

· 论 著 ·

乳腺癌间质成纤维细胞 α -SMA 表达的意义

徐 继, 张 岩, 何治军

(江苏省连云港市第二人民医院肿瘤科 222023)

摘要:目的 探讨乳腺癌间质成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白 (α -CSMA) 在乳腺癌浸润机制中的作用以及与乳腺癌预后的关系。方法 通过免疫组化的方法检测 α -SMA 在乳腺癌及正常乳腺组织间质中的表达, 结合 5 年随访资料分析 α -SMA 表达与浸润性导管癌预后的关系。结果 α -SMA 在原位癌间质成纤维细胞和早期浸润性导管癌表达阳性率分别为 12.5% (2/16), 42.9% (9/21), 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$); α -SMA 在浸润性导管癌间质与原位癌及早期浸润癌表达差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。在浸润性导管癌中, α -SMA 在 III 期、IV 期表达阳性率高于 I 期、II 期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对 68 例浸润性导管癌进行生存分析, α -SMA 表达阴性组 5 年生存率高于 α -SMA 表达阳性组, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 α -SMA 与乳腺癌浸润机制有一定关系, 可能是影响乳腺癌预后的因素之一。

关键词: α -平滑肌肌动蛋白; 成纤维细胞; 乳腺癌

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.018

中图分类号: R737.9; R730.43

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)23-3195-02

The significance of α -SMA expression in interstitial fibroblasts of breast cancer

XU Ji, ZHANG Yan, HE Zhi-jun

(Department of Oncology, Lianyungang Second People's Hospital, Jiangsu 222023, China)

Abstract: Objective To research α -SMA of interstitial fibroblasts action in the mechanism of the role of invasive breast cancer as well as the relationship between the prognosis of breast cancer. **Methods** By immunohistochemistry to detect α -SMA in breast cancer and normal breast tissue expression of interstitial. Combination of 5-year follow-up data analysis, the relationship between α -SMA expression and prognosis in breast invasive ductal carcinoma. **Results** α -SMA in interstitial fibroblasts of DCIS and Early invasive ductal carcinoma positive expression rate was 12.5% (2/16), 42.9% (9/21), between the two was statistically significant ($P < 0.05$). α -SMA in invasive ductal carcinoma with DCIS and early invasive carcinoma were statistically significant ($P < 0.01$). In the invasive ductal carcinoma, α -SMA in stage III, IV period of positive expression rate was higher than in stage I and II, there are statistically significant ($P < 0.05$). Of 68 cases of infiltrating ductal carcinoma in survival analysis, α -SMA negative expression of 5-year survival rate was higher than the expression of α -SMA positive group. Are statistically significant difference between the two ($P < 0.05$). **Conclusion** α -SMA and breast cancer invasion mechanisms have a certain relationship, which may affect the prognosis of breast cancer one of the factors.

Key words: α -smooth muscle actin; fibroblasts; breast cancer

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 传统观点认为乳腺癌的发生主要是由于腺上皮细胞的异常增殖, 近年研究表明, 肿瘤细胞的增殖与浸润依赖于肿瘤细胞和其周围间质细胞的复杂的相互作用^[1-2], 间质组织在肿瘤的发展中发挥重要的互动作用, 成纤维细胞是间质组织中最重要细胞之一^[3], 其功能的变化在促进肿瘤的进展中尤为重要, 常常表现为成纤维细胞被激活转化为表达平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA) 的肌纤维母细胞, 促进癌细胞的增殖、浸润和转移^[4-5]。

本文通过探讨乳腺间质成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 在乳腺癌发生、发展过程中微环境的改变及意义, 旨在了解乳腺癌浸润的机制以及 α -SMA 表达与乳腺癌预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2003 年 1 月至 2004 年 9 月手术切除或活检并经病理证实的导管原位癌 16 例、早期浸润导管癌 21 例、浸润性导管癌 68 例 (其中 I 期 10 例, II 期 19 例, III 期 21 例, IV 期 18 例) 患者。正常乳腺组织标本 (病理证实为非肿瘤组织) 30 例作为对照组。以上患者均为女性, 年龄 27~70

岁, 中位 51 岁, 术前均未经过放、化疗等治疗。以上标本均为石蜡包埋组织。对 68 例浸润性导管癌进行随访, 随访日期截至 2009 年 10 月共 60 个月。

1.2 方法 主要试剂为鼠抗人 α -SMA 单克隆抗体 (克隆号 1A4), SP 试剂盒, 显色剂 DAB 购于福州迈新生物技术开发有限公司。采用 SP 法进行石蜡切片免疫组化染色, 操作按说明书进行。观察乳腺原位癌、早期浸润癌、浸润性导管癌和正常乳腺组织间质成纤维细胞 α -SMA 的表达。结果评价: 细胞质内出现背景清晰的棕黄或棕褐色颗粒为阳性, 光镜下 ($\times 400$) 选取 4 个视野, 每个视野计数 100 个细胞, 阳性细胞小于 20% 者为阴性 (-), 阳性细胞数大于或等于 20% 者为阳性 (+)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10 软件进行统计学分析, 采用 χ^2 检验各组间 α -SMA 表达阳性率。应用 Kaplan-Meier 生存曲线进行单因素分析, 用 log-rank 检验分析生存曲线的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 α -SMA 在乳腺癌间质中的表达 正常乳腺组织的间质成纤维细胞无 α -SMA 表达, 而在导管和腺体的基底部的肌上

皮细胞和间质中的小血管表达阳性。16 例原位癌中有 2 例间质成纤维细胞中 α -SMA 表达阳性,14 例为表达阴性,表达率为 12.5%(2/16)。21 例早期浸润性导管癌中 9 例间质成纤维细胞中 α -SMA 表达阳性,12 例为阴性,表达阳性率为 42.9%(9/21)。 α -SMA 在原位癌与早期浸润癌间质或纤维细胞表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。68 例浸润性导管癌中, α -SMA 在间质成纤维细胞中有较高的表达,51 例出现间质成纤维细胞 α -SMA 表达阳性,表达阳性率为 75.0%,与原位癌和早期浸润癌间质成纤维细胞表达差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 间质成纤维细胞 α -SMA 表达与 TNM 分期的关系 在 68 例浸润性导管癌中, α -SMA 在 I 期表达阳性率为 40.0%(4/10),II 期为 57.9%(11/19),两者差异无统计学意义($P > 0.05$); α -SMA 在 III 期表达阳性率为 90.5%(19/21),分别与 I 期和 II 期比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); α -SMA 在 IV 期表达阳性率为 94.4%(17/18),分别与 I 期和 II 期比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);而与 III 期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 α -SMA 在乳腺原位癌、早期浸润癌和浸润性导管癌间质成纤维细胞中的表达 (n)

| 项目 | n | 阳性 | 阴性 |
|--------|----|-------------|----|
| 原位癌 | 16 | 2 | 14 |
| 早期浸润癌 | 21 | 9* | 12 |
| 浸润性导管癌 | 68 | 51 Δ | 17 |
| I 期 | 10 | 4 | 6 |
| II 期 | 19 | 11 | 8 |
| III 期 | 21 | 19 $\#$ | 2 |
| IV 期 | 18 | 17 $\#$ | 1 |

*: $P < 0.05$,与原位癌比较; Δ : $P < 0.01$,与原位癌、早期浸润癌比较; $\#$: $P < 0.05$,与 I、II 组比较。

2.3 α -SMA 与浸润性导管癌 5 年生存率的关系 α -SMA 表达阳性组 5 年生存率低于 α -SMA 表达阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

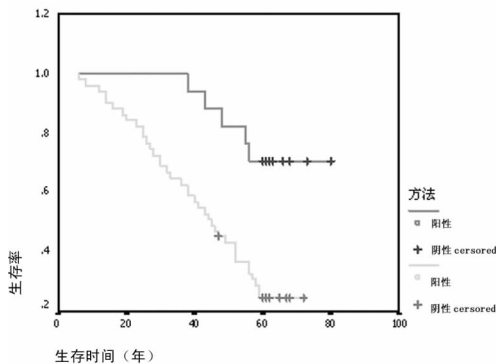


图 1 α -SMA 与浸润性导管癌 5 年生存率的关系

3 讨论

乳腺癌是威胁女性健康常见的恶性肿瘤之一,其发病率有逐年上升趋势^[6]。乳腺肿瘤细胞的侵袭和转移是一个复杂、多步骤、多阶段的过程^[7-8],在此期间间质的改变对癌发生、发展不可忽视,乳腺间质的主要成分是成纤维细胞,与正常的乳腺

间质的成分不同,乳腺癌间质出现 α -SMA 表达的成纤维细胞,即肌成纤维母细胞,促进肿瘤增殖、浸润和转移^[9]。有研究发现,间质成纤维细胞平滑肌分化与乳腺癌的浸润和恶性程度有关,肌成纤维细胞可能在乳腺癌的浸润和转移中发挥重要的旁分泌作用^[10]。

本研究表明,在正常乳腺组织间质成纤维细胞 α -SMA 不表达,而在 16 例导管原位癌间质成纤维细胞中表达阳性率为 12.5%(2/16),在 21 例早期浸润癌表达阳性率为 42.9%(13/22),在浸润性导管癌中表达阳性率较高,为 75.0%(51/68),说明癌细胞突破基底膜后间质的成纤维细胞的生物学特性开始发生改变,即出现了肌成纤维细胞。表明原位癌、早期浸润癌和浸润性导管癌间质与正常乳腺间质存在异质性,间质中出现肌纤维母细胞可能是伴随乳腺癌浸润而出现的一种病理现象。有研究表明间质 α -SMA 表达阳性的成纤维细胞能特异性分泌一些细胞因子和基质蛋白,如胰岛素样生长因子-II (IGF-II)、尿激酶原激活物(UPA)等,促进癌细胞的增殖、浸润、转移^[11-12],而 α -SMA 阴性的成纤维细胞则无此作用。本研究分析 68 例浸润性导管癌与 TNM 分期的关系,发现 III、IV 期间质成纤维细胞 α -SMA 表达明显高于 I、II 期($P < 0.05$),提示随着病期的进展,癌间质成纤维细胞 α -SMA 的表达有增加的趋势。通过对乳腺癌间质成纤维细胞 α -SMA 的检测可能有助于研究乳腺癌的浸润机制。肿瘤细胞不是孤立存在的,其发生、发展的过程是肿瘤细胞与其微环境相互作用的过程,上皮-间质连接或肿瘤-间质微环境的紊乱导致了肿瘤的浸润^[13-14]。本研究对 68 例浸润性导管癌进行生存分析发现 α -SMA 表达阳性组的 5 年生存率较低,而 α -SMA 表达阴性组 5 年生存率较高,考虑浸润性乳腺癌间质成纤维细胞 α -SMA 表达与患者年龄、肿瘤大小和雌激素受体状态无关,而与淋巴结转移状态和组织学分级及分期有关。随着病期的进展,肿瘤恶性程度及浸润程度增加,淋巴结转移增多,但生存期缩短,而癌间质成纤维细胞 α -SMA 的表达有增加的趋势。影响乳腺癌预后的因素有肿瘤大小、肿瘤组织学分级、PR 及腋窝淋巴结转移情况等,是独立的预后因素^[15]。

本研究对 α -SMA 能否影响预后进行了初探,但由于例数较少,间质成纤维细胞 α -SMA 的表达与乳腺癌浸润的关系以及能否作为影响预后的一个指标尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface[J]. Nature,2001,411(6835):375.
- [2] 李祥勇,周克元,林观平. 抑癌基因 PTEN 对乳腺癌细胞生长增殖的影响[J]. 海南医学,2010,21(3):8.
- [3] Yan-Gao M, Qing-Xiang, Amy S. The significance of focal myoepithelial cell layer disruptions in human breast tumor invasion;a paradigm shift from the 'protease-centered' hypothesis[J]. Experimental Cell Research,2004,301:103.
- [4] Liu Y, Hu T, Shen J, et al. Separation, cultivation and biological characteristics of oral carcinoma-associated fibroblasts[J]. Oral Dis,2006,12(4):375.
- [5] Kaminski A, Hahne JC, Haddoutiel M, et al. Tumour-stroma Interactions between metastatic prostate cancer cells and fibroblasts[J]. Int J Mol Med.(下转第 3199 页)

介导 I/R 损伤, 尽管机体存在正常的限制补体攻击的内源性途径^[12]。同样在 I/R 损伤中发生的血栓形成也加重了移植物的损害, 特别是血管结构: 内皮细胞活化可导致促凝因子增加(组织因子), 加上抗凝、抗血栓和抗补体调节机制的丧失^[13]。以往研究证实, 益生注射液中的 B 成分可保护体外培养的人胎儿肾毛细血管内皮细胞免受缺氧再给氧损伤, 并能抑制缺氧时内皮素-1 的分泌, 促进 PGI₂ 的分泌^[14]。在大鼠血淤模型中, 益生注射液中的 B 成分可改善微循环, 降低全血黏度, 抑制血小板聚集^[12]。此外, 保护血管内皮细胞, 以避免补体的激活, 改善微循环, 以抑制血栓形成, 可能是益生注射液抗 I/R 损伤的另一个作用机制。

由此可见, 大鼠心脏移植后, 会造成移植心的缺血再灌注损伤, 而益生注射液对大鼠移植心缺血再灌注损伤有保护作用。

参考文献:

[1] Ono K, Lindesey ES. Improved technique of heart transplantation in rats[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969, 57: 225.

[2] Azuma H, Nadeau K, Takada M, et al. Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischemia/reperfusion injury a single kidney[J]. *Transplantation*, 1997, 64(2): 190.

[3] 孙海涛, 郭涛, 喻卓, 等. 缺血后处理对减小猪急性心肌梗死面积的作用[J]. *重庆医学*, 2010, 39(5): 522.

[4] 陈诗奉, 江跃全, 朱冰. 氧化苦参碱减轻肺缺血再灌注损伤的实验研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(4): 411.

[5] 夏穗生. 临床移植医学[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999: 95.

[6] 张昱, 王绵之, 黄启福, 等. 复方丹参片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *河南中医药学刊*, 1997, 12(6): 15.

[7] 李幼生, 黎介寿, 李宁, 等. 丹参对低温保存小肠的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 1997, 14(3): 178.

[8] 杨华蓉. 中药注射液 A、B 抗移植慢性失功机制研究[D]. 成都: 华西医科大学研究生学位论文, 2000.

[9] 步宏, 陈卫国, 刘于宾, 等. 益生注射液抗大鼠腹主动脉移植硬化的实验研究[J]. *华西药理学杂志*, 2000, 15(3): 185.

[10] 杨华蓉, 陈嘉珏, 蔡绍晖, 等. YMA 注射液对大鼠血液流变学的影响[J]. *华西医科大学学报*, 2000, 31(2): 230.

[11] 李明, 严律南. 益生注射液抗大鼠离体心脏冷缺血损伤的实验研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2005, 30(6): 831.

[12] Dong J, Pratt JR, Smith RAG, et al. Strategies for targeting complement inhibitors in ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Immu*, 1999, 36: 957.

[13] Sriramarao P, Languino LR, Altieri DC. Fibrinogen mediates leukocyte-endothelium bridging in vivo at shear forces[J]. *Blood*, 1996, 97: 493.

[14] 李胜富, 蒋红梅, 李幼平, 等. 益生注射液对人内皮细胞缺氧再给氧损伤的拮抗机制研究[J]. *华西医科大学学报*, 2002, 33(2): 215.

(收稿日期: 2010-05-28 修回日期: 2010-07-14)

(上接第 3196 页)

2006, 18(5): 941.

[6] 刘莉. 7 569 例妇女乳腺病普查结果分析[J]. *安徽医药*, 2008, 12(8): 727.

[7] Jin Q, Esteva FJ. Cross-talk between the ErbB/HER family and the type I insulin-like growth factor receptor signaling pathway in breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2008, 13(4): 485.

[8] Fagan DH, Yee D. Crosstalk between IGF1R and estrogen receptor signaling in breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2008, 13(4): 423.

[9] 姜伟, 朱波, 崔亚洲. 乳腺间质成纤维细胞的生物学特征及其在乳腺癌诊断及鉴别诊断中的作用[J]. *山东医药*, 2006, 46(2): 52.

[10] 崔亚洲, 孙靖中, 马榕, 等. 乳腺浸润性导管癌间质肌成纤维细胞的临床意义[J]. *中国现代普外科进展*, 2003, 6(3): 153.

[11] Singer CF, Kubista E, Garmroudi F, et al. Local feedback mechanisms in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 63(2): 95.

[12] Siewerts AM, Klijn JG, Henzen-Logmand SC, et al. Aurkinase-type-plasminogen-activator (uPA) production by human breast (myo)fibroblast in vitro: influence of transforming growth factor-beta(1) [TGF beta(1)] compared with factors released by human epithelial-carcinoma cells[J]. *Int Cancer*, 1998, 76(6): 829.

[13] Valenti MT, Sartore SA, Zzarello G, et al. Human fibroblasts from normal and malignant breast tissue grown in vitro show a distinct senescence profile and telomerase activity[J]. *Histochem J*, 2002, 34(829): 403.

[14] Giani C, Campani D, Rasmussen A, et al. Insulin like growth factor II (IGF-II) immunohistochemistry in breast cancer: relationship with the most important morphological and biochemical prognostic parameters[J]. *Int J Biochem*, 2002, 17(2): 90.

[15] 张涛, 陈晓品. 138 例乳腺癌临床预后因素分析[J]. *重庆医学*, 2007, 36(19): 1955.

(收稿日期: 2010-06-04 修回日期: 2010-07-08)