

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.008

乳腺癌肿瘤转移相关基因 1 蛋白及转化生长因子-β1 蛋白的表达及临床意义*

陈 琴

江西省赣州市于都县人民医院病理科,江西赣州 342300

摘 要:目的 探讨乳腺癌组织肿瘤转移相关基因(MTA)1 蛋白及转化生长因子(TGF)-β1 蛋白的表达及临床意义。**方法** 选择 2019 年 8 月至 2021 年 7 月于该院行乳腺癌根治术及淋巴结清扫术的乳腺癌患者 60 例作为研究对象,对所有患者均进行 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白检测。分析 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白在乳腺癌及正常乳腺组织中的表达情况,MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白的表达与乳腺癌的病理特征的关系,以及乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白间表达的相关性。**结果** 乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白阳性率高于正常乳腺组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同淋巴结转移情况患者的 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同人类表皮生长因子受体 2 表达情况的患者 TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白在乳腺癌表达中呈负相关($r=-0.367, P=0.003$)。**结论** 乳腺癌中 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白的表达水平对判断患者病情具有重要作用,同时可为治疗方案制订提供有力依据,临床应用价值较高。

关键词:乳腺癌; 肿瘤转移相关基因 1 蛋白; 转化生长因子-β1 蛋白

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)19-2814-04

Expression and clinical significance of tumor metastasis related gene 1 protein and transforming growth factor-β1 protein in breast cancer*

CHEN Qin

Department of Pathology, Yudu County People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 342300, China

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of tumor metastasis related gene 1 (MTA1) protein and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) protein in breast cancer. **Methods** Sixty patients with breast cancer treated by radical mastectomy and lymph node dissection in this hospital from August 2019 to July 2021 were selected as the study subjects and conducted MTA1 protein and TGF-β1 protein detection. The expression situation of MTA1 protein and TGF-β1 protein in breast cancer and normal breast tissue, and the relationship between MTA1 protein and TGF-β1 protein expression with the pathological characteristics of breast cancer as well as the correlation between MTA1 protein and TGF-β protein in breast cancer tissue were analyzed. **Results** The positive rate of MTA1 protein and TGF-β1 protein in breast cancer tissue was significantly higher than that in the normal breast tissue, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of MTA1 protein and TGF-β1 protein had statistical difference among the patients with different lymph nodes metastasis ($P<0.05$). The TGF-β1 protein positive rate had statistical difference among the patients with different HER2 expression levels ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that MTA1 protein was negatively correlated with TGF-β1 protein in breast cancer expression ($r=-0.367, P=0.003$). **Conclusion** The expression levels of MTA1 protein and TGF-β1 protein in breast cancer play important roles in judging the disease condition of the patients, meanwhile provide powerful basis for guiding the formulation of treatment plan, with high clinical application value.

Key words: breast cancer; tumor metastasis related gene 1 protein; transforming growth factor-β1 protein

乳腺癌是临床上常见的恶性肿瘤,发病率呈升高 趋势,患者年轻化。目前,临床认为乳腺癌的发病机

* 基金项目:江西省赣州市指导性科技计划项目(GZ2022ZSF482)。

作者简介:陈琴,女,主治医师,主要从事临床医学相关研究。

制与多种信号通路、基因等密切相关。若患者得不到及时有效的治疗,其生命安全将受到严重威胁^[1-2]。因此,早发现、早诊断、早治疗对改善乳腺癌患者预后尤为重要。肿瘤转移相关基因(MTA)1 为 MTA 大家族成员之一,在发生转移的多种上皮恶性肿瘤中呈现异常高表达。相关研究表明,MTA1 蛋白在乳腺癌中表达率明显升高,在有淋巴结转移患者中的表达率明显高于无淋巴结转移的患者^[3]。转化生长因子(TGF)- β 1 蛋白属于 TGF- β 家族,TGF- β 1 蛋白具有负向调节因子的作用,能够有效抑制肿瘤细胞的增殖与分化,减弱肿瘤细胞的侵袭性与迁移能力^[4]。在乳腺癌早期,TGF- β 1 蛋白的负性调控作用可有效抑制肿瘤细胞的生长,至疾病后期 TGF- β 1 蛋白的抑制作用将逐渐减弱甚至消失^[5]。本研究分析了乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白的表达及临床意义,以期对乳腺癌患者制订诊疗方案提供可靠依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 8 月至 2021 年 7 月于本院行乳腺癌根治术及淋巴结清扫术的乳腺癌患者 60 例作为研究对象。患者年龄 33~68 岁,平均(52.58±2.61)岁;体质量指数 19.85~27.64 kg/m²,平均(23.75±0.37)kg/m²;肿瘤最大径 1.10~5.73 cm,平均(3.69±0.86)cm;依据美国癌症联合会(AJCC)乳腺癌分期标准:I 期 19 例,II 期 26 例,III 期 10 例,IV 期 5 例;左侧 29 例,右侧 31 例。本研究获本院医学伦理委员会批准,患者及家属均知晓并签署同意书。纳入标准:所有患者均经病理组织学检查明确诊断为乳腺癌;患者病历资料齐全。排除标准:伴有其他系统恶性肿瘤或转移肿瘤;凝血及造血功能异常;肾脏、心脏、肝脏、肺等重要脏器功能异常;感染或传染性疾病;已接受化疗及放疗;精神异常,无法配合完成本研究。

1.2 方法 取术中病理组织及癌旁正常的乳腺组织,使用 10%甲醛固定及石蜡包埋,连续切片,切片厚度为 4 μ m,采用免疫组织化学法(S-P 法)常规脱蜡,经高温高压修复处理抗原,抗原修复液为 Tris-EDTA 缓冲液,所有操作均严格遵循说明书要求进行。经二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染后再脱水、透明、中性树胶封片。使用已知的阳性标本作为阳性对照,磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。结果判断:MTA1 蛋白主要于细胞核表达,部分细胞质呈阳性表达,为棕黄色颗粒状;TGF- β 1 蛋白阳性表达为细胞质或细胞核内呈现棕黄色颗粒,并于 10 个高倍镜视野中至少存在 10%的肿瘤细胞细胞质或细胞核内出现棕黄色颗粒时判断为阳性^[6]。

1.3 观察指标 (1)分析 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白

在乳腺癌及正常乳腺组织中的表达情况;(2)分析 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白的表达与乳腺癌的病理特征的关系,包括患者年龄、肿瘤最大径、病理分级、淋巴结转移情况、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER2)检测结果;(3)分析乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白表达间的相关性。

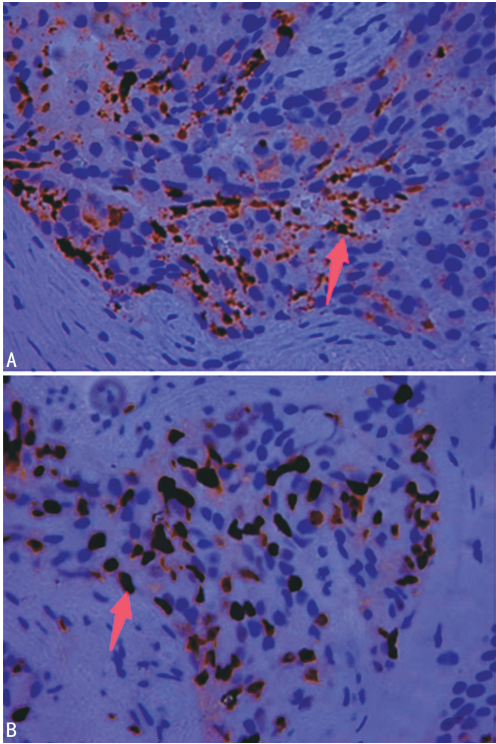
1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 相关分析乳腺癌组织中 MTA1 蛋白与 TGF- β 1 蛋白的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白在乳腺癌及正常乳腺组织中的表达 乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白阳性率高于正常乳腺组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白在乳腺癌及正常乳腺组织中的阳性表达情况[n(%)]

组织	n	MTA1 蛋白阳性	TGF- β 1 蛋白阳性
乳腺癌	60	34(56.67)	39(65.00)
正常乳腺组织	60	0(0.00)	8(13.33)
χ^2		47.442	33.611
P		<0.001	<0.001



注:A 为 MTA1 蛋白阳性(箭头处);B 为 TGF- β 1 蛋白阳性(箭头处)。

图 1 乳腺癌病理组织切片

2.2 MTA1 蛋白、TGF- β 1 蛋白表达与乳腺癌临床及

病理特征的关系 不同淋巴结转移情况患者的 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),不同 HER2 表达情况的患者 TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

见表 2。
2.3 相关性分析 Spearman 相关分析显示,MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白在乳腺癌中的表达呈负相关($r=-0.367, P=0.003$)。

表 2 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白表达与乳腺癌临床及病理特征的关系[n(%)]								
项目		n	MTA1 蛋白			TGF-β1 蛋白		
			阳性(n=34)	χ ²	P	阳性(n=39)	χ ²	P
年龄(岁)	≤35	5	4(11.76)	0.395	0.530	4(10.26)	0.060	0.807
	>35	55	30(88.24)			35(89.74)		
肿瘤最大径(cm)	≤1.5	18	9(26.47)	0.465	0.495	14(35.90)	1.846	0.174
	>1.5	42	25(73.53)			25(64.10)		
病理分期	I 期	19	11(32.35)	0.164	0.983	11(28.21)	2.171	0.538
	II 期	26	14(41.18)			16(41.03)		
	III 期	10	6(17.65)			8(20.51)		
	IV 期	5	3(8.82)			4(10.26)		
淋巴结转移	有	33	20(58.82)	6.058	0.014	22(56.41)	5.862	0.016
	无	27	14(41.18)			17(43.59)		
ER	0~+	29	14(41.18)	1.609	0.205	19(48.72)	0.007	0.935
	++~++++	31	20(58.82)			20(51.28)		
PR	0~+	33	15(44.12)	0.025	0.875	18(46.15)	3.523	0.061
	++~++++	27	19(55.88)			21(53.85)		
HER2	0~+	41	12(35.29)	0.477	0.490	16(41.02)	4.510	0.034
	++~++++	19	22(64.71)			23(58.97)		

3 讨 论

目前,肿瘤的浸润、转移是导致肿瘤患者死亡的重要原因,同时也是肿瘤学研究的重要内容。为了缓解乳腺癌患者病情及改善预后,尽早明确肿瘤发生及发展机制尤为重要。

有研究表明,MTA1 蛋白的高表达与肿瘤的浸润及转移存在密切联系^[7]。MTA1 蛋白分支 C 末端可见一条富含脯氨酸的支链,与 SH3 结合域序列一致。SH3 结合域参与信号传导通路中蛋白间相互作用的调控,同时还参与调控细胞骨架的成分蛋白,与转移和浸润相关基因存在密切联系,充分说明 MTA1 蛋白在信号传导通路中具有一定的作用^[5]。此外,MTA1 蛋白在多种肿瘤中均呈过表达,与肿瘤浸润及转移存在密切联系,可将其作为判断乳腺癌浸润、转移及预后评估等的重要参考指标。

TGF-β1 蛋白是具有多种功能的蛋白多肽,临床认为 TGF-β1 在肿瘤的发生及发展过程中存在双面性,对于早期肿瘤或正常组织而言,TGF-β1 可将细胞阻滞于有丝分裂 G1 期或延长从 G0 期进入 S 期的时间,但于肿瘤晚期进展过程中,受到信号通路异常等因素改变的影响,其水平发生变化^[8]。此外,TGF-β1

蛋白可有效抑制肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞浸润及转移。相关研究显示,TGF-β1 蛋白可有效减弱或抑制癌细胞的浸润、增殖及转移能力^[9]。本研究结果显示,乳腺癌组织中 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白阳性率均高于正常乳腺组织,差异有统计学意义($P<0.05$);不同淋巴结转移情况患者的 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),不同 HER2 的表达情况患者 TGF-β1 蛋白阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关分析显示,MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白在乳腺癌表达中呈负相关($r=-0.367, P=0.003$),表明对乳腺癌患者 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白表达情况进行准确分析有助于判断患者病情严重程度及评估预后。

综上所述,乳腺癌中 MTA1 蛋白、TGF-β1 蛋白在评估乳腺癌患者病情中具有重要作用,有助于判断疾病的恶性程度,值得推广应用。

参考文献

[1] 荣小翠,康一鹤,杨光,等. 乳腺癌新辅助化疗后微钙化的变化与化疗效果的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2020,36(11):1768-1772. (下转第 2821 页)

- [7] ISMAIL H, GOVENDER N P, SINGH M A, et al. An outbreak of cutaneous abscesses caused by Pantón-Valentine leukocidin-producing methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* among gold mine workers[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 621.
- [8] CONAN P L, PODGLAJEN I, COMPAIN F, et al. *Staphylococcus aureus* renal abscess caused by panton-valentine leukocidin-producing: report of an unusual case and review of the literature[J]. Infect Dis (London, England), 2021, 53(2): 131-136.
- [9] HUANG J, ZHANG T, ZOU X, et al. Pantón-valentine leucocidin carrying *Staphylococcus aureus* causing necrotizing pneumonia inactivates the JAK/STAT signaling pathway and increases the expression of inflammatory cytokines[J]. Infect Genet Evol, 2020, 86: 104582.
- [10] VANBIERVLIET V, DEMEYER I, CLAUS F, et al. A case report: septic shock due to (tropical) pyomyositis and multiple metastatic embolisms caused by panton valentine leukocidin-positive methicillin-sensitive *staphylococcus aureus* in a 12-year-old boy[J]. Acta Clin Belg, 2022, 77(2): 421-424.
- [11] BREUREC S, FALL C, POUILLOT R, et al. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns: high prevalence of panton-valentine leukocidin genes[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(4): 633-639.
- [12] KANG H M, PARK K C, PARK J, et al. Mupirocin and chlorhexidine genotypic resistance found in *staphylococcus aureus* isolated from young infants below 90 days old: a genetic basis for eradication failure[J]. Pediatr Infect Dis J, 2021, 40(1): 49-54.
- [13] YU F, CHEN Z, LIU C, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes among isolates from hospitalised patients in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(4): 381-384.
- [14] NAKAMINAMI H, OZAWA K, SASAI N, et al. Current status of panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with skin and soft tissue infections in Japan[J]. J Dermatol, 2020, 47(11): 1280-1286.
- [15] 胡梅梅, 陆军, 程颖, 等. 衢州地区皮肤软组织感染社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分子特征及毒力基因分布[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(4): 432-437.
- [16] FEUCHEROLLES M, CAUCHIE H M, PENNY C. MALDI-TOF mass spectrometry and specific biomarkers: potential new key for swift identification of antimicrobial resistance in foodborne [J]. Microorganisms, 2019, 7(12): 593.
- [17] KOSTRZEWA M, NAGY E, SCHROTTNER P, et al. How MALDI-TOF mass spectrometry can aid the diagnosis of hard-to-identify pathogenic bacteria -the rare and the unknown[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(8): 667-682.
- [18] 吴自豪, 吕俊凡, 廖光华, 等. 南疆巴州地区奶牛隐性乳腺炎性金黄色葡萄球菌的 MLST 分型及其药物敏感性分析[J]. 塔里木大学学报, 2020, 32(2): 10-16.
- [19] 宋明辉, 秦峰, 刘浩, 等. 市售生鲜肉食品中金黄色葡萄球菌基因分型与毒素基因检测[J]. 上海预防医学, 2019, 31(6): 461-465.
- [20] 吕国平, 卫沛楠, 徐保红, 等. 多位点序列分型在食源性金黄色葡萄球菌分型中的应用研究[J]. 微生物学杂志, 2013, 33(3): 30-34.
- [21] 纪冰, 王凯凯, 赵红梅, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MLST 联合 SCCmec 基因分型与耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(10): 32-36.

(收稿日期: 2022-10-22 修回日期: 2023-04-05)

(上接第 2816 页)

- [2] 彭新华, 朱研佳, 朱磊, 等. 乳腺癌 EGFR 表达与 18F-FDG PET/CT 代谢参数间的相关性[J]. 海南医学, 2022, 33(21): 2806-2810.
- [3] 刘晓敏, 郭康, 李珍, 等. 老年女性乳腺癌的临床病理特点与生存状况研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(10): 1395-1403.
- [4] LI L, LIU J, XUE H, et al. A TGF-beta-MTA1-SOX4-EZH2 signaling axis drives epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Oncogene, 2020, 39(10): 2125-2139.
- [5] 杨迎旭, 付琳琳, 谢竞, 等. HER2 阴性乳腺癌 BCRP 和 MTA1 表达与新辅助化疗疗效的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(23): 1880-1886.
- [6] 谭梓聪, 张洋璠, 黄晓燕, 等. 长链非编码 RNA TSI 抑制 TGFβ1 介导的乳腺癌细胞 MCF7 和 BT474 转移[J]. 岭南现代临床外科, 2021, 21(2): 171-176.
- [7] 马鹏飞, 田霞, 寇建锋. 转化生长因子-β1、可溶性 CD105、CC 趋化因子配体 20 水平与三阴性乳腺癌患者术后复发的关系[J]. 癌症进展, 2022, 20(1): 29-33.
- [8] 杨斌, 汪嫣嫣, 甘家兵. miR-145 介导 TGF-β/Smad 信号通路对乳腺癌患者治疗及预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(12): 1950-1954.
- [9] 桂照华, 吴景, 李晓洁, 等. 不同分子亚型乳腺癌中骨形态发生蛋白 9 及胰岛素样生长因子-1 的表达及其与临床特征的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(8): 1-10.

(收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-04-28)