

〔文章编号〕 1007-0893(2022)21-0008-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.21.003

p53 及 Bcl-2 基因阳性表达与乳腺癌患者临床特征的关系研究

甘红军 刘小檬

(丰城市人民医院, 江西 丰城 331100)

〔摘要〕 **目的:** 探究 p53 及 B 淋巴细胞瘤/白血病-2 (Bcl-2) 基因阳性表达与乳腺癌患者临床特征的关系。**方法:** 选择 2019 年 8 月至 2021 年 7 月丰城市人民医院收治的 120 例乳腺癌患者, 所有患者均行 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的检测。分析乳腺癌患者中影响 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的因素, 并对相关因素行 logistic 回归分析。**结果:** 120 例患者中, p53 基因阳性表达 85 例, Bcl-2 基因阳性表达 35 例。p53 基因阳性表达的患者中, 不同肿瘤分期系统 (TNM) 分期、组织分化程度及雌激素受体 (ER) 表达情况之间占比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Bcl-2 基因阳性表达的患者中, 不同 TNM 分期及组织分化程度之间占比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。logistic 回归分析结果显示: TNM 分期 II~III 期、肿瘤组织低、中分化、ER 阳性是 p53 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$); TNM 分期 II~III 期、肿瘤组织低、中分化是 Bcl-2 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** p53 阳性表达的变化提示乳腺癌患者预后不良, TNM 分期、组织分化程度及 ER 性质等均可对 p53 阳性表达率的变化造成明显影响。而 Bcl-2 则反映患者预后状况, TNM 分期及组织分化程度是影响 Bcl-2 基因阳性表达的独立危险因素, 故对患者 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的测定能够更好的评估患者的病情及预后, 为临床诊疗提供更加可靠的诊断依据。

〔关键词〕 乳腺癌; p53 基因; B 淋巴细胞瘤/白血病-2 基因

〔中图分类号〕 R 737.9 〔文献标识码〕 B

Study on the Relationship Between the Positive Expression of p53 and Bcl-2 Genes and the Clinical Features of Breast Cancer Patients

GAN Hong-jun, LIU Xiao-meng

(Fengcheng People's Hospital, Jiangxi Fengcheng 331100)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the relationship between the positive expression of p53 and B-cell lymphoblastoma/leukemia-2 (Bcl-2) genes and the clinical characteristics of breast cancer patients. **Methods** 120 breast cancer patients admitted to Fengcheng People's Hospital from August 2019 to July 2021 were selected. All patients were tested for p53 and Bcl-2 gene positive expression. The influencing factors of p53 and Bcl-2 gene positive expression in breast cancer patients were analyzed, and the related factors were analyzed by logistic regression analysis. **Results** Of the 120 patients, 85 cases were positive for p53 gene expression and 35 cases were positive for Bcl-2 gene expression. Among the patients with positive expression of p53 gene, there were significant differences in the proportion of patients with different tumor node metastasis classification (TNM) stages, tissue differentiation and estrogen receptor (ER) expression ($P < 0.05$). Among the patients with positive expression of Bcl-2 gene, there were significant differences in the proportion of patients with different TNM stages and histological differentiation degrees ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that TNM stage II-III, low and moderate differentiation of tumor tissue, and ER positive were independent risk factors for p53 gene positive expression ($P < 0.05$). TNM stage II-III, low and moderate differentiation of tumor tissue were independent risk factors for Bcl-2 gene positive expression ($P < 0.05$). **Conclusion** The change of p53 positive expression indicates a poor prognosis of breast cancer patients. TNM stage, histological differentiation and the nature of ER can significantly affect the change of p53 positive expression rate. Bcl-2 reflects the prognosis of patients, TNM stage and tissue differentiation degree are independent risk factors for bcl-2 gene positive expression, so the determination of p53 and Bcl-2 gene positive expression can better evaluate the patient's condition and prognosis, and provide more reliable diagnostic basis for clinical diagnosis and treatment.

〔Keywords〕 Breast cancer; p53 gene; B-lymphocytoma/leukemia-2 gene

乳腺癌是源于乳腺上皮细胞的恶性肿瘤, 女性群体 是该病的高发人群, 近年来, 发病率呈逐年上升趋势,

〔收稿日期〕 2022-09-15

〔作者简介〕 甘红军, 男, 主治医师, 主要从事病理科工作。

已对女性生命安全及身体健康造成严重威胁^[1-2]。纵观乳腺癌的发生与发展,其过程演变复杂,认为促癌基因、抑癌基因、细胞凋亡等在乳腺癌的发展过程中具有重要作用^[3-4]。p53 和 B 淋巴细胞瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因的激活与乳腺癌间存在密切联系,其中, p53 发生突变后可诱发多种肿瘤; Bcl-2 作为细胞凋亡基因,其表达的蛋白水平与该家族内的其他蛋白共同作用后可达到调节细胞凋亡的目的^[5-6]。鉴于此,本研究选择 120 例乳腺癌患者,分析 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达与乳腺癌患者临床特征间的关系,为临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 8 月至 2021 年 7 月丰城市人民医院收治的 120 例乳腺癌患者作为研究对象。患者年龄 24~68 岁,平均(46.82±3.69)岁;肿瘤直径 1.46~5.89 cm,平均(3.18±0.54)cm;肿瘤分期系统(tumor node metastasis classification, TNM)分期:35 例为 I 期,44 例为 II 期,41 例为 III 期;病理类型:33 例浸润性小叶癌,78 例浸润型导管癌;9 例为其他类型;组织分化程度:22 例低分化,41 例中分化,57 例高分化;雌激素受体(estrogen receptor, ER)状态:57 例为阴性,63 例为阳性;人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 状态:88 例为阴性,32 例为阳性;孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态:65 例为阴性,55 例为阳性;Ki-67 表达:42 例为阴性,78 例为阳性。纳入标准:所有患者均经病理组织学检查明确诊断为乳腺癌;均为女性患者;相关病历资料均齐全;参与本研究时未发生淋巴结转移或其他远端转移;患者及家属均知情同意本研究。排除标准:伴有其他系统恶性肿瘤或转移瘤;已接受放疗、化疗或其他新辅助化疗;凝血及造血功能异常;其他感染或传染性疾病;精神疾病,无法配合完成本研究。本研究获丰城市人民医院伦理委员会批准(2019-A22)。

1.2 方法

120 例患者中行乳腺癌改良根治术治疗的患者 76 例,保乳手术治疗 22 例,其余 22 例患者行乳腺癌常规根治术。术后依据患者免疫组化及病理结果制定放疗或化疗或靶向治疗或内分泌治疗等方案。常规制备石蜡组织切片,经脱蜡、水化,常规行免疫组化染色,于光学显微镜下观察各组织标本中 p53、Bcl-2 蛋白表达情况,其中 Bcl-2 基因阳性表现为细胞膜、细胞质及细胞核中均呈现棕黄色的颗粒物质,以细胞质中最多; p53、ER、PR、Ki-67 阳性均表现为细胞核内呈现棕黄色颗粒或团块。上述指标中阳性表达细胞比例≥10%时为阳性,反之为阴性。HER2 阳性为阳性细胞比例为≥75%,或比例 25%~75%,行进一步荧光原位杂交(fluorescence in

situ hybridization, FISH) 检测可见 HER2 基因明显扩增;其阴性表达为阳性细胞比例<25%,或其比例为 25%~75%,行进一步 FISH 检测,未检测出 HER2 的基因扩增。

1.3 观察指标

分析乳腺癌患者中影响 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的相关因素,并行单因素分析和多因素 logistic 回归分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,单因素分析中具有意义的因素建立 logistic 回归模型分析独立影响因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

120 例患者中, p53 基因阳性表达 85 例, Bcl-2 基因阳性表达 35 例。p53 基因阳性表达的患者中,不同 TNM 分期、组织分化程度及 ER 表达情况之间占比差异具有统计学意义($P < 0.05$); Bcl-2 基因阳性表达的患者中,不同 TNM 分期及组织分化程度之间占比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 乳腺癌患者 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的单因素分析($n(\%)$)

项 目	p53 基因 阳性 ($n = 85$)	χ^2	P	Bcl-2 基因阳性 ($n = 35$)	χ^2	P
年龄		0.427	0.513		1.115	0.291
≤ 50 岁	43(50.59)			21(60.00)		
> 50 岁	42(49.41)			14(40.00)		
肿瘤最大径		4.250	0.120		4.285	0.117
≤ 5 cm	53(62.35)			23(65.71)		
> 5 cm	32(37.65)			12(34.29)		
TNM 分期		14.006	0.001		24.970	0.001
I 期	18(21.18)			15(42.86)		
II~III 期	67(78.82)			20(57.14)		
病理类型		0.137	0.934		1.228	0.541
浸润性小叶癌	24(28.24)			12(34.29)		
浸润型导管癌	55(64.71)			21(60.00)		
其他类型	6(7.06)			2(5.71)		
组织分化程度		17.624	<0.001		11.490	0.003
低、中分化	55(64.71)			26(74.29)		
高分化	30(35.29)			9(25.71)		
ER		12.033	0.001		0.427	0.513
阳性	49(57.65)			20(57.14)		
阴性	36(42.35)			15(42.86)		
PR		0.149	0.699		1.422	0.233
阳性	38(44.71)			19(54.29)		
阴性	47(55.29)			16(45.71)		
HER2		2.292	0.130		0.092	0.762
阳性	26(30.59)			10(28.57)		
阴性	59(69.41)			25(71.43)		
Ki-67		0.100	0.752		0.011	0.916
阳性	56(65.88)			23(43.40)		
阴性	29(34.12)			12(34.29)		

注: Bcl-2 — B 淋巴细胞瘤/白血病-2; ER — 雌激素受体; PR — 孕激素受体; HER2 — 人类表皮生长因子受体 2。

2.2 多因素分析

logistic 回归分析结果显示: TNM 分期 II ~ III 期、肿瘤组织低、中分化、ER 阳性是 p53 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$); TNM 分期 II ~ III 期、肿瘤组织低、中分化是 Bcl-2 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 乳腺癌患者 p53 及 Bcl-2 基因阳性表达的多因素分析

项 目	B	S.E.	Wald	P	OR	95 % CI
p53 基因阳性						
TNM 分期	1.257	0.430	8.549	0.003	3.515	(1.514, 8.165)
组织分化程度	1.823	0.462	15.554	0.000	6.187	(2.501, 15.306)
ER 表达情况	1.525	0.459	11.058	0.001	4.594	(1.870, 11.284)
Bcl-2 基因阳性						
TNM 分期	1.828	0.445	16.912	0.000	6.222	(2.603, 14.871)
组织分化程度	1.616	0.448	13.032	0.000	5.032	(2.093, 12.099)

注: Bcl-2 — B 淋巴细胞瘤 / 白血病 -2; ER — 雌激素受体。

3 讨 论

早发现、早诊断、早治疗是降低乳腺癌患者死亡率的关键所在, 对特异性肿瘤标志物的研究有助于改善乳腺癌患者预后, 并对改善临床诊疗方案等具有重要的指导意义^[7-8]。细胞凋亡是基因调控程序化细胞发生主动自杀的过程, 该过程受到内源性 & 外源性凋亡信号的刺激后而触发, 是稳定自身细胞及清除异常细胞的重要机制^[9-10]。近年来, 作为临床研究热点的 p53 及 Bcl-2 细胞凋亡相关基因, 二者在乳腺癌发生及发展过程中具有重要作用, 通过分析两者的表达情况可为临床判断乳腺癌患者病情及临床特征等提供可靠参考。

p53 是临床上发现较早的抑癌基因, 该基因位于染色体 17p13.1 上, 其组成包括 10 个内含子与 11 个外显子, 该基因产物可导致脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 发生损伤后导致其凋亡, 若该基因发生突变或缺失, 则会丧失肿瘤抑制的功能, 使得细胞发生癌变^[11]。但该基因蛋白半衰期较短, 在临床检测时较难检出, 仅可应用免疫组织化学法检出半衰期较长的突变型 p53 蛋白。研究显示^[12], p53 蛋白可作为预测乳腺癌患者预后的重要标志物, 在评估乳腺癌发生、发展中意义重大。而 Bcl-2 基因是临床关注度最高的凋亡基因, Bcl-2 基因产物经抑制细胞凋亡而参加肿瘤的生成及发展, 整个过程通过线粒体途径实现^[13]。Bcl-2 蛋白在作用于线粒体的同时能够有效抑制线粒体通透性转换孔的开放, 阻断细胞色素 C 的释放, 达到抑制癌细胞凋亡的目的。另虽 Bcl-2 表达较好的抑制细胞凋亡, 但延长了肿瘤的生长周期, 使得抑癌细胞在短时间内快速增殖。研究显示^[14], Bcl-2 基因阳性表达与乳腺癌患者肿瘤恶性程度呈负相关, 即 Bcl-2 基因阳性表达越明显, 乳腺癌患者肿瘤恶

性程度越轻, 故可将其作为评估乳腺癌患者预后的重要因素。本研究结果显示, 120 例患者中, p53 基因阳性表达 85 例, Bcl-2 基因阳性表达 35 例。p53 基因阳性表达的患者中, 不同 TNM 分期、组织分化程度及 ER 表达情况之间占比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Bcl-2 基因阳性表达的患者中, 不同 TNM 分期及组织分化程度之间占比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。logistic 回归分析结果显示: TNM 分期 II ~ III 期、肿瘤组织低、中分化、ER 阳性是 p53 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$); TNM 分期 II ~ III 期、肿瘤组织低、中分化是 Bcl-2 基因阳性表达的独立危险因素 ($P < 0.05$), 表明 p53 及 Bcl-2 表达与患者病情评估等联系密切。TNM 分期越高、组织分化程度较低均可导致 p53 基因阳性表达率的升高, 而 ER 阳性患者 p53 基因阳性率明显降低, 说明 p53 基因的阳性表达在乳腺癌患者预后不良的预测中有参考意义。Bcl-2 基因阳性表达中 TNM 分期及组织分化均为其独立危险因素, 其阳性表达率越高, 组织分化程度越低, 说明将 Bcl-2 基因阳性表达变化作为判断乳腺癌患者预后的重要指标, 有助于更好的改变治疗方案。焦丹等^[15]分析 p53 与 Bcl-2 基因阳性表达与乳腺癌患者临床特征间的关系, 其结果显示, 影响 p53 基因阳性表达的影响因素包括腋窝淋巴结转移、临床分期 III 期及低分化, 而 ER 阳性为保护因素; 影响 Bcl-2 基因阳性表达包括腋窝淋巴结转移、临床分期 III 期、低分化, 且上述因素均为保护因素, 说明二者阳性表达与乳腺癌患者临床特征间存在密切联系, 对其阳性率进行评估有助于判断患者病情及预后, 这与本研究结果相一致。

综上所述, p53 基因阳性表达的变化提示乳腺癌患者预后不良, TNM 分期、组织分化程度及 ER 性质等均可对 p53 基因阳性表达率的变化造成明显影响。而 Bcl-2 则可充分反映患者预后状况, TNM 分期及组织分化程度是影响 Bcl-2 基因阳性表达的独立危险因素, 故对乳腺癌患者入院后行 p53 及 Bcl-2 联合的检测有助于对患者病情进行准确且有效的判定, 为临床诊疗提供可靠依据。

〔参考文献〕

- (1) 王凤霞, 魏萌, 司丽娜, 等. GnIH/RFRP-3 通过受体 GPR147 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导雌激素受体阳性人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的研究 (J). 河北医学, 2021, 27(11): 1761-1766.
- (2) 孟垒, 肖琪, 李钊, 等. 前哨淋巴结 1~2 枚阳性乳腺癌患者非前哨淋巴结转移的影响因素 (J). 第三军医大学学报, 2020, 42(11): 1130-1135.
- (3) Mansouri H, Mnango LF, Magorosa EP, et al. Ki-67, p53 and BCL-2 Expressions and their Association with Clinical

- Histopathology of Breast Cancer among Women in Tanzania (J). Sci Rep, 2019, 9(1): 9918.
- (4) 王丽华, 陈海珍, 冯女, 等. 乳腺癌患者癌组织 P16 蛋白及 β -连环蛋白和 P53 蛋白表达与 HPV 感染的关系 (J). 中华医院感染学杂志, 2022, 32(10): 1542-1546.
- (5) 谢远志, 王正尧, 蔡晶晶, 等. 早期停育胚胎组织 Bcl-2, c-Myc 癌基因和 P53, P16 抑癌基因的表达 (J). 重庆医科大学学报, 2022, 47(2): 135-139.
- (6) 朱会生, 卢文献, 千新来. p53 及 bcl-2 蛋白在乳腺癌中的表达及与 c-erbB-2 表达的相关性分析 (J). 淮海医药, 2020, 38(3): 231-237.
- (7) 祝志川, 张喜平. P53、bcl-2 及 c-erbB-2 蛋白在乳腺浸润性导管癌组织的表达及意义 (J). 中国普通外科杂志, 2018, 27(12): 1619-1623.
- (8) 陈功泉, 石琳, 胡卯秀, 等. 三阴性乳腺癌的超声图像特征及其与 P53, BRCA1 蛋白表达的相关性 (J). 临床超声医学杂志, 2021, 23(6): 406-409.
- (9) 李清苗, 谷国梅, 师晨阳. p53 及 bcl-2 蛋白在乳腺癌中的表达及与 c-erbB-2 表达的相关性 (J). 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 567-570.
- (10) Sirotkovi-Skerlev M, Plaveti ND, Sedli F, et al. Prognostic value of circulating Bcl-2 and anti-p53 antibodies in patients with breast cancer: A long term follow-up(17.5 years) (J). Cancer Biomark, 2021, 30(1): 95-104.
- (11) 陈国平, 陈峙霖, 李京泰, 等. 乳腺癌患者 HPV 感染对 C-erbB-2 和 p53 表达及预后的影响 (J). 中华医院感染学杂志, 2022, 32(2): 231-236.
- (12) 袁建良, 史春桃, 韩玮, 等. Bcl-3 与 VASP 在乳腺癌组织中的表达及与临床病理特征的关系 (J). 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2539-2543.
- (13) 徐英杰, 李巍. 三阴性乳腺癌早期患者雄激素受体, Ki67, p53, 表皮生长因子受体表达水平及其与临床病理特征关系研究 (J). 陕西医学杂志, 2021, 50(12): 1594-1597.
- (14) 陈江, 方孙阳, 吴志明. JAM-A, p53 和 Ki67 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义 (J). 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3365-3369.
- (15) 焦丹, 刘越. p53 和 Bcl-2 阳性表达与乳腺癌患者临床特征的关系 (J). 癌症进展, 2019, 17(12): 1445-1448.

(文章编号) 1007-0893(2022)21-0011-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.21.004

Lenstar ls900 与 VERION、OPD-III、Pentacam 测量角膜曲率及散光的比较

何雪洪 张广斌 陈伟 曾宗圣*

(厦门大学附属厦门眼科中心, 福建 厦门 361007)

〔摘要〕 目的: 比较 Lenstar ls900 与 VERION、OPD-III、Pentacam 之间测量角膜曲率及散光的差异和一致性。方法: 选取 2019 年 3 月至 2019 年 6 月厦门大学附属眼科中心诊治的年龄相关性白内障患者 94 例 (128 只眼), 对患者的 128 只眼分别使用 Lenstar ls900、VERION、OPD-III 和 Pentacam 设备测量并分析角膜曲率、散光大小及轴向 (矢量表示法 J_0 、 J_{45}), 采用配对 t 检验比较不同设备的结果差异, 采用 Bland-Altman 曲线法评价一致性。结果: Lenstar ls900 与 VERION、OPD-III 和 Pentacam 之间的平坦轴曲率 (K_1)、陡峭轴曲率 (K_2)、平均曲率 (K_m)、散光度、 J_0 、 J_{45} 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), Lenstar ls900 与其他设备 K_m 和散光度的 95% 符合限度 (95% LoA) 范围均 > 1 D。结论: Lenstar ls900 与 VERION、OPD-III、Pentacam SimK 和 Pentacam TCRP 之间测量角膜曲率和散光无明显差异, 在应用 Lenstar ls900 时, 后三者数据可供对照参考, 替换使用需谨慎。

〔关键词〕 白内障; 角膜曲率; 散光; Lenstar ls900

〔中图分类号〕 R 772.2 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-09-09

〔作者简介〕 何雪洪, 女, 副主任医师, 主要从事眼科工作。

〔※通信作者〕 曾宗圣 (E-mail: zzs_606@163.com; Tel: 18805065739)