

• 短篇论著 •

血清 Leptin、PKC ϵ 与乳腺癌患者临床病理特征及预后的相关性研究*高 飞¹,任冠颖^{2△},高晓培¹,郝 帅³,洪 丹²,杨 琳²

1. 保定市第一中心医院放疗科,河北保定 071000;河北大学附属医院:2. 肿瘤内科;3. 放疗科,河北保定 071000

摘 要:目的 探讨乳腺癌临床病理特征和临床预后与血清 Leptin、蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)的相关性。方法 选取河北大学附属医院 2017 年 11 月至 2018 年 2 月乳腺癌患者 40 例作为观察组,50 例体检健康女性作为对照组;对患者进行随访 2 年,详细记录患者预后质量;采集受试者空腹静脉血检测血清 Leptin、PKC ϵ 水平;采用 Spearman 分析 Leptin、PKC ϵ 水平与患者临床病理特征的相关性;绘制卡米尔生存曲线分析不同 Leptin、PKC ϵ 水平情况患者预后质量;采用 Logistics 回归模型分析血清 Leptin、PKC ϵ 水平对乳腺癌患者预后的影响。结果 观察组血清 Leptin、PKC ϵ 水平均明显高于对照组($P<0.05$);不同 TNM 分期、病灶区最大径和腋窝淋巴结转移患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),随着 TNM 分期升高、病灶区最大径增大及腋窝淋巴结转移出现,患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平呈明显升高状态($P<0.05$);患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平与 TNM 分期、病灶区直径、腋窝淋巴结转移呈正相关($r=0.675\sim 0.743, P<0.05$);死亡组患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平均高于存活组($P<0.05$),高水平 Leptin 和高水平 PKC ϵ 患者生存率明显低于低水平 Leptin 和低水平 PKC ϵ 患者($P<0.05$);血清高水平 Leptin 和高水平 PKC ϵ 是影响乳腺癌患者预后质量的独立危险因素($P<0.05$)。结论 乳腺癌患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平与 TNM 分期、病灶区直径、腋窝淋巴结转移呈正相关,且高水平 Leptin 和高水平 PKC ϵ 是影响患者预后质量的独立危险因素。

关键词:Leptin; 蛋白激酶 C ϵ ; 乳腺癌; 病理特征**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.023**中图法分类号:**R737.9**文章编号:**1673-4130(2022)02-0244-04**文献标志码:**A

近年来,我国已成为乳腺癌发病率增长速度最快的国家之一,乳腺癌也成为发病率最高的女性恶性肿瘤^[1]。目前,乳腺癌以手术治疗为主,放疗、化疗、内分泌治疗等多种治疗方案为辅,通过治疗可提高患者远期治愈率,但部分患者仍存在病情复发、病灶转移等情况^[2]。因此,探索乳腺癌的临床发病机制,并探讨相应的诊断与治疗手段具有十分重要的临床意义^[3]。蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)是一种新型家族激酶成员,有研究表明,在乳腺癌细胞中 PKC ϵ 多处于异常高表达状态,Leptin 是参与细胞生长发育和能量代谢的一种分泌蛋白,在多种肿瘤细胞中均处于异常活跃状态^[4],但 PKC ϵ 和 Leptin 在乳腺癌患者血清中的水平及与患者病理特征的相关性鲜见报道。因此,本研究拟探讨乳腺癌临床病理特征和临床预后与血清 Leptin、PKC ϵ 水平的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北大学附属医院 2017 年 11 月至 2018 年 2 月收治的 40 例乳腺癌患者作为观察组,均为女性;年龄(43.29 ± 5.50)岁;TNM 分期 I 期

13 例,II 期 14 例,III 期 10 例,IV 期 3 例;病灶区最大径(3.85 ± 1.29)mm;腋窝淋巴结转移 12 例,未转移 28 例;浸润性乳腺癌 29 例,导管原位癌 11 例。另选取同期 50 例体检健康女性作为对照组,年龄(45.14 ± 5.74)岁。

1.2 观察组纳入标准 (1)确诊后无任何抗肿瘤治疗;(2)经病理组织学检测确诊为乳腺癌;(3)近 3 个月内无急性感染;(4)无肾脏或类风湿疾病;(5)近半年未应用激素类药物;(6)活动状态评分 ≥ 60 分;(7)经伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.3 观察组排除标准 (1)骨髓功能异常的乳腺癌患者;(2)严重脏器疾病患者;(3)合并免疫性疾病患者;(4)内分泌代谢性疾病患者。

1.4 方法 本研究对患者随访 2 年,详细记录患者预后质量。入组后采集患者空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min,离心并收集血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Leptin 和 PKC ϵ 水平,Leptin 和 PKC ϵ 试剂盒均购自杭州联科生物科技有限公司,并严格遵照试剂盒说明书进行操作。

* 基金项目:河北省保定市科技支撑计划项目(17ZF211)。

△ 通信作者,E-mail:renguanying1982@126.com。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料采用百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 LSD-*t* 检验;采用 Spearman 检验对 Leptin、PKC ϵ 与临床病理特征的相关性进行分析,绘制卡米尔生存曲线分析不同 Leptin、PKC ϵ 水平情况患者预后质量,采用 Logistics 回归模型分析血清 Leptin、PKC ϵ 对乳腺癌患者预后的影响。以 $\alpha=0.05$ 作为检验标准。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较 观察组血清 Leptin、PKC ϵ 水平均明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	Leptin	PKC ϵ
观察组	40	38.93 \pm 8.91	9.85 \pm 1.16
对照组	50	14.85 \pm 3.29	2.53 \pm 0.45
<i>t</i>		16.230	37.705
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病理特征患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较同 TNM 分期、病灶区最大径和腋窝淋巴结转移患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);随着 TNM 分期升高、病灶区最大径增大及腋窝淋巴结转移出现,患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平呈明显升高状态($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同病理特征患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			
病理特征	<i>n</i>	Leptin	PKC ϵ
年龄(岁)			
≥ 50	13	38.89 \pm 4.95	9.89 \pm 1.03
<50	27	38.95 \pm 3.99	9.83 \pm 2.03
病理类型			
浸润性乳腺癌	29	38.47 \pm 4.34	9.91 \pm 0.99
导管原位癌	11	40.14 \pm 3.99	9.69 \pm 0.93
TNM 分期			
I 期	13	34.94 \pm 3.85	7.85 \pm 0.84
II 期	14	39.29 \pm 4.01	8.55 \pm 0.71
III 期	10	41.02 \pm 4.25	11.23 \pm 0.93
IV 期	3	47.57 \pm 3.79	19.98 \pm 1.84
病灶区最大径(mm)			
<2	9	34.59 \pm 5.12	7.59 \pm 1.02
2~3	19	37.91 \pm 4.38	9.43 \pm 0.95
>3	12	43.80 \pm 5.02	12.21 \pm 1.32
腋窝淋巴结转移			
是	12	43.29 \pm 3.99	11.65 \pm 0.89
否	28	37.06 \pm 5.43	9.08 \pm 1.03

2.3 不同病理特征与血清 Leptin、PKC ϵ 水平的相关性分析 患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平与 TNM 分期、病灶区最大径、腋窝淋巴结转移均呈正相关($r=0.675\sim 0.743, P<0.05$),见表 3。

2.4 不同预后质量患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较 死亡组患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平均明显高于存活组($P<0.05$),见表 4。

表 3 不同病理特征患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平的关系				
病理特征	Leptin		PKC ϵ	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TNM 分期	0.675	<0.01	0.718	<0.01
病灶区最大径	0.719	<0.01	0.692	<0.01
腋窝淋巴结转移	0.743	<0.01	0.703	<0.01

表 4 不同预后质量患者血清 Leptin、PKC ϵ 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			
预后质量	<i>n</i>	Leptin	PKC ϵ
存活	24	33.59 \pm 1.93	7.20 \pm 0.79
死亡	16	46.94 \pm 2.01	13.82 \pm 0.82
<i>t</i>		26.917	22.273
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 不同 Leptin、PKC ϵ 水平情况患者预后质量 本研究以 Leptin、PKC ϵ 水平均值作为高水平和低水平的临界值,高水平 Leptin 共 15 例,高水平 PKC ϵ 共 13 例,高水平 Leptin 和高水平 PKC ϵ 患者生存率明显低于低水平 Leptin 和低水平 PKC ϵ ($P<0.05$),见图 1、2。

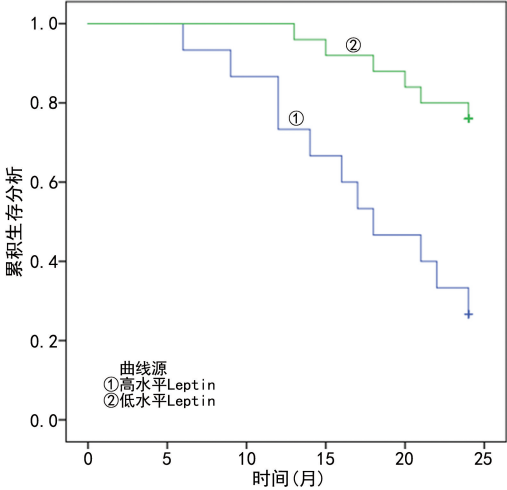


图 1 高水平 and 低水平 Leptin 患者预后质量调查结果

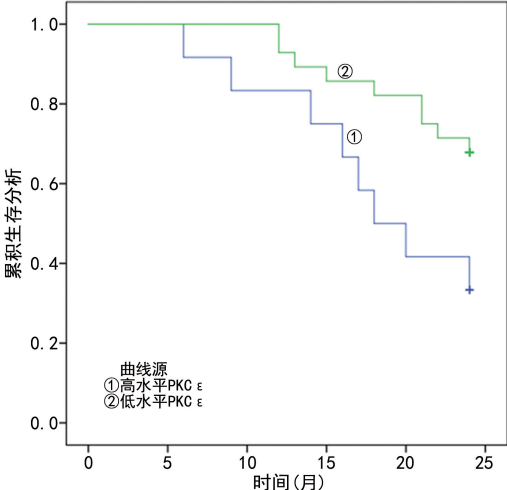


图 2 高水平 and 低水平 PKC ϵ 患者预后质量调查结果

2.6 Leptin、PKCε 水平对乳腺癌患者预后质量的影响 血清高水平 Leptin 和高水平 PKCε 是影响乳腺癌患者预后质量的独立危险因素($P<0.05$),见表 6。

指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
Leptin	0.612	0.201	9.271	0.002	1.844	1.244	2.735
PKCε	0.627	0.189	11.006	0.001	1.872	1.292	2.711

3 讨 论

作为目前全球女性群体中发病率最高的恶性肿瘤,乳腺癌已逐渐成为临床中严重威胁女性群体健康的疾病之一^[5]。目前,对于乳腺癌的治疗以手术治疗为主,但患者治疗后仍可能出现病情复发、转移的情况,如何对患者进行有效治疗并改善患者治疗预后质量具有十分重要的意义^[6]。有研究者发现,炎症反应、免疫功能异常改变均与恶性肿瘤的发生、发展、复发或转移关系密切^[7]。恶性肿瘤具有抗凋亡、抗生长抑制、易侵袭性、转移性、永生性,持续血管生长等特征,而炎症微环境是肿瘤进展的主要病理特征^[8]。且炎症可促进肿瘤转移,并可诱发肿瘤细胞逃避免疫杀伤,与多种恶性肿瘤特征密切相关。恶性肿瘤患者体内微环境多处于失衡状态,伴随免疫功能下降的情况。目前的研究发现,在结直肠癌、肝癌、呼吸系统肿瘤、消化系统肿瘤、血液病等患者血液中,Leptin 和 PKCε 处于明显异常表达状态,Leptin 和 PKCε 与肿瘤发生、发展、增加肿瘤耐药性及患者预后可能存在一定相关性,但仍需要进一步深入探究^[9-11]。有学者指出,对乳腺癌的临床发病机制进行深入研究,并辅助患者的临床治疗,对于改善患者治疗疗效与临床预后具有十分重要的意义^[12]。

乳腺癌细胞内及细胞间信号转导紊乱在肿瘤的发生和发展过程中起着重要作用^[13]。Leptin 可诱导乳腺癌 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 等信号通路相关蛋白激活,Leptin 还可调节细胞内和细胞外基质相互作用,刺激血管生成,从而促进肿瘤进展。Leptin 通过调控多种细胞因子下游表皮生长因子、血小板衍生生长因子、神经生长因子等下游蛋白,介导乳腺癌等肿瘤细胞转移及侵袭信号整合和传递。有研究显示,Leptin 会诱导肿瘤细胞中 MAPK/ERK 信号转导,调控乳腺癌细胞的生长生存、骨架稳定、细胞形态、凋亡和侵袭等细胞行为^[14]。在多种信号通路中,蛋白激酶(PKC)是关键效应分子,与肿瘤的发生、发展、转移及预后关系密切,这也是近年临床研究的热点。PKCs 常依照丝-苏氨酸激酶亚基结构不同分为 3 类,其中 PKCε 是新型的 PKC 种类,其分子活化不依赖于钙离子。研究显示,在乳腺癌细胞系中 PKCε 水平高于正常乳腺细胞系,提示 PKCε 在乳腺癌发生和调

控过程中起到重要作用^[15]。

本研究结果显示,观察组血清 Leptin、PKCε 水平均明显高于对照组,随着 TNM 分期升高、病灶区直径增大及腋窝淋巴结转移出现,患者血清 Leptin、PKCε 水平呈明显升高状态,且相关性分析结果显示,患者血清 Leptin、PKCε 水平与 TNM 分期、病灶区直径、腋窝淋巴结转移呈正相关。患者预后质量分析结果显示,死亡组血清 Leptin、PKCε 水平均高于存活组。进一步以 Leptin、PKCε 水平均值作为高水平和低水平的临界值,高水平 Leptin 共 15 例,高水平 PKCε 共 13 例,高水平 Leptin 和高水平 PKCε 患者生存率明显低于低水平 Leptin 和低水平 PKCε。Logistics 回归模型分析结果显示,乳腺癌患者血清高水平 Leptin 和高水平 PKCε 是影响患者预后质量的独立危险因素。本研究结果表明,随着患者血清 Leptin、PKCε 水平升高,乳腺癌患者病情恶化程度加重,进而导致患者预后质量降低。Leptin 会促进肿瘤细胞异常生长,还可通过全身内分泌和自分泌作用于乳腺上皮细胞,促进脂肪组织中雌二醇的转化,导致乳腺上皮细胞出现异常增殖,在乳腺癌的发生和发展中起到十分重要的作用。与此同时,PKCε 会促进形成 mTORC2 复合物,活化细胞内 AKT,激活 PI3K-AKT 信号通路,促进肿瘤转移和增殖,导致患者预后质量不佳。

综上所述,乳腺癌患者血清 Leptin、PKCε 水平与 TNM 分期、病灶区直径、腋窝淋巴结转移呈正相关,且高水平 Leptin 和高水平 PKCε 是影响患者预后质量的独立危险因素。但本研究临床样本数较少,有待后续持续追踪和分析。

参考文献

[1] KONG Y,DONG Q,JI H,et al. The effect of the leptin and leptin receptor expression on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Med Sci Mon, 2019,25(24):3005-3013.

[2] CAO L,WEN H,FENG Z,et al. Distinctive clinic-pathological characteristics and prognosis among different histologic types of cervical cancer[J]. Gynecol Oncol,2019, 154(1):178-179.

[3] 商木岩,郭帅. 中国乳腺癌筛查现状[J]. 实用癌症杂志, 2020,35(11):1911-191.

[4] DELORT L,BOUGARET L,CHOLET J,et al. Hormonal therapy resistance and breast cancer: involvement of adipocytes and Leptin[J]. Nutrients, 2019, 11(12):2839-2847.

[5] GUO Q Z,LI L,BO Q M,et al. Expressions of PKCα, PKCε and PKCδ in cervical cancer and their relationships with chemosensitivity[J]. J Hainan Med Uni, 2019, 25 (2):43-48.

[6] KANG X Y,XU Q Y,YU Z,et al. The effects of physical

activity on physiological markers in breast cancer survivors; a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(20): e20231.

[7] 孙鹏玉, 王靖宇, 张雁钢. 肿瘤相关中性粒细胞对恶性肿瘤生物学特性的影响及机制研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31(4): 285-288.

[8] MARONI P. Leptin, adiponectin, and Sam68 in bone metastasis from breast cancer[J]. *Intern J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1051-1057.

[9] LIPSEY C C, HARBUZARIU A, ROBEY R W, et al. Leptin signaling affects survival and chemoresistance of estrogen receptor negative breast cancer[J]. *Intern J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3794-3801.

[10] DEMIREL P B, OZORHAN U, TUNA B G, et al. Effects of different glucose concentrations on the leptin signaling pathway in MCF-7 and T47D breast cancer cells[J]. *Ann Med Res*, 2019, 26(12): 2966-2968.

[11] WEI X, LIU Y, GONG C, et al. Correction: targeting leptin as a therapeutic strategy against ovarian cancer peritoneal metastasis[J]. *Anti Cancer Ag Med Chem*, 2019, 19(1): 140-142.

[12] 温馨, 张喜平, 郭钢, 等. 微 RNA 与乳腺癌相关性研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(12): 878-881.

[13] AL-ZEIDANEEN S, AHMAD M N, AL-EBUOS A D. Evaluation of the influence of treatment exposure on neuropeptide Leptin hormone and obesity risk among Jordanian breast cancer women[J]. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 2019, 36(2): 150-158.

[14] 江雪莲, 高景春, 姜丽, 等. MAPK/ERK 信号通路在卵巢上皮性癌组织和细胞中的表达及其临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 541-547.

[15] BOWERS L, KULKARNI A, HURSTING S. Obesity-associated leptin signaling promotes chemotherapy resistance in basal-like breast cancer; the role of tumor-associated macrophages[J]. *Curr Devel Nutr*, 2020, 4(2): 311-315.

(收稿日期: 2021-03-12 修回日期: 2021-09-11)

• 短篇论著 •

深圳宝安区无偿献血单项 HBV 核酸检测反应性结果分析*

刘宜仲, 黄守民, 王瑛琨, 张 煜, 刘艺庆, 杜飞嫦
深圳市宝安区中心血站, 广东深圳 518101

摘要:目的 分析深圳市宝安区无偿献血单项乙型肝炎病毒(HBV)核酸检测反应性结果, 为献血者结果反馈提供解释及为其归队提供参考依据, 保护献血者权益, 扩大献血者队伍。**方法** 对 2017—2020 年无偿献血标本进行乙型肝炎表面抗原(HBsAg)及 HBV/丙型肝炎病毒(HCV)/人类免疫缺陷病毒(HIV)核酸联合检测, 对其中的 210 份单项核酸检测反应性(即 HBsAg 无反应性/核酸联合检测反应性)的血液标本进行 HBV 血清学 4 项标志物[乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 E 抗体(HBeAb)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)]及核酸鉴别检测; 对核酸鉴别无反应性的标本再进行 HBsAg 确认试验。**结果** 2017—2020 年无偿献血单项核酸检测反应率为 0.43%, 该研究的单项核酸检测反应性 210 份标本中, 71.90%(151/210)的标本带有保护性抗体 HBsAb, HBV 血清学 4 项标志物仅 HBsAb 反应性的标本占 5.24%(11/210), 92.86%(195/210)的标本 HBcAb 反应性。单项核酸检测反应性标本中有 75.24%(158/210)核酸鉴别为无反应性, 其中 99.37%(157/158)的标本 HBsAg 确认试验为无反应性。**结论** 单项核酸检测反应性的无偿献血标本存在核酸联合检测假反应性的可能, 可对这部分献血者进行归队研究, 为保障用血安全, 应建立一个科学、严谨的归队标准。

关键词:无偿献血; 乙型肝炎病毒; 核酸检测; 献血者归队
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.024 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2022)02-0247-04 **文献标志码:**A

乙型肝炎病毒(HBV)简称乙肝病毒, 为直径 22~42 nm 的球状颗粒, 属环状双链 DNA 病毒, 主要通过血液传播(输血和血液制品), 是引起病毒性肝炎的主要病原体之一, 可引起全身各系统的一系列不适症状, 甚至可能发展为肝硬化、肝癌^[1]。我国是 HBV 高流行地区, 据中国疾病预防控制中心数据估计我国人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)流行率为 5%~6%^[2]。目前, 血站基本使用 2 遍酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂检测 HBsAg, 1 遍核酸试剂检测 HBV DNA。2019 年 4 月 12 日中国输血协会颁布团体标

* 基金项目: 深圳市宝安区医疗卫生基础研究项目(2019JD468)。
本文引用格式: 刘宜仲, 黄守民, 王瑛琨, 等. 深圳宝安区无偿献血单项 HBV 核酸检测反应性结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 247-250.