

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 09. 009

乳腺癌组织中 AIB-1 蛋白表达与临床病理指标的相关性

周 涛,李云涛,范忠林

Expression of Nuclear Receptor Coactivators AIB-1 and Relationship with Clinical-pathological Features in Breast Cancer

ZHOU Tao, LI Yun-tao, FAN Zhong-lin

Department of Surgery, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Objective To investigate the expression of nuclear receptor coactivators AIB-1 and the relationship and clinical meaning with the clinical-pathological features in breast cancer. **Methods** The study included 218 cases with breast cancers, 45 cases of normal breast tissue and 45 cases with benign lesions of breast. Using immunohistochemistry, we examined the expression of AIB-1 in all cases. Patients' age, the state of menstruation, the size of tumors, clinical stages, pathological types, histological grades, the metastatic state of the axillary lymph nodes, ER, PR and HER-2 of all the breast cancer patients had been sorted to be analyzed. **Results** Among breast cancers(54. 59%) ,benign lesions(33. 33%) and normal breast tissues(22. 22%), the overexpressions rate of AIB-1 protein in three groups above showed significant difference ($P=0. 000$) . The overexpression rate of AIB-1 protein in grade Ⅲ (63. 39%) was higher than these in grade I (18. 18%) and in grade Ⅱ (48. 42%) ($P=0. 004$) . The overexpression rate of AIB-1 protein in the cases that the number of the metastatic axillary lymph nodes was more than three (73. 47%) ,which was higher than the others (49. 11%) ($P=0. 003$) . In the cases with breast cancers, the overexpression rate of AIB-1 had no correlation with ER and PR($P>0. 05$). But the overexpression rate of AIB-1 was higher in patients with HER-2(+) (64. 08%) than that in patients with HER-2(-) (46. 08%) ($P=0. 008$). **Conclusion** In the cases with breast cancers, the overexpression of AIB-1 may correlate with the clinical phenotype and biology of breast cancer as well as poor prognosis.

Key words:AIB-1; Breast cancer; ER; PR; HER-2

摘 要:目的 探讨乳腺癌组织中 AIB-1 的表达与临床病理指标的关系。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 218 例乳腺癌组织、45 例正常乳腺组织、45 例良性乳腺病变组织中 AIB-1 表达情况,并结合乳腺癌患者的临床病理资料进行统计分析。**结果** 乳腺癌组织中 AIB-1 过表达率(54. 59%)显著高于正常乳腺组织(22. 22%)和乳腺良性病变组织(33. 33%)($P=0. 000$)。AIB-1 在乳腺癌组织学分级Ⅲ级组过表达率(63. 39%)显著高于Ⅰ级组(18. 18%)和Ⅱ级组(48. 42%)($P=0. 004$)。AIB-1 在腋淋巴结转移 >3 个组中的过表达率(73. 47%)显著高于腋淋巴结转移 ≤ 3 个组(49. 11%)($P=0. 003$)。乳腺癌组织中,AIB-1 过表达率在 ER 阳性组(59. 26%)、阴性组(46. 99%)间的差异无统计学意义($P=0. 077$),PR 阳性组(59. 48%)、阴性组(49. 02%)间的差异无统计学意义($P=0. 122$),而 HER-2 阳性组的 AIB-1 过表达率(64. 08%)显著高于阴性组(46. 08%)($P=0. 008$)。**结论** 乳腺癌中 AIB-1 过表达与肿瘤的恶性程度密切相关,提示可能预后不良。AIB-1 是一个重要的预测他莫昔芬疗效的指标。

关键词:AIB-1;乳腺癌; ER、PR; HER-2

中图分类号:R737. 9 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2009)09-0750-04

0 引言

大部分乳腺癌组织表达一定的激素受体,其生长受激素环境的影响。然而,激素受体的信号转导途径是一个含有多种辅助因子相互作用的复杂过程,辅助因子的变化和修饰会影响、调控靶基因的表达^[1]。类固醇激素受体辅助激活因子(或共激活因

收稿日期:2008-07-03;修回日期:2008-08-25
基金项目:河北省普通高校强势特色学科资助项目(200552)
作者单位:050011 石家庄,河北医科大学第四医院暨河北省肿瘤医院外一科
作者简介:周涛(1977-),男,硕士,主治医师,主要从事乳腺、胃肠道肿瘤的诊治研究

子)(steroid receptor coactivators, SRCs)属于 p160 蛋白家族成员,能够以配体依赖的形式与激素受体相互作用,且能提高激素受体转录活性。本研究乳腺癌扩增因子-1(Amplified In Breast cancer-1, AIB-1, 又称 SRC-3)在乳腺癌组织中的表达,并探讨其与临床病理指标的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我科 2007 年 4 月~2008 年 5 月乳腺癌手术标本 218 例,患者均为女性,年龄(26~85)岁,中位年龄 50 岁。病理类型包括:浸润性导管癌 71 例、浸润性小叶癌 81 例、髓样癌 35 例、其他类型 31 例(包括黏液腺癌 9 例、低分化腺癌 6 例、富脂质癌 5 例、鳞癌 3 例、管状腺癌 3 例、腺棘细胞癌 3 例、筛状癌 2 例);根据临床 TNM 分期,本组 I 期 42 例、II 期 155 例、III 期 21 例;其中 45 例于距癌灶边缘 5 cm 以上部位,随机切取乳腺组织并经病理诊断证实为正常腺体组织,作为对照;此外还选择同期乳腺增生、乳腺腺病等组织 45 例作为良性疾病对照组。

1.2 实验方法

实验采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶法(Streptavidin peroxidase conjugated method, SP 法)。试剂包括兔抗人 AIB-1 单克隆抗体,鼠抗人 ER、PR 单克隆抗体,鼠抗人 HER-2 单克隆抗体,均购于北京中山生物技术有限公司。用已知阳性染色切片作为阳性对照;以 PBS 代替一抗作阴性对照,省去一抗作空白对照。

AIB-1 结果判定标准 细胞胞质和(或)核内有棕黄色细颗粒者为阳性细胞。阳性细胞数<5%为(-);颗粒呈淡黄色,阳性细胞≥5%~50%为(+);棕色颗粒较深,阳性细胞≥50%~75%为(++);棕色颗粒量多,深棕色,阳性细胞数≥75%为(+++)。本实验将(-)~(+)定为 AIB-1 低表达,将(++)

~(+++)定为 AIB-1 过表达^[2]。

1.3 统计学方法

运用 SPSS13.0 统计软件包进行分析,采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 AIB-1 在乳腺正常组织、良性病变和癌组织中的表达

乳腺癌组织中 AIB-1 过表达率高于正常乳腺组织和乳腺良性病变组织($P<0.05$),见表 1、图 1。

表 1 AIB-1 蛋白在乳腺正常组织、良性病变组织及癌组织中的表达情况

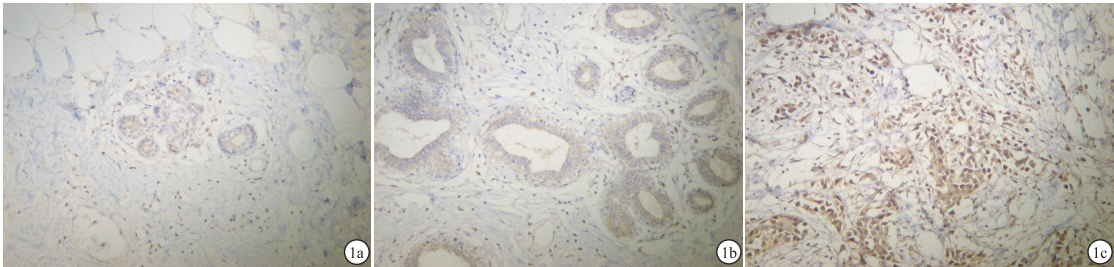
Table 1 The expression of AIB-1 protein in normal breast tissues, benign lesions and breast cancers

Groups	n	AIB-1		Over expression rate (%)	χ^2	P
		Low expression	Over expression			
Normal breast tissue	45	35	10	22.22		
Benign lesion	45	30	15	33.33		
Breast cancer	218	99	119	54.59	19.507	0.000

2.2 AIB-1 表达与临床病理特征及 ER、PR、HER-2 的关系

AIB-1 在乳腺癌组织学分级 I、II、III 级组中过表达率分别为 18.18%、48.42% 和 63.39%, 各组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。AIB-1 在腋淋巴结转移≤3 组和>3 组中的过表达率分别为 49.11% 和 73.47%, 两组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。而 AIB-1 过表达率在患者年龄、月经状况、肿瘤大小、临床分期及肿瘤病理类型各组间的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

在乳腺癌组织中,AIB-1 过表达率在 ER、PR 阳性组、阴性组间的差异无统计学意义,而 HER-2 阳性组、阴性组的 AIB-1 过表达率分别为 64.08% 和 46.08%, 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。



1a: The positive expression of AIB-1 in normal breast tissue; 1b: The positive expression of AIB-1 in benign lesion of breast ; 1c: The positive expression of AIB-1 in breast carcinoma

图 1 AIB-1 在不同乳腺组织中的阳性表达 (SP ×200)

Figure 1 The positive expression of AIB-1 in various breast tissues (SP ×200)

表 2 乳腺癌组织中 AIB-1 蛋白表达与临床病理特征的关系

Table 2 The relationships between the expression of AIB-1 protein and the clinical-pathological features in breast cancers

Characteristic	n	AIB-1		Over expression rate (%)	χ^2	P
		Low expression	Over expression			
Age(years)						
<50	105	53	52	49.52	2.095	0.148
≥50	113	46	67	59.29		
Menopausal status					0.400	0.527
Premenopausal	116	55	61	52.59		
Postmenopausal	102	44	58	56.86		
Tumor size(cm)					2.008	0.366
≤2	83	36	47	56.63		
>2,≤5	114	56	58	50.88		
>5	21	7	14	66.67		
Clinical stage					0.646	0.724
I	42	17	25	59.52		
II	155	73	82	52.90		
III	21	9	12	57.14		
Histological grade					10.841	0.004
I	11	9	2	18.18		
II	95	49	46	48.42		
III	112	41	71	63.39		
Pathological types					5.413	0.144
Ductal carcinoma	71	38	33	46.81		
Lobular carcinoma	81	29	52	64.20		
Medullary carcinoma	35	18	17	48.57		
Others	31	14	17	54.84		
Lymph node metastasis					9.091	0.003
≤3	169	86	83	49.11		
>3	49	13	36	73.47		

表 3 乳腺癌组织中 AIB-1 蛋白表达与 ER、PR、HER-2 表达的关系

Table 3 The relationships between the expression rate of AIB-1 protein and the expression of ER, PR as well as HER-2 in breast cancers

Characteristic	n	AIB-1		Over expression rate (%)	χ^2	P
		Low expression	Over expression			
ER						
Negative	83	44	39	45.45	3.122	0.077
Positive	135	55	80	59.26		
PR					2.397	0.122
Negative	102	52	50	49.02		
Positive	116	47	69	59.48		
HER2					7.094	0.008
Negative	115	62	53	46.08		
Positive	103	37	66	64.08		

3 讨论

AIB-1 是由 Anzick 等^[3]于 1997 年首先发现并报道的,属于类固醇激素受体共激活因子家族,故又称类固醇激素受体共激活因子-3(Steroid Receptor Coactivator-3, SRC-3)。又因为它是在乳腺癌中发现的扩增产物,因此又命名为乳腺癌扩增因子 1。本实验中 AIB-1 在乳腺正常组织中的过表达率为 22.22%,乳腺良性病变 AIB-1 的过表达率为 33.33%,乳腺癌组织中的过表达率为 54.59%,显示出逐渐增高的趋势,表明 AIB-1 可能在乳腺癌发生发展的过程中发挥促进作用。

墨尔本大学 Peter MacCallum 癌症研究所研究了 78 例乳腺癌患者 AIB-1 的表达水平与肿瘤组织学分级之间的关系,显示在分化不良的Ⅲ级病例中,大多数肿瘤的 AIB-1 过表达^[1]。本组研究结果显示,Ⅲ级患者 AIB-1 的过表达率为 63.39%,显著高于Ⅱ级和Ⅰ级患者。本组还发现腋淋巴结转移>3 个组的 AIB-1 过表达率显著高于腋淋巴结转移≤3 个组。表明 AIB-1 可能参与了肿瘤的浸润、转移,其表达情况能反映肿瘤的恶性程度,AIB-1 过表达者可能预后不良。

研究认为 AIB-1 的促癌机制可能为:(1)增强雌激素受体及其他转录因子的转录活性和稳定性,使雌激素受体调节的靶基因转录活性加强,出现靶基因的表达异常而致癌^[4]。(2)参与调节 ER α 介导的基因转录产物的剪接,致使 ER α 介导调节的靶基因表达产物的数量和形式发生改变而致癌^[5]。(3)通过激活多种细胞生长信号转导机制,导致细胞的异常生长而致癌^[6]。可见 AIB-1 还可能不通过激素受体调节途径发挥致癌作用。本研究未发现 AIB-1 与 ER、PR 之间有相关性。但与 HER-2 的表达呈正相关,HER-2 阳性组的 AIB-1 过表达率显著高于阴性组。这可能是由于 HER-2 表达产物具有内源性酪氨酸激酶的活性^[7],可以通过有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径提高 AIB-1 的活性,促进 AIB-1 与甾体类激素受体之间的相互作用,从而导致肿瘤的过度生长。

本组资料未发现 AIB-1 与肿瘤大小、临床分期、年龄、月经状况、病理类型之间存在关联性。

如今临床工作多以 ER、PR 及 HER-2 预测乳腺癌患者服用他莫昔芬的治疗效果。然而,临床研究发现大约只有 60%的 ER 阳性的乳腺癌对内分泌治疗敏感^[8]。Osborne 等^[9]研究证实:过表达的 AIB-1 可能会加强他莫昔芬的类雌激素作用,而降低其疗效,AIB-1 过表达的患者中没有接受他莫昔

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 09. 010

质子放疗前后肿瘤患者外周血骨桥蛋白的变化

彭效祥¹, 张 桥¹, 赵美红², 朱长义¹

Changes of Osteopontin in Malignant Tumor Patients before and after Proton Radiotherapy

PENG Xiao-xiang¹, ZHANG qiao¹, ZHAO Mei-hong², ZHU Chang-yi¹

1. Department of Basic Courses, Shandong Wanjie Medical College, Zibo 255213, China; 2. Department of Oncology, Zibo Wanjie Hospital

Abstract: Objective To investigate the impact of Proton radiation therapy on osteopontin (OPN) in peripheral blood of patients with malignant tumor. **Methods** Serum levels of OPN in 17 cases with malignant tumor were detected by ELISA methods before and after radiotherapy. **Results** OPN value in post-radiotherapy blood was significant lower than that in pre-radiotherapy blood ($P<0.05$). **Conclusion** Proton radiation therapy can significantly reduce the OPN concentration in peripheral blood of patients with malignant tumor to achieve the purposes of inhibition the proliferation and transfer of cancer cells.

Key words: Proton radiotherapy; Malignant tumor; Osteopontin

摘 要:目的 探讨质子放射治疗恶性肿瘤对患者外周血骨桥蛋白(OPN)的影响。**方法** 应用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测 17 例恶性肿瘤患者质子放射治疗前后外周血 OPN 的含量。**结果** 外周血中 OPN 的含量在放射治疗后显著低于治疗前($P<0.05$)。**结论** 质子放射治疗可显著降低肿瘤患者外周血中的 OPN 含量,从而达到抑制癌细胞的增殖及转移等目的。

关键词: 质子治疗; 恶性肿瘤; 骨桥蛋白

中图分类号:R730. 55 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2009)09-0753-03

0 引言

质子放射治疗是一种高级放射治疗技术,适应证比较广泛,疗效较好。国外临床数据表明,质子治

疗肿瘤的有效率达 95% 以上,5 年存活率高达 80%,被高能物理界和医学界评估为疗效最好,副作用最少的治疗方法,国外有文献报道质子射线会导致机体的免疫细胞减少,某些细胞因子产生障碍,从而使机体的免疫功能降低,但未有质子对骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的影响的报道。骨桥蛋白是近年来发现的一种具有多种生物活性的磷酸化糖蛋

收稿日期:2008-07-17;修回日期:2008-11-17
作者单位:1. 255213 山东淄博,山东万杰医学院基础部;2. 淄博万杰医院肿瘤科
作者简介:彭效祥(1974-),男,硕士,讲师,主要从事医学免疫学研究

芬治疗组与接受他莫昔芬治疗组相比,前者的临床进展慢、预后好。此结果更加提示 AIB-1 表达水平与他莫昔芬治疗效果之间存在明显的关系。由此可见,AIB-1 可能是一个重要的预测他莫昔芬疗效的指标。

参考文献:

[1] Bouras T, Southey MC, Venter DJ. Overexpression of the steroid receptor coactivator AIB-1 in breast cancer correlates with the absence of estrogen and progesterone receptors and positivity for p53 and HER-2/neu[J]. Cancer research, 2001, 61(3):903-907.
[2] Henke RT, Haddad BR, Kim SE, et al. Overexpression of the nuclear receptor coactiator AIB1 (SRC-3) during progression of pancreatic adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(18pt1): 6134-6142.
[3] Anzick SL, Kononen J, Walker RL, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer[J].

Science, 1997, 277(5328): 965-968.
[4] Shao W, Keeton EK, McDonnell DP, et al. Coactivator AIB1 links estrogen receptor transcriptional activity and stability [J]. PNAS, 2004, 101(32):11599-11604.
[5] Auboeuf D, Hönig A, Berget SM, et al. Coordinate regulation of transcription and splicing by steroid receptor coregulators [J]. Science, 2002, 298(5592):416-419.
[6] Zhou G, Hashimoto Y, Kwak I, et al. Role of the steroid receptor coactivator SRC-3 in cell growth[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(21):7742-7755.
[7] 徐迎春, 林玉梅, 张凤春. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(3):227-231.
[8] Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: New therapeutic opportunities[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(7): 1950-1954.
[9] Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in Tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2003, 95(5):353-361.

[编辑:周永红;校对:刘红武]