

# PDCD4 在乳腺癌组织中的表达及与超声征象的相关性

周理好 李安洋 朱运超 陈秀明 曹志国

**【摘要】** 目的 探讨乳腺癌组织中 PDCD4 的表达及与超声声像图特征间的相关性。方法 回顾性分析 2016 年 4 月—2019 年 4 月在皖西卫生职业学院附属医院普外科接受诊治的 72 例乳腺癌患者的临床资料,免疫组化方法检测患者癌组织中 PDCD4 的表达情况,分析其在不同分期乳腺癌中的表达特点及与相应的乳腺癌超声声像图特征之间的关系。结果 乳腺癌组织中 PDCD4 阳性表达率为 43.1%,而癌旁正常乳腺组织表达率为 85.0%,二者之间差异有显著性( $\chi^2 = 11.04, P = 0.001$ )。随着肿瘤分期的升高,癌组织中 PDCD4 表达阳性率逐渐下降, I + II 期与 III + IV 期比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.89, P = 0.003$ )。乳腺癌组织中 PDCD4 表达下调或缺失与超声所见肿瘤直径 > 2 cm、微小钙化、后方回声衰减、富血供、淋巴结转移有关( $P$  均 < 0.05),而与肿块形态、毛刺征无关( $P$  均 > 0.05)。结论 乳腺癌组织中 PDCD4 表达下调或缺失;PDCD4 在乳腺癌组织中的表达与某些超声征象有一定的相关性,超声联合 PDCD4 检测,有助于为乳腺癌的诊断、治疗及预后评估提供更多的参考依据。

**【关键词】** 乳腺癌; 超声; PDCD4

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.002

**Expression of PDCD4 in breast cancer tissues and its correlation with ultrasonic features** ZHOU Li-hao.

Teaching and research section of surgery, West Anhui Health Vocational College, Lu'an, Anhui, 237005, China.

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of PDCD4 in breast cancer tissues and its correlation with ultrasonic features. **Methods** The clinical data of 72 patients with breast cancer, diagnosed and treated in the general surgery department of the affiliated hospital of western Anhui health vocational college from April 2016 to April 2019, were analyzed retrospectively. The expression of PDCD4 in breast cancer tissues was detected by immunohistochemical method. Its expression characteristics in breast cancer of different stages and its relationship with the corresponding ultrasonic features of breast cancer were analyzed. **Results** The positive expression rate of PDCD4 in breast cancer tissues was 43.1% and it was 85.0% in adjacent normal breast tissues. There was a significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 11.04, P = 0.001$ ). With the increase of tumor stage, the positive expression rate of PDCD4 in breast cancer tissues gradually decreased, and there was a significant difference between stage I+II and stage III+IV ( $\chi^2 = 4.89, P = 0.003$ ). The decrease or absence of PDCD4 expression in breast cancer tissues was related to the diameter of tumors (over 2 centimeters), micro-calcification, attenuation of posterior echo, blood supply and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), but not correlated to the shape of tumors and spike sign ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The expression of PDCD4 is down-regulated or absent in breast cancer tissues. The expression of PDCD4 in breast cancer tissues is correlated with some ultrasonic signs. Ultrasound combined with PDCD4 detection may provide more references for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of breast cancer.

**【Key words】** Breast cancer; Ultrasonography; PDCD4

乳腺癌是一种高度异质性肿瘤,目前准确评估特定乳腺癌的临床特征、生物学行为及预后等仍缺乏有效的方法。虽然超声检查因价廉、无创、实时动态等优点而广泛用于乳腺癌的诊断、预后评估等,但单独用超声检查评估乳腺癌尤其是小乳腺癌的临床特征及预后等尚有明显的不足<sup>[1]</sup>。随着分子生物学及免疫学的

迅速发展,越来越多的肿瘤相关基因或免疫组化指标被认识,部分指标显示与超声征象呈现一定的相关性<sup>[2]</sup>,为乳腺癌的临床评估开辟了新思路。程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 是近年来新发现的与细胞凋亡有关的肿瘤抑制基因,有研究认为,乳腺癌中原发肿瘤大、有淋巴结转移和远处转移者 PDCD4 低表达<sup>[3]</sup>,但 PDCD4 在 I ~ IV 期乳腺癌组织中的具体表达情况及与超声征象是否具有相关性尚不清楚。本研究旨在明确上述问题的同时,探索乳腺癌临床评估、预后判断的新途径。

## 一、资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2016 年 4 月—2019 年 4 月在皖西卫生职业学院附属医院普外科接受诊治

基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目 (KJ2017A910)

作者单位:237005 安徽六安,皖西卫生职业学院外科教研室 (周理好、曹志国),237008 安徽六安,六安市第二人民医院超声医学科 (李安洋),病理科 (朱运超、陈秀明)

通信作者:周理好, Email: zlh6086@163.com

的 72 例乳腺癌患者的临床资料。患者均为女性, 年龄 38~72 岁, 平均(51.9±7.20)岁。按照中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 版)<sup>[3]</sup>关于绝经的定义, 患者初诊已绝经者 22 例, 未绝经者 50 例; 72 例中浸润性非特殊癌 57 例, 浸润性特殊癌 10 例, 其他类型 5 例; 按照美国肿瘤联合会乳腺癌分期系统(第 8 版)的分期原则进行肿瘤解剖学分期: I 期 12 例(I A 5 例, I B 7 例), II 期 26 例(II A 10 例, II B 16 例), III 期 21 例(III A 11 例, III B 6 例, III C 5 例), IV 期 13 例。检测标本来源: 本组 I~III 期患者为乳腺癌根治手术切除标本, IV 期病例为肿瘤切除活检标本。标本留取肿瘤组织固定、石蜡包埋, 用于免疫组化检测。

2. 超声检查: 采用使用 GE LogiQ E8 彩色超声显像仪进行超声检查, 探头频率 7~12.0 MHz。患者仰卧位, 充分暴露乳房及腋窝, 以乳头为中心、双侧对比检查整个乳房, 观察、记录乳腺肿块的大小、边缘(有无毛刺)、形态(是否规则)、边界是否清晰、微小钙化(有或无)及肿瘤内部血供情况(Adler 分级: 病灶血流 0~1 级为乏血供, 2~3 级为富血供)。然后检查腋窝有无淋巴结及其情况。

3. 免疫组化检查: 抗 PDCD4 多克隆抗体购自 Cell Signaling TECHNOLOGY 公司, 试剂盒购自合肥睿捷生物科技有限公司。肿瘤石蜡包埋标本, 4 μm 厚切片, 免疫组化 S-P 法检测 PDCD4 表达情

况。程序严格按照试剂盒使用程序进行, 以 PBS 替代一抗作为阴性对照。另取 20 例癌旁正常乳腺组织作对照。免疫组化结果判定: 细胞质或胞核中出现棕黄色颗粒为阳性染色细胞。参照韩晓蓉等的研究, 400 倍显微镜下每张切片计数 10 个视野, 取阳性细胞数百分比的平均值。细胞不显色或阳性细胞数 ≤ 30% 为阴性(-); 阳性细胞数 > 30% 为阳性(+)<sup>[4]</sup>。

4. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 计数资料比较采用卡方检验, 等级资料采用 Spearman 等级相关检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. PDCD4 在乳腺癌组织中的表达: PDCD4 主要表达在细胞的细胞质和/或胞核中(图 1、图 3)。72 例患者中, 癌组织中 PDCD4 表达阳性者 31 例(43.1%), 远低于癌旁正常乳腺组织的表达率(85.0%, 17/20)(图 2、图 4), 二者之间差异有显著性( $\chi^2 = 11.04, P = 0.001$ )。癌组织中 PDCD4 的表达与患者的年龄(≤45 岁 vs >45 岁,  $\chi^2 = 0.030, P = 0.861$ )及初诊是否绝经无关( $\chi^2 = 0.074, P = 0.785$ )。I、II、III、IV 期患者癌组织中 PDCD4 阳性率分别为 66.67%(8/12)、50.0%(13/26)、38.1%(8/21)和 15.4%(2/13)。可以看出, 随着肿瘤分期的升高, 癌组织中 PDCD4 表达阳性率逐渐下降, I + II 期与 III + IV 期比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.89, P = 0.003$ )。

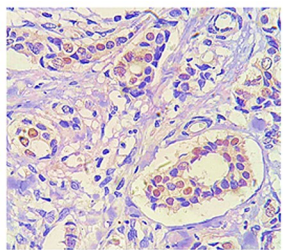


图1 癌组织中阳性表达(SP×200)

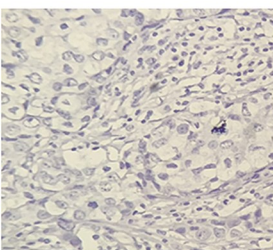


图2 癌组织中表达缺失(SP×200)

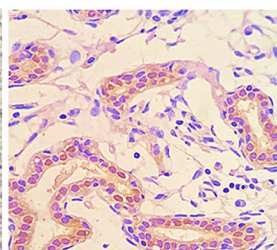


图3 癌旁组织阳性表达(SP×200)

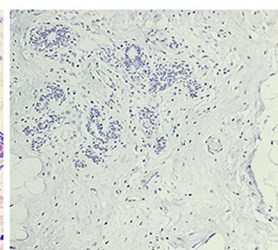


图4 癌旁组织表达缺失(SP×200)

2. PDCD4 表达与超声征象的相关性: PDCD4 表达下调或缺失与超声所见肿瘤直径(>2 cm)、微小钙化、后方回声衰减、富血供(血流分级 2~3 级)及伴淋巴结转移者有关( $P < 0.05$ ), 而与肿块形态、毛刺征无关( $P > 0.05$ )。见表 1。

讨论 PDCD4 是近年来新发现的与细胞凋亡有关的肿瘤抑制基因, 人 PDCD4 基因位于染色体 10q24 上。已有研究发现, 其在结直肠癌、肺癌、胃癌及肾癌等多种恶性肿瘤中有表达下调或缺失<sup>[5-8]</sup>, 并且 PDCD4 的表达下调或缺失与肿瘤的恶性程度及预后相关。早年的研究发现, 乳腺癌细胞系转染

PDCD4 后, 大量的乳腺癌细胞发生凋亡, 表明 PDCD4 可通过某种机制调控乳腺癌细胞株的生长<sup>[9]</sup>。戴小丽等研究发现, 三阴性乳腺癌组织中 PDCD4 表达阳性率显著低于癌旁组织或正常乳腺组织<sup>[10]</sup>, 这与本研究结果相似。本研究发现, 乳腺癌组织中 PDCD4 的表达与否与患者年龄及是否绝经无关。尽管 PDCD4 的表达在 I、II 期( $\chi^2 = 0.923, P = 0.337$ )及 I、III 期( $\chi^2 = 2.496, P = 0.114$ )之间缺乏统计学差异, 但在乳腺癌的早期(I + II 期)及晚期(III + IV 期)表达差异显著, 提示 PDCD4 可能在乳腺癌的发生发展中起重要的抑瘤作用。

肿瘤相关的分子生物学指标与肿瘤的影像学特征似乎为不相关的两种事物,但从理论上讲,癌基因、抑癌基因及生物因子的表达可引起生物学和组织学变化,进而形成多种影像征象,肿瘤生物标志物和肿瘤影像学之间存在一定程度的内在关联<sup>[11]</sup>。近年来,有关乳腺癌相关的分子生物学指标与超声影像间相关性的研究日渐增多,且检测的分子标志物多集中在 ER、PR、HER-2、Ki-67 等几种<sup>[2,12-13]</sup>,鲜见 PDCD4 的表达与超声特征相关性的报道。

钟李长等研究发现,乳腺浸润性导管癌超声表现为边缘毛刺征及无淋巴结转移者,ER、PR 阳性率高,肿块内微小钙化、血流显像呈富血供及淋巴结转移者,Ki-67 阳性率高,认为超声可为浸润性乳腺癌的诊断、治疗方案选择及预后评估等提供更多依据<sup>[13]</sup>。本研究结果显示乳腺癌组织中 PDCD4 的表达与超声所见肿块直径、微小钙化、后方回声衰减、血流分级及淋巴结转移均呈负相关。

本研究显示,癌组织中 PDCD4 的表达与肿瘤直径有关( $P < 0.05$ ),而与肿块的形态无关及边缘有无毛刺征无关( $P > 0.05$ ),表明 PDCD4 不仅与乳腺癌的发生有关,而且还参与了乳腺癌的发生、发展,但尚不能通过超声声像图中瘤体的形态特征及有无毛刺征来推测癌组织中 PDCD4 的表达情况。虽然边缘毛刺征是浸润性乳腺癌的典型超声征象,但其常出现在侵袭性低、预后较好的肿瘤中<sup>[13]</sup>,其表达下调,对肿瘤的转移及侵袭性预测力较弱。

乳腺癌中的微小钙化是由癌细胞变性、坏死及钙磷代谢障碍等导致的钙盐沉积形成<sup>[13]</sup>。微小钙

化是超声区别乳腺良、恶性肿瘤的重要依据之一,恶性病变中出现的微小钙化率明显高于良性病变<sup>[14]</sup>。本研究有微小钙化组患者中,PDCD4 阳性率明显低于无微小钙化组( $P < 0.05$ ),提示伴微小钙化组患者癌组织 PDCD4 表达缺失,肿瘤可能有较高的侵袭性。类似的情况也见于肿块后方超声回声有无衰减,癌组织高含量的胶原纤维导致其对声能的吸收量加大,进而导致后方回声衰减的现象<sup>[14]</sup>,本研究发现,肿块后方超声回声有无衰减与 PDCD4 的表达呈负相关( $r = -0.245, P < 0.05$ ),不伴回声衰减者 PDCD4 阳性率更高,其恶性程度应相对较低。

血行转移和淋巴转移为乳腺癌最重要的转移方式,丰富的血供为乳腺癌侵袭、转移创造了良好的条件,淋巴转移则提示乳腺癌不良的预后。超声检测病灶血供及淋巴结转移情况有助于判断肿瘤侵袭能力及预后。本组 72 例患者中,超声所见肿瘤组织富血供、有淋巴结转移者与乏血供、无淋巴结转移者癌组织中 PDCD4 表达呈负相关(前者  $r = -0.278, P = 0.014$ ,后者  $r = -0.340, P = 0.003$ ),进一步证实了抑癌基因 PDCD4 的表达下调或缺失促进了乳腺癌的侵袭、转移,并与乳腺癌的不良预后有关<sup>[10]</sup>。

综上所述,与 I、II 期比较,III、IV 乳腺癌组织中 PDCD4 表达下调或缺失,肿块直径较大、有毛刺征、后方回声衰减、富血供及合并淋巴结转移者 PDCD4 阳性率不高。乳腺癌的超声声像图特征与癌组织中 PDCD4 的表达有一定的关联性,乳腺组织中 PDCD4 检测联合超声可为乳腺癌的诊断、治疗方案选择及预后评估等提供更多的依据。

表 1 乳腺癌组织中 PDCD4 表达及与超声征象的相关性

临床特征	例数	PDCD4		$\chi^2/P$ 值	$r/P$ 值	临床特征	例数	PDCD4		$\chi^2/P$ 值	$r/P$ 值
		阳性	阴性					阳性	阴性		
肿块直径				4.433/0.035	-0.248/0.036	无	34	19	15		
$\leq 2$ cm	13	8	5			后方回声				4.320/0.038	-0.245/0.038
$> 2$ cm	59	23	36			衰减	26	9	17		
肿块形态				0.112/0.737	0.039/0.742	无衰减	46	22	24		
规则	19	8	11			血流分级				6.023/0.014	-0.278/0.014
不规则	53	23	30			0~1	30	18	12		
肿块边缘				1.530/0.216	-0.146/0.118	2~3	42	13	29		
有毛刺	54	21	33			淋巴结转移				8.327/0.004	-0.340/0.003
无毛刺	18	10	8			有	54	18	36		
微小钙化				4.323/0.038	-0.245/0.038	无	18	13	5		
有	38	12	26								

参 考 文 献

[1] 贾贤达.彩色多普勒超声联合超声弹性成像和超声高精度血流成像技术对小乳腺癌的诊断价值[J].河北医药,2018,40(23):3596-3599.

[2] 温瑜鹏,刘彦君,任群,等.浸润性乳腺癌超声表现特点与免疫组织化学指标关系分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(2):168-171.

[3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.

[4] 韩晓蓉,王硕,吴坤河,等.三阴性乳腺癌中程序性细胞死亡基因 4 表达及其与预后的关系[J].第三军医大学学报,2014,36



- (5):495-498.
- [5] Li L, Zhang X, Yi Z, et al. MiR-503 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells by regulating PDCD4 [J]. J BUON, 2018, 23(3):579-586.
- [6] Liu F, Song D, Wu Y, et al. MiR-155 inhibits proliferation and invasion by directly targeting PDCD4 in non-small cell lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(6):613-619.
- [7] West AC, Tang K, Tye H, et al. Identification of a TLR2-regulated gene signature associated with tumor cell growth in gastric cancer [J]. Oncogene, 2017, 36(36):5134-5144.
- [8] 段彦, 孙志刚, 李先乘, 等. 肾透明细胞癌中 microRNA21 和 PDCD4 的表达和生物学意义 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(11):813-816.
- [9] Afonja O, Juste D, Das S, et al. Induction of PDCD4 tumor suppressor gene expression by RAR agonists, antiestrogen and HER-2/tnu antagonist in breast cancer cells. Evidence for a role in apoptosis [J]. Oncogene, 2004, 23(49):8135-8145.
- [10] 戴小丽, 张清, 邱静, 等. PDCD4 和凋亡抑制因子 Livin 在 TNBC 组织中的表达及与预后的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2018, 47(10):1332-1335.
- [11] 王少春, 陈东风, 曹长军, 等. 乳腺癌患者超声钼靶 X 线表现及分子生物学指标临床观察 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(4):261-271.
- [12] 姜文彬, 任甫. 乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(2):89-94.
- [13] 钟李长, 谷丽萍, 马方, 等. 乳腺浸润性导管癌超声声像图特征与 ER、PR、Ki-67 阳性率的关系研究 [J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(1):13-14.
- [14] 陈雁威, 于韬. 高频超声在乳腺微小结节良恶性鉴别诊断中的应用价值 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(2):93-95.

(收稿日期:2019-04-10)

(本文编辑:卜明)

## 高磷血症对终末期肾脏病的桡动脉钙化的促进作用

贡铁凯 吴耀俊 谭俊华 钟伟 金小彦

**【摘要】** 目的 研究高磷血症在终末期肾脏病患者桡动脉钙化中的作用。方法 选择 2016 年 7 月—2017 年 10 月本院血液净化中心首次血透的终末期肾病 (ESRD) 患者 30 例作为研究对象, 根据血磷浓度将患者分为对照组 (血磷  $\leq 1.6$  mmol/l) 和高磷组 (血磷  $> 1.6$  mmol/l) 两组, 每组各 15 例。检测两组患者的电解质、甲状旁腺激素、生化及脂质等指标。取 ESRD 患者首次动静脉内瘘手术时边缘切除的桡动脉组织, 免疫组化染色观察 ALP 在桡动脉组织中的表达, 茜素红染色观察桡动脉组织钙化情况。结果 与对照组比较, 高磷组 ESRD 患者的桡动脉钙化明显增加, 高磷组 ALP 表达增加 ( $P < 0.05$ )。结论 高磷血症促进 ESRD 患者的桡动脉钙化的形成。

**【关键词】** 高磷血症; 桡动脉钙化; 终末期肾病

[中图分类号] R692.5 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.003

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者最主要的严重并发症, 而血管钙化在 ESRD 患者中广泛存在, 是心血管疾病发生发展的重要因素<sup>[1]</sup>。流行病学研究已经证实, ESRD 患者的血管钙化比正常人出现早且更严重。大约 50% 的患者在透析前易出现不同程度的血管钙化<sup>[2]</sup>。钙磷代谢紊乱与甲状旁腺功能亢进是 ESRD 患者血管钙化的重要危险因素, 而很多患者在透析前已经存在高磷血症。本研究以首次进入透析前的 ESRD 患者的桡动脉为研究对象, 收集 ESRD 患者动静脉内瘘手术时切除的桡动脉组织标本, 通过 ALP 免疫组化染色和茜素红染色评估高磷血症在 ESRD 桡动脉钙化中的作用。

### 一、资料和方法

1. 研究对象: 选择 2016 年 7 月—2017 年 10 月在本院血液净化中心首次血透的 30 例 ESRD 患者作为研究对象, 根据血磷浓度将患者分为正常对照组 (血磷  $\leq 1.6$  mmol/l) 和高磷血症组 (血磷  $> 1.6$  mmol/l) 两组, 每组各 15 例。本研究在丹阳市人民医院伦理委员会监督及患者知情同意情况下进行, 伦理证书编号为 2016016。

2. 组织标本: 取 ESRD 患者动静脉内瘘手术时切除的边缘桡动脉组织, 经 4% 甲醛溶液固定, 常规脱水、石蜡包埋, 将石蜡包块连续切片。

3. 临床生化检验: 采集两组患者的静脉血样本, 采用 COULTER AU5800 全自动生化分析仪 (美国 BECKMAN) 检测磷 (硫酸亚铁磷钼蓝比色法)、总蛋白、白蛋白、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、Lpa、钙; 免疫