



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110007082 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201910225599.1

(22)申请日 2019.03.25

(71)申请人 上海长海医院

地址 200433 上海市杨浦区长海路174号

(72)发明人 王斌 马宁 湛先保 李洁

彭小波 吴梅红

(74)专利代理机构 上海申浩律师事务所 31280

代理人 龚敏

(51)Int.Cl.

G01N 33/574(2006.01)

G01N 33/535(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图4页

(54)发明名称

ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用

(57)摘要

本发明涉及生物技术领域,具体是ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用。本发明的有益效果在于:本发明利用免疫组化技术、染色结果半定量分析法,分析肿瘤组织ICOSL蛋白的表达水平,并结合术后随访信息,确定ICOSL蛋白表达与否与乳腺癌患者预后存在相关性,ICOSL蛋白能用于制备判断乳腺癌患者预后的蛋白质分子标记,对于乳腺癌病人术后监控和序贯治疗也具有重要的指导意义。

1. ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用。
2. 根据权利要求1所述的ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用,其特征在於,所述的试剂或试剂盒检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量。
3. 根据权利要求2所述的ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用,其特征在於,所述的试剂或试剂盒采用免疫组化方法检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量。
4. 根据权利要求3所述的ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用,其特征在於,所述的试剂或试剂盒是将ICOSL蛋白作为分子标记,利用ICOSL单克隆抗体或多克隆抗体,以及免疫组化试剂,分析ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的相对表达量,预测乳腺癌患者术后预后情况。
5. 根据权利要求4所述的ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用,其特征在於,所述的免疫组化试剂包括二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 溶液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG。
6. 一种评估乳腺癌患者预后的试剂盒,其特征在於,所述的试剂盒中包含检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂。
7. 根据权利要求6所述的评估乳腺癌患者预后的试剂盒,其特征在於,所述的试剂盒中包含:ICOSL蛋白单克隆抗体或多克隆抗体,以及免疫组化试剂。
8. 根据权利要求7所述的评估乳腺癌患者预后的试剂盒,其特征在於,所述的免疫组化试剂包括二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 溶液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG。
9. 检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用。
10. 根据权利要求9所述的检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用,其特征在於,所述的检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂包括:ICOSL蛋白单克隆抗体或多克隆抗体,以及免疫组化试剂。

## ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物技术领域,具体地说,是ICOSL(Inducible Costimulator Ligand,可诱导共刺激分子配体;又名B7H2)蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用。

### 背景技术

[0002] 乳腺癌在全球范围内也是发病率仅次于肺癌第二大最常见的肿瘤(11.6%),是我国女性最常见的恶性肿瘤。乳腺癌中,尤其是三阴性乳腺癌(ER、PR、HER2表达均阴性)恶性程度高、侵袭性强、易复发及转移,严重影响乳腺癌患者的生存。该型乳腺癌约占所有乳腺癌的10-15%,因其雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和表皮生长因子受体2(HER2)均为阴性(三阴性),目前尚无明确的治疗靶点,5年生存率不到15%。

[0003] 乳腺癌是一个多因素参与并相互作用的复杂过程,即关乎癌细胞本身、又与癌细胞同癌周微环境及宿主免疫状态的相互作用有关。目前至少有20余种基因异常表达被确定与乳腺癌的发生发展有关,但与免疫相关的指标非常少,

[0004] 尤其是三乳性乳腺癌异质性高,因其异质性高,目前尚缺少评价其预后的有效指标。

[0005] 本领域迫切需要寻找能预测乳腺癌,尤其是三乳性乳腺癌预后的基因和/或蛋白,这方面的研究对临床治疗乳腺癌及预防肿瘤复发具有重要意义。

[0006] ICOSL(Inducible Costimulator Ligand,可诱导共刺激分子配体;又名B7H2)与PD-L1、B7H1等同为B7家族成员,目前对其在实体肿瘤上的表达情况及功能还不十分清楚,有研究显示,ICOSL表达于黑色素瘤、急性髓细胞白血病(AML)等肿瘤细胞上表达,可明显促进肿瘤微环境中Treg细胞的扩增和IL-4,IL-10等促瘤因子的释放,在Treg细胞的增殖和诱导肿瘤免疫耐受方面起着重要的作用。(参见:文献1.Han Y,Dong Y,Yang Q,et al.Acute Myeloid Leukemia Cells Express ICOS Ligand to Promote the Expansion of Regulatory T Cells.Front Immunol.2018,9:2227.文献2.Le KS,Thibult ML,Just-Landi S,Pastor S,et al.Follicular B Lymphomas Generate Regulatory T Cells via the ICOS/ICOSL Pathway and Are Susceptible to Treatment by Anti-ICOS/ICOSL Therapy.Cancer Res.2016,76(16):4648-4660.文献3.Lee HJ,Kim SN,Jeon MS,et al.ICOSL expression in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes induction of regulatory T cells.Sci Rep.2017,7:44486.文献4.Wang B,Cheng H,Wang L,et al.Expression of ICOSLG on Mouse Hematologic Neoplasm Cell Lines and Their Influence on Cytotoxicity in Allogeneic Mixed Lymphocyte Reactions.Leuk Lymphoma.2012,53(4):674-680.)

[0007] 目前为止,乳腺癌细胞ICOSL的表达及其与预后的研究还未见报道。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供ICOSL蛋白的新应用,特别是ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后

评估试剂盒中的应用。

[0009] 本发明的第一方面,提供ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂或试剂盒中的应用。

[0010] 本发明人经过广泛而深入的研究,首次发现,采用免疫组化方法检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达,能够判断经过手术后的I-III期乳腺癌患者预后情况。基于ICOSL蛋白的相对表达量与乳腺癌的这种相关性,以该蛋白作为分子标记对其表达量进行检测可以用于指导乳腺癌的预后判断。

[0011] 进一步的,所述的试剂或试剂盒检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量。

[0012] 进一步的,所述的乳腺癌组织中ICOSL蛋白高表达的乳腺癌患者手术后预后更好,术后生存期长,不易复发;ICOSL蛋白低表达的乳腺癌患者手术后预后不佳,术后生存期短,容易复发。

[0013] 进一步的,所述的试剂或试剂盒采用免疫组化方法检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量。

[0014] 进一步的,所述的试剂或试剂盒是将ICOSL蛋白作为分子标记,利用特异性抗ICOSL蛋白的抗体(包括单克隆抗体或多克隆抗体),以及免疫组化试剂,分析ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的相对表达量,预测乳腺癌患者术后预后情况。

[0015] 对于本领域技术人员来说,利用特异性抗ICOSL蛋白的抗体,包括单克隆抗体和多克隆抗体,用于制备确定乳腺癌手术预后的制剂或试剂盒,这对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0016] 所述的特异性抗ICOSL蛋白的抗体可选择商品化抗体(如Anti-ICOS Ligand antibody[2D3]ab189052,ABCAM公司),或采用现有技术的制备方法制备,制备方法参见文献Yokoyama,W.M.,Christensen,M.,Santos,G.D.and Miller,D.2006.Production of Monoclonal Antibodies.Current Protocols in Immunology.74:2.5.1-2.5.25。

[0017] 进一步的,所述的免疫组化试剂包括二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 溶液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG。

[0018] 本发明的第二方面,提供一种评估乳腺癌患者预后的方法,所述的方法为检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量。

[0019] 进一步的,所述的检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量,包括以下步骤:

[0020] (a) 利用免疫组化试剂(二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 甲醇液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记羊抗鼠IgG)将乳腺癌组织切片进行免疫组化染色;

[0021] (b) 利用显微镜和成像装置拍摄为数码照片;

[0022] (c) 利用生物图像处理软件分析肿瘤和瘤旁组织阳性信号强度,给出评分;

[0023] (d) 根据评分计算肿瘤组织中ICOSL蛋白分子表达量。

[0024] 更进一步的,所述的方法具体步骤如下:

[0025] (1) 制备乳腺癌组织石蜡切片,60℃烤箱过夜;

[0026] (2) 切片脱腊至水;

[0027] (二甲苯①10min→二甲苯②10min→二甲苯③10min→100%乙醇5min→95%乙醇5min→85%乙醇5min→75%乙醇5min→双蒸水5min)

[0028] (3) 3% $H_2O_2$ 甲醇液,室温放置20min;

- [0029] (4) 双蒸水洗5min×3;
- [0030] (5) 抗原修复:切片放入0.01M柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中煮沸5min,停火10min,再煮沸5min;
- [0031] (6) 自然冷却至室温,双蒸水洗5min×3;
- [0032] (7) 1%BSA封闭30min,37℃;
- [0033] (8) 甩去封闭液,不洗,直接加一抗(Anti-ICOS Ligand antibody[2D3]ab189052, ABCAM公司)。置入湿盒中30min,37℃,然后4℃冰箱过夜16小时;
- [0034] (9) 4℃取出,室温复温15min,然后0.01M PBS洗5min×4;
- [0035] (10) 滴加二抗(辣根过氧化物酶标记羊抗鼠IgG,购自丹麦DAKO公司,即用型,无需稀释)45min,37℃;
- [0036] (11) 0.01M PBS洗5min×4,DAB显色2-10min,镜下观察;
- [0037] (12) 双蒸水终止显色,苏木素复染10秒;
- [0038] (13) 分化后自来水返蓝,蒸馏水浸泡;
- [0039] (14) 脱水透明,盖玻片覆盖;
- [0040] (15) 显微镜下观察阳性染色,分别于乳腺癌组织和癌旁组织各随机选取3个视野,拍照;
- [0041] (16) 染色结果半定量分析:以染色强度结合阳性细胞数百分比综合计分,组织切片中胞膜染为淡黄色至棕褐色者为阳性细胞标志。
- [0042] 染色强度以多数细胞呈现的染色特性(染色深浅需与背景着色相对比)计分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。
- [0043] 阳性细胞百分比即某类细胞5个视野(每400×高倍视野计数100个此类细胞)的阳性细胞平均数:0~5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。
- [0044] 每张切片随机取5个400倍视野,每个视野均进行染色强度计分与阳性细胞百分比计分,染色强度与阳性细胞百分比的乘积:0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。
- [0045] 根据上述方法检测病人乳腺癌组织中ICOSL蛋白表达情况,进行评分,评分0计为阴性,评分≥1,计为阳性。当评分结果为阳性时,乳腺癌易出现复发,生存时间较阴性患者短。
- [0046] 本发明的第三方面,提供一种评估乳腺癌患者预后的试剂盒,所述的试剂盒中包含检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂。
- [0047] 进一步的,所述的试剂盒中包含:ICOSL蛋白单克隆抗体或多克隆抗体,以及免疫组化试剂。
- [0048] 进一步的,所述的免疫组化试剂包括二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 溶液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG。
- [0049] 本发明的评估乳腺癌患者预后的试剂盒可用于乳腺癌术后病情发展预判:
- [0050] 通常,可利用本发明的试剂盒,采用如下方法进行乳腺癌发展判断、治疗方案选择和/或预后评估:(a) 从对象获得待测样品;(b) 使待测样品与本发明检测试剂盒中的检测试剂接触;(c) 检测该待测样品中ICOSL蛋白分子的水平,并将该水平与对照水平相比较;(d)

根据检测结果进行乳腺癌预后评估:如检测结果显示对象组织中的ICOSL蛋白分子的水平低于对照水平,则提示所述对象更可能病情恶化及死亡。

[0051] 如本文所用,术语“正常对照”是指用作参照的ICOSL蛋白分子的水平,其包括但不限于:由同一对象的乳腺癌旁正常生物样品中测得的ICOSL蛋白分子水平、通过统计学确定的群体标准水平、或经标准化的水平。

[0052] 本发明的第四方面,提供检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用。

[0053] 进一步的,所述的检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的表达量的试剂包括:ICOSL蛋白单克隆抗体或多克隆抗体,以及免疫组化试剂。

[0054] 进一步的,所述的免疫组化试剂包括二甲苯,乙醇,3% $H_2O_2$ 溶液,1%BSA封闭液,DAB显色试剂,苏木素和辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG。

[0055] 本发明的有益效果在于:

[0056] 本发明的ICOSL蛋白与乳腺癌相关性的发现为预测乳腺癌患者术后的生存全新的途径,对判断乳腺癌患者预后具有重要作用,对于乳腺癌病人术后监控和序贯治疗也具有重要的指导意义。当免疫组化阳性时,乳腺癌易出现复发,生存时间较阴性患者短。

[0057] 本发明利用免疫组化技术、染色结果半定量分析法,分析肿瘤组织ICOSL蛋白的表达水平,并结合术后随访信息,确定ICOSL蛋白表达与否与乳腺癌患者预后存在相关性,ICOSL蛋白能用于制备判断乳腺癌患者预后的蛋白质分子标记,对于乳腺癌病人术后监控和序贯治疗也具有重要的指导意义。

## 附图说明

[0058] 图1:ICOSL蛋白在乳腺癌和癌旁组织中免疫组化染色结果图,肿瘤组织中可见ICOSL阳性着色,癌旁组织阴性。

[0059] 图2:依据ICOSL表达与否将乳腺癌患者分组的KM生存曲线图。其中,A:所有患者;B:三阴性乳腺癌;C:非三阴乳腺癌;D:Luminal A和Luminal B型乳腺癌。ICOSL阳性均较阴性患者生存时间明显缩短。

[0060] 图3:ICOSL表达强阳性患者,染色强度棕褐色为3分。阳性细胞>75%为4分,染色强度与阳性细胞百分比的乘积12分为强阳性(+++)。

[0061] 图4:ICOSL表达阴性患者,染色强度无着色为0分。

[0062] 表一:对162例乳腺癌及其对应的癌旁组织进行ICOSL表达情况进行分析,显示癌旁组织ICOSL阳性率较癌旁明显增高。

[0063] 表二:将乳腺癌细胞ICOSL表达的多因素分析,考虑年龄、病理类型、病理分级、ER、PR、HER2等因素,乳腺部ICOSL的表达是乳腺癌独立的预后因素。

## 具体实施方式

[0064] 下面结合实施例对本发明提供的具体实施方式作详细说明。

[0065] 在以下实施例中,乳腺癌患者的肿瘤组织切片均来自上海长海医院,由2名病理科医生明确为乳腺癌。

[0066] 实施例1:

[0067] 本发明采用免疫组化方法检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的相对表达量,具体步骤为:

[0068] (1) 制备乳腺癌组织石蜡切片,60℃烤箱过夜;

[0069] (2) 切片脱腊至水;

[0070] (二甲苯①10min→二甲苯②10min→二甲苯③10min→100%乙醇5min→95%乙醇5min→85%乙醇5min→75%乙醇5min→双蒸水5min)

[0071] (3) 3% $H_2O_2$ 甲醇液,室温放置20min;

[0072] (4) 双蒸水洗5min×3;

[0073] (5) 抗原修复:切片放入0.01M柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中煮沸5min,停火10min,再煮沸5min;

[0074] (6) 自然冷却至室温,双蒸水洗5min×3;

[0075] (7) 1%BSA封闭30min,37℃;

[0076] (8) 甩去封闭液,不洗,直接加一抗(Anti-ICOS Ligand antibody[2D3]ab189052, ABCAM公司)。置入湿盒中30min,37℃,然后4℃冰箱过夜16小时;

[0077] (9) 4℃取出,室温复温15min,然后0.01M PBS洗5min×4;

[0078] (10) 滴加二抗(辣根过氧化物酶标记羊抗鼠IgG,购自丹麦DAKO公司,即用型,无需稀释)45min,37℃;

[0079] (11) 0.01M PBS洗5min×4,DAB显色2-10min,镜下观察;

[0080] (12) 双蒸水终止显色,苏木素复染10秒;

[0081] (13) 分化后自来水返蓝,蒸馏水浸泡;

[0082] (14) 脱水透明,盖玻片覆盖;

[0083] (15) 显微镜下观察阳性染色,分别于乳腺癌组织和癌旁组织各随机选取3个视野,拍照;

[0084] (16) 染色结果半定量分析:以染色强度结合阳性细胞数百分比综合计分,组织切片中胞膜染为淡黄色至棕褐色者为阳性细胞标志。

[0085] 染色强度以多数细胞呈现的染色特性(染色深浅需与背景着色相对比)计分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。

[0086] 阳性细胞百分比即某类细胞5个视野(每400×高倍视野计数100个此类细胞)的阳性细胞平均数:0~5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。

[0087] 每张切片随机取5个400倍视野,每个视野均进行染色强度计分与阳性细胞百分比计分,染色强度与阳性细胞百分比的乘积:0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。

[0088] 根据上述方法检测病人乳腺癌组织中ICOSL蛋白表达情况,进行评分,评分0计为阴性,评分≥1,计为阳性。当评分结果为阳性时,乳腺癌易出现复发,生存时间较阴性患者短。

[0089] 实施例2

[0090] 实验材料:2003至2010上海长海医院162例浸润性乳腺癌手术标本及癌旁正常组织标本

[0091] 方法:对乳腺癌组织标本及癌旁正常组织进行按前述实施例1的方法进行ICOSL组化染色,按上述方法对膜表达的ICOSL进行评分。

[0092] 结果:如图1和表1所示,对162例乳腺癌及其对应的癌旁组织进行ICOSL表达情况进行分析,显示癌组织ICOSL阳性率较癌旁明显增高。

[0093] 表1:癌组织较所对应的癌旁组织ICOSL阳性率及表达水平上调

[0094]

部位	N	肿瘤组织		癌旁组织		P
		阳性率 (%)	评分 $\bar{x}$	阳性率 (%)	评分 $\bar{x}$	
细胞膜	162	9.26	0.38	6.79	0.14	0.042

[0095] 实施例3:

[0096] 实验材料:2003至2010长海医院121例浸润性乳腺癌手术标本及癌旁正常组织标本

[0097] 方法:术后按NCCN指南推荐的方案进行术后治疗,并对其生存时间进行随访,综合考虑ICOSL的表达、以及年龄、病理类型、病理分级、ER、PR、HER2等因素对121例浸润性乳腺癌患者的生存时间进行多变量Cox比例风险模型分析。

[0098] 结果:如表2所示考虑年龄、病理类型、病理分级、ER、PR、HER2等因素,乳腺癌细胞ICOSL表达的是乳腺癌独立的预后因素。

[0099] 表2:考虑年龄、病理类型、病理分级、ER、PR、HER2等因素,乳腺癌细胞ICOSL表达的多因素分析

[0100]

项目	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
年龄	0.04	0.021	3	1	0.063	1	0.998	1.085
分期	0.828	0.448	3.42	1	0.064	2.29	0.952	5.509
病理分型	0.119	0.726	0.027	1	0.869	1.127	0.272	4.676
组织学分级	0.27	0.486	0.309	1	0.578	1.31	0.505	3.4
HER2	0.055	0.226	0.06	1	0.806	1.057	0.679	1.645
ER	0.046	0.255	0.033	1	0.855	1.048	0.636	1.727
PR	0.46	0.477	0.93	1	0.335	0.631	0.248	1.608
ICOSL	0.302	0.076	15.622	1	0	1.353	1.165	1.572

[0101] 实施例4:

[0102] 实验材料:2003至2010长海医院121例浸润性乳腺癌手术标本及癌旁正常组织标本

[0103] 方法:术后按NCCN指南推荐的方案进行术后治疗,并对其生存时间进行随访,绘制K-M生存曲线。



[0104] 结果:如图2所示,乳腺癌细胞ICOSL的表达与预后相关,ICOSL阳性患者其术后生存时间较阴性患者明显缩短。

[0105] 实施例5:

[0106] 样本:某乳腺癌细胞癌患者肿瘤的组织切片,采用上述实施例1免疫组化方法的试验步骤检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的相对表达量。

[0107] 如图3所示,肿瘤组织中可见ICOSL强阳性着色,半定量分析评分12分,为强阳性(++),术后生存时间为30个月。

[0108] 实施例6:

[0109] 样本:某乳腺癌细胞癌患者肿瘤的组织切片,采用上述实施例1免疫组化方法的试验步骤检测ICOSL蛋白在乳腺癌组织中的相对表达量。乳腺癌组织显微图片如图4所示。ICOSL表达阴性患者,染色强度无着色,染色结果半定量分析0分。

[0110] 经术后随访知,该患者术后115个月随访,患者生存。

[0111] 本发明通过采用免疫组化的方法检测乳腺癌细胞ICOSL的表达与预后相关,ICOSL阳性患者其术后生存时间较阴性患者明显缩短;将三阴性乳腺癌、非三阴性乳腺癌及Luminal A和Luminal B分别进行分析,也显示ICOSL阳性患者其术后生存时间较阴性患者明显缩短;这说明,乳腺癌ICOSL的表达较对判断预后具有重要的价值。

[0112] 相应的,特异性抗ICOSL蛋白的抗体,能用于制备确定乳腺癌手术后预后评估的试剂或试剂盒,这对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0113] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明,但本发明创造并不限于所述实施例,熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可做出种种的等同的变型或替换,这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。

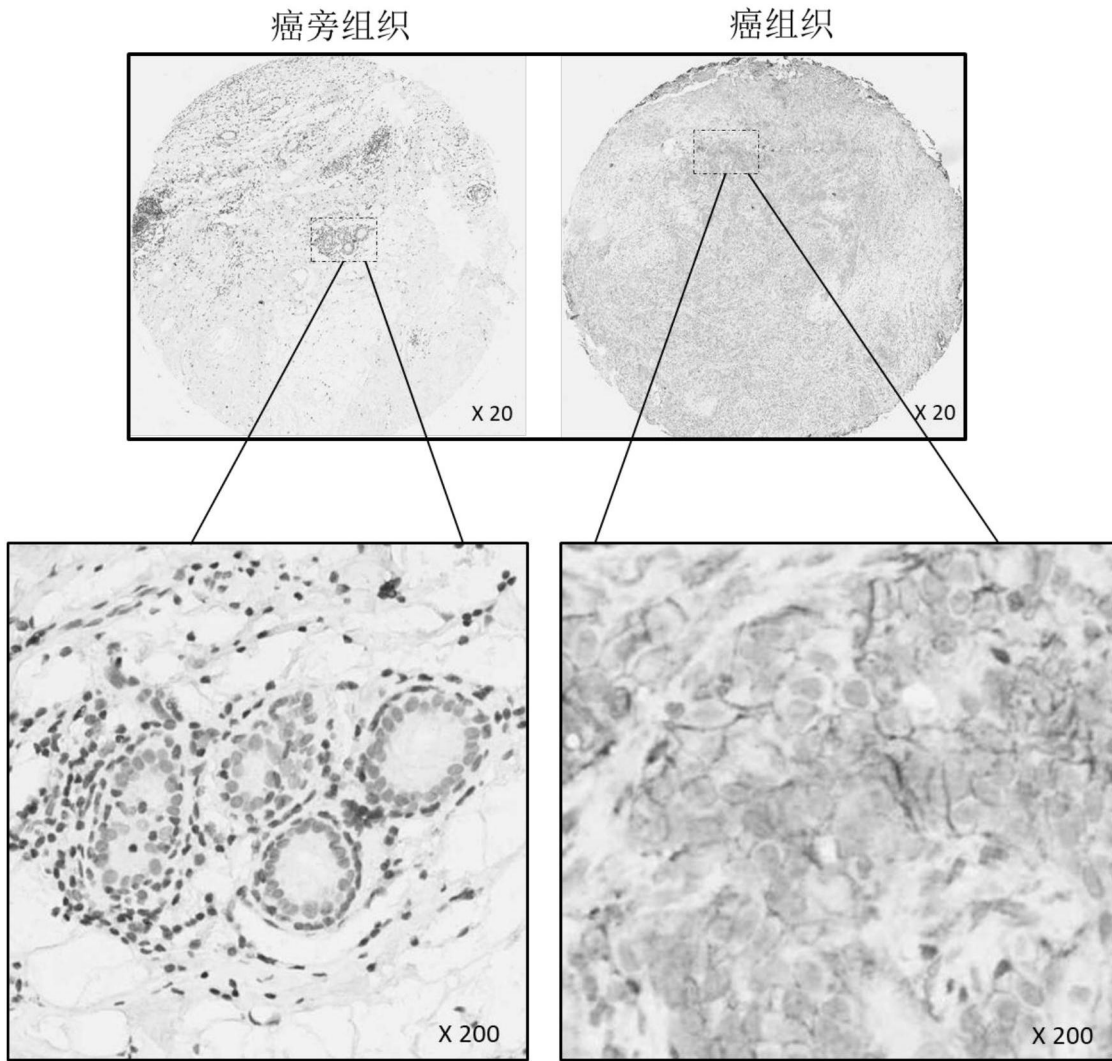


图1

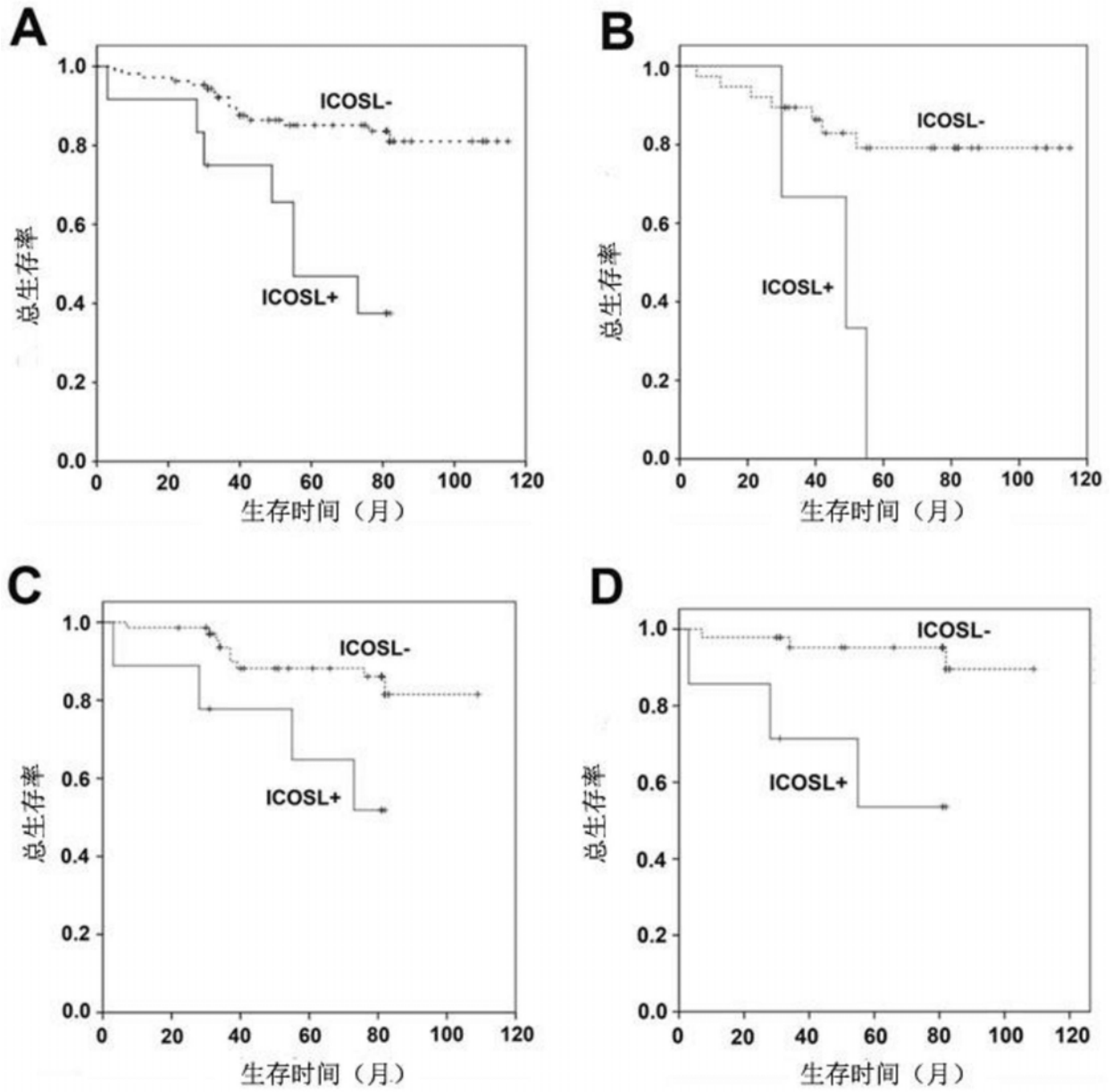


图2

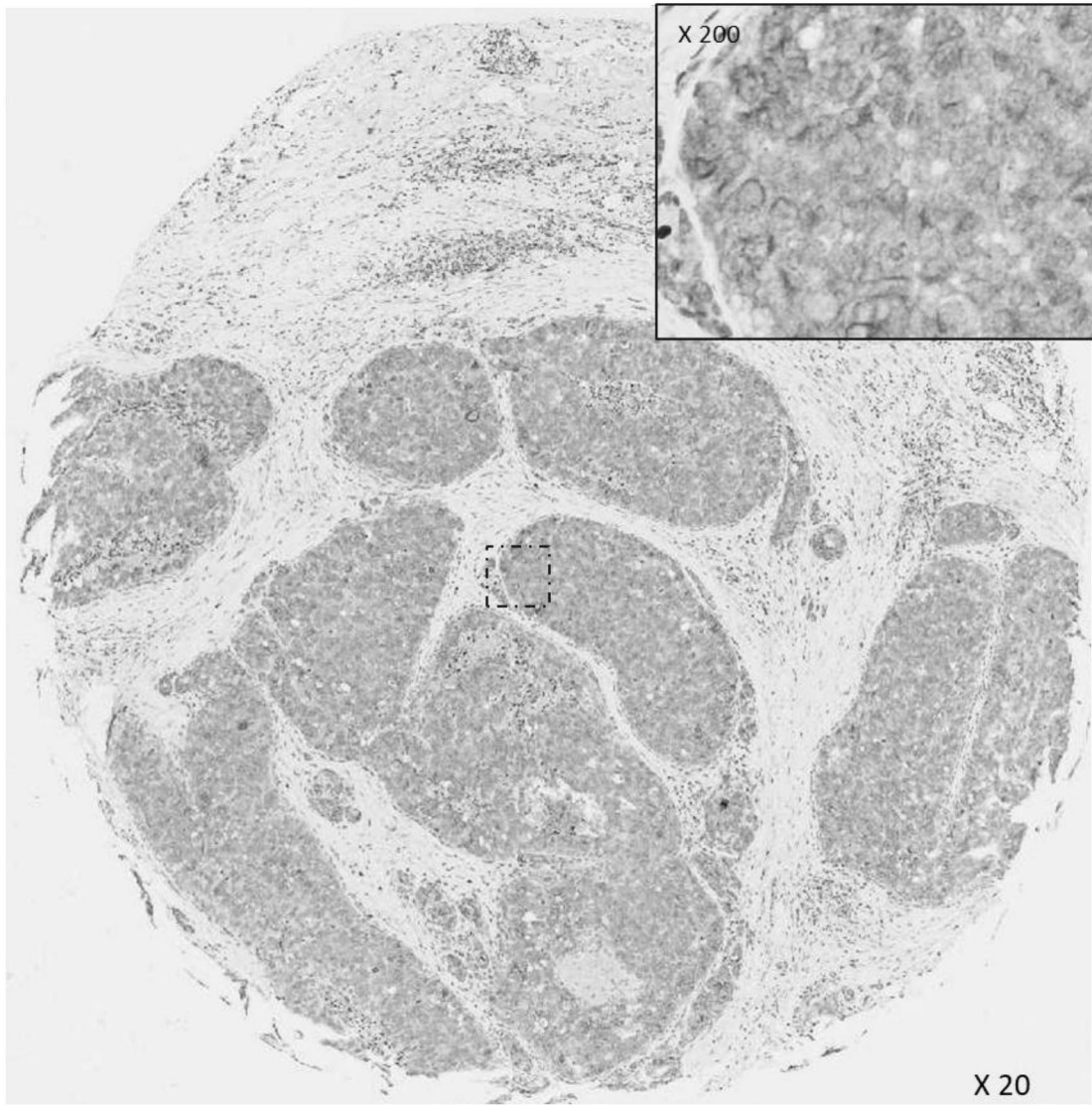


图3

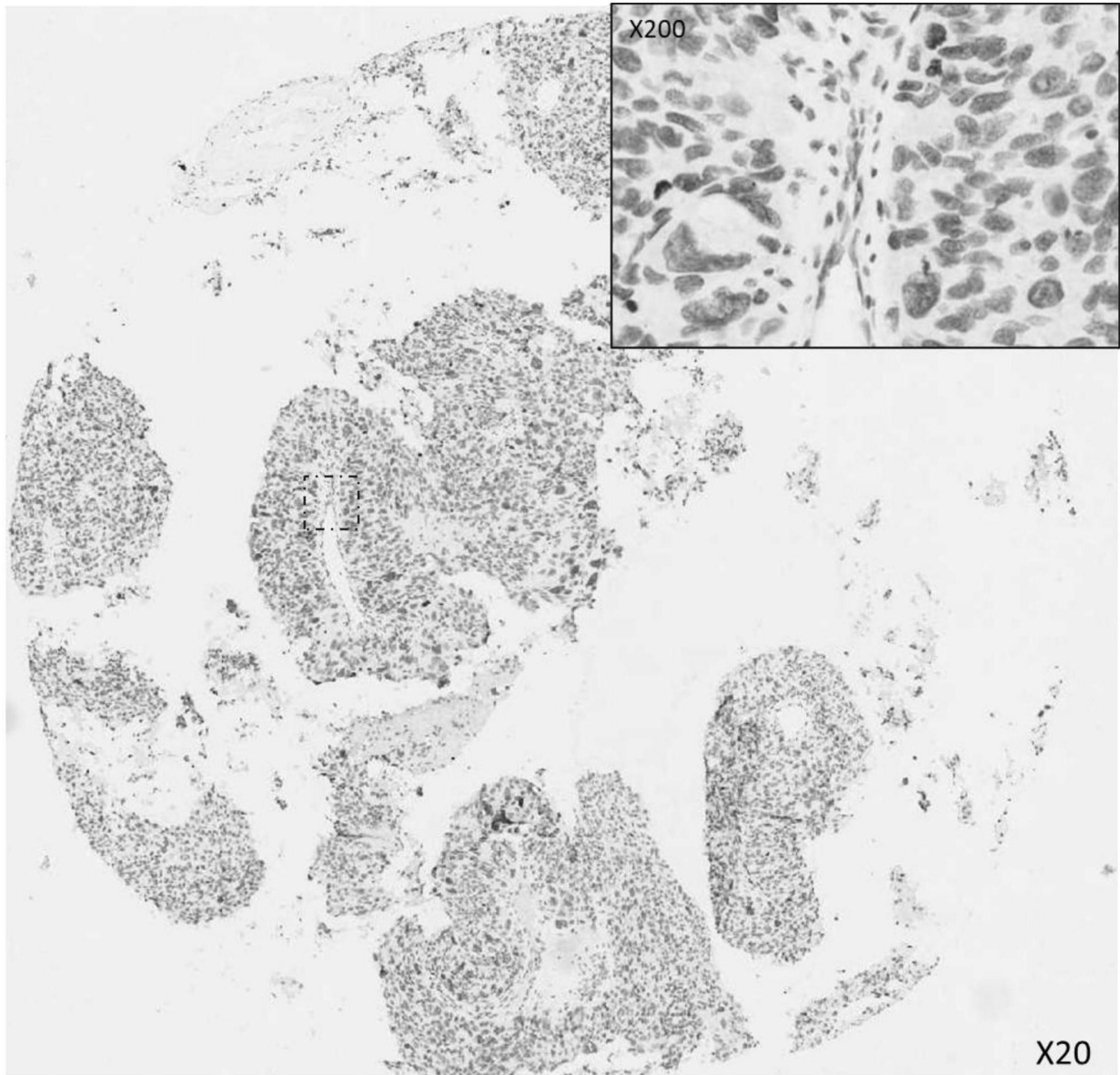


图4

专利名称(译)	ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN110007082A</a>	公开(公告)日	2019-07-12
申请号	CN201910225599.1	申请日	2019-03-25
[标]申请(专利权)人(译)	上海长海医院		
申请(专利权)人(译)	上海长海医院		
当前申请(专利权)人(译)	上海长海医院		
[标]发明人	王斌 马宁 湛先保 李洁 彭小波 吴梅红		
发明人	王斌 马宁 湛先保 李洁 彭小波 吴梅红		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/535		
CPC分类号	G01N33/535 G01N33/57415		
代理人(译)	龚敏		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及生物技术领域，具体是ICOSL蛋白在制备乳腺癌预后评估试剂盒中的应用。本发明的有益效果在于：本发明利用免疫组化技术、染色结果半定量分析法，分析肿瘤组织ICOSL蛋白的表达水平，并结合术后随访信息，确定ICOSL蛋白表达与否与乳腺癌患者预后存在相关性，ICOSL蛋白能用于制备判断乳腺癌患者预后的蛋白质分子标记，对于乳腺癌病人术后监控和序贯治疗也具有重要的指导意义。

部位	N	肿瘤组织		癌旁组织		P
		阳性率(%)	评分	阳性率(%)	评分	
细胞膜	162	9.26	0.38	6.79	0.14	0.042