

• 论 著 •

前哨淋巴结阴性乳腺癌患者血清 STC-1、MMPs、VEGFs 水平与术后复发风险的关系*

谌彪¹, 马静², 王伟¹, 康鹏^{1△}

1. 乌鲁木齐市第一人民医院普外科, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学附属肿瘤医院乳甲外科, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要:目的 探讨血清斯钙素 1(STC-1)、基质金属蛋白酶(MMPs)及血管内皮生长因子(VEGFs)对前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的预测价值。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 5 月在乌鲁木齐市第一人民医院接受手术治疗的 275 例早期乳腺癌患者为研究对象。随访 2 年,根据术后是否复发分为复发组与未复发组。对比两组患者临床特征、STC-1、MMPs 及 VEGFs 水平的差异。通过多因素 Logistic 回归分析筛选与前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发相关的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线评价 STC-1、MMPs、VEGFs 水平预测患者术后复发风险的效能。结果 入选的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者均完成随访,其中术后局部复发 13 例,区域复发 5 例,孤立性复发 10 例,总复发率为 10.1%(28/275)。复发组和未复发组患者肿瘤最大径、组织学分级、手术方式比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),复发组患者血清 STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 水平均高于未复发组($P < 0.05$)。调整协变量后,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STC-1($OR = 1.044, 95\% CI: 1.010 \sim 1.089$)、MMP-9($OR = 1.019, 95\% CI: 1.003 \sim 1.035$)、VEGF-A($OR = 1.016, 95\% CI: 1.007 \sim 1.025$)均是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,STC-1、MMP-9、VEGF-A 联合预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的曲线下面积(AUC)及 95%CI 为 0.924(0.875~0.972),其预测效能高于各因素独立预测($Z = 4.341, 3.262, 3.081$,均 $P < 0.05$)。结论 术后复发的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者血清 STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 水平显著高于未复发患者,血清 STC-1、MMP-9、VEGF-A 水平较高均是患者术后复发的独立危险因素,对术后复发风险具有较高预测效能。

关键词:前哨淋巴结阴性乳腺癌; 复发; 斯钙素 1; 基质金属蛋白酶; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.004

中图法分类号:R446.1;R737.9

文章编号:1673-4130(2026)06-0661-07

文献标志码:A

Relationship between the serum levels of STC-1, MMPs and VEGFs and the risk of postoperative recurrence in patients with sentinel lymph node-negative breast cancer*

CHEN Biao¹, MA Jing², WANG Wei¹, KANG Peng^{1△}

1. Department of General Surgery, Urumqi First People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum stanniocalcin-1 (STC-1), matrix metalloproteinases (MMPs), and vascular endothelial growth factors (VEGFs) for the risk of postoperative recurrence in patients with sentinel lymph node-negative breast cancer. **Methods** A total of 275 patients with early-stage breast cancer who underwent surgical treatment at Urumqi First People's Hospital from April 2021 to May 2023 were selected as the research subjects. The patients were followed up for 2 years and divided into the recurrence group and the non-recurrence group based on whether they had recurrence after surgery. The differences in clinical characteristics, STC-1, MMPs, and VEGFs levels between the two groups were compared. Through multivariate Logistic regression analysis, the influencing factors related to postoperative recurrence in patients with sentinel lymph node-negative breast cancer were screened. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of STC-1, MMPs, and VEGFs levels in predicting the risk of postoperative recurrence in patients. **Results** All the selected patients with negative sentinel lymph

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C246)。

作者简介:谌彪,男,副主任医师,主要从事乳腺、甲状腺疾病研究。△ 通信作者,E-mail:kangpeng7308@163.com。

nodes in breast cancer completed the follow-up. Among them, there were 13 cases of local recurrence after surgery, 5 cases of regional recurrence, and 10 cases of isolated recurrence. The total recurrence rate was 10.1%. There were statistically significant differences in the maximum diameter of the tumor, histological grade, and surgical method between the recurrence group and the non-recurrence group ($P < 0.05$). The levels of serum STC-1, MMP-2, MMP-9, VEGF-A, and VEGF-C in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). After adjusting for confounding variables, the results of multivariate Logistic regression analysis showed that serum STC-1 ($OR = 1.044, 95\%CI: 1.010 - 1.089$), MMP-9 ($OR = 1.019, 95\%CI: 1.003 - 1.035$), and VEGF-A ($OR = 1.016, 95\%CI: 1.007 - 1.025$) were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with negative sentinel lymph nodes in breast cancer ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI for the combined prediction of serum STC-1, MMP-9, and VEGF-A for the postoperative recurrence risk of patients with negative sentinel lymph nodes in breast cancer were 0.924 (0.875–0.972), and its predictive efficacy was higher than that of each factor independently ($Z = 4.341, 3.262, 3.081$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum STC-1, MMP-2, MMP-9, VEGF-A, and VEGF-C in patients with postoperative recurrence after negative sentinel lymph node breast cancer were significantly higher than those in patients without recurrence. Higher levels of serum STC-1, MMP-9, and VEGF-A were independent risk factors for postoperative recurrence in patients, and had a high predictive efficacy for postoperative recurrence risk.

Key words: sentinel lymph node-negative breast cancer; recurrence; stanniocalcin-1; matrix metalloproteinase; vascular endothelial growth factors

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤,严重威胁女性的生命健康^[1]。前哨淋巴结活检作为一种微创的检查方法,已成为临床腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者的标准腋窝分期措施,在一定程度上减少了手术创伤和术后并发症风险^[2-3]。然而,部分前哨淋巴结活检阴性乳腺癌患者仍存在术后复发风险^[4-5]。因此,深入研究前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发的相关因素对于制订精准的治疗策略、改善患者预后具有重要的临床意义。血清斯钙素 1(STC-1)是一种高度保守的糖蛋白,在乳腺癌中其异常表达可能与肿瘤细胞侵袭、转移风险增加密切相关^[6]。基质金属蛋白酶(MMPs)是锌离子依赖的蛋白水解酶,能够降解细胞外基质和基底膜成分,在肿瘤的浸润和转移过程中发挥关键作用^[7]。不同类型的 MMPs 在乳腺癌组织中的表达水平影响肿瘤恶性程度及淋巴结转移风险^[8-9]。血管内皮生长因子(VEGFs)作为重要的血管生成因子,能够特异性地促进内皮细胞生长、增殖和迁移,增加血管通透性并为肿瘤生长提供有利的微环境^[10-11]。基于此推测血清 STC-1、MMPs、VEGFs 均可能参与乳腺癌的发生、发展过程,探讨其与前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的关系有助于早期识别高危复发风险的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者,以便制订个性化的治疗方案及预防和干预措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性、观察性研究,经乌鲁木齐市第一人民医院(以下简称本院)伦理委员会审核批准(审批号:K202103-04),所有患者签署知情同意书,自愿参与本研究。选取 2021 年 4 月至 2023 年 5 月在本院住院并接受手术治疗的 275 例早期乳

腺癌患者作为研究对象。所有患者均行前哨淋巴结活检,术后石蜡病理切片检查提示前哨淋巴结均为阴性,同时符合以下纳入标准:(1)经病理组织学确诊为浸润性乳腺癌;(2)临床分期 I ~ II 期(T1~T2N0M0);(3)年龄大于 18 岁;(4)前哨淋巴结检出数 ≥ 3 个且均为阴性。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)存在远处转移;(3)患有严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(4)近期接受过放疗、内分泌治疗或免疫治疗;(5)精神疾病患者无法配合完成研究;(6)缺少前哨淋巴结活检结果。

1.2 随访及分组 所有入组患者均持续随访 2 年,每 3 个月随访 1 次,末次随访截止时间为 2025 年 6 月 3 日。随访方式包括门诊随访、电话随访和住院复查,详细记录患者的随访信息。依据患者随访期间临床症状、体征、影像学检查(乳腺超声、乳腺 X 线钼靶、MRI)和病理检查结果判断是否存在术后复发情况,并将患者划分为复发组与未复发组。术后复发包括局部复发、区域复发和孤立性复发,评估标准如下^[12]。(1)局部复发:肿瘤在原手术切除的乳腺(或胸壁,针对全乳切除术后)区域内复发,且未侵犯区域淋巴结或远处器官;(2)区域复发:肿瘤在乳腺癌区域淋巴结引流范围内复发,包括腋窝、锁骨上下、内乳等区域的淋巴结转移,或侵犯区域内的软组织(包括胸肌间淋巴结、锁骨下淋巴结等),但无远处转移;(3)孤立性复发:肿瘤复发仅表现为单一病灶,可发生于局部、区域或远处,但不伴有其他部位的转移灶。

1.3 资料收集 收集患者的临床特征数据,具体内容包括:(1)基线资料:于患者入组行手术治疗前采集年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数(BMI)、绝经状态、家

族乳腺癌病史等基线资料。(2)乳腺癌病情特征:记录患者肿瘤最大长径、肿瘤部位(左乳、右乳)、病理类型(浸润性导管癌、非浸润性导管癌)、组织学分级(I级、II级、III级)、分子分型(Luminal A型、Luminal B型、HER-2 过表达型、三阴型)等乳腺癌病情特征。(3)手术相关特征:记录患者手术方式(保乳手术、改良根治术)、是否接受术后辅助化疗、是否接受术后辅助放疗、是否接受术后辅助内分泌治疗、是否接受术后靶向治疗。

1.4 指标检测 所有患者在手术前清晨空腹采集外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。使用美国 Bio-Tek 公司的 ELx808 型酶标仪采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 STC-1、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、VEGF-A、VEGF-B 及 VEGF-C 水平。ELISA 试剂盒购自艾博抗(上海)贸易有限公司和武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号分别为 ab213829、ab215083、ab100606、ab100607、ab100610、E-EL-H0111、E-EL-H2164、E-EL-H1600。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独

立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验; 通过单因素 Logistic 回归分析筛选与前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发可能相关的因素, 将单因素分析中差异有统计学意义($P < 0.05$)的因素纳入多因素 Logistic 回归分析, 采用向前逐步回归法分析独立影响因素, 计算比值比(OR)及其 95%CI。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 STC-1、MMPs、VEGFs 水平预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的效能, 计算曲线下面积(AUC)及 95%CI, 采用 Z 检验比较 AUC 的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同术后复发情况的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者临床特征比较 入选患者均完成随访, 其中术后局部复发 13 例(4.7%)、区域复发 5 例(1.8%)、孤立性复发 10 例(3.6%), 总复发率为 10.1%(28/275)。两组患者肿瘤最大径、组织学分级、手术方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者年龄、BMI、绝经状态、家族乳腺癌病史、肿瘤部位、病理类型、分子分型、术后辅助治疗情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同术后复发情况的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者临床特征比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	复发组($n=28$)	未复发组($n=247$)	t/χ^2	P
年龄	52.82±5.41	52.68±5.85	0.119	0.906
吸烟史			0.004	0.947
是	5(17.9)	38(15.4)		
否	23(82.1)	209(84.6)		
饮酒史			0.047	0.828
是	4(14.3)	27(10.9)		
否	24(85.7)	220(89.1)		
BMI(kg/m ²)	23.11±1.77	23.19±1.35	0.292	0.771
绝经状态			0.204	0.651
否	12(42.9)	95(38.5)		
是	16(57.1)	152(61.5)		
家族乳腺癌病史			0.000	1.000
无	25(89.3)	218(88.3)		
有	3(10.7)	29(11.7)		
肿瘤最大径(cm)	2.73±0.57	2.51±0.50	2.175	0.030
肿瘤部位			0.000	0.990
左乳	15(53.6)	132(53.4)		
右乳	13(46.4)	115(46.6)		
病理类型			0.000	1.000
浸润性导管癌	25(89.3)	216(87.5)		
非浸润性导管癌	3(10.7)	31(12.5)		

续表 1 不同术后复发情况的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者临床特征比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	复发组($n=28$)	未复发组($n=247$)	t/χ^2	P
组织学分级			8.038	0.018
I 级	2(7.1)	58(23.5)		
II 级	15(53.6)	142(57.5)		
III 级	11(39.3)	47(19.0)		
分子分型			0.207	0.976
Luminal A 型	10(35.7)	92(37.3)		
Luminal B 型	9(32.1)	85(34.4)		
HER-2 过表达型	5(17.9)	41(16.6)		
三阴型	4(14.3)	29(11.7)		
手术方式			5.405	0.020
保乳手术	18(64.3)	102(41.3)		
改良根治术	10(35.7)	145(58.7)		
接受术后辅助化疗			0.080	0.778
是	20(71.4)	170(68.8)		
否	8(28.6)	77(31.2)		
接受术后辅助放疗			0.250	0.617
是	15(53.6)	120(48.6)		
否	13(46.4)	127(51.4)		
接受术后辅助内分泌治疗			0.002	0.963
是	16(57.1)	140(56.7)		
否	12(42.9)	107(43.3)		
接受术后靶向治疗			0.058	0.809
是	5(17.9)	35(14.2)		
否	23(82.1)	212(85.8)		

2.2 不同术后复发情况的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者 STC-1、MMPs、VEGFs 水平比较 复发组患者血清 STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 水平

均显著高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血清 MMP-1、MMP-3、VEGF-B 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同术后复发情况的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	STC-1(ng/mL)	MMP-1(ng/mL)	MMP-2(ng/mL)	MMP-3(ng/mL)
复发组	28	63.48±17.52	35.51±9.52	138.20±51.35	45.38±17.35
未复发组	247	51.70±13.81	32.29±8.41	106.82±24.76	40.99±10.94
t		4.155	1.894	5.519	1.877
P		<0.001	0.059	<0.001	0.062

组别	n	MMP-9(ng/mL)	VEGF-A(pg/mL)	VEGF-B(pg/mL)	VEGF-C(pg/mL)
复发组	28	194.84±73.08	402.55±103.22	91.07±22.62	272.69±67.38
未复发组	247	156.59±33.23	315.11±70.19	83.48±19.82	208.64±45.72
t		4.916	5.916	1.894	6.651
P		<0.001	<0.001	0.059	<0.001

2.3 前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险影响因素分析 以前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发情况为因变量赋值:术后复发=1,术后未复发=0。以不同术后复发情况患者间单因素分析 $P < 0.05$ 的

指标为自变量赋值:组织学分级 I 级/II 级=0,组织学分级 III 级=1,保乳手术=0,改良根治术=1,最大长径、STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 均赋原测量值。多因素 Logistic 回归分析表明,血清

STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 水平较高均是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发的危险因素($P < 0.05$),改良根治术是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发的保护因素($P < 0.05$),见表 3。共线性检验提示手术方式、MMP-2、VEGF-C 与其他自变量存在严重多重共线性(方差膨胀因子为 10.565、

10.112、10.214),以上述因素为协变量,调整后,多因素 Logistic 回归分析结果显示 STC-1($OR = 1.044$, $95\%CI: 1.010 \sim 1.089$)、MMP-9($OR = 1.019$, $95\%CI: 1.003 \sim 1.035$)、VEGF-A($OR = 1.016$, $95\%CI: 1.007 \sim 1.025$)均是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
肿瘤最大径	0.501	0.632	0.627	0.428	1.65	0.478	5.695
组织学分级Ⅲ级	0.921	0.472	3.818	0.051	2.513	0.997	6.332
改良根治术	-1.512	0.685	4.866	0.027	0.221	0.058	0.845
STC-1	0.043	0.021	4.193	0.049	1.044	1.010	1.089
MMP-2	0.034	0.012	8.106	0.004	1.034	1.011	1.058
MMP-9	0.019	0.008	5.478	0.019	1.019	1.003	1.035
VEGF-A	0.015	0.004	11.807	0.001	1.016	1.007	1.025
VEGF-C	0.028	0.007	17.724	<0.001	1.028	1.015	1.042

表 4 校正协变量后前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
STC-1	0.047	0.016	8.799	0.003	1.048	1.016	1.081
MMP-9	0.016	0.005	9.475	0.002	1.016	1.006	1.026
VEGF-A	0.012	0.003	14.935	<0.001	1.012	1.006	1.017
常量	-11.674	1.714	46.406	—	—	—	—

注:—为此项无数据。

2.4 STC-1、MMPs、VEGFs 独立及联合预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险 ROC 曲线分析表明,STC-1、MMP-9、VEGF-A 单独及联合检测预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的 AUC ($95\%CI$) 分别为 0.689 (0.573 ~ 0.806)、0.677 (0.539 ~ 0.815)、0.769 (0.668 ~ 0.870)、0.924 (0.875 ~ 0.972),Z 检验结果提示,三项联合检测的预测效能高于单项检测($Z = 4.341, 3.262, 3.081$, 均 $P < 0.05$),见表 5、图 1。

表 5 STC-1、MMPs、VEGFs 独立及联合预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险效能

项目	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P	95%CI	
					下限	上限
STC-1	0.689	67.68	74.34	0.001	0.573	0.806
MMP-9	0.677	72.12	66.43	0.002	0.539	0.815
VEGF-A	0.769	68.87	79.11	<0.001	0.668	0.870
三项联合	0.924	78.76	83.21	<0.001	0.875	0.972

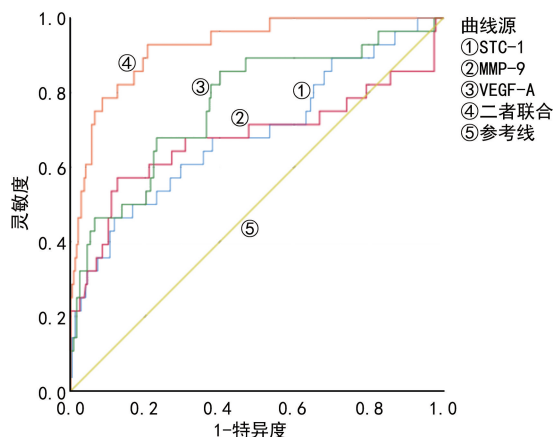


图 1 STC-1、MMPs、VEGFs 单独及联合预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的 ROC 曲线

3 讨论

本研究中,复发组前哨淋巴结阴性乳腺癌患者血清 STC-1 水平显著高于未复发组,且多因素 Logistic 回归分析提示,STC-1 水平较高是患者术后复发的独立影响因素。与本研究结果类似,HOU 等^[13]指出乳腺癌患者血清 STC1 水平显著高于健康女性,且组织样本中 STC1 高表达与无复发生存期缩短呈负相关,提示 STC1 可作为乳腺癌不良预后的预测标志物。LI 等^[14]纳入 2 942 例恶性肿瘤患者的 Meta 分析结果表明,STC1 高表达与肿瘤患者更差的总生存期($HR = 1.91$)和无复发生存期($HR = 2.01$)显著相关。LIU 等^[15]研究指出,STC1 通过自分泌作用上调

SI00A4 促进肿瘤细胞侵袭、血管生成和肺成纤维细胞活化,从而驱动肺癌转移,提示 STC-1 也可能通过影响乳腺癌患者血管生成、肿瘤细胞侵袭作用导致术后复发。也有研究指出,STC1 与免疫检查点分子及 T 细胞浸润相关,可能通过重塑 TIME 促进复发^[16-17]。基于既往研究结论及本研究结果可知,检测血清 STC-1 水平有助于预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者的术后复发风险。

MMP-2 和 MMP-9 属于 MMPs,可以通过降解基底膜中的胶原蛋白、明胶等成分,破坏细胞外基质的完整性,使肿瘤细胞更容易突破基底膜向周围组织浸润。本研究中术后复发的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平显著高于未复发组,提示 MMP-2 和 MMP-9 可能参与了前哨淋巴结阴性乳腺癌的复发过程。LIU 等^[18]指出,复发胶质母细胞瘤患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平显著较高,且与患者脑血流动力学参数正相关,提示 MMPs 可能参与肿瘤血管生成和复发过程。ROSSANO 等^[19]研究也发现,在肺癌、乳腺癌患者中 MMP-9 相对分子质量为 65 000 亚型的活性随肿瘤进展显著升高,可作为监测肺癌、乳腺癌进展潜在标志物。与本研究结果类似,KALAVSKA 等^[20]发现,原发性乳腺癌患者 MMP-9 高表达与激素受体阳性、高增殖指数等高复发风险乳腺癌亚型相关。考虑到 MMP-2、MMP-9 存在多重共线性,本研究多因素 Logistic 回归分析仅纳入 MMP-9,结果表明 MMP-9 是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险的独立危险因素。

VEGF-A 和 VEGF-C 作为血管内皮生长因子家族的重要成员,在肿瘤血管生成和淋巴管生成中也发挥关键作用。本研究结果表明,复发组血清 VEGF-A 和 VEGF-C 水平显著高于未复发组,且 VEGF-A 是前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发的独立影响因素。VEGF-A 能够特异地作用于血管内皮细胞,促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,通过增加血管通透性为肿瘤的生长和转移提供必要的微环境基础^[21-22]。VEGF-C 则主要参与淋巴管生成过程,促进肿瘤细胞通过淋巴系统转移^[23-24]。因此,检测血清 VEGF-A 和 VEGF-C 水平对预测前哨淋巴结阴性乳腺癌患者的术后复发风险具有重要意义,同时,也为抗血管生成和抗淋巴管生成治疗提供了潜在的靶点。本研究通过 ROC 曲线分析发现,STC-1、MMP-9、VEGF-A 均对前哨淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发风险具有较高预测价值,且三者联合预测的效能最佳。

由于本研究是单中心研究且早期乳腺癌患者在临床中的筛查率相对较低,最终入组样本量相对较小,可能存在一定的选择偏倚,研究结果的代表性和推广性也受到一定限制。未来需要开展多中心、大样本的研究,进一步验证本研究结果并提高研究结论的

可靠性。另外,本研究的随访时间仅为 2 年,可能无法准确评估前哨淋巴结阴性乳腺癌患者的长期复发风险。乳腺癌复发风险较高,且部分患者可能在术后数年甚至数十年后出现复发,因此需要延长随访时间以更全面地了解前哨淋巴结阴性乳腺癌患者的复发风险及影响因素。此外,本研究仅检测了血清 STC-1、MMPs 和 VEGFs 水平,未对肿瘤组织中上述生物标志物进行检测分析,未来可以考虑同时检测血清和肿瘤组织中 STC-1、MMPs 和 VEGFs 水平,进一步探讨其乳腺癌复发中的作用机制和临床意义。

综上所述,本研究发现术后复发的前哨淋巴结阴性乳腺癌患者血清 STC-1、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C 水平显著高于未复发组,其中血清 STC-1、MMP-9、VEGF-A 水平较高均是患者术后复发的独立危险因素,三项联合预测对术后复发风险具有较高预测效能。

参考文献

- [1] 莫森,王泽洲,郑莹,等. 2022 年全球及中国乳腺癌流行病学特征分析[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(4): 497-503.
- [2] 杨鑫,孙晓,王永胜. 一步核酸扩增技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(5): 259-263.
- [3] 贾瑞杰,石志强,张琦,等. 乳腺癌内乳前哨淋巴结活检与患者预后的相关性研究[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(4): 394-403.
- [4] 任同岳,毕钊,邱鹏飞,等. 乳腺癌新辅助治疗后内乳前哨淋巴结活检的预后意义[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(6): 287-292.
- [5] 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.
- [6] 李惠. hSTC-1 作为肿瘤标志物的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(5): 1020-1021.
- [7] CHIDAMBARAM D, SUBASHINI V, NANTHANALAXMI M, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-13 in cancer: signaling pathways and non-coding RNAs in tumor progression and therapeutic targeting[J]. World J Clin Oncol, 2025, 16(6): 105996.
- [8] ZENG Y, GAO M, LIN D, et al. Prognostic and immunological roles of MMP-9 in pan-cancer[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 2592962.
- [9] 曹玉英,戎珊,刘平. 多模态超声联合血清基质金属蛋白酶 9 检测对乳腺癌保乳术后肿瘤复发的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(1): 99-103.
- [10] 李守帅,赵戈,田立民,等. 乳腺癌患者血清 TGF- β 1、VEGF 及肿瘤标志物水平与保乳术后局部复发的关系[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(5): 619-623.
- [11] ABOU SHOUSA S A, HUSSEIN B, SHAHINE Y, et al. Angiogenic activities of interleukin-8, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in breast

- cancer[J]. *Egypt J Immunol*, 2022, 29(3):54-63.
- [12] 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.
- [13] HOU J, CHENG J, DAI Z, et al. Molecular and clinical significance of stanniocalcin-1 expression in breast cancer through promotion of homologous recombination-mediated DNA damage repair[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:731086.
- [14] LI R, LIU R, WU S, et al. Prognostic value of STC1 in solid tumors: a meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(4):253-263.
- [15] LIU A, LI Y, LU S, et al. Stanniocalcin 1 promotes lung metastasis of breast cancer by enhancing EGFR-ERK-S100A4 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7):395.
- [16] ZHAO L, YANG C, GAO Z, et al. Systematic pan-cancer analysis of the oncogenic and immunological function of stanniocalcin-1 (STC1)[J]. *Curr Med Chem*, 2026, 33(4):789-815.
- [17] SUN J, WEI X, YOU J, et al. STC1 is a novel biomarker associated with immune characteristics and prognosis of bladder cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:5505-5516.
- [18] LIU W, LI Z. Diagnostic performance of perfusion-weighted imaging combined with serum MMP-2 and-9 levels in tumor recurrence after postoperative concomitant chemoradiotherapy of glioblastoma[J]. *J Clin Ultrasound*, 2023, 51(3):563-570.
- [19] ROSSANO R, LAROCCA M, MACELLARO M, et al. Unveiling a hidden biomarker of inflammation and tumor progression: the 65 kDa isoform of MMP-9 new horizons for therapy[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 44(1):105-116.
- [20] KALAVSKA K, CIERNA Z, KARABA M, et al. Prognostic role of matrix metalloproteinase 9 in early breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2):78.
- [21] BEDKOWSKA G E, GACUTA E, ZBUCKA-KRETOWSKA M, et al. Plasma levels and diagnostic utility of VEGF in a three-year follow-up of patients with breast cancer[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22):5452.
- [22] MILOVANOVIĆ J, VUJASINOVIĆ T, TODOROVIĆ-RAKOVIĆ N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, -C and VE-cadherin as potential biomarkers in early breast cancer patients[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 252:154923.
- [23] FUJII T, HIRAKATA T, KUROZUMI S, et al. VEGF-A is associated with the degree of TILs and PD-L1 expression in primary breast cancer[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):2641-2646.
- [24] ZHANG M, LIU J, LIU G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer: molecular pathway, potential targets, and current treatment strategies[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520:422-433.

(收稿日期:2025-09-26 修回日期:2025-12-09)

(上接第 660 页)

- [7] KE G, MENG Q, FINLEY T, et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree[J]. *Adv Neural Inf Process Syst*, 2017, 30:3148-3156.
- [8] MEDINA V J, MARTIAL A M, CHATTERJEE T. Asymptomatic gangrenous acute cholecystitis: a life-threatening condition[J]. *Cureus*, 2023, 15(3):e36672.
- [9] KAMINER B M, EL-SAIED S, LASRY B, et al. Diagnostic accuracy of eosinophil-to-lymphocyte ratio and eosinophil-to-neutrophil ratio as biomarkers for differentiating between fungal and bacterial infection in necrotising otitis externa[J]. *Clin Otolaryngol*, 2024, 49(3):343-348.
- [10] XU C, SHE Y, FU F, et al. Review of advances in molecular structure and biological function of alpha toxin of *Clostridium perfringens*[J]. *Can J Vet Res*, 2024, 88(4):138-144.
- [11] HASHIBA M, TOMINO A, TAKENAKA N, et al. *Clostridium Perfringens* infection in a febrile patient with severe hemolytic Anemia[J]. *Am J Case Rep*, 2016, 17:219-223.
- [12] HARA A, MINAGA K, OTSUKA Y, et al. An autopsy case of gas gangrene, massive intravascular hemolysis, and cytokine storm due to *Clostridium perfringens* type A infection[J]. *IDCases*, 2024, 38:e02085.
- [13] TAKEHARA M, KOBAYASHI K, NAGAHAMA M. *Clostridium perfringens* α -toxin up-regulates plasma membrane CD11b expression on murine neutrophils by changing intracellular localization[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2022, 1864(12):184054.
- [14] DI BELLA S, ANTONELLO R M, SANSON G, et al. Anaerobic bloodstream infections in Italy (ITANAEROBY): a 5-year retrospective nationwide survey[J]. *Anaerobe*, 2022, 75:102583.
- [15] YANG R, ZHU S, PISCHKE S E, et al. Bile and circulating HMGB1 contributes to systemic inflammation in obstructive jaundice[J]. *J Surg Res*, 2018, 228:14-19.
- [16] YANG R, UCHIYAMA T, WATKINS S K, et al. Ethyl pyruvate reduces liver injury in a murine model of extrahepatic cholestasis[J]. *Shock*, 2004, 22(4):369-375.
- [17] PARKS R W, STUART CAMERON C H, GANNON C D, et al. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice[J]. *J Pathol*, 2000, 192(4):526-532.

(收稿日期:2025-10-29 修回日期:2025-12-19)