

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.03.010

文章编号: 1005-8982(2020)03-0048-05

综述

Leptin 及 Ki-67 在局部晚期乳腺癌 新辅助化疗中的研究进展

满诚诚¹, 王伟²

(1. 山东省济宁医学院 临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 山东省济宁市第一人民医院
乳甲外科, 山东 济宁 272011)

摘要: 乳腺癌的发生、发展与细胞的增殖密切相关。Leptin 是一种多功能神经内分泌肽类激素, 能促进细胞增殖和分化, 与乳腺肿瘤的发生密切相关。乳腺癌患者化疗前血清 Leptin 水平高于化疗后, 化疗后 Leptin 的降低对乳腺癌预后具有预测作用。细胞增殖核抗原 Ki-67 的表达与经典的乳腺癌预后指标密切相关, 对新辅助化疗效果的评估及临床预后判定具有重要意义。但 Leptin 与 Ki-67 对局部晚期乳腺癌 (LABC) 患者新辅助化疗相关性研究较少, 该文主要针对 Leptin 与 Ki-67 在 LABC 新辅助化疗中的作用作一综述。

关键词: 乳腺肿瘤; Leptin; Ki-67; 新辅助化疗; 局部; 晚期

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Advances in Leptin and Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer

Cheng-cheng Man¹, Wei Wang²

(1. Graduate School of Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, First People's Hospital of Jining, Jining, Shandong 272011, China)

Abstract: The occurrence and development of breast cancer are closely related to cell proliferation. Leptin is a multifunctional neuroendocrine peptide hormone, which can promote cell proliferation and differentiation, and is closely related to the occurrence of breast cancer. The serum leptin level of breast cancer patients before chemotherapy is higher than that after chemotherapy. The decrease of leptin after chemotherapy can predict the prognosis of breast cancer. The expression of Ki-67 is closely related to the classic prognosis index of breast cancer, which is of great significance for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy effect and clinical prognosis. However, the correlation between Leptin and Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy of patients with locally advanced breast cancer (LABC) is rare. This paper mainly reviews the role of Leptin and Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy of LABC.

Keywords: breast neoplasms; leptin; ki-67; chemotherapy, adjuvant; locally; advanced

乳腺恶性肿瘤是一大类异质性疾病, 其在自身的形态学、分子生物学、疾病临床特点及对治疗反应性的差异上均各具特色, 有统计显示, 乳腺恶性肿

瘤发病率占全身恶性肿瘤的 7% ~ 10%, 是最常见的女性恶性肿瘤^[1]。目前, 国内乳腺恶性肿瘤的发病率正呈现逐年上升的趋势, 这一特点在年轻患者中尤

收稿日期: 2019-07-13

[通信作者] 王伟, E-mail: wangwei9103c@163.com

为明显, 已成为全世界女性身心健康的首要危险因素。局部晚期乳腺癌 (locally advanced breast cancer, LABC) 一般是指 II B、III A 期可行根治性切除的原发性乳腺癌和皮肤、胸壁或广泛淋巴结受累的 III B、III C 期不可行手术根治切除的乳腺癌^[1]。目前, 已有许多肿瘤预后指标及肿瘤预测标志物, 如雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和原癌基因人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 等。细胞增殖核抗原 Ki-67 作为新的乳腺恶性肿瘤化疗预后指标而受到越来越大的重视。Leptin 是一种多功能神经内分泌肽类激素, 它能促进细胞增殖和分化, 增强细胞侵袭力, 促进血管生成, 调节集体免疫, 与肿瘤的发生密切相关。在乳腺癌患者中, Leptin 的表达水平和 Ki-67 增殖指数有关^[1], 提示 Leptin 在乳腺癌中的表达与其肿瘤细胞的增殖密切相关。本文就 Ki-67 和 Leptin 在乳腺癌中的研究进展作一综述。

1 Ki-67 及 Leptin 的定义

人们最初认识 Ki-67 是在 20 世纪 80 年代通过对霍奇金淋巴瘤细胞系核抗原进行研究开始的, 并成功分离和提纯出小鼠抗 Ki-67 的单克隆抗体, 研究人员鉴别出 Ki-67 是一种非组蛋白的肿瘤细胞核蛋白, 其定位于 10 号染色体, 所编码的相对分子量为 34500 和 395000 的细胞核内大分子蛋白质是由 15 个外显子经转录后加工组装而成。

Leptin 又称瘦素或消脂素, 是肥胖基因编码的表达产物。它是由白色脂肪细胞在体内合成和分泌的, 是一种含有 167 个氨基酸的蛋白活性因子。

2 Ki-67 与 Leptin 在分子生物学中的作用

Ki-67 作为增殖细胞的标志, 通常在增殖代谢旺盛的细胞中表达, 与有丝分裂联系密切。Ki-67 的表达在细胞分裂中受到极为精密的调节。Ki-67 除了在 G₀ 期不表达外, 在其余各期中均有表达。最初在 G₁ 期时出现少量表达, 有时分裂之后各期表达逐渐增多, 于有丝分裂 M 期表达量达到顶峰水平, 在有丝分裂晚期表达量逐步消失^[4]。Ki-67 的散布也与有丝分裂细胞周期联系密切, G₁ 期在核仁周边区域常能检测到, 它的作用可能是参与并结合组成完整的 DNA; Ki-67 在 S 期和 G₂ 期多散布于核内, 主要是核质区; 在 M 早期主要存在于染色体上, 在 M 中期主要存在于染色体的周围部分; 由于 Ki-67 的半衰期相对较短, 大约只有 60 ~ 90 min, 且细胞周期一旦结束其可

迅速被降解, 所以被选择作为较为理想地反映细胞增殖活性的增殖细胞标志物^[5]。研究表明^[5], 聚合酶 I 依赖的核糖体 RNA 的合成也由 Ki-67 参与, 它在细胞分裂过程中核糖体合成时起关键的作用。

Leptin 作为一种分泌蛋白, 如果其肥胖基因的缺乏可引起诸如食欲亢进、体型过度肥胖、体表及体内温度偏低、机体对胰岛素不敏感, 严重者可引起不孕不育等病症。此外, Leptin 在参与协调人类的能量代谢与生长发育和繁殖以及自身免疫中起着举足轻重的作用^[6-7]。Leptin 受体广泛分布于神经、心脏、肾、乳腺、肺、肝、脂肪组织和胰岛细胞的表面, 可以通过神经-体液机制间接或直接作用于体内的器官和组织, 发挥复杂的生理调节作用, 如 Leptin 与肥胖、糖尿病、心血管疾病和其他人类疾病相关的伤口愈合, 血管生成, 并调整体重、代谢和生殖功能有重要影响, 具有广泛的生物学意义^[8]。

3 Ki-67 与 Leptin 在正常人体生理及乳腺恶性肿瘤中的作用

Ki-67 在正常的乳腺组织中表达程度较低 (<3%), 但在乳腺癌中表达程度较高 (>70%)^[9]。研究表明^[10], Ki-67 在乳腺癌中的高表达不利于乳腺癌的预后。除此之外, Ki-67 主要用于区别淋巴结阴性和阳性患者的预后, 对淋巴结阴性的患者来说, 肿瘤复发风险率和总生存风险率与 Ki-67 表达程度的高低呈正相关^[11]。

Leptin 对正常乳腺的发育也是不可或缺的^[6]。已有研究数据表明, 一旦女性体内 Leptin 分泌水平升高, 该女性患高恶性低分化乳腺癌的风险增加, 预后不良的概率更高。另有研究表明 Leptin 受体表达高低与乳腺癌恶性程度成正比^[12]。脂肪组织在整个乳腺中占有绝大部分, 其分泌含有 Leptin 在内的多种脂肪细胞因子, Leptin 经由旁分泌诱导乳腺恶性肿瘤细胞的一系列侵袭与转移, 局部 Leptin 浓度较高可诱导恶性肿瘤细胞的新生血管生成以及促使上皮细胞间充质转化^[13-14]。

4 乳腺癌中的 Leptin 信号通路

Leptin 经与其受体联结而激活多种经典和非经典信号通路, 信号通路的激活可引发 Leptin 诱导的乳腺恶性肿瘤细胞的增殖、转移、血管形成以及上皮细胞的间充质转化。

4.1 Leptin 诱导的乳腺癌细胞 JAK 激酶 / 信号转导及转录激活因子 3 信号转导途径

信号转导及转录激活因子 (signal transduction and

activator of transcription, STAT) 3 是常见的转录因子, 常被看作细胞生长的关键调控因子, 其调控作用也是位于分子水平上的, 此外可调控多种和细胞增殖有关的基因表达, 如 *c-myc*、*Cyclin D1*、*p21^{waf1}*、*Bcl-xL* 等^[15]。有体外和体内实验表明, Leptin 可通过激活 JAK2/STAT3 等多种有丝分裂和抗凋亡信号传送途径, 刺激乳腺癌和结肠癌细胞的增殖, 并发挥抗凋亡作用。经由 Leptin 所介导的 JAK/STAT3 信号传送途径的激活和 STAT3 的磷酸化常常被视为是乳腺恶性肿瘤中 Leptin 信号的扳机点。

4.2 Leptin 诱导的乳腺癌细胞磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号传送途径

Leptin 可通过 JAK2 诱导胰岛素受体底物 -1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 磷酸化, 触发磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K) / 蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (protein-serine-threonine kinase, Akt) 通路的激活。由 Leptin 所诱导的 PI3K/Akt 信号传导途径参与激活了包括乳腺癌在内的多种肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭以及肿瘤血管生成和上皮细胞的间充质转化等关键的肿瘤细胞生命行为^[16-17]。正常细胞内 Akt 信号传导调控机制也参与了包括细胞的生长、凋亡和碳水化合物生化代谢方面等的多种生物化学过程。

4.3 Leptin 诱导的乳腺癌细胞丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外信号调节激酶信号传送途径

Leptin 除通过诱导乳腺癌的丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinases/extracellular regulated protein kinases, MAPK/ERK) 和 PI3K/Akt 等一系列信号元件, 而干扰的癌症治疗外, Leptin 还可通过刺激血管生成、调节细胞和细胞基质相互作用促进肿瘤进展。ERK 包含有多种细胞因子的下游信号蛋白如血小板衍生生长因子、表皮生长因子、神经生长因子等, 是介导乳腺癌等多种肿瘤细胞侵袭及转移的信号整合与放大的关键的下游信号蛋白。有研究发现, Leptin 诱导的乳腺癌细胞 MAPK/ERK 信号传送途径介导乳腺肿瘤细胞形态和骨架稳定、生长生存、侵袭、凋亡等一系列的细胞行为, 在乳腺肿瘤的发展中发挥出关键作用^[17]。

4.4 MAPK/ERK 信号传送途径中细胞因子信号转导抑制蛋白 3 与蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B 参与的抑制 Leptin 信号通路

细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (the suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3) 的抑制机制是通过其

SH2 结构域与瘦素受体 (OBR) 结合, 阻止 MAPKs 通路的激活, 并通过其 c 端结构域招募泛素转移酶系统诱导 JAK2 泛素化。另一个负调控因子是蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B), 它是一种磷酸酶, 参与 STAT3、STAT5 和 JAK2 去磷酸化, 从而抑制 Leptin 信号通路^[18]。

4.5 Leptin 介导的白细胞介素 -1 系统的信号转导促进乳腺癌的发展

最新研究发现, 乳腺癌中的 Leptin 增加白细胞介素 -1 (IL-1) 系统各组分的蛋白和 mRNA 水平。IL-1 上调涉及 Leptin 激活 JAK2/STAT3、MAPK/ERK 1/2、PI3K/Akt1、PKC、p38 和 JNK。Leptin 诱导的 mTOR/4E-BP1 磷酸化增加 IL-1b 和 IL-1Ra 的表达, 但下调 IL-1a。Leptin 上调 IL-1a 启动子与 SP1 和核转录因子 -κ B (nuclear factor-κ B, NF-κ B) 相关。此外, OBR 被 Leptin 上调。有趣的是, Leptin 对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) / VEGF 受体 2 (VEGFR2) 的上调部分是由 IL-1/IL-1R 信号介导的。最新研究发现 Leptin 诱导多种信号通路上调乳腺癌细胞 IL-1 系统的翻译和转录表达。此外, IL-1 信号阻断可降低 Leptin 对 VEGF/VEGFR2 的上调。该数据表明, 乳腺癌中 Leptin 促血管生成信号与 IL-1 信号有关, 或部分受其调控^[19]。

Ki-67 在 LABC 新辅助化疗预测化疗药物敏感性中的进展到目前为止尚未有充分的证据证明 Ki-67 可以作为一个指标用来监测化疗的疗效。已有很多的研究人员证实, LABC 的新辅助化疗疗效与高的 Ki-67 标记指数密切相关, AVCI 等^[20] 比较了新辅助化疗前与新辅助化疗后 Ki-67 的表达变化, 结果发现, 新辅助化疗前 Ki-67 的表达越高, 化疗后 Ki-67 指数下降越明显。新辅助化疗越敏感的患者 Ki-67 标记指数往往越高, 新辅助化疗前 Ki-67 标记指数高的患者其术后 PCR 常常也升高。LABC 新辅助化疗的获得完全缓解率的一个独立的预测因素是 Ki-67, 新辅助化疗的完全缓解率高的患者的 Ki-67 的表达往往也越高。但是目前这些结论还没有完全得到公认。也有学者指出将 Ki-67 指数用来预测和评估乳腺恶性肿瘤新辅助化疗仍然有局限性和不适用性^[21]。有研究表明, 在 LABC 患者中 Ki-67 表达高的, 雌激素受体 (ER) 和孕激素受体 (PR) 表达反而弱^[22-23]。推测其中可能存在内分泌治疗抵抗机制, 因此 Ki-67 可作为内分泌治疗不理想的、预后不良的一个因素。

5 Leptin 与 Ki-67 在乳腺癌患者新辅助化疗前后的研究

在吉亚君等^[24] 研究中表明, 在化疗前, 乳腺癌患者血清 Leptin 水平高于正常人组, 经化疗后 3 个月仍高于正常人组, 其升高的机制可能是: Leptin 不仅促进肿瘤细胞的生长, 且通过自分泌和全身内分泌作用于乳腺上皮细胞。促进脂肪组织中雄二烯酮向雌二醇的转化, 与雌激素的相互作用促进乳腺上皮细胞的增殖, 促进乳腺肿瘤的发生。总之, 乳腺癌患者化疗前后血清 Leptin 水平的检测对了解病情, 指导临床实践和预后具有重要的临床价值。

Ki-67 阳性表达率较高, 反映肿瘤细胞增殖活性强, 恶性度高, Ki-67 高表达预示患者预后较差。高表达 Ki-67 的患者对化疗更敏感。新辅助化疗后 Ki-67 的阳性率和表达水平趋于下降^[25], 因此, 也作为临床指导化疗药物疗效的一个重要指标。

6 Leptin 与 Ki-67 在局部晚期乳腺癌治疗中的总结与展望

上述研究表明 Leptin 参与乳腺癌的发生、发展, 其有望为乳腺恶性肿瘤的诊断提供新的辅助手段和方法, 提示 Leptin 及其受体可以作为局部晚期乳腺癌治疗的一个潜在的靶点。尽管乳腺癌患者的血清 Leptin 水平高于化疗前的正常受试者, 但经过化疗后, 乳腺癌患者血清 Leptin 水平降低的具体机制尚不完全清楚。检测乳腺癌患者化疗前后血清中 Leptin 水平的变化对了解疾病预后、指导临床实践, 具有重要的临床价值。Ki-67 是预测新辅助化疗和内分泌治疗是否有效相对可靠的指标、还对判断乳腺恶性肿瘤的预后起到一定作用, 其有望成为 LABC 新辅助化疗疗效的预测指标。但是 Leptin 与 ki-67 在局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗前后的相互作用尚不完全清楚, 期待更进一步的临床与基础研究以弄清其具体机制, 明确它们在乳腺癌的发生、进展与转移及预后中是否具有协同作用, 以便更好地用于指导临床实践, 使患者进一步获益。

参 考 文 献:

- [1] DAI X, LI T, BAI Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 2929-2943.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识 (2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(9): 703-713.
- [3] 陈晓泉, 黄山平, 陆建荣, 等. Leptin 在乳腺癌中的表达及其临床病理学意义 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2014, 12(3): 1-4.
- [4] YUAN J P, WANG L W, QU A P, et al. Quantum dots-based quantitative and in situ multiple imaging on Ki-67 and cytokeratin to improve Ki-67 assessment in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e122734.
- [5] LI L T, JIANG G, CHEN Q, et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1566-1572.
- [6] MILLS J G, THOMAS S J, LARKIN T A, et al. Problematic eating behaviours, changes in appetite, and weight gain in major depressive disorder: The role of leptin[J]. *J Affect Disord*, 2018, 240: 137-145.
- [7] FRIEDMAN J. The long road to leptin[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4727-4734.
- [8] 王伟. Leptin 及其受体在大肠癌中表达及临床意义的研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(10): 976-978.
- [9] DENKERT C, BUDCZIES J, von MINCKWITZ G, et al. Strategies for developing Ki-67 as a useful biomarker in breast cancer[J]. *Breast*, 2015, 24 (Suppl 2): S67-S72.
- [10] TAO M, CHEN S, ZHANG X, et al. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9384.
- [11] ABUBAKAR M, ORR N, DALEY F, et al. Prognostic value of automated Ki-67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8088 patients from 10 study groups[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 104.
- [12] CAO H, HUANG Y, WANG L, et al. Leptin promotes migration and invasion of breast cancer cells by stimulating IL-8 production in M2 macrophages[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65441-65453.
- [13] WEI L, LI K, PANG X, et al. Leptin promotes epithelial-mesenchymal transition of breast cancer via the upregulation of pyruvate kinase M2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 166.
- [14] OLEA-FLORES M, JUAREZ-CRUZ J C, MENDOZA CATALAN M A, et al. Signaling pathways induced by leptin during epithelial (-) mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 658-661.
- [15] WANG T, FAHRMANN J F, LEE H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid beta-oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-150.
- [16] WANG L, TANG C, CAO H, et al. Activation of IL-8 via PI3K/Akt-dependent pathway is involved in leptin-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8): 1220-1230.
- [17] EL-MASRY O S, AL-SAKKAF K, BROWN B L, et al. Differential crosstalk between the AMPK and PI3K/Akt pathways in breast cancer cells of differing genotypes: Leptin inhibits the effectiveness of AMPK activation[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 1675-1680.

- [18] WANG N, SHE J, LIU W, et al. Frequent amplification of PTP1B is associated with poor survival of gastric cancer patients[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(5): 732-743.
- [19] LIPSEY C C, HARBUZARIU A, DALEY-BROWN D, et al. Oncogenic role of leptin and Notch interleukin-1 leptin crosstalk outcome in cancer[J]. *World J Methodol*, 2016, 6(1): 43-55.
- [20] AVCI N, DELIGONUL A, TOLUNAY S, et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced changes in immunohistochemical expression of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 in patients with breast cancer[J]. *J BUON*, 2015, 20(1): 45-49.
- [21] ACS B, ZAMBO V, VIZKELETI L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 20.
- [22] CHEN R, YE Y, YANG C, et al. Assessment of the predictive role of pretreatment Ki-67 and Ki-67 changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy according to the molecular classification: a retrospective study of 1010 patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(1): 35-43.
- [23] SHOKOUH T Z, EZATOLLAH A, BARAND P. Interrelationships between Ki-67, HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes: Retrospective-observational analytical study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(32): e1359.
- [24] 吉亚君, 王鑫, 刘政宏. 乳腺癌患者化疗前后血清 leptin, TNF- α 和 STNFR 检测的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(4): 335-337.
- [25] 马海明, 刘涛, 刘晓康, 等. 乳腺癌组织 Ki-67 和 HER2 及 PHH3 表达与新辅助化疗疗效相关性分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(10): 709-712.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 满诚诚, 王伟. Leptin 及 Ki-67 在局部晚期乳腺癌新辅助化疗中的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(3): 48-52.