



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.006
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1327-1335.

· 专题研究 ·

乳腺浸润性导管癌中 survivin 与 NF- κ B 的表达及其临床意义

王建君, 徐小艳, 冯智坤, 杨金花

(郑州人民医院 病理科, 河南 郑州 450003)

摘要

背景与目的: 肿瘤的侵袭和转移是乳腺癌死亡的主要原因, 对乳腺癌分子标记物的研究有助于诊断和预后判断, 乳腺癌组织中凋亡基因 survivin 和核转录因子 NF- κ B 蛋白的关系尚不清楚, 本研究探讨乳腺浸润性导管癌组织中 survivin 和 NF- κ B 蛋白的表达及其与患者临床病理特征、分子亚型及预后的关系, 以期拓展对乳腺癌发病机制的理解与认识, 为乳腺癌防治提供新策略。

方法: 选择 2015 年 5 月—2017 年 5 月在郑州人民医院行手术治疗、术后经病理确诊且病历完整的 80 例乳腺浸润性导管癌患者作为研究对象, 用免疫组化法检测患者癌组织与癌旁组织在 survivin 与 NF- κ B 蛋白的表达, 用统计学方法分析 survivin、NF- κ B 蛋白与患者临床病理参数、分子亚型及预后的关系。

结果: survivin 与 NF- κ B 在乳腺浸润性导管癌组织中的阳性表达率均明显高于癌旁组织 (53.75% vs. 11.25%; 56.25% vs. 8.75%, 均 $P < 0.05$)。survivin 和 NF- κ B 的表达均与组织学分化、淋巴结转移状况、TNM 分期、分子分型有关, 均表现为在低分化、淋巴结转移阳性、TNM 分期晚、非 luminal 型乳腺癌组织中高表达 (均 $P < 0.05$); 同时, 两者共高表达率也在低分化、淋巴结转移阳性、TNM 分期晚、非 luminal 型的乳腺癌组织明显升高 (均 $P < 0.05$)。乳腺浸润性导管癌组织中 survivin 和 NF- κ B 表达呈正相关 ($r = 0.546$, $P = 0.000$)。生存分析结果显示, survivin 或 NF- κ B 高表达患者的 5 年无病生存率均低于各自的低表达患者, 而两者共高表达的患者 5 年无病生存率低于两者任何单一高表达或两者共低表达患者 (均 $P < 0.05$)。Cox 回归分析显示, NF- κ B、survivin 与 NF- κ B 共表达、肿物直径、分化程度和淋巴结转移是乳腺浸润性导管癌患者预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

结论: 乳腺浸润性导管癌组织中 survivin 和 NF- κ B 蛋白的表达与患者的恶性临床病理特征及不良预后密切相关, 而且两者可能存在协同作用促进了乳腺癌的发生与发展。

关键词

乳腺肿瘤; 癌, 导管, 乳腺; 存活素; NF- κ B; 预后
中图分类号: R737.9

Expressions of survivin and NF- κ B in invasive ductal breast cancer and their clinical significance

WANG Jianjun, XU Xiaoyan, FENG Zhikun, YANG Jinhua

(Department of Pathology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China)

Abstract

Background and Aims: Tumor invasion and metastasis are the main causes of death in breast cancer. The study

基金项目: 河南省科学技术厅科技攻关计划资助项目 (182102311189)。

收稿日期: 2019-12-02; **修订日期:** 2020-05-13。

作者简介: 王建君, 郑州人民医院主管技师, 主要从事肿瘤分子病理方面的研究。

通信作者: 杨金花, Email: jinhuay65@sina.com

of molecular markers of breast cancer is helpful for diagnosis and prognosis estimation. The relationship between apoptotic gene survivin and nuclear transcription factor NF- κ B in breast cancer tissue is still unclear. This study was conducted to investigate the expressions of survivin and NF- κ B protein in breast invasive ductal carcinoma and their relations with the clinicopathologic features, molecular subtypes and prognosis of the patients, so as to expand the understanding and knowledge of the pathogenesis for breast cancer and provide new strategies for the treatment and prevention of breast cancer.

Methods: Eighty patients with invasive ductal breast cancer who underwent surgical treatment in the People's Hospital of Zhengzhou from May 2015 to May 2017 and had confirmed pathological diagnosis and complete clinical data were selected as study objects. The expressions of survivin and NF- κ B protein in the tumor and adjacent tissues from the patients were determined by immunohistochemical staining. The relations of survivin and NF- κ B protein expressions with the clinicopathologic variables and molecular subtypes as well as prognosis of the patients were analyzed by statistical methods.

Results: The positive expression rates of both survivin and NF- κ B protein in cancer were significantly higher than those in adjacent tissue (53.75% vs. 11.25%; 56.25% vs. 8.75%, both $P < 0.05$). Both expressions of survivin and NF- κ B were associated with histological grade, lymph node status and TNM stage, and both expressions were increased in breast cancer tissue of poor differentiation, positive lymph node metastasis, advanced TNM stages and non-luminal subtypes (all $P < 0.05$); meanwhile, the co-overexpression rates of survivin and NF- κ B were higher in breast cancer tissue of poor differentiation, positive lymph node metastasis, advanced TNM stages and non-luminal subtypes (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between survivin and NF- κ B expressions ($r = 0.546$, $P = 0.000$). Survival analysis showed that the 5-year disease-free survival rate of patients with either high survivin or NF- κ B expression was lower than those of the patients with corresponding low expression, and the 5-year disease-free survival rate of patients with co-overexpression of survivin and NF- κ B was lower than that of the patients with either high survivin or NF- κ B expression alone as well as patients with co-downexpression of survivin and NF- κ B (all $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that NF- κ B, co-expression of survivin and NF- κ B, tumor diameter, differentiation and lymph node metastasis were independent risk factors for the prognosis of patients with invasive ductal breast cancer (all $P < 0.05$).

Conclusion: The expressions of survivin and NF- κ B protein in invasive ductal breast cancer tissue are closely related to the malignant clinicopathologic features and unfavorable prognosis of the patients, and furthermore, there may be a synergistic action between survivin and NF- κ B in promoting the occurrence and development of breast cancer.

Key words Breast Neoplasms; Carcinoma, Ductal, Breast; Survivin; NF- κ B; Prognosis

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，近年来发病率有上升趋势，侵袭和转移是死亡的主要原因，肿瘤的发生是一个多基因多步骤的复杂过程，研究肿瘤侵袭和转移相关基因成为当前研究的热点。凋亡抑制基因生存素 (survivin) 是目前已知的最强凋亡抑制基因，在多数肿瘤中过表达，与肿瘤的侵袭、转移和预后密切相关^[1-3]，其高表达可以作为肿瘤不良预后的独立因子^[4]。最近研究表明，survivin的检测有助于乳腺癌预后的判断^[5]。核因子 κ B (NF- κ B) 是一种具有多向性调

节作用的转录因子，通过调控细胞分化和凋亡相关基因的表达，抑制肿瘤细胞的分化和凋亡，在细胞癌变过程中发挥重要作用，许多肿瘤包括血液肿瘤和实体瘤中均发现NF- κ B信号通路的持续激活。最近研究表明，在乳腺癌中，多种基因如NF- κ B受体激活因子配体c (receptor activator of NF- κ B ligand c, RANKL-c)、NF- κ B相互作用的长链非编码RNA (NF- κ B interacting long non-coding RNA, lncRNA-NKILA) 等^[6-7]可以通过抑制NF- κ B的激活减弱乳腺癌的侵袭，STAT3基因

能够激活NF- κ B促进乳腺癌发生发展^[8]。乳腺癌组织中survivin和NF- κ B的相关性尚未见文献报道,国内在肾癌^[9]、卵巢癌^[10]、胃癌^[11]及胶质瘤^[12]中有文献报道,且研究表明survivin和NF- κ B表达呈正相关,乳腺癌组织中survivin和NF- κ B的关系尚不清楚。乳腺癌的预后与其分子亚型密切相关,survivin和NF- κ B蛋白的表达与分子亚型有何关系?由于浸润性导管癌占据乳腺癌的大部分,为了解乳腺癌中survivin和NF- κ B的表达情况,以及两者是否存在相关性,因此本研究分析80例乳腺浸润性导管癌中survivin和NF- κ B表达的临床病理学特征的关系及两者的相关性,旨在观察survivin和NF- κ B在乳腺癌发生发展的作用,以拓展和丰富对乳腺癌分子标志物的认识。

1 资料与方法

1.1 标本来源

选择2015年5月—2017年5月在郑州人民医院乳腺外科行手术治疗、术后经病理确诊且病历完整的患者作为研究对象。研究样本为80例乳腺原发浸润性导管癌病理活检标本及相对应的癌旁组织。按照2012年WHO乳腺癌组织病理分级分类法,对其进行分组。根据12届St. Gallen专家共识的乳腺癌分子分型标准,在80例乳腺癌患者中,luminal A型23例,luminal B型17例,HER-2过表达型占19例,基底样亚型占21例。有完整5年随访资料的患者71例,患者无病生存期从手术之日开始计算,终止日期为肿瘤复发日期或未次随访日。所有标本均经10%的甲醛固定,石蜡包埋,并经郑州人民医院病理科诊断确诊。

1.2 主要试剂

survivin和NF- κ B一抗兔抗人单克隆抗体(即用型)、二抗及二氨基联苯胺(DAB)均为福州迈新公司。

1.3 免疫组织化学染色

主要步骤如下:(1)石蜡组织切片、烤片、脱蜡并水化;(2)抗原修复;(3)一抗37℃孵育2h;(4)二抗37℃孵育20~30min;(5)DAB显色5~10min;(6)脱水、透明和封片。用已知survivin和NF- κ B阳性的乳腺癌组织和PBS分别代替一抗作为阳性和空白对照。

1.4 免疫组化结果判断

根据染色强度和染色细胞所占百分比进行评

分。低表达包括:(1)阴性即无阳性着色;(2)弱阳性(+或者++,细胞着色范围<30%)。高表达包括:(1)中等强度阳性(+++,细胞着色范围 \geq 30%或者+++,细胞着色范围<50%);(2)强阳性(+++,细胞着色范围>50%)。本研究中阳性表达率=高表达样本量/总样本含量,免疫组化的判读有两位高年资病理医师采用双盲法进行判读。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行数据处理与统计分析survivin和NF- κ B阳性表达率和病理因素的相关性采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法,并以Log-rank法检验;采用Cox比例风险回归模型进行多因素生存分析。两者的相关性采用Spearman相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 survivin 和 NF- κ B 在乳腺浸润性导管癌中的表达

survivin和NF- κ B主要定位于细胞浆,在乳腺癌旁组织中低表达或不表达,在癌组织中呈明显高表达。80例乳腺浸润性导管癌中,survivin在癌组织中的阳性表达率53.75%(43/80),癌旁组织为11.25%(9/80),差异有统计学意义($\chi^2=32.934$, $P=0.000$);NF- κ B在癌组织中阳性表达率为56.25%(45/80),癌旁组织为8.75%(7/80),差异有统计学意义($\chi^2=41.140$, $P=0.000$)(图1)。

2.2 survivin 和 NF- κ B 分别与乳腺浸润性导管癌临床病理特征的关系

80例乳腺浸润性导管癌中,survivin与NF- κ B的表达均与组织学分级有关,即在高分化、中分化、低分化癌组织表达依次升高;两者的表达均为淋巴结转移组高于无淋巴结转移组;survivin与NF- κ B的表达均与TNM分期有关,均为III+IV期组高于I+II期组;两者的表达均与乳腺癌分子亚型有关,均为在HER-2过表达型和基底样亚型中表达率高于luminal A型和luminal B型中,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两者的表达均与乳腺癌患者年龄、肿瘤位置和肿瘤直径均无明显关系(均 $P>0.05$)(表1)。

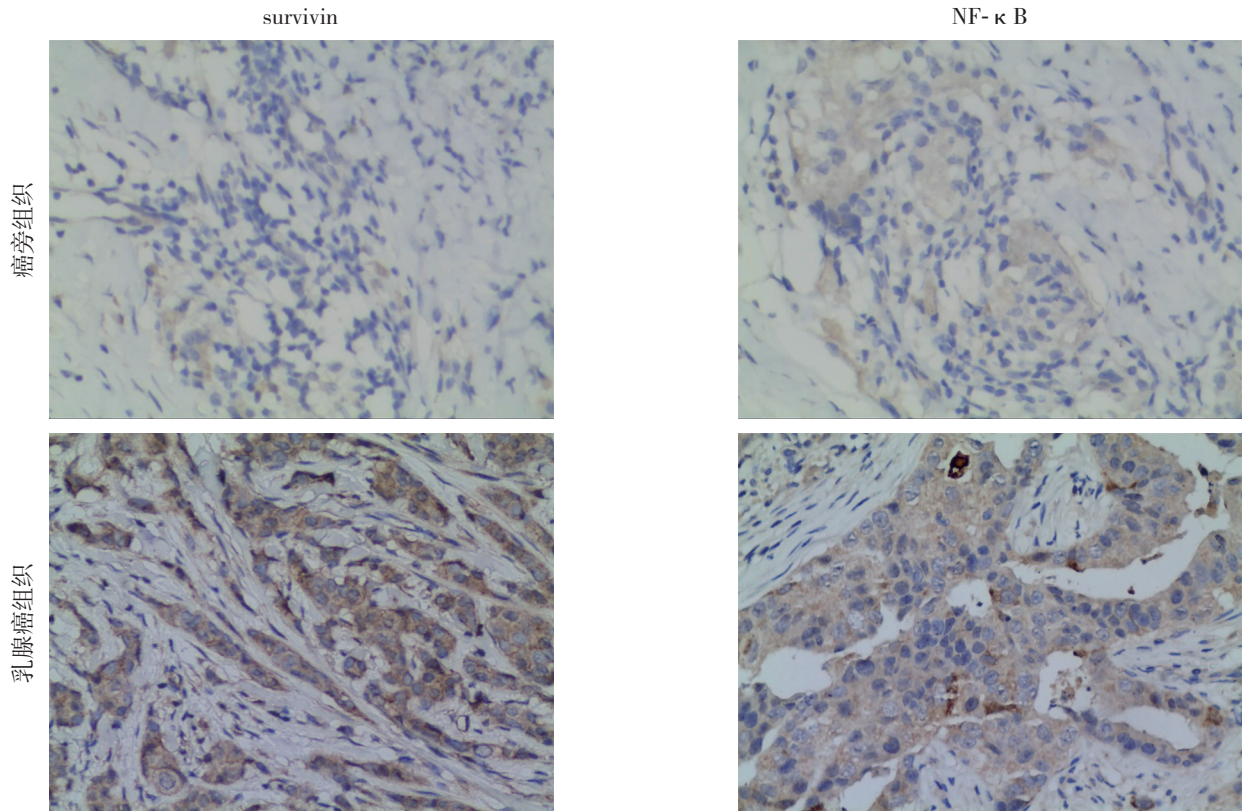


图 1 免疫组化检测 survivin 和 NF-κ B 的表达 (× 200)

Figure 1 Immunohistochemical staining for the expressions of survivin and NF-κB (×200)

表 1 survivin 和 NF-κ B 的表达与临床病理参数特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of survivin and NF-κB expressions with clinicopathologic characteristics [n (%)]

参数	例数 (n)	survivin		P	NF-κ B		P
		低表达	高表达		低表达	高表达	
年龄 (岁)							
≥ 50	40	17 (42.5)	23 (57.5)	0.501	14 (35.0)	26 (65.0)	0.115
< 50	40	20 (50.0)	20 (50.0)		21 (52.5)	19 (47.5)	
位置							
左乳	42	20 (47.6)	22 (52.4)	0.796	16 (38.1)	26 (61.9)	0.284
右乳	38	17 (44.7)	21 (55.3)		19 (50.0)	19 (50.0)	
肿瘤直径 (cm)							
≤ 2	20	9 (45.0)	11 (55.0)	1.127	7 (35.0)	13 (65.0)	0.665
> 2~5	35	13 (37.1)	12 (62.9)		14 (40.0)	21 (60.0)	
> 5	25	15 (60.0)	10 (40.0)		12 (48.0)	13 (52.0)	
分化程度							
高分化	25	18 (72.0)	7 (28.0)	0.005	19 (76.0)	6 (24.0)	0.000
中分化	30	12 (40.0)	18 (60.0)		11 (36.7)	19 (63.3)	
低分化	25	7 (28.0)	18 (72.0)		5 (20.0)	20 (80.0)	
淋巴结转移							
无	42	26 (61.9)	16 (38.1)	0.003	28 (66.7)	14 (33.3)	0.000
有	38	11 (28.9)	27 (71.1)		7 (18.4)	31 (81.6)	
TNM 分期							
I+II	45	32 (71.1)	13 (28.9)	0.000	25 (55.6)	20 (44.4)	0.016
III+IV	35	5 (14.3)	30 (85.7)		10 (28.6)	25 (71.4)	
分子亚型							
luminal A 型	23	15 (65.2)	8 (34.8)	0.000	14 (60.9)	9 (39.1)	0.000
luminal B 型	17	11 (64.7)	6 (35.3)		12 (70.6)	5 (29.4)	
HER-2 过表达型	19	4 (21.1)	15 (78.9)		4 (21.1)	15 (78.9)	
基底样亚型	21	7 (33.3)	14 (66.7)		5 (23.8)	16 (76.2)	

2.3 survivin 和 NF- κ B 共表达与乳腺癌临床病理特征的关系

80例乳腺浸润性导管癌中, survivin和NF- κ B共表达与分化程度、淋巴结转移、TNM分期及分子亚型有关。两者共同高表达率在低分化乳腺癌、有淋巴结有转移、TNM III+IV期组、HER-2

过表达型和基底样亚型中明显升高, 而两者共低表达率中-高分化、无淋巴结有转移、TNM I+II期、luminal A型与luminal B型组中较高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两者共表达与年龄、肿瘤位置、肿瘤直径无明显关系(均 $P>0.05$) (表2)。

表 2 survivin 和 NF- κ B 共表达与乳腺癌临床病理特征的关系 [n (%)]

病理特征	例数 (n)	共高表达	单一高表达	共低表达	P
年龄 (岁)					
≥ 50	40	17 (42.5)	8 (20.0)	15 (37.5)	0.627
< 50	40	18 (45.0)	10 (25.0)	12 (30.0)	
位置					
左乳	42	18 (42.9)	8 (19.0)	16 (38.1)	0.598
右乳	38	17 (44.7)	10 (26.3)	11 (29.0)	
肿瘤直径 (cm)					
≤ 2	20	10 (50.0)	4 (20.0)	6 (30.0)	0.633
> 2~ ≤ 5	35	15 (42.9)	10 (18.6)	10 (28.5)	
> 5	25	10 (40.0)	4 (16.0)	11 (44.0)	
分化程度					
高分化	25	6 (24.0)	4 (16.0)	15 (60.0)	0.000
中分化	30	11 (36.7)	8 (26.6)	11 (36.7)	
低分化	25	18 (72.0)	6 (24.0)	1 (44.0)	
淋巴结转移					
无	42	10 (23.8)	8 (19.0)	24 (57.2)	0.000
有	38	25 (65.8)	10 (26.3)	3 (7.9)	
TNM 分期					
I+II	45	15 (33.3)	8 (17.8)	22 (48.9)	0.004
III+IV	35	20 (57.1)	10 (28.6)	5 (14.3)	
分子亚型					
luminal A 型	23	8 (34.8)	5 (21.7)	10 (43.5)	0.022
luminal B 型	17	5 (29.4)	1 (5.9)	11 (64.7)	
HER-2 过表达型	19	10 (52.6)	7 (36.8)	2 (10.6)	
基底样亚型	21	12 (57.1)	5 (23.8)	4 (19.1)	

2.4 乳腺浸润性导管癌中 survivin 和 NF- κ B 的相关性

80例乳腺浸润性导管癌组织中, survivin和NF- κ B同时高表达者35例(43.75%), 同时低表达者27例(33.75%), 仅survivin高表达者8例(10%), 仅NF- κ B高表达者10例(12.5%)。采用Spearman相关分析, 结果显示survivin和NF- κ B表达呈正相关($r=0.546$, $P=0.000$) (表3)。

表 3 乳腺浸润性导管癌中 survivin 和 NF- κ B 的相关分析 (n)

survivin	NF- κ B		总计
	高表达	低表达	
高表达	35	8	43
低表达	10	27	37
总计	45	35	80

2.5 survivin 和 NF- κ B 蛋白表达与乳腺癌患者预后的关系

71例乳腺浸润性导管癌患者5年总体无病生存率为66.2%。survivin蛋白高表达者的无病生存率低于低表达者(53.8% vs. 81.3%, $\chi^2=7.134$, $P=0.008$); NF- κ B蛋白高表达者无病生存率低于低表达者(51.2% vs. 89.3%, $\chi^2=12.171$, $P=0.000$)。survivin和NF- κ B共同高表达、单一指标高表达、survivin和NF- κ B均低表达无病生存率分别为50.0%、70%、88.0%, 三组间差异有统计学意义($\chi^2=11.344$, $P=0.003$) (图2)。Cox回归模型分析显示, NF- κ B、survivin与NF- κ B共表达、肿瘤直径、分化程度和淋巴结转移是乳腺癌预后的独立危险因素(均 $P<0.05$) (表4)。

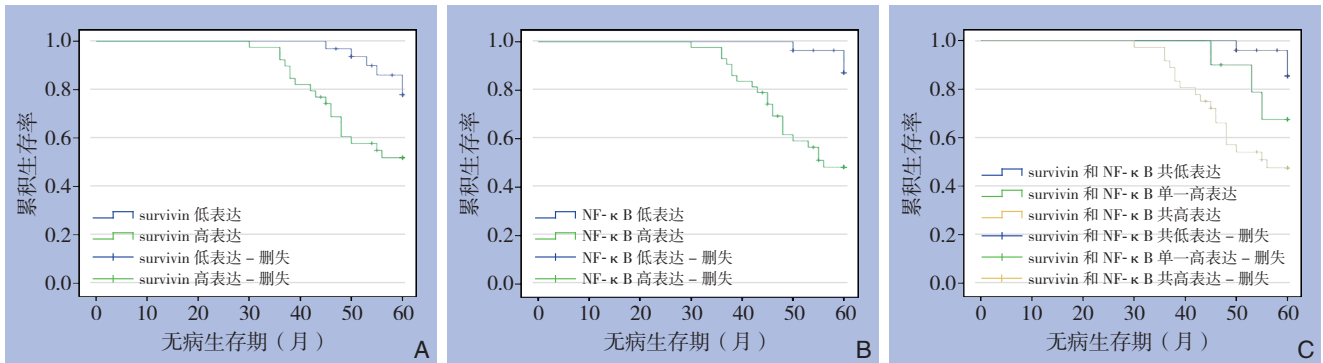


图 2 survivin 和 NF- κ B 蛋白表达与乳腺癌患者无病生存期的关系 A: 不同 survivin 蛋白表达状态患者无病生存曲线; B: 不同 NF- κ B 蛋白表达状态患者无病生存曲线; C: 不同 survivin 与 NF- κ B 蛋白表达状态患者无病生存曲线

Figure 2 Relations of survivin and NF- κ B protein expressions with disease-free survival of breast cancer patients A: Disease-free survival curves of patients with different survivin expression statuses; B: Disease-free survival curves of patients with different NF- κ B expression statuses; C: Disease-free survival curves of patients with different survivin and NF- κ B expression statuses

表 4 乳腺癌患者预后多因素生存分析

Table 4 Multivariate survival analysis of breast cancer patients

参数	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B) (95% CI)
survivin	-0.665	0.674	0.972	1	0.324	0.514 (0.137~1.928)
NF- κ B	1.861	0.822	5.131	1	0.023	6.433 (1.285~32.198)
survivin 和 NF- κ B 共表达	1.738	0.732	5.633	1	0.018	5.685 (1.353~23.876)
年龄	-0.005	0.495	0.000	1	0.992	0.995 (0.377~2.622)
位置	-0.174	0.441	0.156	1	0.693	0.840 (0.354~1.996)
肿瘤直径	0.570	0.276	4.274	1	0.039	1.769 (1.030~3.037)
分化程度	0.681	0.335	4.134	1	0.042	1.975 (1.025~3.806)
淋巴结转移	1.159	0.576	4.050	1	0.044	3.186 (1.031~9.849)
TNM 分期	0.390	0.465	0.704	1	0.401	1.477 (0.594~3.674)

3 讨论

研究^[3,13-15]表明, survivin在恶性肿瘤组织中如肝内胆管癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌等肿瘤中高表达,而在正常分化的成人组织中无表达,对恶性肿瘤的诊断和治疗有重要应用意义。survivin在肿瘤组织发挥作用主要是通过肿瘤细胞凋亡异常使得细胞逃脱正常的监控机制,从而发生细胞分裂异常以及对放疗、化疗的耐受,以survivin为靶点的肿瘤治疗成为当前研究的热点^[16-18]。Tanaka等^[19]研究乳腺癌中survivin表达率70.7% (118/167)明显高于本研究中的53.75% (43/80),原因可能跟样本含量或者免疫组化判断标准有关。本研究对80例乳腺癌组织检测了survivin的表达情况,通过分析survivin的表达与乳腺癌临床病理参数的关系,结果显示有淋巴结转移、组织学低分化及TNM分期越高, survivin的表达增加,这提示survivin的高表达与乳腺癌浸润转

移密切相关。survivin在乳腺癌中的表达与临床病理特征的关系与以往文献报道基本一致^[13, 15, 19]。不同的是有文献报道survivin与肿瘤的直径相关,即在肿瘤直径>2 cm, survivin表达较高^[13]。本研究却发现survivin与肿瘤直径无关,分析其原因如下: (1) 本研究选取的乳腺癌标本是乳腺浸润性导管癌; (2) 本研究样本含量对临床分期没有限制,而该文献中选取的是临床I~III期乳腺癌样本; (3) 免疫组织化学评判标准不同。survivin在浸润性乳腺癌的各分子亚型中的表达文献报道较少见。本研究中survivin阳性表达率在HER-2过表达型和基底样型较luminal A型和luminal B型表达率较高,生存分析表明survivin蛋白表达越高,其无病生存率越低,这表明survivin在一定程度上可以反映乳腺癌的分子分型及预后判断。国内张绪良等^[20]报道浸润性乳腺癌呈现为survivin高阳性表达情况,以luminal B型分子亚型最为多见,与本研究报告存在一定的差异。因此尚需要大样本数据进一步观察survivin在乳腺癌不同分子亚型中的表达

及临床意义。

近年来, NF- κ B 通过炎症诱发肿瘤受到研究者关注, 它可作用于微环境, 通过促进炎症反应激活肿瘤干细胞, 促进肿瘤细胞增殖, 抑制凋亡^[21-22]。在人的乳腺癌^[23]、胃癌^[24]、结肠癌^[25]等肿瘤的研究中也显示 NF- κ B 的活化或表达发生改变, 提示细胞在恶性转化过程中 NF- κ B 起着重要作用。国内赵凤辉等^[26]报道 102 例浸润性乳腺癌中 NF- κ B 阳性率 (89.2%, 91/102) 显著高于癌旁组织 (10.8%, 11/102), 其高表达与淋巴结转移相关, 而与分化程度无关。本研究显示, NF- κ B 在乳腺癌中的阳性率显著高于在癌旁组织, 肿瘤分化低、有淋巴结转移及 TNM 分期晚的病例, NF- κ B 表达较高, 提示 NF- κ B 与乳腺癌浸润和转移密切相关。本研究显示 NF- κ B 与组织学分化有关与以往文献报道^[27]存在差异, 其原因如下: (1) 免疫组化判断标准不一; (2) 样本的组织学类型不同, 本研究只包括浸润性导管癌, 而该文献中研究对象除了浸润性导管癌外, 还包括小叶癌、乳头状癌等特殊亚型的癌。NF- κ B 在浸润性乳腺癌的各分子亚型中的表达尚未见文献报道。本研究中 NF- κ B 阳性表达率在 HER-2 过表达型和基底样型较 luminal A 型和 luminal B 型表达率高, 生存分析表明 NF- κ B 蛋白表达越高, 其无病生存率越低, 这表明 NF- κ B 在一定程度可以反映乳腺癌的分子分型及预后判断。

乳腺癌 survivin 和 NF- κ B 的相关性尚未见文献报道, 国内在肾癌、卵巢癌、胃癌、胶质瘤、肝癌等^[9-12, 27]肿瘤中有文献报道, 且上述文献研究表明 survivin 和 NF- κ B 表达呈正相关, 乳腺癌组织中 survivin 和 NF- κ B 的关系尚不清楚。本研究表明, survivin 和 NF- κ B 共表达与分化程度、淋巴结转移、TNM 分期及分子亚型有关, 两者共同高表达在 HER-2 过表达型和基底样亚型表达率较高, Kaplan-Meier 分析结果显示, survivin 和 NF- κ B 两者共表达患者预后更差, Cox 回归模型分析两者共表达是影响患者预后的独立因素之一, Spearman 相关分析结果显示 80 例乳腺癌中 survivin 和 NF- κ B 表达呈正相关, 这提示两者在乳腺癌中可能存在协同作用, 共同促进乳腺癌的发生发展。进一步文献研究表明, survivin 能够通过减弱 p53 对乳腺癌 MCF-7 细胞中 NF- κ B 表达产生抑制

作用^[28]。Cui 等^[29]研究表明在膀胱癌中, NF- κ B 通过上调 survivin 的表达抑制肿瘤的凋亡, 促进肿瘤的增殖。最近的研究表明在食管癌中 survivin 短发夹 RNA 表达下调能够抑制 NF- κ B 的磷酸化^[30]。因此, 对乳腺癌中 survivin 和 NF- κ B 两者相互作用的机制, 有必要在分子水平进一步探讨。

综上所述, 免疫组化检测 survivin 和 NF- κ B 可用于评价乳腺浸润性导管癌临床病理状态, 两者存在协同作用共同促进了乳腺癌的发生发展。本文仅从蛋白水平对其进行了研究, 对乳腺癌中的 survivin 和 NF- κ B 表达规律及相互作用的更深层次的研究, 将有可能在分子水平上进一步揭示乳腺癌发生的机制, 并为其基因的靶向治疗提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] Yu X, Zhang Y, Cavazos D, et al. miR-195 targets cyclin D3 and survivin to modulate the tumorigenesis of non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):193. doi: 10.1038/s41419-017-0219-9.
- [2] Yin H, Que R, Liu C, et al. Survivin-targeted drug screening platform identifies a matrine derivative WM-127 as a potential therapeutics against hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 425:54-64. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.044.
- [3] 谢伟选, 柏杨, 李福利, 等. TGF- β 1、survivin 和 caspase-3 在肝内胆管结石相关性肝内胆管癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8):967-976. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.
- [4] Xie WX, Bai Y, Li FL, et al. Expressions of TGF- β 1, survivin and caspase-3 in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and their clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(8):967-976. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.
- [4] Cerda-Opazo P, Valenzuela-Valderrama M, Wichmann I, et al. Inverse expression of survivin and reprimin-1 correlates with poor patient prognosis in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16):12853-12867. doi: 10.18632/oncotarget.24402.
- [5] 刘钢, 吴高松, 胡如进. 凋亡抑制基因生存素在乳腺癌中的表达及其与细胞周期基因 cyclin D1 及多药耐药基因 p170 的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(6):1024-1026. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.06.009.
- [5] Liu G, Wu GS, Hu RJ. The expression of apoptosis suppressor gene survivin in breast cancer and its correlation studies with

- cell cycle gene cyclin D1 and multidrug resistance gene p170[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2018, 35(6):1024–1026. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.06.009.
- [6] Sirinian C, Papanastasiou A D, Schizas M, et al. RANK-c attenuates aggressive properties of ER-negative breast cancer by inhibiting NF- κ B activation and EGFR signaling[J]. Oncogene, 2018, 37(37):5101–5114. doi: 10.1038/s41388-018-0324-y.
- [7] Wu W, Chen F, Cui X, et al. LncRNA NKILA suppresses TGF- β -induced epithelial- mesenchymal transition by blocking NF- κ B signaling in breast cancer[J]. Int J Cancer, 2018, 143(9):2213–2224. doi: 10.1002/ijc.31605.
- [8] Egusquiaguirre SP, Yeh JE, Walker SR, et al. The STAT3 Target Gene TNFRSF1A Modulates the NF- κ B Pathway in Breast Cancer Cells[J]. Neoplasia, 2018, 20(5):489–498. doi: 10.1016/j.neo.2018.03.004.
- [9] 宣枫, 徐卓群, 夏钰弘. 肾癌中survivin和NF- κ B的表达及其相关性[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2010, 30(9):1306–1310. Xuan F, Xu ZQ, Xia YH. Expressions and correlation of survivin and NF- κ B in renal carcinoma[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing, 2010, 30(9):1306–1310.
- [10] 王淑华, 辛晓燕, 陈亚琼, 等. 卵巢上皮性肿瘤中NF- κ B与survivin的表达及其相关性[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(11):1029–1032. Wang SH, Xin XY, Chen YQ, et al. Expression and correlation of nuclear factor-kappa B and survivin in epithelial ovarian tumor[J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2005, 26(11):1029–1032.
- [11] 杨柳芹, 房殿春. 胃癌细胞NF- κ B和survivin的表达对 TRAIL 抗瘤作用的影响[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(7):584–586. doi:10.3321/j.issn:1000-5404.2004.07.007. Yang LQ, Fang DC. Effects of expressions of NF- κ B and survivin on anti-tumor activity of TRAIL in gastric carcinoma cells[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2004, 26(7):584–586. doi:10.3321/j.issn:1000-5404.2004.07.007.
- [12] 张俊志, 郑少江, 赵洪洋. NF- κ B与survivin基因在脑胶质瘤中的表达[J]. 中国临床神经外科杂志, 2007, 12(3):165–168. doi:10.3969/j.issn.1009-153X.2007.03.013. Zhang JZ, Zheng SJ, Zhao HY. Expressions of Nuclear Factor κ B and survivin in Human Glioma[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2007, 12(3):165–168. doi:10.3969/j.issn.1009-153X.2007.03.013.
- [13] Li S, Wang L, Meng Y, et al. Increased levels of LAPTM4B, VEGF and survivin are correlated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(25):41282–41293. doi: 10.18632/oncotarget.17176.
- [14] Dizdar L, Tomczak M, Werner TA, et al. Survivin and XIAP expression in distinct tumor compartments of surgically resected gastric cancer: XIAP as a prognostic marker in diffuse and mixed type adenocarcinomas[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6):6847–6856. doi: 10.3892/ol.2017.6999.
- [15] 赵岩, 孙健, 吴影, 等. 结直肠癌中survivin、caspase-9和Ki-67表达的相关性及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(4):435–438. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.04.019. Zhao Y, Sun J, Wu Y, et al. Expressions of survivin, caspase-9 and Ki-67 in colorectal cancer and the clinical significance[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(4):435–438. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.04.019.
- [16] Guo L, Huang C, Ji QJ. Aberrant promoter hypermethylation of p16, survivin, and retinoblastoma in gastric cancer[J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(3):164–168. doi: 10.4149/BLL_2017_033.
- [17] Sumi T, Hirai S, Yamaguchi M, et al. Trametinib downregulates survivin expression in RB1-positive KRAS-mutant lung adenocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(1):253–258. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.230.
- [18] Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, et al. Utility of Survivin, BAP1, and Ki-67 immunohistochemistry in distinguishing epithelioid mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3):3540–3547. doi: 10.3892/ol.2018.7765.
- [19] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1):127–134.
- [20] 张绪良, 周俊伟. 凋亡抑制蛋白survivin在浸润性乳腺癌中的表达与临床意义[J]. 医学综述, 2016, 22(6):1189–1191. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.06.042. Zhang XL, Zhou JW. The Expression and Clinical Significance of Apoptosis Inhibitor Protein Survivin in Invasive Breast Cancer[J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(6):1189–1191. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.06.042.
- [21] Erez N, Truitt M, Olson P, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner[J]. Cancer Cell, 2010, 17(2):135–147. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.041.
- [22] Colomer C, Marruecos L, Vert A, et al. NF- κ B Members Left Home: NF- κ B-Independent Roles in Cancer[J]. Biomedicines, 2017, 5(2). pii: E26. doi: 10.3390/biomedicines5020026.
- [23] Kopp S, Sahana J, Islam T, et al. The role of NF κ B in spheroid formation of human breast cancer cells cultured on the Random Positioning Machine[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):921. doi: 10.1038/s41598-017-18556-8.
- [24] Yang H, Huang S, Wei Y, et al. Curcumin Enhances the Anticancer Effect of 5-fluorouracil against Gastric Cancer through Down-

- Regulation of COX-2 and NF- κ B Signaling Pathways[J]. J Cancer, 2017, 8(18):3697–3706. doi: 10.7150/jca.20196.
- [25] Xu X, Wang J, Han K, et al. Antimalarial drug mefloquine inhibits NF- κ B signaling and induces apoptosis in colorectal cancer cells[J]. Cancer Sci, 2018, 109(4):1220–1229. doi: 10.1111/cas.13540.
- [26] 赵凤辉, 刘凤磊, 贾丛伟, 等. 乳腺癌组织CXCR7及NF- κ B表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(3):203–206. Zhao FH, Liu FL, Jia CW, et al. EExpressions of CXCR7 and NF- κ B in breast carcinoma and their clinical significance[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22(3):203–206.
- [27] 易默, 陈远能, 欧超, 等. Survivin、PTEN和NF- κ B蛋白在肝癌中的表达及意义[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(1):21–23. doi:10.3969/j.issn.1005–930X.2009.01.008. Yi M, Chen YN, Ou C, et al. Protein expression of survivin, PTEN and NF- κ B genes in hepatocellular carcinoma and their significance[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2009, 26(1):21–23. doi:10.3969/j.issn.1005–930X.2009.01.008.
- [28] Wang QP, Wang Y, Wang XD, et al. Survivin up-regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP) through attenuating the suppression of p53 on NF- κ B expression in MCF-7/5-FU cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(9):2036–2044. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.026.
- [29] Cui X, Shen D, Kong C, et al. NF- κ B suppresses apoptosis and promotes bladder cancer cell proliferation by upregulating survivin expression in vitro and in vivo[J]. Sci Rep, 2017, 7:40723. doi: 10.1038/srep40723.
- [30] 封敏, 玛依热·吐尔洪, 董娟娟, 等. Survivin shRNA对食管癌细胞c-myc、核因子- κ B基因表达的影响[J]. 解剖学报, 2019, 50(1):72–76. doi:10.16098/j.issn.0529–1356.2019.01.012. Feng M, Myire TEH, Dong JJ, et al. Effect of survivin shRNA on c-myc and nuclear factor- κ B expression in esophageal cells [J]. Acta Anatomica Sinica, 2019, 50(1):72–76. doi:10.16098/j.issn.0529–1356.2019.01.012.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 王建君, 徐小艳, 冯智坤, 等. 乳腺浸润性导管癌中 survivin与NF- κ B的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11):1327–1335. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.11.006
Cite this article as: Wang JJ, Xu XY, Feng ZK, et al. Expressions of survivin and NF- κ B in invasive ductal breast cancer and their clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(11):1327–1335. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.11.006

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部