

IDO、T 细胞及 MVD 表达与乳腺癌肿瘤转移复发的关系

胡晓菲¹, 汪俊², 王钢胜¹

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院肿瘤内科, 湖北 黄石 435000;

2. 武汉科技大学附属汉阳医院妇科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探究保乳术患者癌及切缘组织中吡哆胺 2,3 双加氧酶(IDO)、T 细胞及微血管密度(MVD)与肿瘤转移复发的关系。**方法** 选取 2009 年 6 月至 2011 年 6 月收治的 64 例乳腺癌患者作为本次研究对象,均采用保乳术手术治疗,观察 IDO、MVD 以及 Foxp3 在患者乳腺癌组织及切缘组织中表达情况,5 年内对所有患者随机走访调查,记录患者 5 年内无瘤生存率、复发率、远处转移率及病死率等情况,并分析比较。**结果** 患者乳腺癌组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 指数均显著高于切缘组织(P 均 < 0.01)。患者乳腺癌组织中 IDO 阳性 46 例,阴性 18 例。5 年内无瘤生存率 IDO 阳性患者为 71.74%,与阴性患者(94.44%)比较有统计学差异($P < 0.05$),但总生存率比较无统计学差异(86.96% vs 100.00%, $P > 0.05$)。切缘组织中 IDO 阳性例数 20 例(31.25%),阴性为 44 例(68.75%)。5 年内无瘤生存率 IDO 阳性患者为 70.00%,总生存率为 80.00%,与阴性患者(81.82%, 93.18%)比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。64 例乳腺癌患者采用保乳术治疗后 5 年内乳腺癌复发率为 10.94%,转移率为 15.62%,病死率为 9.38%。**结论** 行保乳术的患者癌组织和切缘组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 水平较高的更易复发,5 年内无瘤生存率较低,预后较差。

关键词: 保乳术; 癌组织; 切缘组织; 吡哆胺 2,3 双加氧酶; T 细胞; 微血管密度; 复发

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1477-03

乳腺癌是发生于乳腺组织中的恶性肿瘤疾病,我国 2009 年乳腺癌发病率约为 42.55/10 万,虽然我国乳腺癌发病率相对于发达国家来说并不高,但近年来仍有不断增长趋势^[1-2]。女性较常见,约占乳腺癌总数的 99%,特别是 25~55 岁的女性是该病的好发人群;而男性少见,仅占 1%。研究认为乳腺癌发病机制虽然尚未完全清楚,但家族遗传史、基因突变、长期服用雌激素、过量放射线照射、饮酒抽烟等因素均是乳腺癌的高危因素^[3-4]。本文探究保乳术中癌及切缘组织中 IDO、T 细胞及 MVD 表达与肿瘤转移复发的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 随机选取 2009 年 6 月至 2011 年 6 月我院收治的 64 例乳腺癌患者为本次研究对象。纳入标准:女性,符合乳腺癌相关诊断标准且经病理学诊断确诊^[5];均行保乳术;之前未接受任何药物或手术方式进行抗肿瘤治疗;有完整的临床资料和随访记录;无心、肝、肾等方面严重疾病。64 例患者年龄 18~52(30.25 ± 8.73)岁;肿瘤最大直径小于 2 cm 的

有 39 例,2~3 cm 的有 15 例,3 cm 以上 10 例,平均(1.92 ± 0.83)cm;左侧乳腺癌患者 28 例,右侧 33 例,双侧 3 例;肿瘤分期系统(TNM) I 期 13 例,II 期 26 例,III 期 21 例,IV 期 4 例;早期浸润癌 2 例,浸润性特殊癌 9 例,浸润性非特殊癌 53 例。

1.2 方法 所有患者均采用保乳术治疗,术后或出院后均接受化疗、放疗以及内分泌治疗等方式进行综合治疗。采用免疫组织化学检测技术联合上海康朗生物科技有限公司提供的试剂盒检测吡哆胺 2,3 双加氧酶(IDO)、微血管密度(MVD)以及叉头状转录因子(Foxp3)在患者乳腺癌组织及切缘组织中表达情况。

1.3 观察指标 检测 IDO、MVD 以及 Foxp3 在患者乳腺癌组织及切缘组织中表达情况,记录患者 5 年内无瘤率、复发率、远处转移率及死亡率等情况。

1.4 统计学分析 采用 SSPS 14.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者乳腺癌组织及切缘组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 表达情况 患者乳腺癌组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 指数均显著高于切缘组织,差异有统计学意义

(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 乳腺癌组织 IDO 阳性和阴性患者 5 年无瘤生存率和总生存率情况 患者乳腺癌组织中 IDO 阳性 46 例(71.88%),阴性 18 例(28.12%)。5 年内无瘤生存率 IDO 阳性患者为 71.74%,与阴性患者(94.44%)比较有统计学差异($P < 0.05$);但总生存率比较无统计学差异(86.96% vs 100.00%, $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 切缘组织 IDO 阳性和阴性患者 5 年无瘤生存率和总生存率情况 切缘组织中 IDO 阳性例数 20 例(31.25%),阴性 44 例(68.75%)。5 年内无瘤生存率 IDO 阳性患者为 70.00%,总生存率为 80.00%,与阴性患者(81.82%, 93.18%)比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

表 1 患者乳腺癌组织及切缘组织中 IDO、Foxp3 阳性细胞指数和 MVD 计数情况 ($n = 64, \bar{x} \pm s$)

项目	IDO	Foxp3	MVD
癌组织	15.27 ± 4.83	3.49 ± 1.35	64.37 ± 20.18
切缘组织	5.26 ± 1.38	1.08 ± 0.52	52.23 ± 30.25
t 值	15.942	13.327	2.671
P 值	0.000	0.000	0.009

表 2 乳腺癌组织 IDO 阳性和阴性患者 5 年无瘤生存率和总生存率比较 例(%)

IDO 表达情况	例数	5 年无瘤生存率	总生存率
阳性	46	33(71.74)	40(86.96)
阴性	18	17(94.44)	18(100.00)
χ^2 值		3.903	0.745
P 值		0.048	0.388

表 3 切缘组织 IDO 阳性和阴性患者 5 年无瘤生存率和总生存率比较 例(%)

IDO 表达情况	例数	5 年无瘤生存率	总生存率
阳性	20	14(70.00)	16(80.00)
阴性	44	36(81.82)	41(93.18)
χ^2 值		1.124	2.453
P 值		0.289	0.117

2.4 患者 5 年内复发、转移以及死亡情况 64 例乳腺癌患者采用保乳术治疗后 5 年内乳腺癌复发 7 例,复发率为 10.94%;远处转移 10 例,转移率为 15.62%;死亡 6 例,病死率为 9.38%。

3 讨论

自上世纪 70 年代末以来,乳腺癌的发病率不断攀升,在美国平均每 8 名妇女中就有一人患乳腺癌,发病率和病死率均较高^[6]。虽然随着科学技术的发展,乳腺癌患者死亡率下降,但术后肿瘤复发和远处转移等情况仍不容乐观。由于乳腺并非人体日常活

动所需的重要器官,因此早期乳腺癌患者自我感觉并无异常和不适,并且虽然原发性乳腺癌不会致死,但随着病情加重,乳腺癌细胞发生脱落随着血液或淋巴液进入到其他细胞及器官组织中,引起继发性癌症,严重威胁患者生命安全,预后较差^[7-8]。

临床上常用的治疗乳腺癌方法有放疗、化疗、内分泌治疗、中医保守治疗以及手术治疗等多种方式^[9]。由于丰满健美的乳腺是女性魅力特征所在,因此对于患乳腺癌患者来说保留乳腺具有重要意义。保乳术就是在保留女性大部分乳房的基础上根治肿瘤,注重保留乳房功能和形态的同时又减少肿瘤转移和复发概率,降低死亡率,提高患者生存质量和生存率。有研究资料显示,保乳术后患者长期生存率、复发率及转移率均与改良根治术基本相近^[10-12]。

IDO 是色氨酸限速酶,研究发现其可能与自身免疫、肿瘤免疫以及移植免疫等多方面免疫机制功能有关。IDO 通过抑制 T 细胞活化,减少 T 细胞增生量来保护肿瘤组织,以避免其受免疫系统攻击,从而参与免疫调节。调节性 T 细胞简称 Treg,属于控制免疫反应的一类 T 细胞亚群,对于自身免疫疾病的发展有较重要的临床意义;Foxp3 被证实为 T 细胞的标志物质,作为一种调控因子其基因突变可能引起较严重的自身免疫疾病,因此 Foxp3 在机体的免疫调节作用较为关键^[13-15]。本研究乳腺癌患者癌组织中 IDO 指数为(15.27 ± 4.83),IDO 阳性率为 71.88%,患者 5 年内无瘤生存率为 71.74%,与 IDO 表现为阴性的患者比较有明显差异,相对而言,IDO 表现为阴性的患者生存情况较好,肿瘤复发或转移率也更低;而切缘组织中 IDO 表现为阳性的患者 5 年内无瘤生存率为 70.00%,总生存率为 80.00%,与 IDO 阴性患者相比无太大差异,提示切缘组织中 IDO 表现为阳性的患者肿瘤转移、复发或者死亡并无密切联系,但其含量的异常升高对于乳腺癌复发有一定预测价值。MVD 是指单位密度内皮肤、肌肉等组织中微血管数量,包括细动脉、静脉以及毛细血管数量,有研究学者认为肿瘤生长可能与肿瘤内血管增加有密切联系。本次采用保乳术治疗的患者 MVD 为(64.37 ± 20.18),癌组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 指数均显著高于切缘组织,进一步证实 IDO、Foxp3 和 MVD 异常升高均与肿瘤生长有一定关联^[16]。

综上所述,行保乳术的患者癌组织和切缘组织中 IDO、Foxp3 和 MVD 水平较高的更易复发,5 年内无瘤生存率较低,同时病死率高,预后较差。

疾病,在相关研究中发现,丹参酮能够明显降低女性患者的睾酮水平,且不影响雌二醇水平^[13-14]。动物实验发现丹参酮处理后可明显降低卵巢器官雄激素合成关键酶 17 α 的 mRNA 的表达水平^[15]。本研究中观察组 PCOS 患者的性激素水平经治疗显著改善,表明丹参酮能改善内分泌失调状态,而内分泌失调可能是 PCOS 患者排卵障碍的病因^[16]。来曲唑是第三代非甾体类芳香化酶抑制剂,通过抑制雄烯二酮和睾酮向雌激素的转化而减少雌激素的合成,从而降低雌激素的负反馈作用,刺激 FSH 分泌,促进卵泡发育。来曲唑联合 FSH 为目前常用的促排卵方案。

综上所述,丹参酮可以降低 PCOS 患者的 BMI,改善患者脂代谢异常,减少高胰岛素血症、胰岛素拮抗的发生,增加患者对促性腺激素的敏感性,改善卵巢的排卵能力,从而提高患者临床妊娠率。但因本研究样本量少,治疗、观察时间短,仍需继续在临床方面进行更多的实践研究。丹参酮作用的相关分子机制仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004:2449.
- [2] 胡燕宁. 青少年多囊卵巢综合征与其父母代谢综合征的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(3):335-337.
- [3] 刘逸超,李威,王秀秀,等. 隐丹参酮对小鼠卵巢胰岛素抵抗调控的机制研究[J]. 中华糖尿病杂志,2009,1(6):427-432.
- [4] 中华医学会妇产科学会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和

治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(7):553-555.

- [5] Naka KK, Kalantaridou SN, Bechlioulis A, et al. Effect of ethinylestradiol/cyproterone acetate on endothelial function in young non-obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot study[J]. Gynecol Endocrinol,2011,27(9):615-621.
- [6] 王秋毅. 复方口服避孕药对多囊卵巢综合征患者糖代谢的影响[J]. 国际妇产科学杂志,2012,39(4):391-394.
- [7] 刘淑芬. 97 例多囊卵巢综合征不孕症患者促排卵治疗的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,11(17):270-271.
- [8] 贺育兰. 来曲唑与枸橼酸氯米芬在多囊卵巢综合征不孕患者促排卵临床中的效果对照[J]. 中国医药指南,2014,12(29):112.
- [9] 陈频,徐向进,史道华. 复方丹参滴丸对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中成药,2008,30(4):489-493.
- [10] 苏静,薛惠英,范雪琴,等. 丹参酮对多囊卵巢综合征患者糖代谢的影响[J]. 西北国防医学杂志,2015,36(9):610-612.
- [11] 朱亮,邢福祺. 脱氢表雄酮诱导 SD 大鼠多囊卵巢综合征模型胰岛素抵抗的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2008,16(5):282.
- [12] 赵玲玲,张跃辉,王娜梅,等. 隐丹参酮对 Akt2 基因缺失雄性小鼠生殖及代谢影响的研究[J]. 中华男科学杂志,2011,17(7):662-668.
- [13] 闫妙娥,刘阳,吴效科. 胰岛素增敏剂对卵巢颗粒细胞胰岛素抵抗的调控作用[J]. 科技导报,2008,26(24):77-81.
- [14] 鞠强,尹兴平,石继海,等. 丹参酮对人皮脂腺细胞增殖、脂质合成及雄性激素受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华皮肤科杂志,2005,38(2):98-101.
- [15] 王娜梅. 隐丹参酮对多囊卵巢综合征大鼠糖脂代谢及性激素的影响[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3490-3493.
- [16] 张继跃,薛惠英,苏静. 丹参酮治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的临床效果观察[J]. 广西医学,2015,37(6):767-769.

收稿日期:2016-08-18 编辑:王娜梅

(上接第 1478 页)

参考文献

- [1] 毛海燕,童建东. 乳腺癌转化医学研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(1):22-27.
- [2] 刘瀛. 保乳术与改良根治术治疗早期乳腺癌的临床疗效分析[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(5):709-711.
- [3] 林光武,刘伟,嵇鸣,等. 乳腺癌保乳术前的动态增强 MRI 和 X 线摄影联合评估[J]. 中国医学计算机成像杂志,2012,18(1):13-17.
- [4] 胡小波,唐利立. 新辅助化疗后隐匿性乳腺癌放射定位保乳术疗效观察[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(5):652-655.
- [5] 潘志远. 发展蛋白质组学为基础的乳腺癌诊断学的探索[J]. 医学综述,2013,19(19):3515-3518.
- [6] 胡艳君,邱福铭. 保乳术与改良根治术对育龄期乳腺癌患者复发及生存情况的影响[J]. 中国现代医生,2014,52(36):141.
- [7] 郭峰,侯信明,任立军,等. 保乳术与改良根治术对育龄期乳腺癌患者复发及生存情况的影响[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(11):1398-1402.
- [8] 王建遼. 乳腺癌保乳术结合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2015,30(14):2286-2287.

- [9] 徐强音,陈翔,陈燕玉,等. 乳腺癌根治性保乳术 123 例临床分析[J]. 江苏医药,2012,38(19):2341-2342.
- [10] 李剑伟,崔世恩,马金利,等. 乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗的临床应用评估[J]. 肿瘤,2012,32(7):535-538.
- [11] 张迎春,齐立强,顾林,等. 早期乳腺癌保乳术加辅助治疗临床疗效分析[J]. 现代预防医学,2012,39(2):319-320.
- [12] 徐强音,陈翔,陈燕玉,等. 新辅助化疗联合保乳术治疗 II、III 期乳腺癌的疗效[J]. 广东医学,2013,34(4):611-613.
- [13] 任宝柱,杨宝宏,于津浦,等. 乳腺癌髓系来源抑制细胞中 IDO 表达与调节性 T 细胞相关性及其临床意义的研究[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(14):962-964,969.
- [14] 张天,胡康,赵洪远,等. 乳腺癌 IDO 蛋白表达与新辅助化疗疗效相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(18):2984-2986.
- [15] 张天,孙素红,姚新生,等. 吡嗪胺-2,3 双加氧酶与乳腺癌免疫耐受关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2013,29(8):893-895.
- [16] 杨宝宏,于津浦,李慧,等. 乳腺癌髓系来源抑制细胞中 IDO 对 T 淋巴细胞免疫抑制作用初探[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(9):506-509.

收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-07-16 编辑:王国品