

KPNA2 snail MMP-7

魏丽丽¹, 郝瑞卿², 王华璘³

(昌邑市妇幼保健院病理科¹, 儿科², 妇科³, 山东 昌邑 261300)

摘要:目的 探讨 KPNA2、snail、MMP-7 在乳腺癌中的表达状况及临床病理意义。方法 选取昌邑市妇幼保健院 2018 年 1 月—2022 年 12 月 60 例乳腺癌组织及其周围正常乳腺组织作为研究对象, 采用免疫组织化学方法观察乳腺癌及正常乳腺组织中 KPNA2、snail、MMP-7 的表达情况, 分析 KPNA2、snail、MMP-7 与乳腺癌常用临床病理参数的关系, 并进一步分析三种蛋白在乳腺癌中表达的相关性。结果 KPNA2、snail、MMP-7 蛋白在乳腺癌组织中高表达, KPNA2、snail、MMP-7 的表达与乳腺癌病理组织学分级、肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期、Ki-67 指数相关 ($P < 0.05$), 与 ER、PR、HER-2 的表达、年龄无关 ($P > 0.05$)。KPNA2 表达与 snail ($r = 0.314$, $P = 0.007$)、MMP-7 ($r = 0.332$, $P = 0.005$) 的表达呈正相关。结论 KPNA2、snail、MMP-7 在乳腺癌中高表达, 与乳腺癌的组织分化及侵袭转移有关, KPNA2、snail、MMP-7 作用于乳腺癌的发生发展, KPNA2 表达与 snail、MMP-7 的表达有关, KPNA2 在乳腺癌的发生发展与 snail、MMP-7 起协同作用。

关键词: 乳腺癌; KPNA2; snail; MMP-7

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2025.01.024

文章编号: 1006-1959(2025)01-0125-04

Expression and Clinicopathological Significance of KPNA2, snail and MMP-7 in Breast Cancer

WEI Lili¹, HAO Ruiqing², WANG Huaying³

(Department of Pathology¹, Department of Pediatrics², Department of Gynecology³, Changyi Maternal and Child Health Hospital, Changyi 261300, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinicopathological significance of KPNA2, snail and MMP-7 in breast cancer. **Methods** From January 2018 to December 2022, 60 cases of breast cancer tissues and their surrounding normal breast tissues in Changyi Maternal and Child Health Hospital were selected as the research objects. The expression of KPNA2, snail and MMP-7 in breast cancer and normal breast tissues was observed by immunohistochemistry. The relationship between KPNA2, snail, MMP-7 and common clinicopathological parameters of breast cancer was analyzed, and the correlation between the expression of three proteins in breast cancer was further analyzed. **Results** KPNA2, snail and MMP-7 protein were highly expressed in breast cancer tissues, and the expression of KPNA2, snail and MMP-7 was correlated with histopathological grade, tumor size, lymph node metastasis, TNM stage and Ki-67 index of breast cancer ($P < 0.05$), but its was not related to the expression of ER, PR, HER-2 and age ($P > 0.05$). The expression of KPNA2 was positively correlated with snail ($r = 0.314$, $P = 0.007$) and MMP-7 ($r = 0.332$, $P = 0.005$). **Conclusion** KPNA2, snail and MMP-7 are highly expressed in breast cancer, which is related to the tissue differentiation, invasion and metastasis of breast cancer. KPNA2, snail and MMP-7 act on the occurrence and development of breast cancer. The expression of KPNA2 is related to the expression of snail and MMP-7. KPNA2 plays a synergistic role with snail and MMP-7 in the occurrence and development of breast cancer.

Key words: Breast cancer; KPNA2; snail; MMP-7

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一,也是导致癌症死亡的主要原因^[1]。尽管靶向治疗、激素治疗、免疫疗法等治疗方案对乳腺癌患者具有良好的治疗效果,但其有效性可能会随着时间的推移而减弱,部分患者会对治疗产生耐药性,同时也有部分患者对治疗反应不佳,导致乳腺癌总体存活率仍然很低。因此寻找用于肿瘤早期诊断和揭示乳腺癌发生机制的指标为当前研究热点。在癌症中经常存在细胞运输的功能障碍,蛋白质在细胞质和细胞核之间的穿梭

是由核转运蛋白介导的。Karyopherin α 2(KPNA2,也称为 importin α -1)是核转运蛋白家族, KPNA2 约 58 kDa,由 N 末端亲水性重要蛋白结合结构域、中心疏水区 and C 末端组成,可能通过调节癌症相关转运蛋白的亚细胞易位参与致癌作用,参与多种肿瘤相关蛋白的核质转运途径^[3-5]。上皮-间质转化(EMT)参与癌症的发生发展,snail 是 EMT 的主要诱导因子,并且在细胞存活、免疫调节和干细胞生物学中发挥着重要作用^[6]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一个含锌内肽酶家族,在机体生理和病理过程中具有重要意义, MMP-7 是一种分泌锌和钙内肽酶的小型蛋白水解酶^[7]。本研究通过免疫组织化学方法检测乳腺癌 KPNA2 与 snail、MMP-7 蛋白的表达,并分

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWSJK-2023-296)

作者简介:魏丽丽(1973.11-),女,山东昌邑人,本科,副主任医师,主要从事乳腺癌基础病理研究

析其表达与乳腺癌常用临床病理参数之间的关系,进一步探讨 KPNA2 在乳腺癌发生发展过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取昌邑市妇幼保健院病理科 2018 年 1 月-2022 年 12 月未经放化疗的 60 例女性乳腺浸润性导管癌标本及其正常乳腺组织(癌旁 1 cm)作为观察对象。纳入对象均为女性,年龄 38~72 岁。纳入标准:病理诊断为乳腺浸润性导管癌;术前未经放化疗;未合并其他肿瘤。排除标准:术前经放化疗治疗;合并其他疾病。病理诊断经两名诊断医师明确。

1.2 方法 免疫组化:切除标本经中性福尔马林完全固定,常规脱水,石蜡包埋,连续切片,切片厚度为 3~4 μm 。正常乳腺组织以及乳腺癌组织经二甲苯、梯度酒精脱水、透明。KPNA2、snail、MMP-7 兔抗人多克隆抗体(工作浓度 1:100)购买自武汉三鹰生物技术有限公司。即用型 ER、PR、HER-2、Ki-67 抗体为福建迈新生物技术有限公司。染色方法严格参照 EnVision 免疫组化试剂盒说明书进行操作,DAB 显色增强剂显色,显微镜下观察。两组均采用同一种实验方法。用已知阳性标本作为阳性对照、用 PBS 液替代一抗作为阴性对照。

1.3 观察指标 观察乳腺癌及周围正常乳腺组织 KPNA2、snail、MMP-7 的表达情况,并分析其与常用临床病理参数的关系,及探讨 KPNA2 表达与 snail、

MMP-7 表达之间的相关性。免疫组化 KPNA2、snail、MMP-7、ER、PR、HER-2、Ki-67 染色结果依据美国临床肿瘤学会 ASCO 分级标准判读。KPNA2、snail、ER、PR、Ki-67 阳性:呈棕黄色颗粒位于细胞核,HER-2 阳性:呈棕黄色颗粒定位于细胞膜,MMP-7 阳性:呈棕黄色颗粒定位于细胞浆。染色阳性的癌细胞面积<5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%,分别计数 0、1、2、3、4 分。癌细胞着色强度分别标记-、+、++、+++、分别计数 0、1、2、3 分。两数相乘, ≤ 6 分划入低表达组,>6 分划入高表达组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据,计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用 Pearson 相关性分析分析各参数之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KPNA2、snail、MMP-7 的表达与乳腺癌临床病理参数间的关系 与正常乳腺组织,KPNA2、snail、MMP-7 在乳腺癌组织中高表达,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。KPNA2、snail、MMP-7 在乳腺癌中高表达与肿瘤 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级、Ki-67 指数相关($P < 0.05$),但与 ER、PR、HER-2 的表达、年龄无关($P > 0.050$),见表 1。

2.2 KPNA2、snail、MMP-7 之间的相关性分析 KPNA2 的表达分别与 snail($r=0.314$, $P=0.007$)、MMP-7($r=0.332$, $P=0.005$)表达呈正相关。

表 1 乳腺癌中 KPNA2 表达与常用临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	KPNA2 高表达 (n=33)	χ^2	P	snail 高表达 (n=31)	χ^2	P	MMP-7 高表达 (n=32)	χ^2	P
组织			19.172	0.000		18.150	0.000		17.729	0.000
正常乳腺组织	60	10(16.67)			9(15.00)			10(16.67)		
乳腺癌组织	60	33(55.00)			31(51.67)			32(53.33)		
组织学级别			5.455	0.020		7.358	0.007		4.838	0.028
I 级	12	3(5.00)			2(3.33)			3(5.00)		
II、III 级	48	30(50.00)			29(48.33)			29(48.33)		
淋巴结转移			7.890	0.005		5.350	0.020		9.472	0.002
无	28	10(16.67)			10(16.67)			9(15.00)		
有	32	23(38.33)			21(35.00)			23(38.33)		
TNM 分期			7.171	0.007		8.945	0.003		5.102	0.024
I、II 期	43	19(31.67)			17(28.33)			19(31.67)		
III、IV 期	17	14(23.33)			14(23.33)			13(21.67)		
肿瘤大小(cm)			4.848	0.028		6.540	0.011		8.571	0.003
>2	20	15(25.00)			15(25.00)			16(26.67)		
≤ 2	40	18(30.00)			16(26.67)			16(26.67)		

表 1 (续)

临床病理参数	<i>n</i>	KPNA2 高表达 (<i>n</i> =33)	χ^2	<i>P</i>	snail 高表达 (<i>n</i> =31)	χ^2	<i>P</i>	MMP-7 高表达 (<i>n</i> =32)	χ^2	<i>P</i>
Ki-67			6.275	0.012		7.520	0.006		5.454	0.020
高表达	43	28(46.67)			27(45.00)			27(45.00)		
低表达	17	5(8.33)			4(6.67)			5(8.33)		
ER			1.279	0.258		3.258	0.071		0.866	0.352
高表达	38	23(38.33)			23(38.33)			22(36.67)		
低表达	22	10(16.67)			8(13.33)			10(16.67)		
PR			0.180	0.672		0.100	0.752		2.857	0.091
高表达	36	19(31.67)			18(30.00)			16(26.67)		
低表达	24	14(23.33)			13(21.67)			16(26.67)		
HER-2			1.359	0.244		0.044	0.833		0.402	0.526
高表达	24	11(18.33)			12(20.00)			14(23.33)		
低表达	36	22(36.67)			19(31.67)			18(30.00)		
年龄(岁)			2.210	0.137		2.347	0.126		0.097	0.755
≥60	27	12(20.00)			11(18.33)			15(25.00)		
<60	33	21(35.00)			20(33.33)			17(28.33)		

3 讨论

乳腺癌是目前世界上诊断最常见的癌症。最新的全球癌症负担数据估计,2020 年有 226 万例乳腺癌病例,该疾病是全球女性癌症死亡的主要原因^[1]。乳腺癌的异质性很强,对于复发和转移的乳腺癌,治疗比较困难,寻找乳腺癌特异性靶点并采取个体化治疗是当前研究重点。研究发现^[3],核转运蛋白的异常与肿瘤的增殖、侵袭、转移相关。

KPNA2,作为核转运蛋白家族的一员,参与多种肿瘤相关蛋白的核质转运途径。最近的研究发现^[4,5],KPNA2 在多种癌症中过表达,如胃癌、宫颈癌等,并且与不良预后有关。此外,它已被证明通过参与调节细胞增殖、凋亡、免疫反应等促进肿瘤的形成和发生发展^[8-11],这说明 KPNA2 对肿瘤的诊断、治疗和预后有重要作用。本研究通过免疫组化结果分析发现,KPNA2 在乳腺癌组织中呈现高表达并且 KPNA2 高表达与乳腺癌的 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级、Ki-67 指数有统计学差异。乳腺癌中存在核转运蛋白 KPNA2 的表达异常,KPNA2 参与乳腺癌的发生过程,并且 KPNA2 的异常表达与乳腺癌的高侵袭行为相关,这与前期报道结果相符,说明乳腺癌细胞中存在核转运机制的异常,KPNA2 可能会通过影响乳腺癌细胞的增殖、凋亡等促进了乳腺癌的发展。因此,KPNA2 的高表达水平对于乳腺癌的发生发展具有重要的生物学意义,抑制 KPNA2

的功能可能会成为治疗乳腺癌值得关注的新靶点。

EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,是一个复杂的生物学过程,涉及细胞粘附力的改变、细胞形态的变化和蛋白的异常表达,能够增强细胞的侵袭、转移能力,EMT 在肿瘤细胞转移中具有重要作用^[12-15]。snail 蛋白是间质细胞表达的标志物,也可通过抑制 Ecadherin 的表达而促进 EMT 过程,增强肿瘤细胞的侵袭能力。snail 在多种肿瘤中出现异常增高^[16,17]。MMP-7 是基质金属蛋白酶中的一员,其在细胞内生成后分泌到细胞外发挥作用,主要由肿瘤细胞产生。MMP-7 在多种疾病中出现异常增高^[18-20]。KPNA2 可以调节细胞的增殖、凋亡及免疫反应。本实验通过免疫组化结果分析发现,snail、MMP-7 在乳腺癌组织中呈现高表达并且 snail、MMP-7 高表达与乳腺癌的 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级、Ki-67 指数有统计学差异。该结果与前期报道结果相符^[3,16,17],说明在乳腺癌的发生发展过程中存在核转运蛋白表达异常,核转运蛋白表达异常可能会调节癌细胞的增殖、凋亡功能,促进癌细胞的高侵袭行为,并且该转运功能的异常会促进细胞外基质代谢障碍及 EMT 的过程,从而促进乳腺癌的发生发展。

KPNA2 在乳腺癌中的表达研究较少,尤其是联合 snail、MMP-7 的研究。肿瘤的转移、侵袭是个复杂的过程,肿瘤细胞脱离原发灶、穿过细胞外基质和

基底膜。这个过程中受多个基因的调控。在前期研究中发现,KPNA2参与一系列关键细胞因子的核质转运,包括DNA修复、转录和细胞分裂因子。本研究通过免疫组化方式研究发现,KPNA2、snail、MMP-7在乳腺癌组织中的表达明显高于周围正常乳腺组织。并且KPNA2、snail、MMP-7的高表达与乳腺癌的高侵袭行为相关。结合前述文献报道^[3,16,19],表明乳腺癌发生过程中存在核质转运蛋白障碍及EMT、基质金属蛋白酶代谢的异常,KPNA2代谢异常的过程参与了乳腺癌的发生发展,并且该代谢异常与细胞外基质代谢及EMT过程有关,KPNA2的异常表达可能会促进癌细胞的增殖、凋亡,并影响细胞外基质代谢及EMT过程,或者它们之间互相影响,促进乳腺癌细胞的高侵袭行为。本研究通过相关性分析发现,乳腺癌中KPNA2的表达分别与snail、MMP-7的表达呈正相关,说明KPNA2在乳腺癌中的作用机制与snail、MMP-7的表达有关,KPNA2在乳腺癌中进展中参与核质转运蛋白的过程,影响该过程的作用与细胞外基质代谢及EMT的过程有关。

乳腺癌现行治疗主要为传统的手术、化疗、内分泌治疗、免疫治疗,虽然取得一定的进展,但是对于乳腺癌的复发和转移仍然是目前治疗的难点。本研究结果显示,在乳腺浸润性癌,NOS中,KPNA2的高表达与多种高侵袭行为的临床病理特征相关。KPNA2在乳腺癌的发生发展过程中可能成为一个重要的分子,通过EMT及细胞外基质的代谢参与乳腺癌的侵袭发展,但它们之间的关系还需继续扩大临床样本量进一步探讨。

参考文献:

- [1]Wilkinson L,Gathani T.Understanding breast cancer as a global health concern[J].Br J Radiol,2022,95(1130):20211033.
- [2]高可欣,李文媛,赵微,等.TNF- α 调控LRG1促进乳腺癌MCF-7细胞增殖、侵袭和迁移[J].现代肿瘤医学,2024,32(8):1424-1429.
- [3]顾家徐,周欣悦,柯国琳,等.核转运蛋白 $\alpha 2$ 基因沉默对黑色素瘤细胞增殖和侵袭能力的影响[J].实用临床医药杂志,2023,27(4):97-103.
- [4]张玲娜,甘梅富,周梦雅,等.胞核中核转运受体蛋白Karyopherin $\alpha 2$ 水平与胃癌预后的关系研究[J].浙江医学,2021,43(10):1042-1045,1141.
- [5]于利,张明,王迪.miR-4465靶向KPNA2调控宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究[J].中国实验诊断学,2021,25(5):744-749.
- [6]马艳丽,杨靖,吕梦丽.KAI1,Snail,Slug,E-cadherin在鼻咽癌

组织中的表达及其与患者预后的关系[J].实用癌症杂志,2023,38(4):562-564,568.

[7]梁晶,陈立军,于津生,等.肺癌外周血MMP-7 mRNA与肿瘤免疫微环境特征的相关性研究[J].检验医学与临床,2023,20(18):2650-2653,2658.

[8]Cui X,Wang H,Wu X,et al.Increased expression of KPNA2 predicts unfavorable prognosis in ovarian cancer patients, possibly by targeting KIF4A signaling[J].J Ovarian Res,2021,14(1):71.

[9]Zeng Q,Feng K,Yu Y,et al.Hsa_Circ_0000021 Sponges miR-3940-3p/KPNA2 Expression to Promote Cervical Cancer Progression[J].Curr Mol Pharmacol,2024,17(1):e170223213775.

[10]Chen T,Liu R,Niu Y,et al.HIF-1 α -activated long non-coding RNA KDM4A-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT pathway[J].Cell Death Dis,2021,12(12):1152.

[11]Zeng F,Luo L,Li D,et al.KPNA2 interaction with CBX8 contributes to the development and progression of bladder cancer by mediating the PRDM1/c-FOS pathway[J].J Transl Med,2021,19(1):112.

[12]魏微微,高圣钰,孟凡石.miR-100-5p调控甲状腺乳头状癌细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT进程[J].现代肿瘤医学,2023,31(22):4123-4129.

[13]王燕,张宝,王交莉.TIPE2过表达调控Wnt/ β -catenin抑制胃癌细胞增殖、迁移和EMT[J].中国免疫学杂志,2023,39(8):1700-1705.

[14]张雪,赵丽丽,闫文娟,等.HER-2对胃癌细胞生物学行为及EMT、Wnt通路的影响[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(7):585-591.

[15]刘玉强,刘丛,李乐其.结直肠癌组织SDF-1,Ephrin B2、ZNF545表达与EMT标志物、临床病理特征和预后的关系[J].检验医学与临床,2023,20(11):1592-1596,1602.

[16]孙绪高,杨文超,刘彦杰,等.茶黄素调节Snail/Slug信号通路对口腔鳞癌细胞生物学行为的影响[J].天津医药,2023,51(11):1164-1170.

[17]吕本洁,周孝峰,王伟隆,等.食管鳞癌组织Snail与PDL-1和CD8+T表达及预后分析[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(2):78-83,103.

[18]胡鹏,朱小鹏.基质金属蛋白酶-7、9基因多态性与卵巢癌遗传易感性的相关性研究[J].宁夏医科大学学报,2022,44(8):768-773.

[19]王一凡,刘爽,汪思齐,等.急性马兜铃酸中毒小鼠肾损伤及Wnt7b/ β -catenin/MMP-7的表达变化[J].中国医科大学学报,2023,52(6):505-511.

[20]徐阳,范瑞.肺腺癌组织中COX-2、MMP-7的表达及临床意义[J].实验与检验医学,2022,40(1):73-76.

收稿日期:2024-01-20;修回日期:2024-03-13

编辑/王萌