

乳腺癌患者高危型人乳头状瘤病毒感染、p53蛋白表达及淋巴结转移分析

郭静姝 陈群

【摘要】目的 分析乳腺癌患者高危型人乳头状瘤病毒(HPV)感染、p53蛋白表达和淋巴结转移率。**方法** 选取2016年5月至2018年5月于西北妇女儿童医院治疗的乳腺癌患者共90例作为观察组,选取同期于本院治疗乳腺增生患者90例作为对照组。对癌组织行HPV基因分型和p53蛋白检测,增生组织行HPV基因分型。观察入组患者高危型HPV感染率,分析乳腺癌患者肿瘤大小、TNM分期、淋巴结转移率与p53蛋白表达等。**结果** 观察组患者中共60例发生高危型HPV感染,对照组中共36例发生高危型HPV感染,观察组患者中HPV16、18基因型感染率分别为21.11%(19/90)和22.22%(20/90),均高于对照组[2.22%(2/90)和2.22%(2/90)],差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.108$ 、 $P = 0.001$, $\chi^2 = 8.063$ 、 $P = 0.001$)。观察组HPV阳性患者淋巴结转移率为93.33%(56/60),显著高于HPV阴性患者(21/30、70.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.072$ 、 $P = 0.002$)。观察组患者中p53蛋白阳性者39例(39/90、43.33%),其中肿瘤大小 ≤ 2 cm者27例(27/39、69.23%)、TNM分期I期、II期、III期和IV期分别占15.38%(6/39)、30.77%(12/39)、35.90%(14/39)和17.95%(7/39),淋巴结转移率为82.05%(32/39);p53蛋白阴性患者51例(51/90、56.67%),肿瘤大小 ≤ 2 cm者35例(35/51、68.63%)、TNM分期I期、II期、III期和IV期分别占7.84%(4/51)、19.61%(10/51)、49.02%(25/51)和23.53%(12/51),淋巴结转移率为86.27%(44/51),p53蛋白阴性组与p53蛋白阳性组患者肿瘤大小、TNM分期及淋巴结转移率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.682$ 、 $P = 0.462$, $\chi^2 = 0.491$ 、 $P = 0.507$, $\chi^2 = 0.572$ 、 $P = 0.461$)。**结论** 检测乳腺癌患者高危型人乳头状瘤病毒感染、p53蛋白表达及淋巴结转移率有助于对乳腺癌的诊疗;p53蛋白阳性率下降可能促进HPV感染相关肿瘤的发生和发展。

【关键词】 乳腺癌; 高危型人乳头状瘤病毒; p53蛋白; 淋巴结转移

Analysis on high-risk human papillomavirus infection, p53 protein expression and lymph node metastasis of patients with breast cancer Guo Jingshu, Chen Qun. Department of Breastology, Northwest Women and Children Hospital, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Guo Jingshu, Email: emily222@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the high risk human papillomavirus (HPV) infection, p53 protein expression and lymph node metastasis among patients with breast cancer. **Methods** Total of 90 patients with breast cancer treated in Northwest Women and Children Hospital from May 2016 to May 2018 were selected as observation group and 90 patients with breast hyperplasia as control group. HPV genotype and p53 protein were detected in cancer tissues, while HPV genotype was detected in hyperplastic tissues. The high-risk HPV infection rate of all patients were detected. The tumor size, TNM stage, lymph node metastasis rate and p53 protein expression in patients with breast cancer were analyzed, respectively. **Results** There were 60 cases and 36 cases with high-risk HPV infection in observation group and control group, respectively. The infection rates of HPV16, 18 genotype in the observation group were 21.11% (19/90) and 22.22% (20/90), respectively, which were significantly higher than those of the control group [(2.22% (2/90) and 2.22% (2/90)], with significant differences ($\chi^2 = 7.108$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 8.063$, $P = 0.001$). In the observation group, the lymph node metastasis rate of HPV positive patients was 93.33% (56/60), which was significantly higher than that of HPV negative patients (21/30, 70.00%), with significant difference ($\chi^2 = 4.072$, $P = 0.002$). Among the 90 cases with breast cancer, 39 cases were p53 protein positive, among whom, 27 cases (27/39, 69.23%) were

with tumor size ≤ 2 cm, TNM stage I, II, III and IV accounted for 15.38% (6/39), 30.77% (12/39), 35.90% (14/39) and 17.95% (6/39), respectively; the lymph node metastasis rate was 82.05% (32/39). There were 51 cases (56.67) with p53 protein negative among the observation group, 35 cases with tumor size ≤ 2 cm (35/51, 68.63%), and TNM stage I, II, III and IV accounted for 7.84% (4/51), 19.61% (10/51), 49.02% (25/51) and 23.53% (12/51), respectively; the lymph node metastasis rate was 86.27% (44/51). There was no significant difference in tumor size, TNM stage and lymph node metastasis between the p53 protein positive group and p53 protein negative group ($\chi^2 = 0.682, P = 0.462; \chi^2 = 0.491, P = 0.507; \chi^2 = 0.572, P = 0.461$). **Conclusions** Detection of high risk HPV infection, p53 protein expression and lymph node metastasis rate of patients with breast cancer is helpful to the diagnosis and treatment, and the decrease of p53 protein positive rate may promote the occurrence and development of HPV infection related tumors.

【Key words】 Breast cancer; High-risk human papillomavirus; P53 protein; Lymph node metastasis

乳腺癌发病率在女性恶性肿瘤中位居首位,近年来,随着人们生活方式与饮食习惯的改变,乳腺癌患者发病率逐年升高,且呈年轻化趋势^[1-2]。早期研究表明,女性宫颈癌与高危型人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)密切相关,为宫颈癌发病的独立危险因素。研究显示,乳腺癌与HPV18、16等关联性较强,如Ali等^[3]研究显示,乳腺癌组织内高危型HPV18、16等表达较乳腺增生组织显著升高,提示HPV感染可能与乳腺癌发病存在关联。Yang等^[4]研究显示,HPV能够使抑癌因子p53蛋白表达量下降,宫颈癌发病率增高,因此,本研究分析乳腺癌患者高危型HPV感染、p53蛋白、淋巴结转移率,为临床对该病的诊疗提供借鉴,现报道如下。

资料与方法

一、入组患者的一般资料

选取2016年5月至2018年5月于西北妇女儿童医院治疗的乳腺癌患者90例作为观察组,均行乳腺癌切除手术;选取同期在西北妇女儿童医院治疗乳腺增生患者90例作为对照组,均行乳腺增生切除手术,两组患者年龄、血压及血糖等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:①经病理确诊为乳腺癌;②行乳腺癌切除手术并获取乳腺癌组织标本;③入选乳腺增生者行乳腺增生切除术者。

2. 排除标准:①合并宫颈癌等其他恶性肿瘤;②复发性乳腺癌患者;③未于本院进行乳腺癌手术者;④合并精神疾病者;⑤入选乳腺增生者有乳腺癌既往史者。

三、研究方法

1. p53蛋白检测:患者乳腺增生及乳腺癌组织标本采用即用型fei2生物素免疫组织化学法,其阳性细胞计分: $\geq 50\%$ 计3分,10%~50%计2分, $< 10\%$ 计1分;染色程度计分:棕黄色计3分,中度黄色计2分,淡黄色计1分,阴性计0分,患者得分 ≥ 3 分判定p53阳性, < 3 分判定p53阴性。

2. HPV基因型检测:高危型HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68共13种基因型采用美国Digen公司第二代杂交捕获技术进行检测。

3. 分组:观察组90例患者依据是否HPV感染分为HPV阴性组(30例)和HPV阳性组(60例);根据p53蛋白是否阳性分为p53蛋白阴性组(51例)和p53蛋白阳性组(39例)。

四、观察指标

比较对照组和观察组患者高危型HPV感染率;比较观察组患者中p53蛋白阴性和阳性患者,HPV阴性和阳性患者间肿瘤大小、TNM分期以及淋巴结转移率等指标。

五、统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,患者年龄、BMI、收缩压、舒张压和空腹血糖等指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均呈正态分布,行 t 检验;高危型HPV感染率、淋巴结转移率行Pearson χ^2 检验,患者肿瘤大小、TNM分期行Fisher确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、观察组与对照组高危型HPV感染率

观察组共60例(66.67%)发生高危型HPV感染,对照组共36例(40.00%)发生高危型HPV感

染; 观察组HPV16、18基因型感染率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而其他HPV基因型感染率两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

二、观察组HPV阴性和HPV阳性患者肿瘤大小、TNM分期和淋巴结转移率

观察组HPV阳性患者淋巴结转移率高于HPV阴性者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而肿瘤大小和TNM分期差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表3。

三、观察组p53蛋白阴性和阳性患者肿瘤大小、TNM分期、淋巴结转移

观察组p53蛋白阴性和p53蛋白阳性患者肿瘤大小、TNM分期及淋巴结转移差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表4。

四、p53蛋白阴性和p53蛋白阳性乳腺癌患者HPV感染

p53蛋白阳性组患者HPV阳性率低于p53蛋白阴性组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表5。

表1 观察组和对照组患者的基本资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均年龄	平均BMI (kg/m ²)	平均收缩压 (mmHg)	平均舒张压 (mmHg)	平均空腹血糖 (mmol/L)
观察组	90	57.19 ± 5.10	24.96 ± 3.28	124.86 ± 14.06	76.20 ± 9.73	5.50 ± 1.21
对照组	90	55.19 ± 5.24	25.15 ± 3.42	125.13 ± 14.39	76.81 ± 9.40	5.54 ± 1.16
t值		0.105	0.095	0.074	0.163	0.182
P值		0.417	0.356	0.228	0.608	0.755

表2 观察组与对照组高危型 HPV 感染基因型分布 [例 (%)]

HPV基因型	观察组 (90例)	对照组 (90例)	χ^2 值	P值
16	19 (21.11)	2 (2.22)	7.108	0.001
68	2 (2.22)	3 (3.33)	0.017	0.631
18	20 (22.22)	2 (2.22)	8.063	0.001
59	2 (2.22)	3 (3.33)	0.017	0.631
31	1 (1.11)	3 (3.33)	0.042	0.514
58	5 (5.56)	4 (4.44)	0.020	0.539
33	1 (1.11)	2 (2.22)	0.019	0.537
56	1 (1.11)	2 (2.22)	0.019	0.537
35	1 (1.11)	2 (2.22)	0.019	0.537
52	3 (3.11)	4 (4.44)	0.024	0.491
39	2 (2.22)	3 (3.33)	0.028	0.508
51	2 (2.22)	3 (3.33)	0.028	0.508
45	1 (1.11)	3 (3.33)	0.062	0.412
合计	60 (66.67)	36 (40.00)	> 9.105	> 0.001

表3 观察组 HPV 阴性和 HPV 阳性患者肿瘤大小、TNM 分期以及淋巴结转移率 [例 (%)]

组别	例数	肿瘤大小 (cm)		TNM分期 (期)				淋巴结转移
		≤ 2	> 2	I	II	III	IV	
HPV阴性组	30	9 (30.00)	21 (70.00)	5 (16.67)	5 (16.67)	13 (43.33)	7 (23.33)	21 (70.00)
HPV阳性组	60	21 (35.00)	39 (65.00)	3 (5.00)	16 (26.67)	27 (45.00)	14 (23.33)	56 (93.33)
χ^2 值		0.108		1.074				4.072
P值		0.364		0.407				0.002

表4 观察组 p53 蛋白阴性和 p53 蛋白阳性患者肿瘤大小、TNM 分期以及淋巴结转移率 [例 (%)]

组别	例数	肿瘤大小 (cm)		TNM分期 (期)				淋巴结转移
		≤ 2	> 2	I	II	III	IV	
p53蛋白阴性组	51	35 (68.63)	16 (31.37)	4 (7.84)	10 (19.61)	25 (49.02)	12 (23.53)	44 (86.27)
p53蛋白阳性组	39	27 (69.23)	12 (30.77)	6 (15.38)	12 (30.77)	14 (35.90)	7 (17.95)	32 (82.05)
χ^2 值		0.682		0.491				0.572
P值		0.462		0.507				0.461

表5 p53 蛋白阴性和 p53 蛋白阳性乳腺癌患者的 HPV 感染情况 [例 (%)]

组别	例数	HPV阴性	HPV阳性	χ^2 值	P值
p53蛋白阴性组	51	7 (13.7)	44 (86.3)	8.693	0.001
p53蛋白阳性组	39	21 (53.8)	18 (46.2)		

注: 行 Pearson χ^2 检验

讨 论

乳腺癌为发生于乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤, 虽然乳腺并非维持人体生命活动的重要器官, 原位乳腺癌也并不致命; 但因乳腺癌细胞丧失了正常细胞的特性, 细胞间连接松散、易脱落^[5-7]。癌细胞一旦脱落, 游离癌细胞可随血液或淋巴液播散全身, 形成转移, 进而危及生命。目前乳腺癌已成为威胁女性身心健康的常见肿瘤^[8-9]。

HPV为小体积双链DNA病毒, 主要感染人上皮细胞, 依据致癌性可分成高危型与低危型HPV, 低危型HPV可导致机体发生尖锐湿疣等良性病变, 而高危型HPV则可引发多种恶性肿瘤^[10-13]。病毒作为乳腺癌的诱发因素在病因学中逐渐受到关注, 目前已有大量研究显示乳腺癌与HPV感染密切相关, 其可能机制为HPV感染乳腺上皮细胞, DNA在宿主细胞基因组内进行整合, E7及E6等蛋白结合p53等抑癌基因, 对抑癌基因功能发挥起到抑制作用, 细胞异常增殖, 最终导致癌症发生^[14-17]。

国内外专家及学者相继探究乳腺癌与高危型HPV感染间的关联。Ngan等^[18]报道部分乳腺癌患者癌组织中存在HPV, Bae等^[19]研究显示高危型HPV感染者乳腺癌发生率增高, Mousavi等^[20]对1 539例乳腺癌者的荟萃分析显示高危型HPV感染比例为23.6%, 显著高于正常组织 (5.70%)。王佩等^[21]对74例乳腺癌及70例乳腺纤维瘤者分析, 乳腺癌患者感染HPV概率更高, 且与p16蛋白含量呈负相关。p16蛋白为抑癌基因, 其含量下降与患者不良预后有一定相关性, 提示HPV感染有可能导致乳腺癌患者预后不良, 但目前尚无相关权威资料。乳腺癌组

织中HPV感染率高可能与不同人群感染HPV概率不一致有关。同时, Fu等^[22]研究显示, HPV58感染与乳腺癌发生存在一定相关性, 乳腺癌患者HPV感染率为14.79%, 乳腺增生患者为1.20%。而本研究显示, 观察组HPV16、18基因型感染率均高于对照组, 差异有统计学意义, 但其两组间他各基因型感染率差异无统计学意义, 提示尽管大多数研究均支持乳腺癌发病和高危型HPV感染有一定相关性, 但仍待进一步研究证实。

另外, 本研究显示高危型HPV阳性患者的p53蛋白阳性比例降低, 差异有统计学意义, p53和p16相似, 为一种抑癌基因, p53基因在细胞生长周期内主要起负调节作用, 与细胞凋亡、细胞周期调控、细胞分化及DNA修复等生物学功能联系紧密, p53过量表达与肿瘤复发、转移及不良预后有关, 其含量下降在乳腺癌患者发病和进展中起到关键作用^[23-25]。乳腺癌患者高危型HPV感染可能导致p53蛋白阳性率下降, 从而导致乳腺癌的发生。

综上, 检测乳腺癌患者高危型人乳头状瘤病毒感染、p53蛋白表达及淋巴结转移率有助于对该病的诊疗; p53蛋白阳性率下降可能促进HPV感染相关肿瘤的发生和发展。

参 考 文 献

- [1] 郑文, 郑建云, 刘冰, 等. 乳腺癌组织中人乳头状瘤病毒与Rb, P53蛋白表达、预后的相关性分析[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(11):1026-1031.
- [2] 刘现义, 李中, 王晓春, 等. 人乳头状瘤病毒感染与乳腺癌的关系及P16蛋白表达的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9):2120-2122.
- [3] Ali SH, Al-Alwan NA, Al-Alwany SH. Detection and genotyping of human papillomavirus in breast cancer tissues from Iraqi patients[J].

- E Mediterr Health J,2014,20(6):372-377.
- [4] Yang X, Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion[J]. Drug Research,2014,65(2):70-73.
- [5] 刘现义, 李中, 王晓春, 等. 高危型人乳头状瘤病毒感染患者与乳腺癌的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(2):393-394.
- [6] 张雪云, 王晓武, 王丰梅. 乳腺癌组织中EZH2及p53蛋白表达及其临床意义[J]. 海南医学,2017,28(20):3303-3306.
- [7] 侯红, 方堃, 陈耀坤, 等. 乳腺癌组织P53蛋白和Ki-67抗原表达及临床意义[J]. 齐鲁医学杂志,2017,6(4):401-403.
- [8] 丁明剑, 杨文华, 白杨, 等. 乳腺癌患者外周血中TGF- β 1和P53蛋白与临床特征的关系[J]. 河北医药,2017,39(10):1453-1456.
- [9] 陶德友, 朱文波. 乳腺癌组织中ZNF217和p53的表达及其临床意义[J]. 浙江医学,2017,39(17):1455-1457.
- [10] 李黎洪, 陈智伟, 陈昱, 等. 三阴性乳腺癌组织中Stathmin, p53蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药,2017,57(41):71-73.
- [11] 谭敏华, 雷伟华, 胡志雄, 等. 乳腺癌组织中p53和Ki67蛋白的表达及意义[J]. 广东医学,2017,38(2):101-104.
- [12] 罗仲燃, 曾智豪, 杨敏, 等. 佛山地区乳腺癌中ki67和p53蛋白表达的诊断价值[J]. 山西医药杂志,2018,13(15):254-258.
- [13] 钱飏, 鲁洪丰, 励超, 等. 终末期乳腺癌患者高危型HPV感染与Stat3活性及IL-17表达意义研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(23):5373-5376.
- [14] 郝磊, 魏现娟, 郝坤. p53及bcl-2蛋白在乳腺癌中表达的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(4):695-697.
- [15] 吕秀芳, 宋晓霞, 贺慧, 等. p16, p53及hTERT在人乳头状瘤病毒检测阴性子宫颈鳞状细胞癌中的表达[J]. 中华病理学杂志,2016,45(11):791-792.
- [16] Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E, et al. Expression of p53 breast cancer in Kurdish women in the West of Iran: a reverse correlation with lymph node metastasis[J]. Asian Pac J Cancer P,2016,17(3):1261-1265.
- [17] 闫石, 霍明鸣, 庞慧, 等. p53对绝经后HR阳性, HER-2阳性术后乳腺癌患者内分泌药物疗效的预测价值[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,5(3):164-168.
- [18] Ngan C, Lawson JS, Clay R, et al. Early Human papilloma virus (HPV) oncogenic influences in breast cancer[J]. Breast Cancer,2015,9(9):93-97.
- [19] Bae JM, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies[J]. Infect Agents Cancer,2016,11(1):14-18.
- [20] Mousavi T, Haghshenas M R, Rafiei A, et al. Hepatitis B virus genotypes distribution with HBsAg positive in the North of Iran (Mazandaran) during 2011-2014[J]. Arch Med Res Nlm, 2014,68(6):376-380.
- [21] 王佩, 孟桂芳. 乳腺癌HPV感染与P16蛋白失活的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(13):3056-3058.
- [22] Fu L, Wang D, Shah W, et al. Association of human papillomavirus type 58 with breast cancer in shanxi province of China[J]. J Med Virol,2015,87(6):1034-1040.
- [23] 王一, 廖宏伟, 宋扬. 三阴性乳腺癌患者血清VitD水平与瘤组织Ki-67, p53蛋白表达变化及其相关性[J]. 山东医药,2018,9(11):207-212.
- [24] Tortora M, Annunziata C, Liguori G, et al. Detection of human papillomavirus DNA in peri-tumor tissues and pelvic lymph nodes as potential molecular marker of micrometastasis in cervical cancer[J]. Infect Agents Cancer,2016,11(1):22-25.
- [25] 江飞云, 吴名彩, 倪观太. 乳腺癌患者BRCA基因突变检测及P53蛋白表达分析[J]. 中国病原生物学杂志,2017,3(1):79-82.

(收稿日期: 2018-09-25)
(本文编辑: 孙荣华)

郭静姝, 陈群. 乳腺癌患者高危型人乳头状瘤病毒感染、p53蛋白表达及淋巴结转移分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(2):167-171.

中华医学学会