

- [7] Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, et al. Five-year cohort study of hospitalization for respiratory syncytial virus associated lower respiratory tract infection in African children[J]. J Clin Virol, 2006, 36(3): 215-221.
- [8] 花盛浩, 邵雪君, 何萍, 等. 2007~2013 年苏州地区儿童肺炎支原体感染流行特点[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(18): 2638-2642.
- [9] 蔡德丰, 袁艳, 张霞, 等. 深圳地区儿童 MP 实验室常规检测及分子流行病学特征[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5): 569-571.
- [10] Haque F, Husain MM, Ameen KM, et al. Bronchiolitis outbreak caused by respiratory syncytial virus in south-west Bangladesh 2010[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(12): e866-e871.
- [11] Chen ZR, Ji W, Wang YQ, et al. Etiology of acute bronchiolitis and the relationship with meteorological conditions in hospitalized infants in China[J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(7): 463-469.
- (收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-04-13)

• 临床研究 •

## 上皮细胞黏附分子表达与乳腺癌病理分型及预后的相关性分析

周立民<sup>1</sup>, 张哲<sup>2</sup>, 孙湄杨<sup>1</sup>, 王长青<sup>1</sup>, 苏美华<sup>3△</sup>

(1. 吉林省肿瘤医院乳腺外二科, 吉林长春 130000; 2. 吉林省肿瘤医院甲状腺微创外科, 吉林长春 130000; 3. 吉林大学中日联谊医院风湿免疫科, 吉林长春 130000)

**摘要:**目的 分析乳腺癌患者体内上皮细胞黏附因子(EpCAM)的表达情况及其与患者临床病理分型和预后的联系。方法 应用 MaxVision 法对 776 例患者体内的 EpCAM 表达情况进行检测, 并结合患者的病理分型和预后情况进行统计学分析。结果 不同淋巴结转移、肿瘤大小、人表皮生长因子受体-2(HER2)的表达和临床分期的乳腺癌患者 EpCAM 的表达阳性率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 单因素 COX 分析显示, EpCAM 阳性表达的患者预后较差, 具体相关的分型为三阴型、腺腔 B 型(HER2+)和 HER2 过表达型, 多因素 Logistic 分析显示, EpCAM(+)及 HER2 过表达型均为影响乳腺癌患者预后的危险因素。结论 EpCAM 可影响乳腺癌的发展与其分子分型, 尤其对于三阴型和 HER2 过表达型乳腺癌患者来说可以独立影响预后, 检测可针对 EpCAM 的分子靶点对乳腺癌进行靶向治疗。

**关键词:**人表皮生长因子受体-2; 乳腺癌; 分子分型

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.038

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2017)14-1969-03

上皮细胞黏附因子(EpCAM)表达于人类多种上皮细胞, 是一种细胞跨膜蛋白, 在包括细胞增殖、分化、组织迁移的多种生物学行为中具有重要的意义<sup>[1]</sup>。对于肿瘤组织来说, 其往往具有细胞增殖迅速, 易转移等特点, 因此在恶性肿瘤组织中往往出现 EpCAM 的高表达现象<sup>[2]</sup>。乳腺癌目前是影响我国女性健康的重要疾病, 具有较强的异质性, 可根据免疫组化染色结果分为腺腔 A 型、腺腔 B 型[人表皮生长因子受体-2(HER2)-]、腺腔 B 型(HER2+)、HER2 过表达型和三阴型<sup>[3]</sup>。为探究 EpCAM 在不同类乳腺癌患者中的表达情况及其对预后的指导意义, 笔者对 776 例乳腺癌患者进行了相关分析, 现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择吉林省肿瘤医院 2006 年 9 月至 2016 年 9 月收治的 776 例乳腺浸润癌患者为研究对象。776 例患者年龄为 34~78 岁, 平均(57.46±13.57)岁; 所有患者均为首次诊断, 并经病理活检诊断为乳腺癌; 其中 396 例已绝经, 380 例未绝经; 217 例腺腔 A 型, 244 例腺腔 B 型(HER2-), 78 例腺腔 B 型(HER2+), 68 例 HER2 过表达型, 169 例三阴型。

**1.2 检测方法** 收集其完整切片、石蜡档案及诊疗病历。进行组织芯片的制作并统一进行免疫组化染色分析。根据文献[4]应用 MaxVision 法对标本进行免疫组化染色; 对石蜡切片进行脱蜡操作, 后应用磷酸盐缓冲溶液(PBS)进行冲洗, 并应用 pH 为 6.0 的柠檬酸盐进行抗原热修复。对内源性过氧化物酶进行封闭, 具体试剂为 3%过氧化氢。随后加入一抗, 室

温下孵育 60 min, 后用 PBS 再次冲洗并加入 MaxVision 试剂, 于室温下培育 15 min。培育后再用 PBS 冲洗加入 DAB 溶液(新鲜配制), 用自来水冲洗。用苏木精对标本进行复染、脱水、透明, 并用树脂密封固定。阴性对照为 PBS 代替一抗。

**1.3 判定标准** EpCAM 和 HER2 的阳性定位于细胞膜, 而雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性定位于细胞核。EpCAM 阳性的判定标准为细胞膜着色并出现清晰连续的棕黄色颗粒。根据文献[5]对免疫组化结果进行如下计分: 对组织中阳性细胞数量的百分率和其阳性的强度进行统计, 取其乘积为 H 评分, 范围为 0~300 分。H≥100 分时为阳性; 反之为阴性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 预后生存率的分析应用时序检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 EpCAM 的表达与乳腺浸润性导管癌临床病理学特点及分子分型的关系** 在全部 776 例患者中, EpCAM 的阳性表达率为 55.0%(427/776)。与 EpCAM 的阳性表达有关的临床病理特征包括: 组织学分类、淋巴结转移、肿瘤大小、ER 表达、PR 表达、HER2 表达和临床分期, 上述临床病理特征不同患者 EpCAM 阳性及阴性表达率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而是否绝经和其表达无关( $P > 0.05$ )。见表 1 及

△ 通信作者, E-mail: sumeihua825@126.com。

图 1、2。

表 1 EpCAM 的表达对于乳腺浸润性导管癌临床病理学特点与分子分型的影响[n( % )]					
临床病理因素	n	EpCAM		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
是否绝经					
是	396	231(58.3)	165(41.7)	3.075	>0.05
否	380	196(51.3)	184(48.7)		
肿瘤大小					
<2 cm	358	175(46.8)	183(53.2)	10.642	<0.05
2~5 cm	369	218(56.9)	151(43.1)		
>5 cm	49	34(69.4)	15(30.6)		
淋巴结转移情况					
有	402	270(66.7)	122(33.3)	72.535	<0.05
无	374	147(36.1)	227(63.9)		
组织学分类					
I级	42	15(26.2)	27(73.8)	9.981	<0.05
II级	345	178(49.3)	167(50.7)		
III级	389	234(58.1)	155(41.9)		
ER					
+	447	231(51.0)	216(49.0)	5.613	<0.05
-	329	196(59.6)	133(40.4)		
PR					
+	430	203(47.2)	227(52.8)	19.276	<0.05
-	346	224(63.0)	122(37.0)		
HER2 状态					
+	112	78(59.8)	34(40.2)	4.054	<0.05
-	664	349(50.9)	315(49.1)		
临床分期					
I	157	60(36.9)	97(63.1)	9.590	<0.05
II	395	224(56.2)	175(43.8)		
III	160	108(66.3)	52(33.7)		
IV	64	35(54.7)	29(45.3)		
分子分型					
腺腔 A 型	217	50(18.9)	167(81.1)	154.491	<0.05
腺腔 B 型(HER2-)	244	170(66.0)	74(34.0)		
腺腔 B 型(HER2+)	78	45(46.2)	33(53.8)		
HER2 过表达型	68	56(69.1)	12(30.9)		
三阴型	169	106(57.4)	63(42.6)		

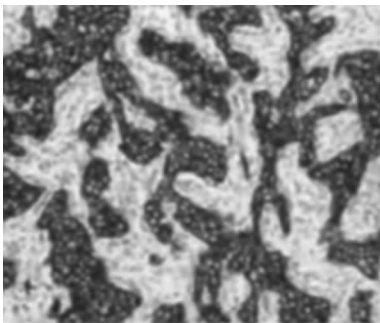


图 1 乳腺癌原发灶过表达的 EpCAM 表达情况

2.2 EpCAM 的表达情况对于乳腺癌预后的影响情况 时序检验显示,乳腺癌患者的预后受 EpCAM 的表达影响,表达为阳性的患者预后较差。而具体 EpCAM 的分型方面,腺腔 A 型(HER2-)与腺腔 B 型(HER2+)患者预后与其表达无相关性,除此之外的 3 种分型包括三阴型,HER2 过表达型和腺腔 B(HER2-)型,与患者的预后有关。单因素分析结果显示:对

于患者的预后情况,EpCAM 阳性表达的患者预后情况较为不理想。而可以影响患者预后的具体表达的分型包括三阴型,HER2 过表达型和腺腔 B(HER2-)型,其余的腺腔 A 型和腺腔 B 型(HER2+)与乳腺癌患者的预后无关。见表 2。

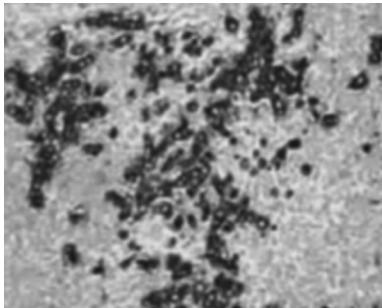


图 2 乳腺癌转移灶中 EpCAM 的表达情况

表 2 EpCAM 表达对于乳腺癌整体和各临床亚型的生存率影响的单因素分析		
变量	单因素分析 HR(95%CI)	P
EpCAM		
+	1.00	
-	2.37(1.67~3.40)	0.001
EpCAM 分子分型		
三阴型	4.78(2.18~1084)	0.000
腺腔 A 型	0.76(0.30~1.94)	0.541
腺腔 B 型(HER2-)	3.78(1.17~12.47)	0.028
腺腔 B 型(HER2+)	2.32(0.54~9.90)	0.270
HER2 过表达型	3.47(1.23~9.69)	0.020

以 EpCAM 表达情况及分子分型为自变量,患者预后为因变量行多因素 Logistic 分析。赋值情况:EpCAM(-)=0,EpCAM(+)=1;三阴型=0,腺腔 A 型=1,腺腔 B 型(HER2-)=2,腺腔 B 型(HER2+)=3,HER2 过表达型=4。结果显示,EpCAM(+ )及 HER2 过表达型均为影响乳腺癌患者预后的危险因素。见表 3。

表 3 EpCAM 表达对于乳腺癌整体和各临床亚型的生存率影响的多因素 Logistic 分析					
变量	$\beta$	SE	Wald	OR	P
EpCAM 表达	0.265	0.002	0.392	3.654	0.000
EpCAM 分子分型	0.507	0.004	0.368	2.521	0.000

3 讨 论

随着肿瘤生成机制的进一步研究,具有细胞转导、细胞迁移、增殖及分化作用的跨膜蛋白 EpCAM 受到了多方研究的重视。EpCAM 最早于 1979 年在结肠癌组织中首次被发现<sup>[6]</sup>。EpCAM 基因所编码翻译的糖蛋白为 EpCAM 蛋白,可以明显控制细胞的增殖分化过程。同时,EpCAM 蛋白不单可在体内发挥作用,有研究显示在无细胞间黏附功能的鼠成纤维细胞中转入 EpCAM 的 cDNA,发现细胞发生了形态学的改变,黏附功能被激活形成细胞株<sup>[7]</sup>。

EpCAM 在多种人体上皮来源的癌组织中出现过表达,包括卵巢癌、胃癌、肺癌等。在不同的癌症患者体内,EpCAM 的

表达情况意义不尽相同,在乳腺癌和卵巢癌中往往提示着预后不良,而在胃癌和结肠癌中却提示着预后良好<sup>[8]</sup>。乳腺癌的特点是异质性较高,同为乳腺癌常常因不同的分型从而表现出不同的分子生物学特征,对治疗的敏感性和病理结果等也不同<sup>[9]</sup>。因此笔者对于乳腺癌的分型与 EpCAM 的表达情况之间的联系进行了探究。

本研究发现,较高的 EpCAM 的表达水平,即 EpCAM 阳性往往也伴随着较高的组织分级和临床分期、淋巴结转移、ER 和 PR 的失表达,且 EpCAM 阳性的患者预后较差。在李金梅等<sup>[10]</sup>的研究结果中也可发现 EpCAM 在乳腺癌组织中的阳性过表达率明显高于健康乳腺组织,同时可调控乳腺癌的未分化状态,对乳腺癌的转移过程起到重要作用。

由于 EpCAM 上皮组织来源的特点,使得其存在较强的抗原表位,抗体识别较为容易。采用 EpCAM 单抗作为检测试剂,可以明确地对肿瘤是否来源于上皮组织进行检测。以三阴性乳腺癌为例,此种类型的乳腺癌由于治疗靶点的缺失,在治疗时常表现为对治疗药物的不敏感。而在三阴性乳腺癌患者的原发灶与转移灶中,均有 EpCAM 的过表达现象发生。在本研究中同样有相似的结论,即三阴性乳腺癌的预后受 EpCAM 基因的调控,这也为同类型乳腺癌的治疗提供了一个切入点,即采用基于 EpCAM 蛋白为靶点的靶向治疗。目前对伴有腹腔恶性积液的乳腺癌患者应用 EpCAM-CD3 的双特异抗体已经有显著的治疗效果,证明这一推断在临床实践中有应用的可能。

整体上看,出现 EpCAM 过表达的乳腺癌患者常常出现预后不佳的情况。然而不同病理类型的乳腺癌预后也是不同的。EpCAM 可用于对三阴型、HER2 型和腺腔 B 型(HER2-)的患者预后的判断,具体表现为阳性患者预后较差。这一点在 Schmidt 等<sup>[11]</sup>的文献中有相似的结论作为佐证。

综上所述,乳腺癌患者中出现 EpCAM 的高表达,往往与患者的临床病理特征有关。对于具体的乳腺癌分型来说,EpCAM 的表达具有较大的差异,在三阴性和 HER2 过表达型患者中成为独立的预后因子。为乳腺癌的治疗提供了思路,临床前景良好。

• 临床研究 •

## 胰岛素抵抗与呼吸睡眠暂停综合征患者呼吸力学、肺功能参数的关系

任 静

(第三军大学附属西南医院护理保障中心,重庆 400038)

**摘 要:**目的 探讨胰岛素抵抗与呼吸睡眠暂停综合征(SAHS)患者呼吸力学、肺功能参数的关系。方法 选择 2013 年 5 月至 2015 年 5 月在该院诊断为 SAHS 患者 40 例纳入观察组,健康体检者 40 例纳入对照组,以胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价胰岛素抵抗,探讨患者胰岛素抵抗与肺功能及呼吸力学的关系。结果 观察组患者体质量指数(BMI)、HOMA-IR、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)均明显高于对照组,差异有统计学意义( $t=26.9, 35.7, 25.8, 36.5, P<0.05$ )。HOMA-IR 与呼气气流流速、吸气峰流速呈正相关( $r=0.35, 0.37, P<0.05$ );HOMA-IR 与每分通气量、潮气量呈负相关( $r=-0.65, -0.78, P<0.05$ )。结论 SAHS 胰岛素抵抗程度与患者呼吸学指标严重程度呈正相关,胰岛素抵抗可能参与影响 SAHS 阻塞通气的过程。

**关键词:**胰岛素抵抗; 呼吸睡眠暂停综合征; 呼吸力学; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1971-03

呼吸睡眠暂停综合征(SAHS)是由于上呼吸道阻塞导致的呼吸暂停,患者临床表现为夜间睡眠障碍、低氧血症、嗜睡、记忆力下降等<sup>[1]</sup>。本病可以诱发高血压、心力衰竭等并发症。

### 参考文献

- [1] 张丽. EpCAM 的表达与肿瘤的发生和发展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(4): 323-327.
- [2] 侯睿哲, 彭云香, 毛静涛, 等. 胃癌表达 EpCAM 和 CK19 临床意义的研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(5): 707-709.
- [3] 雷蕾, 王晓稼, 杨红健, 等. 乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效和预后中的预测作用[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(11): 868-873.
- [4] 张立英, 辜岚湘, 丁华野, 等. 乳腺实性乳头状癌临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(9): 971-975.
- [5] 李新军, 付丽梅, 刘敏, 等. 上皮细胞黏附分子表达与乳腺癌的分子分型及预后[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(3): 258-263.
- [6] 张敏娜, 罗声栋, 胡燕, 等. 人上皮细胞黏附分子的真核表达及鉴定[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1223-1225.
- [7] 倪亚平. EpCAM 与肿瘤关系的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(21): 3579-3582.
- [8] 朱鸿静, 张春梅, 杨清, 等. 三阴性乳腺癌及其研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2350-2352.
- [9] 吴建南, 李顺荣, 顾然, 等. 乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效和预后中的预测作用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(3): 383-388.
- [10] 李金梅, 张金库, 周炳娟, 等. EpCAM 和 Ki-67 在三阴性乳腺癌原发灶及淋巴结转移灶中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(9): 795-798.
- [11] Schmidt M, Petry B, Bohm D, et al. Ep-CAM RNA expression predicts metastasis-free survival in three cohorts of untreated node-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(3): 637-646.

(收稿日期: 2017-02-01 修回日期: 2017-04-02)

研究发现胰岛素抵抗是 SAHS 常见的表现, SAHS 与胰岛素抵抗可能存在某种内在的联系, 有研究提示, SAHS 病情越严重, 患者胰岛素抵抗发生率越高, SAHS 患者的胰岛素抵抗可