



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.016  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.016  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1583-1586.

· 基础研究 ·

## 乳腺癌组织中 Skp2 和 p27Kip1 表达与临床病理因素的关系

帅萍

(赣南医学院 病理学教研室, 江西 赣州 341000)

### 摘要

**目的:** 探讨乳腺癌组织中 Skp2 与 p27Kip1 的表达及其意义。

**方法:** 采用免疫组化法两步检测法检测正常乳腺组织、导管上皮不典型增生组织 (ADH) 以及浸润性导管癌 (IDC) 组织中的 Skp2 与 p27Kip1 的表达, 并分析两者表达与乳腺癌淋巴结转移及组织学分级的关系。

**结果:** Skp2 阳性表达率在正常乳腺组织、ADH 组织、IDC 组织依次升高, 伴腋窝淋巴结转移的 IDC 组织中 Skp2 阳性表达率明显高于无淋巴结转移的 IDC 组织, 而 p27Kip1 的表达则与 Skp2 的表达呈反向变化 (均  $P < 0.05$ ); 不同组织学分级 IDC 组织间 Skp2 阳性率、p27Kip1 阳性率差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 且 Skp2 阳性表达与 IDC 组织学分级呈正相关 ( $r = 0.492, P < 0.05$ ), 而 p27Kip1 的阳性表达与 IDC 组织学分级呈负相关 ( $r = -0.327, P < 0.05$ )。

**结论:** 乳腺癌组织中 Skp2 表达上调而 p27Kip1 表达下调, 两者的变化程度与乳腺癌的恶性生物学特征密切相关。

### 关键词

乳腺肿瘤; S 期激酶相关蛋白质类; 周期素依赖激酶抑制剂 p27

中图分类号: R737.9

## Relations of Skp2 and p27 Kip1 expressions with clinicopathologic features of breast cancer

SHUAI Ping

(Department of Pathology, Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the Skp2 and p27 Kip1 expressions in breast cancer tissue and the significance.

**Methods:** The Skp2 and p27Kip1 expressions in normal breast tissues, atypical ductal hyperplasia (ADH) tissue and invasive ductal carcinoma (IDC) tissue were determined by immunohistochemical staining. The relations of their expressions with lymph node metastasis and histologic grade of breast cancer were also analyzed.

**Results:** The Skp2 positive expression rate was increased in ascending order in normal breast tissue, ADH tissue and IDC tissue, which was significantly higher in IDC tissue with axillary lymph node metastasis than that in IDC tissue without axillary lymph node metastasis, while the opposite was true for p27Kip1 positive expression rate (all  $P < 0.05$ ). Both Skp2 and p27Kip1 positive expression rates were significantly different among IDC tissues with different histologic grades (both  $P < 0.05$ ), moreover, Skp2 positive expression had a positive correlation with histologic grade of IDC ( $r = 0.492, P < 0.05$ ), while p27Kip1 positive expression had a negative correlation with histologic grade of IDC ( $r = -0.327, P < 0.05$ ).

收稿日期: 2015-08-19; 修订日期: 2015-10-16。

作者简介: 帅萍, 赣南医学院讲师, 主要从事肿瘤病理学方面的研究。

通信作者: 帅萍, Email: shuaiping11w@sina.com

**Conclusion:** Skp2 expression is up-regulated and p27Kip1 expression is down-regulated in breast cancer tissue, and their changing degrees are closely related to the malignant biological behaviors of breast cancer.

**Key words** Breast Neoplasms; S-Phase Kinase-Associated Proteins; Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27  
**CLC number:** R737.9

近年来,有学者<sup>[1]</sup>报道Skp2与肿瘤的发生发展以及预后密切相关。而Skp2调控的靶点是周期素依赖性激酶抑制物p27Kip1, p27Kip1作为一种广谱的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,其抑制细胞周期的机理是通过抑制细胞的有丝分裂<sup>[2]</sup>。在Skp2处于正常水平时, p27Kip1减少, 因为被泛素化降解, 所以细胞正常有丝分裂, 顺利通过G<sub>1</sub>/S期, 完成细胞增殖<sup>[3]</sup>, 但是Skp2表达过度时, 易导致细胞无限制增殖, 发生不典型增生或者癌变。所以, Skp2与p27Kip1的不正常表达与多类肿瘤发生发展密切相关。研究<sup>[4]</sup>证实, 胃癌以及肺癌组织中的Skp2与p27Kip1表达增高。本实验希望通过研究乳腺导管上皮不典型增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)以及浸润性导管癌(非特殊类型)(invasive ductal carcinoma, IDC)中的病理特征、分级与Skp2和p27Kip1蛋白的表达水平, 探讨Skp2和p27Kip1与乳腺癌发生发展、病理分级的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

选取我院病理科2011年1月—2014年12月收集的乳腺组织病理标本, 其中有40例正常组织(取自乳腺纤维腺瘤患者的瘤体周围的正常乳腺组织); 58例导管上皮ADH; 156例IDC(包括89例IDC伴腋窝淋巴结转移, 67例不伴腋窝淋巴结转移), 按照组织学分级, 包括I级16例, II级78例, III级62例。所选取病例均为女性患者, 年龄(45.32 ± 8.54)岁, 手术前无放疗及化疗。

### 1.2 方法

首先用4%甲醛溶液固定所有的乳腺病理标本组织, 用石蜡包埋, 病理切片厚度为4 μm, 采用EnVision两步法做免疫组化, 严格遵照PV-9000试剂盒的说明书操作, 抗人单克隆抗体Skp2(1:100)以及p27Kip1(1:150)购自江苏普罗赛生物技术有限公司。

### 1.3 指标评价

阳性细胞: 在胞核/胞质中有棕色或黄褐色颗

粒均匀分布, 阳性率=平均阳性细胞数/实质细胞总数(选取5个高倍视野), Skp2阳性率≥20%为阳性; p27Kip1阳性率≥30%为阳性<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学处理

实验数据采用SPSS 18.0软件分析, 其中Skp2以及p27Kip1阳性率的比较比较采用χ<sup>2</sup>检验; 而Skp2以及p27Kip1与病理相关性分析采用Pearson检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组织 Skp2 与 p27Kip1 阳性率

检测结果显示, 正常乳腺组织存在Skp2表达, 但表达水平低于阳性标准, 所以其Skp2表达的阳性率为0.0%(0/48), ADH组织Skp2表达的阳性率为17.2%(10/58), IDC组织Skp2表达的阳性率为73.1%(114/156)。与正常乳腺组织比较, ADH组织及IDC组织Skp2阳性率均明显升高, 差异有统计学意义(均P<0.05); 与ADH组织比较, IDC组织Skp2阳性率明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1)(图1)。

正常乳腺组织p27Kip1表达的阳性率为87.5%(35/40), ADH组织p27Kip1表达的阳性率为46.6%(27/58), IDC组织p27Kip1表达的阳性率为6.4%(10/156)。与正常乳腺组织比较, ADH组织及IDC组织p27Kip1阳性率均明显降低, 差异有统计学意义(均P<0.05); IDC组织p27Kip1阳性率低于ADH组织, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1)(图2)。

表1 各组织 Skp2、p27Kip1 阳性率比较 [n (%) ]  
**Table 1 Comparison of Skp2 and p27Kip1 positive expression rates among the tissues [n (%) ]**

组织	n	Skp2 阳性率	p27Kip1 阳性率
正常乳腺组织	40	0 (0.0)	35 (87.5)
ADH 组织	58	10 (17.2) <sup>1)</sup>	27 (46.6) <sup>1)</sup>
IDC 组织	156	114 (73.1) <sup>1), 2)</sup>	10 (6.4) <sup>1), 2)</sup>

注: 1) 与正常乳腺组织比较, P<0.05; 2) 与 ADH 组织比较, P<0.05

Note: 1) P<0.05 vs. normal breast tissue; 2) P<0.05 vs. ADH tissue

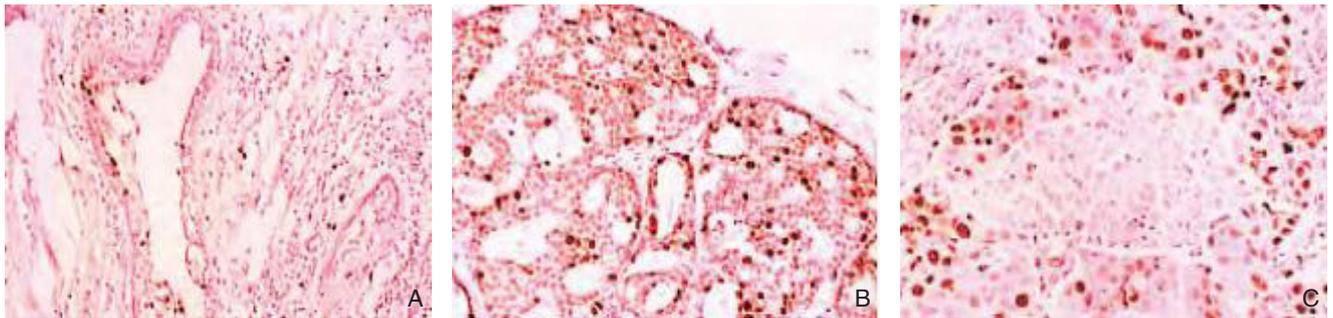


图 1 Skp2 免疫组化检测 (×400) A: 正常乳腺组织弱 Skp2 弱阳性表达; B: ADH 组织 Skp2 阳性表达; C: IDC 组织 Skp2 强阳性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for Skp2 (×400) A: Weak positive Skp2 expression in normal breast tissue; B: Positive Skp2 expression in ADH tissue; C: Strong positive Skp2 expression in IDC tissue

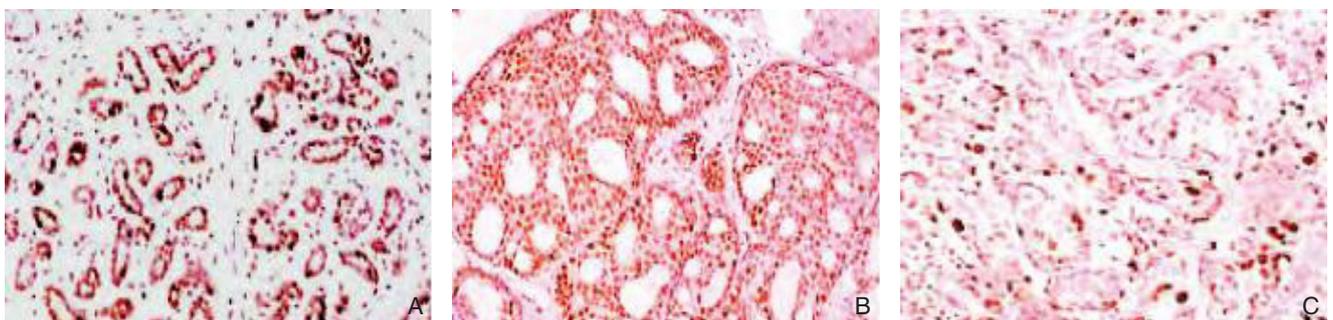


图 2 p27Kip1 免疫组化检测 (×400) A: 正常乳腺组织 p27Kip1 强阳性表达; B: ADH 组织 p27Kip1 阳性表达; C: IDC 组织 p27Kip1 弱阳性表达

Figure 2 Immunohistochemical staining for p27Kip1 (×400) A: Strong positive p27Kip1 expression in normal breast tissue; B: Positive p27Kip1 expression in ADH tissue; C: Weak positive p27Kip1 expression in IDC tissue

### 2.2 Skp2、p27Kip1 表达与乳腺癌腋窝淋巴结转移、组织学分级的关系

根据实验数据, IDC 伴腋窝淋巴结转移 Skp2 阳性率高于 IDC 不伴腋窝淋巴结转移, 差异有统计学意义差异 ( $P < 0.05$ ); IDC 伴腋窝淋巴结转移 p27Kip1 阳性率低于 IDC 不伴腋窝淋巴结转移, 差异有统计学意义差异 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 Skp2、p27Kip1 的表达与 IDC 腋窝淋巴结转移的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of Skp2 and p27Kip1 expressions with axillary lymph node metastasis of IDC [n (%)]

分组	n	Skp2 阳性率	p27Kip1 阳性率
伴腋窝淋巴结转移	89	75 (84.5)	3 (3.3)
无腋窝淋巴结转移	67	39 (58.2)	7 (10.4)
$\chi^2$		4.521	5.214
P		0.032	0.024

按照组织学分级, I、II、III 级 IDC 组织间 Skp2 阳性率与 p27Kip1 阳性率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。相关性分析结果显示, Skp2 阳性表达与 IDC 组织学分级呈正相关 ( $r = 0.492, P < 0.05$ ), 而 p27Kip1 的阳性表达与

IDC 组织学分级呈负相关 ( $r = -0.327, P < 0.05$ )。

表 3 Skp2、p27Kip1 的表达与组织学分级的关系 [n (%)]  
Table 3 Relations of Skp2 and p27Kip1 expressions with histologic grade of IDC [n (%)]

组织学分级	n	Skp2 阳性率	p27Kip1 阳性率
I 级	16	6 (37.5)	4 (25.0)
II 级	78	50 (64.1)	5 (6.4)
III 级	62	58 (93.5)	1 (1.6)
$\chi^2$		4.217	5.329
P		0.041	0.023

### 3 讨论

Skp2 参与细胞周期以及多种靶蛋白的泛素化降解, 与肿瘤的发生发展有密切关系。而 Skp2 调控的靶点是周期素依赖性激酶抑制物 p27Kip1, p27Kip1 作为一种广谱的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 其抑制细胞周期的机理是通过抑制细胞的有丝分裂。

实验结果证明乳腺组织的不典型增生与 Skp2 高表达以及 p27Kip1 低表达有相关性。作为调控细胞周围的 Skp2, 当其正常表达时,  $G_1/S$  期细胞周期蛋白抑制因子-p27Kip1 也正常表达。两者的平

衡保证细胞能正常进行有丝分裂。相反当Skp2表达水平升高,而p27Kip1加速降解,导致了细胞无限制地进行有丝分裂,尤其乳腺组织会出现导管上皮细胞的不典型增生<sup>[6-8]</sup>。实验发现声门上皮早期癌变组织发现Skp2高表达<sup>[9]</sup>。而且前列腺癌上皮中发现Skp2高表达,但是有实验发现p53能够促进p27Kip1抑制DNA复制<sup>[10]</sup>。此外,有研究<sup>[11]</sup>表明,Skp2在乳腺癌组织中高表达,通过泛素蛋白酶途径被水解的p27Kip1也相应增加,从而下调p27Kip1水平。有研究<sup>[12]</sup>在乳腺癌小鼠中发现,抑癌基因FOXP3下调Skp2表达,伴随p27Kip1表达升高。另外,其他实验研究发现,调节胆固醇和脂肪合成的因子LXR抑制Skp2伴p27Kip1水平升高<sup>[13]</sup>,提示乳腺癌与Skp2和p27Kip1蛋白表达可能存在负相关性,并且通过调控某些上游基因可以影响这两种蛋白的表达水平,从而对乳腺癌的发生、发展产生决定性作用。

实验结果提示按照组织学分级, IDC组织I、II、III级间Skp2阳性率与p27Kip1阳性率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。这与Downen等<sup>[14]</sup>关于宫颈癌的实验研究的结果基本一致,其他实验结果发现分化差的肿瘤其Skp2表达水平高,分化好的肿瘤Skp2表达水平较低,而p27Kip1表达水平与肿瘤分化程度则呈相反结果<sup>[15]</sup>。这提示Skp2和p27Kip1的阳性率与乳腺癌组织学分级存在一定相关性,Skp2高表达、p27Kip1低表达的乳腺癌,恶性程度可能更高。此外,由IDC伴腋窝淋巴结转移Skp2阳性率高于IDC不伴腋窝淋巴结转移可知, IDC伴腋窝淋巴结转移可能与乳腺癌浸润与转移相关。其他相关实验证实肺小细胞肺癌、大肠癌淋巴结转移与Skp2过表达相关,Skp2高表达与癌的淋巴结转移有关。Skp2高表达与肿瘤细胞浸润和转移的相关性<sup>[16-17]</sup>。研究Skp2表达及其抑制功能将为乳腺癌的靶向治疗提供新的理论依据。

#### 参考文献

- [1] Shi P, Zhang Y, Tong X, et al. Dihydrotestosterone induces p27 degradation via direct binding with SKP2 in ovarian and breast cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1):109-114.
- [2] Tavassoeli FA, Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genetic organs[M]. Lyon:IARC Press, 2003:63-73.
- [3] 张娜, 孙振柱, 李锋, 等. 乳腺癌和乳腺导管内增生性病变Notch1基因甲基化的检测及临床意义[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(5):324-329.
- [4] Omi Y, Yamamoto T, Okamoto T, et al. A useful immunohistochemical approach to evaluate intraductal proliferative lesions of the breast and to predict their prognosis[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(1): 79-86.
- [5] 吕艳, 牛昀, 丁秀敏, 等. Skp2 和 p27kip1 表达异常与乳腺癌发生及临床病理特征的相关性研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(7): 429-430. doi:10.3969/j.issn.1007-8096.2015.07.014
- [6] Zhang H, Kobayashi R, Galaktionov K, et al. P19Skp1 and p45Skp2 are essential elements of the cyclin A-CDK2 S-phasekinase[J]. *Cell*, 1995, 82(6):915-925.
- [7] Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al. Prognostic significance of S-phase kinase-associated protein 2 and p27kip1 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: effects of rituximab[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):833-841.
- [8] 胡晓华, 刘峰, 姜斌, 等. 非小细胞肺癌中Skp2的表达及其与p27蛋白表达的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(4):547-550.
- [9] Ramljak V, Sučić M, Vrdoljak DV, et al. Expression of Ki-67 and p27 ( Kip1 ) in fine-needle aspirates from breast carcinoma and benign breast diseases[J]. *Diagn Cytopathol*, 2011, 39(5):333-340.
- [10] Gao D, Inuzuka H, Tseng A, et al. Akt finds its new path to regulate cell cycle through modulating Skp2 activity and its destruction by APC/Cdh1[J]. *Cell Div*, 2009, 4:11. doi: 10.1186/1747-1028-4-11.
- [11] Sugihara E, Kanai M, Saito S, et al. Suppression of centrosome amplification after DNA damage depends on p27 accumulation[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8):4020-4029.
- [12] Zhao H, Bauzon F, Fu H, et al. Skp2 deletion unmasks a p27 safeguard that blocks tumorigenesis in the absence of pRb and p53 tumor suppressors[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5):645-659.
- [13] Li B, Lu W, Yang Q, et al. Skp2 regulates androgen receptor through ubiquitin-mediated degradation independent of Akt / mTOR pathways in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(4):421-432.
- [14] Downen SE, Scott A, Mukherjee G, et al. Overexpression of Skp2 in carcinoma of the cervix does not correlate inversely with p27 expression[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(3):326-330.
- [15] Vedin LL, Lewandowski SA, Parini P, et al. The oxysterol receptor LXR inhibits proliferation of human breast cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(4):575-579.
- [16] Zuo T, Liu R, Zhang H, et al. FOXP3 is a novel transcriptional repressor for the breast cancer oncogene SKP2[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12):3765-3773.
- [17] Yokoi S, Yasui K, Iizasa T, et al. Down-regulation of SKP2 induces apoptosis in lung-cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(4):344-349.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 帅萍. 乳腺癌组织中Skp2和p27Kip1表达与临床病理因素的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1583-1586. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.016

Cite this article as: SHUAI P. Relations of Skp2 and p27 Kip1 expressions with clinicopathologic features of breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1583-1586. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.016