

• 论 著 •

乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后的关系*

朱 伟, 杨 霜, 崔立娟, 张肖玲[△], 杨 凯
江苏省张家港市中医医院病理科, 江苏苏州 215600

摘要:目的 探讨乳腺癌组织肿瘤转移抑制基因 KiSS-1、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后的关系。方法 回顾性分析该院 2012 年 3 月至 2017 年 3 月接受改良根治术治疗且完成 1 年随访的 115 例老年乳腺癌患者资料,采集患者相关基线资料,检测血清癌胚抗原(CEA)水平及乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平。根据预后情况将患者分为预后不良组和预后良好组,比较两组的基线资料、血清 CEA 水平及乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平,分析乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后的关系。结果 115 例老年乳腺癌患者中预后不良组 26 例,预后良好组 89 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组血清 CEA 水平、乳腺癌组织 MMP-2 表达水平高于预后良好组,乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经一般线性双变量 Spearman 直线相关检验,乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平与 MMP-2 呈负相关($r=-0.327, P<0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示, KiSS-1 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的保护因素($OR=0.271, P<0.05$), CEA、MMP-2 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的危险因素($OR=3.619, 16.436, P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示, KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测预测老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的曲线下面积均大于 0.800,均有一定预测价值。结论 老年乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后不良有关。

关键词: 乳腺癌; 改良根治术; 肿瘤转移抑制基因-1; 基质金属蛋白酶-2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.017

中图法分类号:R737.9;R446.9

文章编号:1673-4130(2022)15-1869-06

文献标志码:A

Relationship between the expression levels of KiSS-1 and MMP-2 in breast cancer tissue and the prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy*

ZHU Wei, YANG Shuang, CUI Lijuan, ZHANG Xiaoling[△], YANG Kai

Department of Pathology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province, Suzhou, Jiangsu 215600, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of tumor metastasis suppressor gene KiSS-1 and MMP-2 in breast cancer tissue and the prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy. **Methods** The data of 115 elderly breast cancer patients who received modified radical mastectomy in this hospital from March 2012 to March 2017 and completed 1-year follow-up were retrospectively analyzed, the relevant baseline data of patients were collected, and the serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) and the expression levels of KiSS-1 and MMP-2 of breast cancer tissues were detected. According to the prognosis, the patients were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group. The baseline data, the serum level of CEA and the expression levels of KiSS-1 and MMP-2 in the breast cancer tissues were compared between the two groups, and the relationship between the expression levels of KiSS-1 and MMP-2 in breast cancer tissues and the prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy were analyzed. **Results** Among the 115 elderly patients with breast cancer, there were 26 cases in the poor prognosis group and 89 cases in the good prognosis group. Comparison of the baseline data between the two groups, there was no statistically significant difference ($P>0.05$). The serum level of CEA and the expression level of MMP-2 in breast cancer tissue in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the expression level of KiSS-1 was lower than that in the good prognosis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman's linear correlation test showed that the expression level of KiSS-1 in breast cancer tissue was negatively correlated with MMP-2 ($r=-0.327, P<0.05$). Logistic regression model analysis results showed that KiSS-1 high expression was a protective factor for poor prognosis of elderly breast cancer patients after modified radical mastectomy ($OR=0.271, P<0.05$), CEA and MMP-2 high expression were risk factors for poor prognosis of elderly breast cancer patients after modified radical mastectomy ($OR=3.619, 16.436, P<0.05$). The area under the ROC curve for KiSS-1, MMP-2 alone and combined detection in predicting poor prognosis of elderly breast cancer patients after modified radical mastectomy were all greater than 0.800, indicating a certain predictive value. **Conclusion** The expression level of KiSS-1 and MMP-2 in breast cancer tissue was related to the poor prognosis of elderly breast cancer patients after modified radical mastectomy.

* 基金项目:江苏省苏州市科技发展规划(SYSD2020220)。

作者简介:朱伟,男,主治医师,主要从事病理学方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail:717790154@qq.com。

sis group were higher than those in the good prognosis group, and the expression level of KiSS-1 in breast cancer tissue was lower than that in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). By general linear bivariate Spearman linear correlation test, the expression level of KiSS-1 in breast cancer was negatively correlated with MMP-2 ($r = -0.327, P < 0.05$). Logistic regression model analysis results showed that the high expression of KiSS-1 might be a protective factor for the poor prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy ($OR = 0.271, P < 0.05$), and the high expression of CEA and MMP-2 might be a risk factor for the poor prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy ($OR = 3.619, 16.436, P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis results showed that the areas under the curve of KiSS-1 and MMP-2 alone and in combination to predict the poor prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy were all bigger than 0.800, which all had certain predictive value. **Conclusion** The expression levels of KiSS-1 and MMP-2 in the elderly breast cancer tissues are related to the poor prognosis of elderly patients with breast cancer after modified radical mastectomy.

Key words: breast cancer; modified radical mastectomy; tumor metastasis suppressor gene-1; matrix metalloproteinase-2; prognosis

改良根治术是目前乳腺癌治疗最常用术式, 不仅可解除肿瘤占位效应, 延长患者生存期限, 还可保留胸肌, 术后外观较好^[1]。但文献指出, 改良根治术后 2~3 年内仍有 10%~30% 的乳腺癌患者可能会出现局部复发、远处转移的情况, 继而增加患者预后不良风险^[2]。同时, 由于老年乳腺癌患者多合并基础疾病, 机体免疫力低下, 预后不良风险更高^[3]。因此, 明确老年乳腺癌患者改良根治术预后情况及可能与预后相关的指标, 对指导乳腺癌早期干预尤为重要。目前, 临床多采用影像学手段明确乳腺癌复发、转移情况, 以评估患者预后, 虽可观察病灶变化, 但所获结果仅为当下表现, 无法定量分析肿瘤复发、转移风险, 应用存在局限^[4]。肿瘤转移抑制基因-1 (KiSS-1) 是一种新发现的抑癌基因, 报道指出, KiSS-1 与乳腺癌、宫颈癌等恶性肿瘤密切相关, 该基因表达缺失可能会增加肿瘤转移风险^[5]。基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 作为 MMP 家族重要成员, 不仅可降解细胞外基质, 促进肿瘤细胞生长, 而且可诱导肿瘤细胞免疫耐受^[6]。结合 KiSS-1、MMP-2 作用机制, 二者可能与老年乳腺癌患者改良根治术预后有关, 但具体关系尚未明确。鉴于此, 本研究着重分析乳腺癌组织中 KiSS-1、MMP-2 表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 3 月至 2017 年 3 月在本院接受改良根治术治疗且完成 1 年随访的女性老年乳腺癌患者资料。设计基线资料填写表, 阅读患者相关基线资料并记录研究所需资料, 包括: 年龄、体质指数 (BMI)、合并基础疾病 (高血压, 收缩压 ≥ 140 mm Hg, 舒张压 ≥ 90 mm Hg; 糖尿病, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 和 (或) 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L)、美国纽约麻醉医师协会 (ASA) 分级^[8]

(I~III 级)、肿瘤最大径、病理类型 (浸润癌、非浸润癌)、TNM 分期^[9] (I~II 期)、区域淋巴结转移 (影像学检查可见同侧 I、II 水平腋窝淋巴结转移, 或同侧内乳淋巴结转移等)。纳入标准: (1) 乳腺癌诊断符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2015 版)》^[7] 中相关诊断标准, 且经手术病理检查确诊; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 单侧乳腺癌; (4) 具有改良根治术手术指征 (TNM 分期于 I、II 期乳腺癌, 肿瘤未累及胸肌筋膜), 且首次接受改良根治术治疗; (5) 病理组织切片保存完整; (6) 全部患者病历资料、相关检查资料及随访资料等均完整。排除标准: (1) 合并胃癌、宫颈癌等其他恶性肿瘤患者; (2) 合并先天性心脏病、肝肾衰竭等重要脏器病变患者; (3) 合并感染性肺炎患者; (4) 合并免疫系统疾病或凝血功能异常患者; (5) 肿瘤远处转移患者; (6) 术前接受放化疗、免疫抑制剂等相关治疗患者。根据纳入和排除标准进行筛选, 最终纳入 115 例患者作为研究对象。纳入患者年龄 63~75 岁, 平均 (68.52 ± 1.71) 岁; BMI 17.5~24.8 kg/m², 平均 (21.03 ± 1.04) kg/m²; 病理类型: 浸润癌 78 例, 非浸润癌 37 例。

1.2 仪器与试剂 荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 分析仪 (型号: lepgen-96) 购自济南欧莱博电子商务有限公司; 低速离心机 (型号: TD5K) 购自上海舜制仪器有限公司; Trizol 试剂盒均购自上海通蔚生物科技有限公司; 2×Mic、DNA Ladder 试剂均购自上海时代生物科技有限公司; CEA 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 预后评估及分组 改良根治术后患者均接受 1 年随访, 随访期间间隔 3 个月复查 1 次 CT 或 MRI, 若检查结果正常, 则间隔 6 个月复查 1 次。统计患者

随访 1 年期间病死、肿瘤复发(CT 或 MRI 检查可见原病灶切除部位出现新病灶)、远处转移(CT 或 MRI 检查可见纵隔淋巴结转移、胸壁转移、肺转移等)情况,将病死、肿瘤复发、肿瘤远处转移患者纳入预后不良组,其他则纳入预后良好组。

1.3.2 血清癌胚抗原(CEA)水平检测 采集患者术前空腹外周静脉血 5 mL,以离心半径 10 cm、转速 4 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清,采用电化学发光法及相应试剂盒检测 CEA,检验流程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 乳腺癌组织中 KiSS-1、MMP-2 表达水平检测 取乳腺癌标本组织(约 100 mg),置于液氮浴中研碎,添加 1 mL Trizol 裂解液,并采用 Trizol 试剂盒提取标本总 RNA,然后进行反转录反应;反转录反应体系为共 20 μ L,包括标本 RNA 1.5 μ L、Rever Tra Ace 1 μ L、Rnase 抑制剂 1 μ L、10 mmol/L dNTPs 2 μ L、Rnase Free H₂O 9.5 μ L、Random Peimer 1 μ L、5 $\times$ RT 缓冲液 4 μ L,然后依次置于 30 $^{\circ}$ C 环境下孵育 10 min、42 $^{\circ}$ C 环境下反转录反应 20 min、99 $^{\circ}$ C 环境下灭活 5 min,最后于 4 $^{\circ}$ C 环境下,用低速离心机以 1 200 r/min 转速离心 10 min,离心半径为 6 cm,提取标本 cDNA;取标本进行 PCR 扩增,扩增上游引物序列为 5'-TAGAATCCCTGGGCCTCCTG-3',下游引物序列为 5'-TCCCTTGCTGCCGTCTTC-3'。反应条件:94 $^{\circ}$ C 环境下反应 2 min、94 $^{\circ}$ C 环境下反应 45 s、60 $^{\circ}$ C 环境下反应 30 s、72 $^{\circ}$ C 环境下反应 30 s,设定 40 个循环,最后在 72 $^{\circ}$ C 环境下延伸 7 min,反应结束用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 KiSS-1、MMP-2 表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理。计数资料以频数、率表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。全部计量资料均经行 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;符合偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用一般线性双变量 Spearman 直线相关检验分析乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平的相关性。采用 Logistic 回归模型分析老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC),分析 KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测对老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的预测价值,AUC>0.900 表示预测性能较高,AUC>0.700~0.900 表示有一定预测性能,AUC 为 0.500~0.700 表示预测性能较差。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 老年乳腺癌患者改良根治术预后情况 115 例老年乳腺癌患者随访 1 年内预后不良 26 例,占 22.61%(26/115),其中病死 5 例,复发 13 例,远处转移 8 例。

2.2 老年乳腺癌改良根治术不同预后患者基线资料比较 预后不良组和预后良好组年龄、BMI、合并基础疾病、ASA 分级、肿瘤最大径、病理类型、TNM 分期、区域淋巴结转移比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 老年乳腺癌改良根治术不同预后患者基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	合并基础疾病[n(%)]		ASA 分级[n(%)]		
				高血压	糖尿病	I 级	II 级	III 级
预后不良组	26	68.48 $\pm$ 1.76	21.02 $\pm$ 1.03	11(42.31)	8(30.77)	7(26.92)	11(42.31)	8(30.77)
预后良好组	89	68.53 $\pm$ 1.75	21.04 $\pm$ 1.04	24(26.97)	21(23.60)	21(23.60)	42(47.19)	26(29.21)
t/ χ^2 /Z/U		0.128	0.086	2.237	0.549		0.097	
P		0.898	0.931	0.135	0.459		0.923	

组别	n	肿瘤最大径 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),cm]	病理类型[n(%)]		TNM 分期[n(%)]		区域淋巴结转移[n(%)]	
			浸润癌	非浸润癌	I 期	II 期	有	无
预后不良组	26	3.53(1.79,3.93)	17(65.38)	9(34.62)	12(46.15)	14(53.85)	12(46.15)	14(53.85)
预后良好组	89	3.35(1.67,3.81)	61(68.54)	28(31.46)	44(49.44)	45(50.56)	34(38.20)	55(61.80)
t/ χ^2 /Z/U		0.217	0.092		0.293		0.530	
P		0.828	0.762		0.769		0.467	

2.3 老年乳腺癌改良根治术不同预后患者血清 CEA 水平及乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平比较 预后不良组血清 CEA 水平、乳腺癌组织 MMP-2 表达水平高于预后良好组,乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平

低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平与 MMP-2 的相关性分析 经一般线性双变量 Spearman 直线相关检

验,乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平与 MMP-2 呈负相关($r = -0.327, P < 0.05$),见图 1。

表 2 不同预后老年乳腺癌患者血清 CEA 水平及乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	CEA(ng/mL)	KiSS-1	MMP-2
预后不良组	26	13.62(11.44, 14.37)	4.76(4.26, 5.55)	2.42(1.98, 3.12)
预后良好组	89	9.76(8.88, 11.35)	7.54(6.26, 8.72)	1.78(1.39, 2.18)
U		6.352	6.112	4.955
P		<0.001	<0.001	<0.001

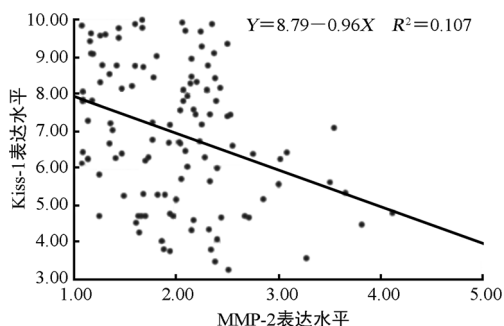


图 1 乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平与 MMP-2 相关性的散点图

2.5 老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的影响因素分析 以不同预后老年乳腺癌患者中差异有统计学意义的指标 CEA、KiSS-1、MMP-2 作为自变量(均为连续变量),老年乳腺癌患者改良根治术预后情况(1=预后不良,0=预后良好)作为因变量建立 Logistic 回归模型,分析结果显示,血清 CEA、乳腺癌组织中 KiSS-1、MMP-2 异常表达与改良根治术预后有关,KiSS-1 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的保护因素($OR = 0.271, P < 0.05$),CEA、CEA/MMP-2 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的独立危险因素($OR = 3.619, 16.436, P < 0.05$),见表 3。

2.6 KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测对老年乳腺癌

患者改良根治术预后不良的预测价值 以乳腺癌组织中 KiSS-1、MMP-2 表达作为检验变量,老年乳腺癌患者改良根治术预后情况作为状态变量(1=预后不良,0=预后良好)绘制 ROC 曲线,结果显示,KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测预测老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的 AUC 分别为 0.898、0.820、0.939,均>0.800,均有一定预测价值,当二者的 cut-off 值分别为 5.825、2.015 时,预测价值最佳。见图 2、表 4。

表 3 老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的影响因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	OR 的 95%CI
常数项	0.437	1.990	0.048	0.826	—	—
CEA	1.286	0.270	22.661	<0.001	3.619	2.131~6.146
KiSS-1	-1.306	0.322	16.489	<0.001	0.271	0.144~0.509
MMP-2	2.799	0.759	13.594	<0.001	16.436	3.711~72.793

注:—表示无数据。

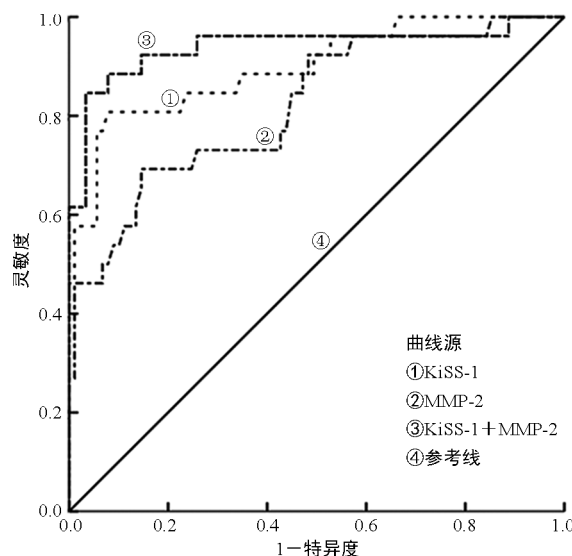


图 2 KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测预测老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的 ROC 曲线图

表 4 KiSS-1、MMP-2 单独和联合检测对老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的预测价值

指标	cut-off 值	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度	特异度	约登指数
KiSS-1	5.825	0.898	0.823~0.973	<0.001	0.885	0.652	0.537
MMP-2	2.015	0.820	0.724~0.917	<0.001	0.846	0.551	0.397
KiSS-1+MMP-2	—	0.939	0.871~1.000	<0.001	0.962	0.742	0.704

3 讨论

乳腺癌作为女性常见恶性肿瘤,发病率约为 24.2%,且流行病学调查显示,近年来乳腺癌发病率逐年升高^[10]。目前,临床治疗乳腺癌多采用改良根治术以切除肿瘤病灶,遏制疾病进展,但术后仍可能会出现肿瘤复发、转移情况,导致患者预后不良^[11]。

CEA 是乳腺癌诊断和预后评估常用的血清标志物,主要由内胚层细胞分泌而来,血清水平升高提示

肿瘤复发、转移高风险^[12]。但有报道指出,血清 CEA 水平评估乳腺癌预后特异度不佳,且容易受到炎症影响,应用存在局限^[13]。因此,需寻求其他评估老年乳腺癌患者改良根治术预后的新型指标。本研究比较了老年乳腺癌改良根治术不同预后患者的基线资料、血清 CEA 水平及乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平,发现老年乳腺癌改良根治术预后不良组乳腺癌组织 MMP-2 表达水平高于预后良好组($P < 0.05$),乳

腺癌组织 KiSS-1 表达水平低于预后良好组 ($P < 0.05$), 推测 KiSS-1、MMP-2 也可用于老年乳腺癌患者改良根治术预后的评估。

KiSS-1 作为一种肿瘤转移抑制基因, 最早由黑色素瘤细胞株分离而来, 近年来研究发现, 发生转移的肿瘤组织中 KiSS-1 表达缺失^[14]。据报道, KiSS-1 基因编码残基肽可结合 G 蛋白偶联受体 54 (GPR54), 促进磷脂酰肌醇二磷酸水解及钙离子活动, 且可加速花生四烯酸释放、丝裂原活化蛋白激酶 p38 磷酸化, 从而抑制肿瘤细胞增殖^[15]。此外, KiSS-1 基因编码残基肽结合 GPR54 还可激活磷脂酶 C, 促使细胞内钙离子排出, 从而抑制肿瘤细胞的复制、侵袭能力^[16]。MMP 是机体重要降解酶, 它不仅具有降解细胞外基质作用, 还可调控生长因子表达, 参与肿瘤的发生、发展过程^[17]。MMP-2 是 MMP 家族中参与降解细胞外基质的关键酶, MMP-2 被激活后可转变为 IV 型胶原酶, 从而发挥破坏细胞外基质屏障, 促进细胞增殖的作用^[18]。据报道, 在乳腺癌发展过程中, MMP-2 可利用降解基质原理增强肿瘤细胞转移能力, 且可为血管内皮细胞增殖、新血管生成提供有利条件^[19]。参考上述研究结果, 结合 KiSS-1、MMP-2 的作用机制, 推测二者可能与老年乳腺癌患者改良根治术预后有关。

本研究 Logistic 回归模型分析结果显示, KiSS-1 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的保护因素 ($OR = 0.271, P < 0.05$), 而 MMP-2 高表达可能是老年乳腺癌患者改良根治术预后不良的独立危险因素 ($OR = 16.436, P < 0.05$), 证实了老年乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 异常表达与改良根治术预后有关。推测其可能原因: 乳腺癌组织中 KiSS-1 表达降低会减少氨基酸残基肽 (转移抑素) 生成, 而氨基酸残基肽可抑制肿瘤细胞增殖分化、诱导肿瘤细胞凋亡, 因此 KiSS-1 低表达可能会降低其抑制肿瘤细胞转移、复发的作用, 导致乳腺癌患者改良根治术预后不良^[20]; 乳腺癌组织中 MMP-2 表达增加则会破坏肿瘤细胞屏障与基底膜, 加速肿瘤新血管生成, 从而促使肿瘤细胞复发、转移, 影响患者改良根治术预后^[21]。ROC 曲线分析结果发现, 乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 预测老年乳腺癌患者改良根治术预后不良风险均有理想的价值, 当二者的 cut-off 值分别为 5.825、2.015 时, 可获得最佳预测效果, 而且随着 KiSS-1 表达降低、MMP-2 表达增加, 患者预后不良风险增加。本研究结果提示, 对于术前乳腺癌组织中 KiSS-1 低表达、MMP-2 高表达的老年乳腺癌患者, 改良根治术后临床应根据患者实际情况合理选择放化疗辅助干预, 以抑制肿瘤细胞复发与转移, 改善患者预后。而 KiSS-1、MMP-2 联合检测预测老年乳腺癌改良根治术预后不良的 AUC 高于单独检测, 临床可考虑将二

者联合观察, 使患者整体获益。同时, 本研究还发现, 老年乳腺癌组织 KiSS-1 表达水平与 MMP-2 呈负相关 ($r = -0.327, P < 0.05$), 这一结果可能与 KiSS-1 能够阻断 MMP 通路有关, 但具体影响机制未来仍需探讨。此外, 本研究虽经 Logistic 回归模型分析证实 CEA 异常表达与老年乳腺癌改良根治术预后有关, 但因其存在一定局限, 因此未分析其对老年乳腺癌改良根治术预后不良的预测价值, 且研究仅统计乳腺癌患者随访 1 年内预后情况, 研究存有局限, 未来仍需延长随访时间、展开前瞻性研究加以验证。

综上所述, 乳腺癌组织 KiSS-1、MMP-2 表达水平与改良根治术预后不良有关, 考虑未来可检测老年乳腺癌患者术前 KiSS-1、MMP-2 表达水平, 为老年乳腺癌患者改良根治术预后评估提供辅助。

参考文献

- [1] XU A J, BARRIO A, BRAUNSTEIN L Z, et al. Outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by modified radical mastectomy and postmastectomy radiation[J]. Int J Radiat Oncol, 2020, 108(3): e35.
- [2] 张泽玉, 贾婷婷, 邱体红, 等. 影响乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的有序 logistic 分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(2): 263-266.
- [3] 曹希, 徐雅莉, 孙强. 年龄与三阴性乳腺癌患者预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(5): 515-524.
- [4] 张燕娜, 周易冬, 茅枫, 等. 21 基因检测复发风险评分在激素受体阳性早期乳腺癌临床治疗和预后评估中的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(2): 110-114.
- [5] LU G, WANG X, WANG Y, et al. Value of CagA, HER2, ALDH1, and KiSS-1 in predicting metastasis and prognosis for gastric adenocarcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(7): 3628-3637.
- [6] RAMACHANDRAN R K, SØRENSEN M D, AABERG-JE SSEN C, et al. Expression and prognostic impact of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in astrocytomas [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172234.
- [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: 2015 版[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 92-754.
- [8] GERVAIS H W. The ASA classification-solid like a rock in anesthesiology[J]. Anaesthesist, 2017, 66(1): 3-4.
- [9] ATOUM M F, HOURANI H M, SHOTER A, et al. TNM staging and classification (familial and nonfamilial) of breast cancer in Jordanian females[J]. Indian J Cancer, 2010, 47(2): 194-198.
- [10] SANCHÓ-GARNIER H, COLONNA M. Breast cancer epidemiology[J]. Presse Med, 2019, 48(10): 1076-1084.
- [11] 厉子杰, 张培, 张薇, 等. 保留乳头乳晕复合体的乳腺癌改良根治术后即时重建的肿瘤学安全性和预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 690-695. (下转第 1880 页)

- nes as well as cefoxitin in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2795-2802.
- [6] HE Y, GUO X, XIANG S, et al. Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, *khe*, *rpoB* genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2016, 109(7): 1029-1040.
- [7] MAURYA N, JANGRA M, TAMBAT R, et al. Alliance of efflux pumps with β -Lactamases in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(8): 1155-1163.
- [8] WANG X, CHEN H, ZHANG Y, et al. Genetic characterisation of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to tigecycline: role of the global regulator RamA and its local repressor RamR[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 635-640.
- [9] KIM E S, JEONG J Y, CHOI S H, et al. Plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump gene, *QepA*, in *Escherichia coli* clinical isolates in Korea[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 65(3): 335-338.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233-243.
- [11] PULZOVA L, NAVRATILOVA L, COMOR L. Alterations in outer membrane permeability favor drug-resistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(4): 413-420.
- [12] HOOPER D C, JACOBY G A. Mechanisms of drug resistance; quinolone resistance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1354(1): 12-31.
- [13] YUHAN Y, ZIYUN Y, YONGBO Z, et al. Over expression of AdeABC and AcrAB-TolC efflux systems confers tigecycline resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2016, 49(2): 165-171.
- [14] ZHANG X, CHEN D, XU G, et al. Molecular epidemiology and drug resistant mechanism in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from pediatric patients in Shanghai, China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194000.
- [15] 翟俊斌, 曹小利, 程莉, 等. 肺炎克雷伯菌的敏感性及其质粒介导的耐药基因的分布特点分析[J]. *临床输血与检验*, 2020, 22(4): 425-429.
- [16] LI J, ZHANG H, NING J, et al. The nature and epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 44.
- [17] CHENG L, CAO X L, ZHANG Z F, et al. Clonal dissemination of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone with high prevalence of OqxAB and *rmtB* in a tertiary hospital in China: results from a 3-year period[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15: 1.
- [18] SUBHADRA B, KIM J, KIM D H, et al. Local repressor AcrR regulates AcrAB efflux pump required for biofilm formation and virulence in *Acinetobacter nosocomialis* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 270.

(收稿日期: 2021-10-25 修回日期: 2022-06-18)

(上接第 1873 页)

- [12] IMAMURA M, MORIMOTO T, NOMURA T, et al. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 26.
- [13] MOAZZEZY N, BOUZARI S, OLOOMI M. Comparative study of blood, tissue and serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) detection in breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(10): 2979-2985.
- [14] 赵彬, 王俊然, 郑素琴. KISS-1 基因对人肺鳞状细胞癌细胞 YTMCLC-90 增殖及侵袭能力的影响[J]. *中国医药*, 2018, 13(1): 48-50.
- [15] 赵天源, 常延河, 张艳敏, 等. 非小细胞肺癌中 KISS-1、MMP-2 和 MVD 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(2): 199-202.
- [16] 孟晓明, 王爱民, 樊丽伟, 等. 肿瘤转移抑制基因 Kiss1 在结直肠腺瘤和结直肠癌组织的表达及意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(5): 866-868.
- [17] HSIAO C L, LIU L C, SHIH T C, et al. The association of matrix metalloproteinase-8 promoter genotypes in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(4): 2181-2185.
- [18] PARK H J, KIM M K, KIM Y, et al. Gastrin-releasing peptide promotes the migration of vascular smooth muscle cells through upregulation of matrix metalloproteinase-2 and -9[J]. *BMN Rep*, 2017, 50(12): 628-633.
- [19] 李朋, 徐玲, 胡慧, 等. 早期乳腺癌患者血清 MMP 和 HER-2 胞外结合域的表达及临床意义[J]. *国际外科学杂志*, 2018, 45(4): 238-243.
- [20] 刘鹏勇, 王新, 佟旭. CDK2 和 KISS-1 在乳腺癌中的表达及临床效果的探析[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2018, 35(2): 31-33.
- [21] 罗俊波, 郑瑞锋, 王彦威, 等. 血清 MMP-2、MMP-9 和 CA15-3 水平在乳腺癌中的临床病理学意义及预后价值[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(2): 195-199.

(收稿日期: 2021-06-27 修回日期: 2022-05-12)