

• 论 著 •

CENPA、GRHL2 与乳腺癌临床病理特征的关系 及其在预后评估中的临床价值

王晶晶, 沈苏琴

南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院检验科, 江苏南京 210004

摘要:目的 探讨着丝粒蛋白 A(CENPA)和粒状头样 2(GRHL2)在乳腺癌组织中的表达,构建乳腺癌预后模型并分析其临床应用价值。方法 采用基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库分析 1 085 例乳腺癌组织和 291 例正常组织中 CENPA 和 GRHL2 表达, Kaplan-Meier Plotter 在线网站分析 CENPA 和 GRHL2 表达与乳腺癌患者生存情况的关系。选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在该院接受治疗的 84 例原发性单侧乳腺癌患者作为研究对象,免疫组化法检测 CENPA 和 GRHL2 表达并分析其与乳腺癌临床病理特征的关系, Spearman 相关分析 CENPA、GRHL2 与糖类抗原 153(CA153)的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 CENPA、GRHL2 和 CA153 对乳腺癌预后评估的效能;Cox 比例风险回归模型分析乳腺癌预后的危险因素。结果 GEPIA 数据库提示乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达水平高于正常组织($P < 0.05$);Kaplan-Meier Plotter 分析表明, CENPA、GRHL2 表达水平升高,患者生存率降低(Log-rank $P < 0.001$);CENPA、GRHL2 表达与 CA153 呈正相关($r = 0.410, 0.602, P < 0.001$),三者联合检测对乳腺癌诊断的曲线下面积为 0.878;CENPA 和 GRHL2 表达与乳腺癌患者 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及表皮生长因子受体-2 阳性有关($P < 0.05$);Cox 回归分析显示, TNM 分期 III 期、组织学分级 III 级、淋巴结转移及 CENPA、GRHL2 高表达是乳腺癌预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 CENPA 和 GRHL2 是乳腺癌预后评估有价值的生物标志物,与 CA153 联合检测对乳腺癌预后具有较高的预测价值。

关键词: 乳腺癌; 着丝粒蛋白 A; 粒状头样 2; 预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.003

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1673-4130(2024)19-2316-07

文献标志码: A

Relationship between CENPA and GRHL2 and clinicopathological characteristics of breast cancer and its clinical value in prognosis evaluation

WANG Jingjing, SHEN Suqin

Department of Clinical Laboratory, Women's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/
Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing, Jiangsu 210004, China

Abstract: Objective To investigate the expression of centromere protein A (CENPA) and granular head like 2 (GRHL2) in breast cancer tissues, construct a prognostic model of breast cancer and analyze its clinical application value. **Methods** The expression of CENPA and GRHL2 in 1 085 breast cancer tissues and 291 control tissues were analyzed using gene expression profiling interactive analysis (GEPIA) database. The relationship between CENPA and GRHL2 expression and the survival of breast cancer patients was analyzed using Kaplan-Meier Plotter online website. A total of 84 patients with primary unilateral breast cancer treated in the hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the research objects. The expression of CENPA and GRHL2 was detected by immunohistochemistry, and the relationship between CENPA and GRHL2 and clinicopathological characteristics of breast cancer was analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between CENPA, GRHL2 and carbohydrate antigen 153 (CA153). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of CENPA, GRHL2 and CA153 in breast cancer. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors of breast cancer prognosis. **Results** GEPIA database showed that the expression levels of CENPA and GRHL2 in breast cancer tissues were higher than those in normal tissues ($P < 0.05$). Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the expression levels of CENPA and GRHL2 increased, and the survival rate of patients decreased (Log-rank $P < 0.001$). The expressions of CENPA and GRHL2 were positively correlated with CA153 ($r = 0.410, 0.602, P < 0.001$). The area under the curve of CENPA, GRHL2 and CA153 in breast cancer diagnosis was 0.878. The expressions of CENPA and GRHL2 were correlated with TNM stage, histological grade, lymph node me-

tastasis and epidermal growth factor receptor-2 expression ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that TNM stage III, histological grade III, lymph node metastasis and high expression of CENPA and GRHL2 were independent prognostic risk factors of breast cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** CENPA and GRHL2 are valuable biomarkers for the prognosis evaluation of breast cancer. Combined detection of CENPA and GRHL2 with CA153 has a high predictive value for the prognosis of breast cancer.

Key words: breast cancer; centromere protein A; granular head like 2; prediction model

乳腺癌是一种高度异质性恶性肿瘤,全球癌症统计数据显示,2021 年全世界新发病例 2 261 419 例,死亡 684 996 例,乳腺癌已然成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。乳腺癌根治术、放化疗及内分泌治疗是主要的治疗手段,但肿瘤的局部复发、远处转移与耐药是导致患者高死亡率的主要原因^[2]。基于此,寻找乳腺癌治疗的新靶点及疗效监测、预后评估的分子标志物,成为预防医学领域的前沿研究课题。着丝粒蛋白 A(CENPA)是具有着丝粒特异性组蛋白 H3 样变体蛋白,在着丝点蛋白复合体的组装过程中发挥至关重要的作用,异常表达 CENPA 诱导纺锤丝微管与新着丝点结合导致染色体错误分离,诱发非整倍性,是肿瘤恶性进展的重要危险因素^[3]。研究表明,CENPA 是重要的促癌因子,与多种恶性肿瘤发生发展密切相关^[4-5],因此靶向 CENPA 未来有望成为恶性肿瘤的治疗新策略。粒状头样 2(GRHL2)作为一种高度保守的转录因子,参与机体胚胎发育、神经管发育、表皮屏障形成和创伤修复等生理功能。GRHL2 基因不仅在生物正常发育过程中发挥关键作用,而且在癌症发生发展过程中发挥转录激活或转录抑制功能,因此 GRHL2 基因在肿瘤增殖、转移、侵袭和上皮间质转化(EMT)等恶性生物学行为中扮演重要角色^[6]。作为一种新型的生物标志物,GRHL2 基因可为相关疾病的诊断和治疗提供新的靶点及思路。本研究通过检测乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达水平,分析 CENPA、GRHL2 表达与乳腺癌临床病理特征及预后的关系,旨在明确其在乳腺癌预后评估中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在本院乳腺科接受治疗的 84 例原发性单侧乳腺癌患者作为研究对象,女性,年龄 35~78 岁,中位年龄 56 岁;肿瘤最大径 ≤ 2 cm 41 例, > 2 cm 43 例;病理类型为浸润性导管癌 79 例,其他类型 5 例;TNM 分期:I~II 期 40 例,III 期 44 例;组织学分级:I~II 级 47 例,III 级 37 例;淋巴结转移 34 例,未转移 50 例;绝经 64 例,未绝经 20 例。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)》^[7]中乳腺癌的诊断标准,且经病理学检查确诊为乳腺癌;(2)术前未行放、化疗和内分泌治疗;(3)接受乳腺癌根治性治疗;(4)临床资料及随访资料完整。排除标准:(1)伴有其他系统恶性肿瘤者;(2)伴有严重心、肝、肾等器官功能障碍者;(3)合并有免疫系统缺陷等全身性疾

病者;(4)有精神病及交流障碍无法配合研究者。本研究患者或其监护人签署书面知情同意书且研究方案获得本院伦理委员会审批通过(202047)。

1.2 方法

1.2.1 乳腺癌临床信息收集与复核 收集乳腺癌患者的临床病理特征,包括年龄、绝经状态、病史、治疗方式、肿瘤最大径、TNM 分期、组织学分级、病理类型、淋巴结转移、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)表达情况及随访数据等。采用门诊复查及电话的方式进行随访,每 3 个月随访 1 次,随访截止日期为 2023 年 6 月 30 日。界定开始时间(如手术日期)至疾病导致患者死亡时间定义为总生存期(OS)。

1.2.2 删失数据的处理 采用 SPSS23.0 软件完成删失数据多重填补及后续数据集的生成。删失数据定义是指在某些情况下,由于受到限制或无法继续进行观测,导致某些数据点未被记录或不可用的数据。这种情况可能发生在观察实验、调查或数据分析过程中,比如当研究者决定不再继续观察某个特定现象时,或者因为技术故障等原因无法获取后续数据^[8]。

1.2.3 CENPA、GRHL2 蛋白表达检测 采用免疫组化法检测乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 蛋白表达。将乳腺癌组织制成 4 μ m 石蜡切片,二甲苯脱蜡、乙醇水化后进行微波抗原修复,血清封闭后与 CEN-PA(Abcam 公司,稀释度 1:250)、GRHL2(Abcam 公司,稀释度 1:10 000)一抗孵育。采用二氨基联苯显色,苏木精复染,二甲苯透明后中性树脂封片,镜检。以乳腺癌组织中呈现棕褐色或棕黄色颗粒判定为 CENPA、GRHL2 蛋白表达阳性。染色强度评分:0 分,无着色;1 分,淡黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。阳性细胞占比评分:0 分, $< 5\%$;1 分, $5\% \sim < 25\%$;2 分, $25\% \sim < 50\%$;3 分, $50\% \sim < 75\%$;4 分, $\geq 75\%$ 。将染色强度与阳性细胞占比乘积 > 6 分定义为高表达,0~6 分定义为低表达。

1.2.4 糖类抗原 153(CA153)检测 采集研究对象治疗前静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min,收集血清。采用化学发光法检测 CA153 水平,检测仪器为贝克曼化学发光仪(美国 Beckman, UniCel DXL800),试剂为 CA153 试剂盒,由美国贝克曼公司提供。严格按照试剂盒说明书操作,CA153 正常参考区间为 0.0~31.3 U/mL。

1.2.5 基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库分析 CENPA、GRHL2 基因在乳腺癌组织中的表达 从

GEPIA 在线网站 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 上获取 1 085 例乳腺癌组织和 291 例正常组织中 CENPA、GRHL2 基因的表达情况。

1.2.6 CENPA、GRHL2 基因与乳腺癌患者生存的相关性分析 利用 Kaplan-Meier Plotter 在线网站 (<http://www.kmplot.com>) 分析 CENPA、GRHL2 表达与 4 929 例乳腺癌患者生存情况,以 Log-rank $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 统计学处理 本研究采用 SPSS23.0 软件对原始数据进行统计学处理。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 CENPA、GRHL2 与 CA153 的相关性;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 CENPA、GRHL2 及 CA153 对乳腺癌预后诊断效能;采用 Cox 比例风险回归模型分析乳腺癌预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

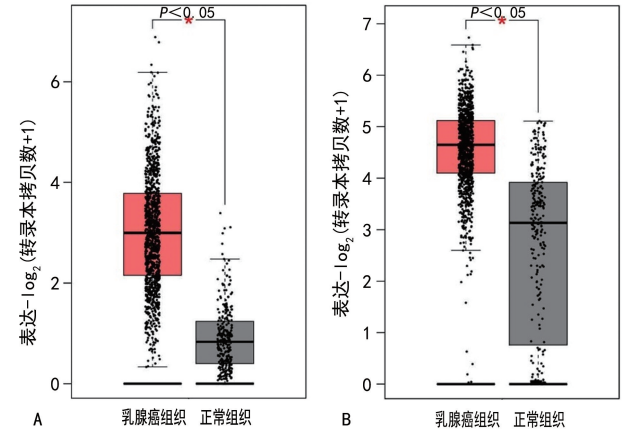
2 结 果

2.1 乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 的表达 GEPIA 数据库对 1 085 例乳腺癌组织和 291 例正常组织中 CENPA、GRHL2 表达进行分析,结果显示乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 蛋白表达水平高于正常组织,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 1。

2.2 CENPA、GRHL2 表达与 CA153 的相关性分析 Spearman 相关性分析表明,CENPA、GRHL2 表达与 CA153 均呈正相关 ($r=0.410、0.602,P<0.001$)。

2.3 CENPA、GRHL2 及 CA153 对乳腺癌预后的评估价值 CENPA 对乳腺癌预后评估的曲线下面积 (AUC) 为 0.671,灵敏度、特异度分别为 66.67%、71.43%;GRHL2 对乳腺癌预后评估的 AUC 为 0.654,灵敏度、特异度分别为 66.67%、66.67%;CA153 对乳腺癌预后评估的 AUC 为 0.717,灵敏度、特异度分别为 76.19%、80.95%;三者联合对乳腺癌

预后评估的 AUC 为 0.878,灵敏度、特异度分别为 92.86%、80.95%。见表 1。



注:A 为 CENPA 表达情况;B 为 GRHL2 表达情况。

图 1 GEPIA 在线数据库分析乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 的表达

表 1 CENPA、GRHL2 及 CA153 对乳腺癌预后的评估价值					
项目	AUC	95%CI	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CENPA	0.671	0.560~0.770	0.381 0	66.67	71.43
GRHL2	0.654	0.542~0.754	0.333 3	66.67	66.67
CA153	0.717	0.609~0.810	0.571 4	76.19	80.95
三者联合	0.878	0.788~0.939	0.738 1	92.86	80.95

2.4 乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达与临床病理特征的关系 CENPA、GRHL2 表达与乳腺癌患者 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及 HER-2 阳性有关 ($P<0.05$),而与乳腺癌患者年龄、肿瘤最大径、绝经状态、病理类型、ER 及 PR 无关 ($P>0.05$)。见表 2。

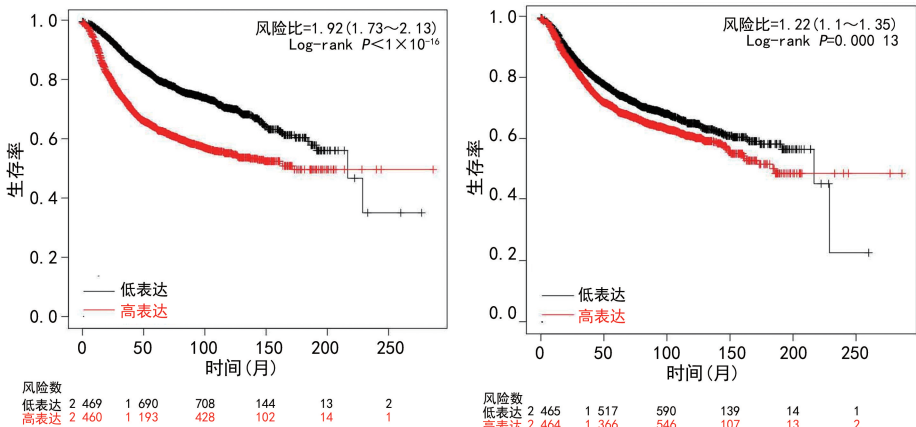
表 2 乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达与临床病理特征的关系[n(%)]								
病理特征	CENPA				GRHL2			
	低表达(n=40)	高表达(n=44)	χ^2	P	低表达(n=37)	高表达(n=47)	χ^2	P
年龄(岁)			1.171	0.279			0.820	0.365
≤55	22(55.0)	19(43.2)			16(43.2)	25(53.2)		
>55	18(45.0)	25(56.8)			21(56.8)	22(46.8)		
肿瘤最大径(cm)			0.416	0.519			0.171	0.679
≤2	21(52.5)	20(45.5)			19(51.4)	22(46.8)		
>2	19(47.5)	24(54.5)			18(48.6)	25(53.2)		
TNM 分期			6.779	0.009			5.607	0.018
I~II 期	25(62.5)	15(34.1)			23(62.2)	17(36.2)		
III 期	15(37.5)	29(65.9)			14(37.8)	30(63.8)		
绝经状态			1.676	0.195			2.102	0.147
否	7(17.5)	13(29.5)			6(16.2)	14(29.8)		
是	33(82.5)	31(70.5)			31(83.8)	33(70.2)		

续表 2 乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

病理特征	CENPA				GRHL2			
	低表达(n=40)	高表达(n=44)	χ^2	P	低表达(n=37)	高表达(n=47)	χ^2	P
组织学分级			8.484	0.004			7.773	0.005
I~II级	29(72.5)	18(40.9)			27(73.0)	20(42.6)		
III级	11(27.5)	26(59.1)			10(27.0)	27(57.4)		
淋巴结转移			5.337	0.021			7.160	0.007
无	29(72.5)	21(47.7)			28(75.7)	22(46.8)		
有	11(27.5)	23(52.3)			9(24.3)	25(53.2)		
病理类型			0.124	0.725			1.247	0.264
浸润性导管癌	38(95.0)	41(93.2)			36(97.3)	43(91.5)		
其他	2(5.0)	3(6.8)			1(2.7)	4(8.5)		
ER			0.016	0.898			0.058	0.809
阴性	16(40.0)	17(38.6)			14(37.8)	19(40.4)		
阳性	24(60.0)	27(61.4)			23(62.2)	28(59.6)		
PR			0.035	0.851			1.962	0.161
阴性	19(47.5)	20(45.5)			14(37.8)	25(53.2)		
阳性	21(52.5)	24(54.5)			23(62.2)	22(46.8)		
HER-2			11.242	0.001			13.494	0.001
阴性	30(75.0)	17(38.6)			29(78.4)	18(38.3)		
阳性	10(25.0)	27(61.4)			8(21.6)	29(61.7)		

2.5 CENPA、GRHL2 表达与乳腺癌患者预后的关系 本研究患者随访 36~66 个月,中位随访时间 42 个月,乳腺癌患者的中位 OS 为 32 个月。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,CENPA、GRHL2 表达水平升高,患者生存率降低,差异有统计学意义(Log-rank *P* 分别为 $<1\times 10^{-16}$ 、0.000 13),并且 CENPA 和 GRHL2 的风险比分别为 1.92 和 1.22,提示 CENPA 和 GRHL2 是乳腺癌预后的危险因素。见图 2。

2.6 影响乳腺癌患者预后的相关因素分析 以乳腺癌患者年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、绝经状态、组织学分级、淋巴结转移、病理类型、ER、PR、HER-2 及 CENPA、GRHL2 表达水平作为自变量,以复发/转移或死亡为因变量,纳入单因素和多因素 Cox 回归模型。结果显示,TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、淋巴结转移及 CENPA、GRHL2 高表达是乳腺癌预后的独立因素(*P* <0.05)。见表 3。



注:A 为不同 CENPA 表达乳腺癌患者生存状况;B 为不同 GRHL2 表达乳腺癌患者生存状况。

图 2 CENPA、GRHL2 表达与乳腺癌患者生存关系的分析曲线

表 3 影响乳腺癌患者预后相关因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(>55 岁 vs. ≤55 岁)	2.941(1.208~7.159)	0.017	2.273(0.922~5.605)	0.075
肿瘤最大径(>2 cm vs. ≤2 cm)	1.100(0.467~2.595)	0.827	—	—
TNM 分期(Ⅲ期 vs. I~II 期)	3.874(1.521~9.863)	0.005	5.667(2.120~15.147)	0.001

续表 3 影响乳腺癌患者预后相关因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
绝经状态(是 vs. 否)	1.487(0.619~3.571)	0.375	—	—
组织学分级(Ⅲ级 vs. Ⅰ~Ⅱ级)	3.874(1.521~9.863)	0.005	3.874(1.521~9.863)	0.005
淋巴结转移(有 vs. 无)	3.029(1.165~7.873)	0.023	4.250(1.596~11.316)	0.004
病理类型(浸润性导管癌 vs. 其他)	2.925(1.205~7.099)	0.018	2.179(0.907~5.233)	0.081
ER(阳性 vs. 阴性)	2.200(0.911~5.316)	0.080	—	—
PR(阳性 vs. 阴性)	1.967(0.824~4.696)	0.127	—	—
HER-2(阳性 vs. 阴性)	3.100(1.240~7.751)	0.016	1.875(0.757~4.642)	0.174
CENPA(高表达 vs. 低表达)	3.758(1.497~9.430)	0.005	4.889(1.877~12.736)	0.001
GRHL2(高表达 vs. 低表达)	4.144(1.646~10.435)	0.003	6.400(2.458~16.664)	0.001

注：—为此项无数据。

3 讨 论

乳腺癌是多基因参与、多步骤发展的高度异质性疾病,不同的分子分型具有不同的生物学特征,导致乳腺癌患者的治疗效果及临床预后不同。乳腺癌治疗策略的多样化及多种新型分子标志物的发现,使乳腺癌患者 5 年生存率显著提高,但部分患者依然会出现局部复发、转移等不良预后。随着生物信息学技术广泛应用于肿瘤相关基因的探索,其弥补了传统病理分型的缺陷,为临床诊断、治疗监测及预后评估提供了重要的指导价值。吴坤琳等^[9]研究表明,沉默特异 AT 富含序列结合蛋白 2(SATB2)可抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和血管生成,SATB2 可能成为乳腺癌潜在治疗的新靶点。吕艳等^[10]研究显示,Wnt-1 诱导分泌蛋白 2(CCN5)通过下调 Skp2 并上调 P27Kip1 表达,抑制乳腺癌细胞的增殖活性,未来 CCN5 可作为乳腺癌的治疗靶标。张凌捷等^[11]研究表明,血清核受体亚家族 C 组成员 2 表达降低和 DNA 甲基化转移酶 3A 表达升高,与乳腺癌发生、发展密切相关,其联合检测成为乳腺癌诊断和预后分析有价值的血清学标志物。因此,基于乳腺肿瘤的生物信息学分析筛选可靠的生物标志物来明确乳腺癌的发生发展、侵袭、转移机制,对乳腺癌不良预后的防治具有重要临床价值。

目前乳腺癌治疗面临的最大障碍为乳腺癌的侵袭性和转移性。癌症发生由一系列的促癌基因和抑癌基因的突变或表达水平异常所致,因此寻找相关基因,探索其在乳腺癌发生、侵袭、转移中的表达变化和作用,可为早期评估乳腺癌进程及治疗靶点提供可靠的生物标志物。现已发现与乳腺癌恶性转归相关的基因众多,如 HER2 过表达的乳腺癌患者,在使用曲妥珠单抗药物治疗的过程中受益^[12]。表皮生长因子受体高表达的乳腺癌患者,采用西妥昔单抗治疗有效^[13]。乳腺癌的瘤间异质性及瘤内异质性导致乳腺癌患者存在不同的基因表达谱系,致使乳腺癌治疗靶点及预后监测靶标的寻找面临巨大挑战。根据 ER、PR 及 HER2 等表达差异,可将乳腺癌分为 luminal A 型[ER 和(或)PR 阳性、HER2 阴性],占 48.5%~

72.6%,luminal B 型[ER 和(或)PR 阳性、HER2 阳性],占 6.5%~16.2%,HER2 阳性型(ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性),占 6.2%~11.0%,基底样型(base-like 型),占 11.5%~24.3%,其他类型乳腺癌等多个亚型,各种型别乳腺癌在发病原因、疾病进程、治疗疗效、转移模式及耐药等方面均存在明显差异^[14]。因此,寻找乳腺癌发生发展、侵袭、转移的相关基因,将有助于阐明乳腺癌异质性特征和潜在分子机制,完善乳腺癌分子分型方案,为临床的治疗策略及预后评估提供理论依据。

本研究 GEPIA 数据库分析提示,乳腺癌组织中 CENPA 表达水平高于正常组织,且生存分析表明,CENPA 表达水平升高,患者生存率降低,提示 CENPA 高表达是乳腺癌患者不良预后的危险因素。CENPA 在多种恶性肿瘤早期诊断及预后评估中的研究价值已被证实^[3]。对肾透明细胞癌的癌症基因组图谱队列功能富集分析显示,CENPA 过表达可加速细胞周期、激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肾透明细胞癌的增殖和转移^[15]。陆伟杰等^[16]研究结果显示,结直肠癌组织中 CENPA 高表达与病理分级、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关。CENPA 在肝癌组织中高表达,沉默 CENPA 基因可诱使细胞周期阻滞在 G₁ 期,抑制肝癌细胞的增殖能力^[17]。已知 CENPA 在双链 DNA 断裂修复过程中发挥重要功能,因此,CENPA 在乳腺癌组织中表达升高,可诱导患者化疗耐药性。失控的细胞增殖、转移及耐药性是恶性肿瘤的显著特征,靶向相关的调控基因已成为癌症治疗的重要策略。CENPA 基因作为人类着丝粒的重要组成部分,在细胞周期调控、生存和遗传稳定中发挥不可替代的作用。有研究证实,沉默 CENPA 基因可抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 及 MDA-MB-468 的增殖,体内动物实验亦证实,敲低 CENPA 基因可抑制裸鼠皮下成瘤能力,增殖相关标志物 Ki67 水平降低,反之,过表达 CENPA 基因促进乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖^[18],此研究结论与本研究结论一致,即 CENPA 在乳腺癌组织中呈高表达,其表达与患者的 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及 HER-2 阳性有关。

CENPA 具有促进乳腺癌细胞增殖的作用, CENPA 与乳腺癌侵袭、转移等恶性生物学特征密切相关, 因此未来 CENPA 有望成为乳腺癌预后评估的一种新型的肿瘤标志物。

GRHL2 基因是笔者通过 GEPIA 在线网站筛选的另外一种在乳腺癌组织中差异高表达的基因; 生存分析亦证实, GRHL2 表达水平升高, 患者生存率降低, 提示 GRHL2 高表达是乳腺癌患者不良预后的另一风险因素。针对 GRHL2 蛋白与结直肠癌的研究显示, GRHL2 蛋白在结直肠癌组织中高表达, 与肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度有关, 且研究进一步证实, GRHL2 基因通过锌指 E 盒结合同源框 1 (ZEB1)/E-cadherin 轴调控结直肠癌细胞 EMT 从而发挥重要作用^[19]。MLACKI 等^[20]通过人类高密度寡核苷酸阵列基因芯片技术筛选了 17 种肝癌细胞株基因组 DNA, 研究发现 GRHL2 基因在肝癌细胞株中的拷贝数增加, 且其表达与大肝癌和低分化癌密切相关, 体外实验证实, 沉默 GRHL2 基因可抑制肝癌细胞增殖及迁移等恶性生物学行为。已知导致乳腺癌恶性进展的首要因素是乳腺癌转移, 转移是肿瘤细胞离开原发灶, 向远处播散, 形成继发灶的多步骤过程。EMT 使上皮细胞失去黏附和紧密连接, 进而激活间充质特性, 黏附作用及紧密连接使上皮细胞附着于其相邻细胞, 此过程与肿瘤的侵袭、转移密切相关。研究证实, GRHL2 基因在乳腺癌的转移过程中发挥重要作用, 其通过调控 ZEB1 表达诱导 EMT^[21]。GRHL2 基因作为一种促癌基因, 可明显增强肿瘤细胞的增殖, 其过表达于多种恶性肿瘤中^[22]。以上报道结论与本研究相吻合, 即 GRHL2 基因在乳腺癌组织中高表达, 且其表达与患者的 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及 HER-2 阳性有关。基于此, 笔者将 GRHL2 作为预测乳腺癌预后的另外一种新型的生物标志物。

美国临床生物化学学会指南将 CA153 作为乳腺癌转移监测的 B 级推荐, 可评估 60%~80% 的乳腺癌患者, 欧洲肿瘤标志物组织指导原则建议将 CA153 与 CEA 联合检测提高乳腺癌预后的灵敏度, 但临床中 CA153 和 CEA 在乳腺癌中的阳性率仅为 10.9%、13.9%^[23-24], 因此, 将 CA153 与其他生物学标志物联合, 用于乳腺癌患者的随访和病情监测具有重要的临床价值。本研究结果证实, CENPA 和 GRHL2 蛋白在乳腺癌组织中呈高表达, 且与 CA153 呈正相关。临床病理参数分析显示, 乳腺癌组织中 CENPA 和 GRHL2 蛋白表达与乳腺癌患者较高组织学分级、较高临床分期、淋巴结转移及 HER-2 阳性有关, 进一步 Cox 回归分析显示, 乳腺癌患者 TNM Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、淋巴结转移及 CENPA、GRHL2 高表达是乳腺癌预后的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果提示, CENPA、GRHL2 及 CA153 单独检测对乳腺癌预后评估的 AUC 分别为 0.671、0.654 及

0.717, 而三者联合对乳腺癌预后评估的 AUC 为 0.878, 灵敏度、特异度分别为 92.86%、80.95%。基于此, 将 CENPA、GRHL2 与 CA153 联合检测, 可弥补 CA153 单独应用的缺陷, 其联合检测模式对乳腺癌预后的评估具有重要的临床指导价值。

乳腺癌复发、浸润及转移是目前临床面临的重大难题。本研究通过生物信息学分析 CENPA 和 GRHL2 蛋白在乳腺癌组织中的表达特征, 阐明了其与乳腺癌预后的关系及其临床价值, 为乳腺癌预后评估提供了数据支持。但有关 CENPA 和 GRHL2 基因与乳腺癌预后的相关文献报道较少, 因此本研究具有创新性, CENPA 和 GRHL2 蛋白与乳腺癌病理特征的关系研究为乳腺癌术后复发监测提供了新的思路 and 方向。本研究不足之处为单中心研究, 纳入的病例数相对偏少, 对于删失数据的填补选择多重插补法, 因而统计数据结论或许存在一定程度的偏倚。后续研究需要联合多中心、扩大样本量进一步验证该结论的准确性, 以获取更加可靠的医学证据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] LI Z, WEI H, LI S, et al. The role of progesterone receptors in breast cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 305-314.
- [3] YU Q Y, LIU H, LIU C, et al. CENPA regulates tumor stemness in lung adenocarcinoma [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(13):5537-5553.
- [4] XU Y, LIANG C, CAI X, et al. High centromere protein-A (CENP-A) expression correlates with progression and prognosis in gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:13237-13246.
- [5] LIU X, LI C, LI Q, et al. SIRT7 facilitates CENP-A nucleosome assembly and suppresses intestinal tumorigenesis[J]. iScience, 2020, 23(9):101461.
- [6] WANG Z, COBAN B, WU H, et al. GRHL2-controlled gene expression networks in luminal breast cancer [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):15.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10):954-1040.
- [8] JAVANBAKHT M, LIN J, RAGSDALE A, et al. Comparing single and multiple imputation strategies for harmonizing substance use data across HIV-related cohort studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2022, 22(1):90.
- [9] 吴坤琳, 严乾壹, 王德星, 等. 敲减 SATB2 抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11):1994-2002.
- [10] 吕艳, 郑旭, 韩燕燕, 等. CCN5 基因敲降对 MCF-7 乳腺癌细胞增殖的影响及其作用机制[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(22):2898-2902.

[11] 张凌捷,葛睿,程爱群,等. 乳腺癌患者血清 NR3C2 和 DNMT3A 表达水平及其诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(6): 120-124.

[12] LEE J, PARK Y H. Trastuzumab deruxtecan for HER2 + advanced breast cancer[J]. Future Oncol, 2022, 18(1): 7-19.

[13] ROSKOSKI R J R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer[J]. Pharmacol Res, 2014, 79: 34-74.

[14] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106535.

[15] LI J, LI Q, YUAN Y, et al. High CENPA expression in papillary renal cell carcinoma tissues is associated with poor prognosis[J]. BMC Urol, 2022, 22(1): 157.

[16] 陆伟杰,高小姣. c-myc 与 CENPA 在结直肠癌表达的相关性及其临床病理学价值[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1731-1740.

[17] LIAO J, CHEN Z, CHANG R, et al. CENPA functions as a transcriptional regulator to promote hepatocellular carcinoma progression via cooperating with YY1[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(16): 5218-5232.

[18] WU G, FAN Z, LI X. CENPA knockdown restrains cell progression and tumor growth in breast cancer by reducing PLA2R1 promoter methylation and modulating PLA2R1/HHEX axis[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 27.

[19] YUAN M, WANG J, FANG F. Grainyhead-like genes family may act as novel biomarkers in colon cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 3237-3245.

[20] MLACKI M, KIKULSKA A, KRZYWINSKA E, et al. Recent discoveries concerning the involvement of transcription factors from the Grainyhead-like family in cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(11): 1396-1401.

[21] WANG Z, COBAN B, WU H, et al. GRHL2-controlled gene expression networks in luminal breast cancer[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 15.

[22] NIE Y, DING Y, YANG M. GRHL2 upregulation predicts a poor prognosis and promotes the resistance of serous ovarian cancer to cisplatin[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 6303-6314.

[23] TARIGHATI E, KEIVAN H, MAHANI H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(1): 1-16.

[24] RAKHA E A, CHMIELIK E, SCHMITT F C, et al. Assessment of predictive biomarkers in breast cancer: challenges and updates[J]. Pathobiology, 2022, 89(5): 263-277.

(收稿日期: 2024-03-12 修回日期: 2024-06-11)

(上接第 2314 页)

[10] SHARIATI A, DADASHI M, CHEGINI Z, et al. The global prevalence of daptomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin, and linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains; a systematic review and meta-analysis[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 56.

[11] 孟凡亮,陶晓霞,宋衍燕,等. 北京市健康从业人员携带金黄色葡萄球菌肠毒素特征分析[J]. 疾病监测, 2017, 32(4): 337-341.

[12] MOHAMMED E Y, HASSAN S, BARWA R, et al. Studies on enterotoxins and antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus isolated from various sources[J]. Adv Microbiol, 2016, 6: 263-275.

[13] 颜文光. 不同来源金黄色葡萄球菌的肠毒素基因分布与 SCCmec, spa 及 MLST 分型研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.

[14] AKLILU E, YING C H. First mecC and mecA positive livestock-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (mecC MRSA/LA-MRSA) from dairy cattle in malaysia[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 147.

[15] COJUTTI P, SCARPARO C, SARTOR A, et al. A 5-year survey of antimicrobial susceptibility profiles of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from patients with bloodstream infections in Northeast Italy[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 81(1): 53-56.

[16] DUARTE F C, DANELLI T, TAVARES E R, et al. Fatal sepsis caused by mecA-positive oxacillin-susceptible Staphylococcus aureus: first report in a tertiary hospital of southern Brazil[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(4): 293-297.

[17] LIU J L, LI T M, ZHONG N, et al. Current status of oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus infection in Shanghai, China: a multicenter study[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(6): 1070-1077.

[18] GENÇ O, ARIKAN I. The relationship between hand hygiene practices and nasal Staphylococcus aureus carriage in healthcare workers[J]. Med Lav, 2020, 111(1): 54-62.

[19] 王欢,胡垚,陆惠慧,等. 金黄色葡萄球菌基因检测及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2722-2725.

[20] FU Y, XIONG M Y, LI X H, et al. Molecular characteristics, antimicrobial resistance and virulence gene profiles of Staphylococcus aureus isolates from Wuhan, central China[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2063-2072.

[21] 叶千红,吴许文,李沛樟. 澳门特别行政区医院金黄色葡萄球菌耐药性分析及杀白细胞素基因的检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5525-5529.

[22] LINDNER A K, HOMMES F, NIKOLAI O, et al. Imported panton-valentine leucocidin (PVL)-positive Staphylococcus aureus skin infections: patients' perspective on quality of life and quality of medical care[J]. J Travel Med, 2022, 29(4): taac047.

(收稿日期: 2024-02-28 修回日期: 2024-06-11)