液双染法检测TNBC癌组织及良性病变组织中VM的表达,并分析Twist、vimentin、VM的表达与TNBC患者临床病理学特征的关系。**结果** Twist、vimentin、VM在TNBC组织中阳性表达率分别为60.8%、25.0%、28.3%,在乳腺良性病变组织中的阳性表达率分别为13.3%、6.7%、0.0%(未检测到表达);Twist、vimentin、VM在TNBC组织中阳性表达率均高于乳腺良性病变组织($\chi^2 = 21.675, 4.807, 10.991, P < 0.05$)。TNBC组织中Twist的表达与患者的淋巴结转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者的年龄、肿瘤直径、是否绝经无关($P > 0.05$);vimentin、VM的表达与肿瘤直径、淋巴结转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者的年龄、是否绝经无关($P > 0.05$)。TNBC患者癌组织中VM的表达与Twist、vimentin呈正相关($r = 0.277, 0.363, P < 0.05$);Twist的表达与vimentin呈正相关($r = 0.384, P < 0.05$)。Twist、vimentin、VM阳性表达患者的生存时间均显著短于阴性表达患者($P < 0.05$)。Twist、vimentin、VM均呈阳性表达患者的生存率为29.4%,三者不全呈阳性表达患者的生存率为77.7%;Twist、vimentin、VM三者均呈阳性表达患者的生存率显著低于三者不全呈阳性表达患者($\chi^2 = 44.620, P < 0.05$)。**结论** Twist、vimentin、VM在TNBC组织中高表达, Twist、vimentin、VM阳性表达提示TNBC患者预后不良。

关键词: 三阴性乳腺癌;扭曲蛋白;波形蛋白;血管生成拟态;预后
中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)05-0436-05

Expression of Twist, vimentin and vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer tissues and its clinical significance

GUO Binbin¹, GUO Man², LIU Ming³, ZHANG Hao²

(1. Department of Postgraduate, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Breast Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China; 3. Department of Pain, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of Twist, vimentin and vasculogenic mimicry (VM) in triple-negative breast cancer (TNBC) tissues. **Methods** A total of 120 patients with TNBC admitted to Nanyang Central Hospital from January 2013 to December 2015 were selected as the research objects, and another 30 patients with benign breast diseases were selected as the control. The expressions of Twist and vimentin in TNBC tissues and lesion tissues of benign breast diseases were detected by immunohistochemistry. The expression of VM in TNBC tissues and lesion tissues of benign breast disease was detected by CD31 and periodate Schiff solution double staining. The relationship between the expression of Twist, vimentin, VM and the clinical clinicopathological characteristics of TNBC patients was analyzed. **Results** The positive expression rates of Twist, vimentin and VM in TNBC tissues were 60.8%, 25.0% and 28.3% respectively; the positive expression rates of Twist, vimentin and VM in lesion tissues of benign breast disease were 13.3%, 6.7% and 0.0% (no expression was detected) respectively; the positive expression rates of Twist, vimentin and VM in TNBC tissues were higher than those in the lesion tissues of benign breast diseases ($\chi^2 = 21.675, 4.807, 10.991; P < 0.05$). The expression of Twist in TNBC tissues was associated with lymph node metastasis and clinical stage of patients ($P < 0.05$); but

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2021. 05. 008

收稿日期: 2020-05-14

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(编号: 202102310096)。

作者简介: 郭彬彬(1995-), 女, 河南南阳人, 硕士研究生在读, 住院医师, 研究方向: 三阴性乳腺癌的治疗。

通信作者: 张浩(1966-), 男, 河南南阳人, 学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 三阴性乳腺癌的治疗与进展研究; E-mail: rxwk0377@126.com。

not associated with the age, tumor diameter and menopause of patients ($P>0.05$). The expressions of vimentin and VM were correlated with the tumor diameter, lymph node metastasis and clinical stage ($P<0.05$); but not correlated with the age and menopause of patients ($P>0.05$). The expression of VM was positively correlated with Twist and vimentin ($r=0.227, 0.363; P<0.05$); the expression of Twist was positively correlated with vimentin ($r=0.384, P<0.05$). The survival time of patients with Twist, vimentin and VM positive expression was significantly shorter than that with VM negative expression ($P<0.05$). The survival rate of patients with Twist, vimentin and VM positive expression was 29.4%, and the survival rate of patients with incomplete positive expression of Twist, vimentin and VM was 77.7%; the survival rate of patients with Twist, vimentin and VM positive expression was significantly lower than that with incomplete positive expression of Twist, vimentin and VM ($\chi^2=44.620, P<0.05$). **Conclusion** Twist, vimentin and VM are highly expressed in TNBC tissue. The positive expression of Twist, vimentin and VM indicates poor prognosis of TNBC patients.

Key words: triple-negative breast cancer; Twist; vimentin; vasculogenic mimicry; prognosis

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 约占所有乳腺癌的 15.0% ~ 20.0%^[1], 其发病年龄较非三阴性乳腺癌 (non-triple-negative breast cancer, N-TNBC 患者) 更趋年轻化^[2], 且侵袭性更强, 易发生肝、脑转移。TNBC 患者由于缺乏雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 的表达, 因此内分泌治疗以及抗 HER-2 靶向治疗对其无效, 化学治疗是唯一推荐的改善疾病结局的治疗方法, 但易出现耐药^[3]。已发生转移的 TNBC 患者的中位生存期仅为 1 a, 远低于 N-TNBC 患者^[4]。扭曲蛋白 (Twist) 是上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程的重要驱动因子^[5], 波形蛋白 (vimentin) 是 EMT 进程中的标志性分子。EMT 过程中上皮细胞间黏附性减弱、失去极性, 基底膜降解, 细胞外基质重构, 细胞骨架、形态及运动能力发生改变, 使肿瘤细胞迁移及侵袭能力增高。血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 通过肿瘤细胞自身变形和细胞外基质重塑构成血管样结构, 覆盖 VM 通道的肿瘤细胞表达一些内皮细胞标志物^[6], 提示 VM 过程类似于 EMT, 涉及从上皮特征到内皮表型的转变。本研究旨在通过检测 Twist、vimentin、VM 在 TNBC 组织中的表达, 并结合临床病理特征及三者之间的相关性, 初步探讨 TNBC 中 EMT 与 VM 的关系, 为寻找 TNBC 的治疗新靶点及预后预测因子提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月南阳市中心医院收治的 TNBC 患者为研究对象 (观察组)。病例纳入标准: (1) 经病理活检确诊为 TNBC; (2) 既往未接受过手术治疗、放射治疗及化学治疗。排除标准: (1) 双侧乳腺癌; (2) 合并其他脏器功能障碍; (3) 合并炎性乳腺癌或其他部位恶性肿瘤。本研究共纳入 120 例 TNBC 女性患者, 年

龄 28 ~ 76 (51.86 ± 9.07) 岁, >45 岁 87 例, ≤ 45 岁 33 例; 肿瘤直径 T 分期: T0 ~ T1 期 49 例, T2 期 68 例, T3 期 3 例; 淋巴结转移 48 例, 无淋巴结转移 72 例; TNM 分期: I、II 期共 96 例, III 期 24 例。另选择同期因乳腺良性疾病行手术治疗的 30 例患者为对照组, 患者均为女性, 其中乳腺纤维腺瘤 19 例, 乳腺增生症 11 例; 年龄 30 ~ 67 (46.37 ± 10.14) 岁。2 组受试者年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经南阳市中心医院伦理委员会批准, 并取得患者知情同意。

1.2 主要试剂与仪器 兔抗人 Twist 多克隆抗体及抗体稀释液、过碘酸-希夫 (periodic acid-Schiff stain, PAS) 染色液试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司, 兔抗人 vimentin 单克隆抗体购自郑州赛诺特生物技术有限公司; 2235 型石蜡切片机购自德国徕卡公司, 光学显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.3 免疫组织化学法检测 TNBC 组织及乳腺良性病变组织中 Twist、vimentin 表达 取手术切除的观察患者癌组织和对照组患者良性病变组织, 用体积分数 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 3 μm 连续切片, 将切片置入 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中烘烤 2 h, 然后二甲苯浸泡 15 min, 更换二甲苯后再浸泡 15 min, 递减梯度乙醇脱去二甲苯并水化 (无水乙醇、体积分数 95% 乙醇、体积分数 75% 乙醇、三蒸水), 枸橼酸钠缓冲液 (pH = 6.0) 高压抗压修复, 滴加体积分数 3% 过氧化氢溶液室温孵育 20 min; 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 冲洗, 滴加一抗, 置于湿盒中室温孵育 2 h, PBS 冲洗, 室温下滴加二抗, 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色, 蒸馏水冲洗, 苏木精复染, 蒸馏水冲洗返蓝, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜观察着色情况。以 PBS 代替一抗做阴性对照。兔抗人 vimentin 多克隆抗体采用即用型工作液, 兔抗人 Twist 多克隆抗体采用浓缩型抗体 1 : 500 倍稀释。

1.4 CD31 及 PAS 双重染色法检测 TNBC 组织及乳腺良性病变组织中 VM 表达 取手术切除癌组

组织和乳腺良性病变组织,用体积分数 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋,3 μm 连续切片,将切片置入 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中烘烤 2 h,然后置于二甲苯中浸泡 15 min,更换二甲苯后再浸泡 15 min,递减梯度乙醇脱去二甲苯并水化(无水乙醇、体积分数 95% 乙醇、体积分数 75% 乙醇、三蒸水),枸橼酸钠缓冲液($\text{pH}=6.0$)高压抗压修复;滴加体积分数 3% 过氧化氢溶液室温孵育 20 min,PBS 冲洗,滴加一抗(鼠抗人 CD31 单克隆抗体),置于湿盒中室温孵育 2 h,PBS 冲洗,室温下滴加二抗,DAB 显色,待血管内皮细胞着色后,终止染色,将切片置于过碘酸溶液中反应 10 min,蒸馏水冲洗,置于希夫液中,避光反应 15 min;蒸馏水冲洗,苏木精复染,蒸馏水冲洗返蓝,梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜观察有无 VM。

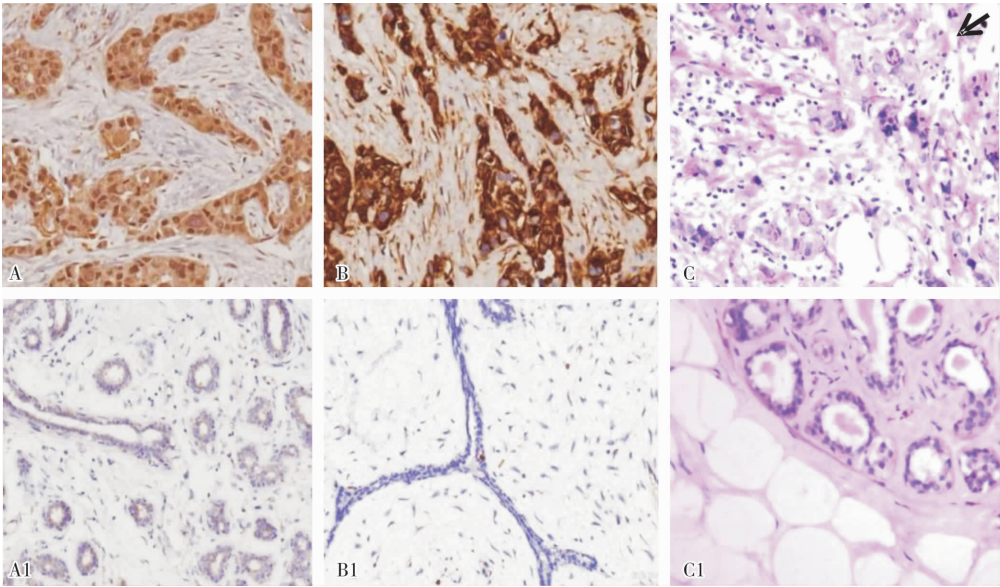
1.5 结果判读 Twist 以细胞核中出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞,vimentin 以细胞质中出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞。按半定量积分法判断 Twist、vimentin 表达情况,根据染色强度及阳性细胞所占比例计分:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;依据阳性细胞所占比例进行评分:阳性细胞所占比例 $< 15\%$ 为 0 分,阳性细胞所占比例 $15\% \sim 25\%$ 为 1 分,阳性细胞所占比例 $26\% \sim 50\%$ 为 2 分,阳性细胞所占比例 $51\% \sim$

75% 为 3 分,阳性细胞所占比例 $> 75\%$ 为 4 分。将着色强度和阳性细胞所占比例评分相加,总分 < 4 分为阴性表达, ≥ 4 分为阳性表达。VM 以切片染色中出现樱桃红色管道,内壁无血管内皮细胞衬附,管道中有红细胞为阳性表达,否则为阴性表达。所有切片均由 2 位病理科医师独立判读,若结果存在差异则请第 3 位病理科诊断医师进行复核。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法检验;等级资料比较采用秩和检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析;采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验进行生存分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Twist、vimentin、VM 在 TNBC 组织和乳腺良性病变组织中的表达 结果见图 1。Twist、vimentin、VM 在 TNBC 组织中阳性表达率分别为 $60.8\%、25.0\%、28.3\%$,在乳腺良性病变组织中的阳性表达率为分别 $13.3\%、6.7\%、0.0\%$ (未检测到表达);Twist、vimentin、VM 在 TNBC 组织中阳性表达率均高于乳腺良性病变组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 21.675、4.807、10.991,P < 0.05$)。



A:TNBC 组织中 Twist 的表达(免疫组织化学染色, $\times 200$);A1:乳腺良性病变组织中 Twist 的表达(免疫组织化学染色, $\times 200$);B:TNBC 组织中 vimentin 的表达(免疫组织化学染色, $\times 200$);B1:乳腺良性病变组织中 Vimentin 的表达(免疫组织化学染色, $\times 200$);C:TNBC 组织中 VM 的表达(CD31、PAS 双重染色, $\times 200$);C1:乳腺良性病变组织中 VM 的表达(CD31、PAS 双重染色, $\times 200$);箭头所指为 VM。

图 1 TNBC 及乳腺良性病变组织中 Twist、vimentin、VM 的表达

Fig.1 Expression of Twist,vimentin and VM in TNBC tissues and lesion tissues of breast benign disease

2.2 Twist、Vimentin、VM 与 TNBC 患者临床病理学特征的相关性 结果见表 1。TNBC 组织中 Twist 的表达与患者的淋巴结转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者的年龄、肿瘤直径、是否绝经无

关($P > 0.05$);vimentin、VM 的表达与肿瘤直径、淋巴结转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者的年龄、是否绝经无关($P > 0.05$)。

表 1 Twist、vimentin、VM 的表达与 TNBC 患者临床病理学特征的关系

Tab.1 Relationship between the expressions of Twist,vimentin,VM and the clinicopathological characteristics of TNBC patients

临床病理特征	n	Twist		χ^2	P	vimentin		χ^2	P	VM		χ^2	P
		阳性/例(%)	阴性/例(%)			阳性/例(%)	阴性/例(%)			阳性/例(%)	阴性/例(%)		
年龄													
≤45 岁	33	20(60.6)	13(39.4)	0.001	0.975	7(21.2)	26(78.8)	0.348	0.555	6(18.2)	27(81.8)	2.310	0.129
>45 岁	87	53(63.1)	34(36.9)			23(26.4)	64(73.6)			28(32.2)	59(67.8)		
肿瘤直径													
≤2 cm	49	28(57.1)	21(42.9)	1.872	0.392	6(12.2)	43(87.8)	8.990	0.011	6(12.2)	43(87.8)	10.614	0.005
2~5 cm	68	43(63.2)	25(36.8)			22(32.3)	46(67.7)			27(39.7)	41(60.3)		
>5 cm	3	2(66.7)	1(33.3)			2(66.7)	1(33.3)			1(33.3)	2(66.7)		
淋巴结转移													
无	72	34(47.2)	38(52.8)	13.996	0.000	12(16.7)	60(83.3)	3.964	0.046	15(20.8)	57(79.2)	4.986	0.026
有	48	39(81.3)	9(18.7)			18(37.5)	30(62.5)			19(39.6)	29(60.4)		
临床分期													
I、II 期	96	51(53.1)	45(46.9)	11.970	0.001	16(16.7)	80(83.3)	17.778	0.000	22(22.9)	74(77.1)	6.936	0.008
III 期	24	22(91.7)	2(8.3)			14(58.3)	10(41.7)			12(50.0)	12(50.0)		
是否绝经													
是	66	41(62.1)	25(37.9)	0.102	0.749	20(30.3)	46(69.7)	2.200	0.138	23(34.8)	43(65.2)	3.066	0.080
否	54	32(59.3)	22(40.7)			10(18.6)	44(81.4)			11(20.4)	43(79.6)		

2.3 TNBC 中 Twist、vimentin、VM 表达的相关性

TNBC 患者癌组织中 VM 的表达与 Twist、vimentin 呈正相关($r=0.277、0.363,P<0.05$),Twist 的表达与 vimentin 呈正相关($r=0.384,P<0.05$)。

2.4 Twist、vimentin、VM 表达与患者预后关系 结果见图 2、3、4、5。120 例 TNBC 患者随访 9~83 个月,平均随访 55 个月,生存率为 70.8% (85/120)。

Twist、vimentin、VM 阳性表达患者的生存时间均显著短于阴性表达患者($\chi^2=9.490、22.940、10.820,P<0.05$)。Twist、vimentin、VM 均呈阳性表达患者的生存率仅为 29.4% (5/17),三者不全呈阳性表达患者的生存率为 77.7% (80/108);Twist、vimentin、VM 三者均呈阳性表达患者的生存率显著低于三者不全呈阳性表达患者($\chi^2=44.620,P<0.05$)。

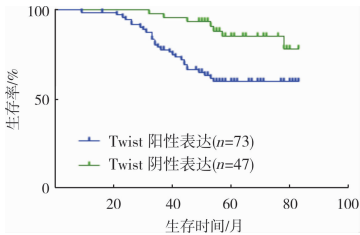


图 2 TNBC 组织中 Twist 阳性表达与阴性表达患者的生存时间
Fig.2 Survival time of patients with Twist positive expression and Twist negative expression in TNBC tissues

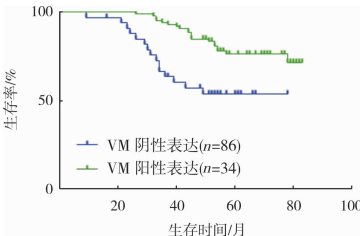


图 4 TNBC 组织中 VM 阳性表达与阴性表达患者的生存时间
Fig.4 Survival time of patients with VM positive expression and VM negative expression in TNBC tissues

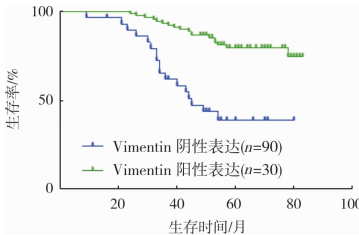


图 3 TNBC 组织中 vimentin 阳性表达与阴性表达患者的生存时间
Fig.3 Survival time of patients with vimentin positive expression and viment in negative expression in TNBC tissues

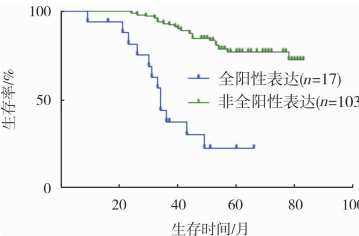


图 5 TNBC 组织中 Twist、vimentin、VM 表达均阳性患者和非均阳性表达患者的生存时间
Fig.5 Survival time of patients with Twist,vimentin,VM positive expression and non-full positive expression in TNBC tissues

3 讨论

TNBC 是一种异质性肿瘤,其对化学治疗有较高的反应性,但 TNBC 患者整体生存及预后较差。

血管生成被认为是影响乳腺癌患者生存的不良预后因素,但针对血管生成过程中关键激酶的抗血管生成疗法未能明显改善患者的复发及预后。VM 现象的发现解释了传统抗血管疗法失败的原因,使人们

认识到肿瘤存在另一种不依赖于血管内皮细胞的血液供应模式^[7-8]。有研究发现,相较于 ER、PR、HER-2 表达阳性的乳腺癌,VM 现象在 TNBC 中更为常见^[9],或与其易转移复发及耐药不良生物学行为相关。Twist 是诱导 EMT 的主要调控因子之一,对 EMT 过程的维持具有重要意义^[10]。EMT 被认为是癌症进展的核心组成部分^[11],在此过程中,上皮细胞的黏附力降低,而作为间质标志物的 vimentin 被上调,导致细胞迁移或转移至不同的器官^[12]。LIANG 等^[13]研究发现,敲除 MDA-MB-231 细胞中的 ZEB1 因子后,vimentin 表达下调,EMT 被逆转,VM 被抑制。本研究结果发现,Twist、vimentin 在 TNBC 组织中的高表达与淋巴结转移、临床分期显著相关。且 Twist 与 vimentin 的表达存在正相关性,推测在 TNBC 发生发展进程中,肿瘤局部微环境发生改变,进而激活 Twist 的表达,使 vimentin 上调^[3],诱导 EMT 的发生。WAY 等^[14]研究发现,利用大黄素直接抑制头颈部鳞状细胞癌中 Twist 的表达,可引起 vimentin mRNA 和蛋白表达下调,与本研究结果相一致。在本研究中,VM 在 TNBC 组织中的高表达与肿瘤直径、淋巴结转移、临床分期有关,且与 Twist、vimentin 表达呈正相关,这些结果说明 Twist 可促进间质标志物 vimentin 的表达,诱导 EMT 的发生,使肿瘤细胞之间的黏附性下降,加速 TNBC 细胞的变形,从而促进 VM 的形成,以获得所需的营养物质和氧气供应,加快 TNBC 的浸润、转移及耐药,与 TNBC 恶性程度相关。TAO 等^[15]在对 MDA-MB-231 细胞的研究中发现,长链非编码 RNA TP73-AS1 可以使 Twist 过表达,从而参与 EMT,刺激 VM 的形成,该研究从细胞层面印证了本研究的结果。

本研究经平均 55 个月的随访发现, Twist、vimentin、VM 阳性表达患者的生存期显著短于阴性表达患者,尤其是三者表达均为阳性的 TNBC 患者生存率仅为 29.4%,远远低于 TNBC 总体生存率 70.8%。因此, Twist、vimentin、VM 的表达与 TNBC 的易转移复发及耐药等不良生物学行为相关,提示 TNBC 患者不良预后。

综上所述, Twist、vimentin 和 VM 在 TNBC 组织中的表达高于乳腺良性病变组织,且三者表达呈显著正相关性,推测 Twist 可能通过调控 vimentin 的表达来诱导 EMT,促进 TNBC 中 VM 现象的出现,从而介导 TNBC 细胞的侵袭、转移、耐药等病理现象的发生。另外, Twist、vimentin、VM 表达阳性患者的生存时间显著短于表达阴性患者,提示检测 Twist、vimentin、VM 的表达对评估 TNBC 患者的预后可能具有指导意义。总之,本研究为 TNBC 潜在治疗靶点及

预后预测分子的研究提供了线索和基础,但涉及的相关通路及分子机制尚需进一步深入研究来证实。

参考文献:

- [1] 曹志宇,张庆军,吴有军,等.早期三阴性乳腺癌保乳手术治疗的临床效果[J].解放军医学杂志,2020,45(9):986-989.
- [2] HWANG S Y, PARK S, KWON Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 30-57.
- [3] 于晓函,骆成玉,刘宝胤.三阴性乳腺癌中 AQP8 的表达及其与血管生成、增殖和预后的相关性[J].临床和实验医学杂志,2019,18(22):2400-2404.
- [4] 李开春,王雅杰.转移性三阴性乳腺癌临床研究现状[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(3):169-173.
- [5] JING M, SHUANG C, JINGXIA H, et al. Twist1 regulates vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15):4150-4162.
- [6] ZHANG D, SUN B, ZHAO X, et al. Twist1 expression induced by sunitinib accelerates tumor cell vasculogenic mimicry by increasing the population of CD133⁺ cells in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1):207.
- [7] 周芳芳,陈冰.食管鳞癌组织中 Slug、Vimentin、E-cadherin 与血管生成拟态的表达及意义[J].山西医科大学学报,2017,48(2):52-56.
- [8] 刘明,郭满,张浩,等.血管生成拟态及骨桥蛋白和基质金属蛋白酶 2 在三阴性乳腺癌组织中的表达及意义[J].新乡医学院学报,2019,36(4):345-349.
- [9] ANDONEGUI-ELGUERA M A, ALFARO-MORA Y, CÁCERES-GUTIÉRREZ R, et al. An overview of vasculogenic mimicry in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:220.
- [10] 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].中华乳腺病杂志:电子版,2016,10(4):239-242. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.04.010.
- [11] GOOSSENS S, VANDAMME N, VAN VLIETBERGHE P, et al. EMT transcription factors in cancer development re-evaluated; beyond EMT and MET[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(2):584-591.
- [12] TANG H, MASSI D, HEMMINGS B A, et al. AKT-ions with a TWIST between EMT and MET[J]. *Oncotarget*, 2015, 7(38):62767-62777.
- [13] LIANG W, SONG S, XU Y, et al. Knockdown of ZEB1 suppressed the formation of vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transition in the human breast cancer cell line MDA-MB-231[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):6711-6716.
- [14] WAY T D, HUANG J T, CHOU C H, et al. Emodin represses TWIST1-induced epithelial-mesenchymal transitions in head and neck squamous cell carcinoma cells by inhibiting the β -catenin and Akt pathways[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):366-378.
- [15] TAO W, SUN W, ZHU H, et al. Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 suppresses triple negative breast cancer cell vasculogenic mimicry by targeting miR-490-3p/TWIST1 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4):629-634.

(本文编辑:孟 月)