

CD44 抗原对乳腺癌患者耐药性的影响

陆佩知*, 杨会张, 杜娟, 金永(江苏省泗洪县分金亭医院肿瘤科, 江苏泗洪 223900)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0686-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.37

摘要 目的:探讨CD44抗原对乳腺癌患者耐药性的影响。方法:选取乳腺癌患者62例,所有患者均采用表柔比星75 mg/m²+环磷酰胺600 mg/m²方案化疗。化疗前后,以免疫组化法检测患者的CD44抗原表达情况,以世界卫生组织标准评价耐药性,观察乳腺癌组织中CD44抗原的变化情况,比较两组患者临床疗效。结果:治疗后,敏感患者48例,总有效率为77.42%,耐药患者14例,无效率为22.58%,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后,所有患者癌组织中的CD44抗原高表达率高于化疗前,耐药患者CD44抗原高表达率高于敏感患者,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:CD44抗原与乳腺癌化疗耐药性密切相关,高表达CD44抗原可以作为乳腺癌化疗耐药性的一个重要参考指标。

关键词 CD44;乳腺癌;化疗;耐药

Effects of CD44 Antigen on Drug Resistance of Breast Cancer Patients

LU Peizhi, YANG Huizhang, DU Juan, JIN Yong (Dept. of Oncology, Sihong County Fenjinting Hospital, Jiangsu Sihong 223900, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of CD44 on drug resistance of breast cancer patients. METHODS: 62 breast cancer patients were selected, and the expression of CD44 was detected by immunohistochemical method. Drug resistance was evaluated by WHO criteria, and the expression of CD44 in breast tissue was observed after observation. RESULTS: There were 48 patients sensitive to CD44 and 14 patients with drug resistance, with statistical significance ($P<0.05$). After chemotherapy, the expression of CD44 in cancer tissue was higher than before chemotherapy, that of patients with drug resistance was higher than patients sensitive to CD44, with statistical significance ($P<0.01$). CONCLUSIONS: CD44 antigen is closely related to chemotherapy resistance of breast cancer, and high expression of CD44 can be used as an important indicator for breast cancer chemotherapy.

KEYWORDS CD44; Breast cancer; Chemotherapy; Drug resistance

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,其中99%发生在女性,乳腺癌的治疗和预防已成为当前社会的重大公共卫生问题,乳腺癌容易转移到外周淋巴结,其死亡率和复发率高,严重危害着女性健康^[1]。目前,我国乳腺癌发病率呈增长趋势,甚至高出发达国家平均水平。据国家癌症中心和原卫生部疾病预防控制局2014年公布的数据显示,全国肿瘤登记地区乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的第1位,因此,化疗是目前临床治疗乳腺癌的主要手段,能够有效减少肿瘤转移和复发,提高患者生存质量。乳腺癌的化疗已从单药化疗向多药联合化疗的模式过渡,且疗效不断提高^[2],但依然存在许多患者发生肿瘤转移的情况,严重影响着患者的生活和工作。因此,找到化疗失败的根本原因,则需首先深入了解乳腺癌细胞在化疗前后的生物学特性变化情况。有研究证实,CD44抗原广泛存在于各种恶性肿瘤,是肿瘤干细胞标志物之一,是一类广泛分布于细胞表面的跨膜糖蛋白,属于细胞黏附分子(CAM),其参与肿瘤和宿主细胞的异质性黏附,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[3-4]。因此,本研究通过评价CD44抗原的表达情况对乳腺癌患者耐药性的影响,探讨CD44抗原与乳腺癌化疗耐药的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2011—2014年我院肿瘤科收治的乳腺癌患者62

例。所有患者均具有确切的病理诊断,资料完善;年龄35~68岁,平均年龄(49±3.5)岁;平均体质指数(21.9±4.2)kg/m²;化疗前进行肿物空芯针活检(CNB)或肿物切取活检,其中导管内癌12例,透明细胞癌4例,浸润性导管癌38例,浸润性小叶癌5例,黏液腺癌3例。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)所有患者均为女性;(2)首次确诊乳腺癌,此前未接受过放疗或内分泌治疗者;(3)临床分期Ⅱb期以上,有明确的可测量病灶者。排除标准:(1)男性乳腺癌患者;(2)既往有恶性肿瘤病史者;(3)术前仅行针吸细胞学而无组织学检查结果者。

1.3 治疗方法

所有患者均采用表柔比星(EPI)(海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H19990280,规格:10 mg/支)75 mg/m²+环磷酰胺(CTX)(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20023036,规格:0.2 g/支)600 mg/m²化疗,3周为1个周期,共化疗6个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 按照世界卫生组织(WHO)制定的统一标准评估疗效。完全缓解(CR):所有可见病变完全消失并至少维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大径与其最大垂直径的乘积减少50%以上,维持4周以上;稳定(SD):肿瘤病灶两径乘积缩小不到50%,或增大未超过25%,无新病灶出现,

*副主任医师。研究方向:肿瘤内科。电话:0527-88353176。E-mail:lpzsjl@163.com

维持4周以上;进展(PD):肿瘤病灶两径乘积增大25%以上,或出现新病灶。CR+PR为敏感,SD+PD为耐药。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.4.2 CD44抗原表达情况检测 石蜡切片先由二甲苯脱蜡,然后梯度酒精至水化后,采用微波修复抗原。3%过氧化酶(A液)阻断15 min,硫化铅(PbS)洗3次,每次2 min。正常非动物免疫血清(B液)封闭抗体10 min,之后加入抗CD44小鼠抗人单克隆抗体(工作液浓度比例1:100)孵育过夜,PbS洗3次,每次2 min;之后加入生物素标记的二抗(C液)孵育15 min,PbS洗3次,每次2 min;然后加入链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶(D液),二氨基联苯胺(DAB)显色5 min之后,苏木素复染10 s,脱水后采用中性树胶封片。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以%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 治疗后患者临床疗效比较

治疗后,敏感患者48例,总有效率为77.42%,耐药患者14例,无效率为22.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后患者肿瘤标本中CD44抗原表达水平比较

化疗后,患者乳腺癌组织中CD44抗原的高表达率显著高于化疗前,CD44抗原低表达率显著低于化疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗前后患者CD44抗原表达水平比较见表1。

表1 治疗前后患者CD44抗原表达水平比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the expression of CD44 in cancer tissue after chemotherapy[case(%)]

时期	<i>n</i>	高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>
化疗前	62	18(29.03)	44(70.97)	1.255	<0.01
化疗后	62	45(72.58)	17(27.42)	3.185	<0.01
χ^2		1.138	3.075		
<i>P</i>		<0.01	<0.01		

化疗后,敏感患者和耐药患者CD44抗原高表达率显著高于CD44抗低表达率,耐药患者CD44抗原高表达率高于敏感患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后敏感患者和耐药患者CD44抗原表达水平比较见表2。

表2 治疗后敏感患者和耐药患者CD44抗原表达水平比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of CD44 expression levels in patients with sensitive and resistant patients after treatment [case(%)]

类别	<i>n</i>	高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>
敏感患者	40	30(75.00)	10(25.00)	23.522	<0.01
耐药患者	12	12(100)	0(0)	20.302	<0.01

3 讨论

在全世界范围内,乳腺癌是女性中发病率位居第一的恶性肿瘤。中国许多地区乳腺癌发病率呈不断上升趋势,其中上海的发病率最高,可达到40/10万^[6]。乳腺癌已成为严重危及女性生命安全的疾病之一。近几十年,乳腺癌的化疗得到了迅速发展,化疗药物和方案均有突破性进展。虽然化疗可以杀死大部分乳腺癌细胞,提高患者的生存质量,但是仍有一部分患者对化疗不敏感,导致肿瘤复发转移,即所谓的化疗耐

药^[6]。因此,寻找生物学指标作为乳腺癌化疗敏感的指标显得尤为重要。有研究显示,细胞黏附因子与肿瘤的发生及转移有较多的内在联系,它们在肿瘤的发生发展过程中的作用已被确定^[7]。与细胞黏附相关的细胞膜受体种类颇多,包括CD44抗原、层连蛋白、钙黏蛋白、整合蛋白家族等。其中,CD44抗原与恶性肿瘤发生转移密切相关,在乳腺癌细胞中过表达^[8]。

CD44抗原属于介导细胞与基质、细胞与细胞间黏附的黏附因子,是一组分布广泛、相对分子质量为(85~160)×10³ kD的多分子跨膜糖蛋白。CD44抗原具有多态性,是细胞外基质-透明质酸(HA)的主要受体,通过与HA结合后,可启动下游信息链,进而导致肿瘤细胞生长和转移。研究显示,CD44抗原在多种肿瘤细胞,如胃癌、肝癌、结直肠癌及乳腺癌中高度表达,并且与肿瘤的转移、侵袭及肿瘤的分期有着密切的关系^[9]。

肿瘤的发生和发展是一个多步骤和多因素的过程。癌基因的结构变化、表达异常及抑癌基因的改变是导致肿瘤发生的主要原因。近年来文献报道,肿瘤干细胞存在是导致肿瘤化疗失败的主要原因,研究人员从乳腺癌组织中分离出乳腺癌干细胞,将CD44+/CD24-/low作为乳腺癌干细胞特异性标志物,即CD44+是乳腺癌化疗耐药的重要指标^[10]。目前,预测乳腺癌预后的因子虽较多,但因缺乏特异指标,还需深入研究新的有价值的因子用于提高判断的准确性。本研究探讨了CD44抗原在乳腺癌组织中的表达,有助于进一步认识CD44抗原在乳腺癌分子诊断的应用前景,为乳腺癌预后提供更为科学的依据。

本研究检测了62例患者化疗后的乳腺癌组织石蜡标本切片,结果显示CD44抗原高表达较CD44抗原低表达者更容易发生化疗耐药性。化疗后耐药患者与敏感患者CD44抗原的表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。由此可以推断CD44抗原可以作为乳腺癌化疗耐药的一个预测指标。

综上所述,CD44抗原与乳腺癌化疗耐药性密切相关,CD44抗原高表达可以作为乳腺癌化疗耐药的一个重要参考指标。但本研究检测方法为免疫组化法,在制片、染色、读片的过程中存在诸多人为因素,可能会导致结果的误差增大,而采用实时定量PCR、western blotting技术、流式细胞技术(FCM)等技术检测CD44抗原在乳腺癌细胞中的差异性表达,可能会减少人为误差,提高准确性,这也有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Auvinen P, Tammi R, Kosma VM, *et al*. Increased hyaluronan content and stromal cell CD44 associate with HER2 positivity and poor prognosis in human breast cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2013, 132(3): 531.
- [2] 韩玉贞,桑晶,吕增华,等.乳腺癌干细胞含量及其耐药相关蛋白表达的临床病理意义[J].*中国普通外科杂志*, 2012,21(11):1 389.
- [3] 韩娜娜,孙长岗,庄静,等.MCF-7/PTX多药耐药细胞株中CD+44 CD-24乳腺癌干细胞富集的研究[J].*山东医药*, 2013,53(6):12.
- [4] 刘君君,陈小松,沈坤炜.乳腺癌上皮间质转化与耐药关系的研究进展[J].*肿瘤*, 2012,32(11):945.
- [5] 周柰岑,徐波,刘心.肿瘤干细胞及其微环境与肿瘤的耐

地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛及炎症因子的影响

代坤吾*(重庆市肿瘤研究所麻醉科,重庆 400030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0688-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.38

摘要 目的:评价地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛、炎症因子水平的影响及安全性。方法:选取行乳腺癌根治术患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者均行气管插管全凭静脉全身麻醉,采用舒芬太尼0.3 μg/kg, ivgtt, 麻醉诱导。对照组患者术前20 min输注舒芬太尼10 μg;观察组患者术前20 min静脉输注地佐辛2.5 mg。记录两组患者术后1、8、12、24、48 h视觉模拟评分(VAS)及术前、术后1、2、3、5 d的C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤细胞坏死因子(TNF)-α水平,并观察两组患者不良反应发生情况。结果:观察组患者术后8、12、24、48 h的VAS评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1 d两组患者血清CRP、IL-6、TNF-α水平显著升高,且对照组明显高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者血清CRP、IL-6、TNF-α水平分别于术后3、5 d与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者恶心、呕吐、皮肤瘙痒的发生率显著低于对照组,麻醉苏醒延迟发生率则高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:地佐辛较舒芬太尼更能有效减轻乳腺癌患者术后疼痛,降低患者术后炎症反应,且胃肠道反应较低,耐受性好,但患者容易发生麻醉苏醒延迟,应对患者加强监护。

关键词 地佐辛;乳腺癌;术后疼痛;炎症因子

Effects of Dezocine on Postoperative Pain and Inflammatory Factor in Breast Cancer Patients

DAI Kunwu(Dept. of Anesthesiology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of dezocine on postoperative pain and the levels of inflammatory factor in breast cancer patients. METHODS: 100 breast cancer surgery patients were selected and randomly divided into control group and observation group with 50 cases in each group. All patients received tracheal total intravenous anesthesia intubation, sufentanil 0.3 μg/kg, ivgtt, for anesthesia induction. Control group were infused with sufentanil 10 μg 20 min before the end of surgery. Observation group was given dezocine 2.5 mg intravenously 20 min before the end of surgery. The visual analogue scale (VAS) were recorded in 2 groups 1, 8, 12, 24, 48 h after operation; the levels of CRP, IL-6 and TNF-α were recorded before surgery and 1, 2, 3, 5 d after surgery. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: The VAS scores of observation group were significantly lower than that of control group 8, 12, 24, 48 h after surgery, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-6 and TNF-α in 2 groups increased significantly 1 d after surgery, and the control group was significantly higher than the observation group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of CRP, IL-6 and TNF-α in 2 groups between 3 and 5 d after surgery and before operation ($P>0.05$). The incidence of nausea, vomiting, urinary retention, pruritus in observation group was significantly lower than control group, whereas the incidence of anesthesia delay was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Dezocine is better than fentanyl to effectively relieve postoperative pain in patients with breast cancer and reduce postoperative inflammation, and result in mild gastrointestinal reactions and good tolerance; but the patients are prone to anesthesia delay, intensive care should be strengthened.

KEYWORDS Dezocine; Breast cancer; Postoperative pain; Inflammatory factors

- 药、复发和转移[J].国际肿瘤学杂志,2012,39(10):745.
- [6] 黄子奇,卢列盛,丁卫星.多药耐药相关因子与肿瘤侵袭转移的相关性研究[J].国际肿瘤学杂志,2012,39(5):359.
- [7] 肖远,伍奕,任华益,等.卵巢癌肿瘤干细胞标记物研究的新进展[J].肿瘤药学,2013,3(3):172.
- [8] 张凤春,南飞飞,徐海燕,等.原代乳腺癌干细胞富集及其与临床病理特征的相关性分析[J].肿瘤,2012,32(9):724.
- [9] Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, et al. A CD44⁻/CD24⁺ phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,133(3):979.
- [10] Bonito M, Cantile M, Malzone G, et al. The prognostic role of cancer stem cells in breast tumors[J]. *J Clin Med Res*, 2013,5(5):325.

* 住院医师,硕士。研究方向:麻醉学。电话:023-65311341。
E-mail:97252850@qq.com

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2015-11-29)
(编辑:黄欢)