doi:10.11659/jjssx.06E024125

·临床研究·

乳腺癌组织中NUDT5表达及其与超声征象和临床病理特征的相关性

荣 鹿[1],周 敏[1],于鲁欣[1],吕 娟[1],万 静[1],张 倩[2] (1.新疆维吾尔自治区人民医院超声科,新疆 乌鲁木齐 830002;2.新疆维吾尔自治区人民医院乳甲外科,新疆 乌鲁木齐 830002)

[摘 要] **目的** 探讨乳腺癌组织中Nudix结构水解酶5(NUDT5)蛋白表达及其与超声征象和临床病理特征的相关性。**方法** 选取2019年10月至2022年4月本院收治的乳腺癌患者108例为研究对象。术前进行超声检查,观察患者影像学征象。采用免疫组化法检测乳腺癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)表达及乳腺癌组织及癌旁组织中NUDT5蛋白表达水平,并分析NUDT5蛋白表达与患者超声征象及临床病理特征的关系。**结果** 108例患者中,ER阳性62例,PR阳性60例,HER-2阳性28例。NUDT5蛋白在乳腺癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织(P<0.05)。NUDT5蛋白在微小钙化、血流显像分级(2~3级)、淋巴结转移的乳腺癌组织中阳性表达率更高(P<0.05)。NUDT5蛋白阳性表达与患者组织学分级、ER、HER-2相关(P<0.05)。乳腺癌组织中NUDT5蛋白表达与ER阴性、HER-2阳性呈正相关(r_s=0.463、0.398,P<0.05)。**结论** 乳腺癌组织中NUDT5蛋白阳性表达率高于癌旁组织,其表达与超声征象中的微小钙化、血流显像分级(2~3级)、淋巴结转移及临床病理特征中的组织学分级、ER、HER-2具有一定的相关性。

[关键词] Nudix结构水解酶5;乳腺癌;超声征象;相关性

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-06-28

Expression of NUDT5 in breast cancer and its correlation with ultrasound signs and clinicopathological characteristics

RONG Lu[1], ZHOU Min[1], YU Lu-xin[1], LYU Juan[1], WAN Jing[1], ZHANG Qian[2] (1. Department of Ultrasound, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang 830002, China; 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang 830002, China)

Abstract: Objective To explore the expression of Nudix hydrolase 5 (NUDT5) protein in breast cancer tissues and its correlation with ultrasound signs and clinicopathological characteristics. **Methods** A total of 108 patients with breast cancer admitted to our hospital from October 2019 to April 2022 were selected as the research objects. Ultrasound examination was performed before operation to observe the ultrasound signs of patients. Immunohistochemical method was used to detect the expressions of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in breast cancer tissues, and the expression levels of NUDT5 protein in breast cancer tissues and adjacent tissues, and the relationships of NUDT5 protein expression with ultrasound signs and clinicopathological characteristics of patients were analyzed. **Results** Among 108 patients, there were 62 cases with ER positive, 60 cases with PR positive, and 28 cases with HER-2 positive. The positive expression rate of NUDT5 protein in breast cancer tissues was higher than that in adjacent tissues (P<0.05). The positive expression rate of NUDT5 protein was higher in breast cancer tissues with microcalcification, blood flow imaging grade (grade 2 to 3) and lymph node metastasis (P<0.05). The positive expression of NUDT5 protein was correlated with histological grade, ER and HER-2 (P<0.05). The expression of NUDT5 protein in breast cancer tissue was positively correlated with ER negative and HER-2 positive (r_s=0.463, 0.398, P<0.05). **Conclusion** The positive expression rate of NUDT5 protein in breast cancer tissues is higher than that in adjacent tissues, and its expression has a certain correlation with microcalcification, blood flow imaging grade (grade 2 to 3), lymph node metastasis in ultrasound signs and histological grade, ER, and HER-2 in clinicopathological characteristics.

Keywords: Nudix hydrolase 5; breast cancer; ultrasound signs; correlation

乳腺癌是在女性中发病率最高的恶性肿瘤[1]。乳腺癌的早期筛查、早期诊断、治疗及改善预后一直是医学界研究的重点。彩色多普勒超声在乳腺癌的诊断中被广泛应用[2],研究证实乳腺癌患者的超声征象与C反应蛋白、血管内皮生长因子C、FosB等分子表达密切相关[3-4]。Nudix结构水解酶5(Nudix hydrolase 5,NUDT5)已被证实参与调控乳腺癌的细胞黏附、上皮间质转化及癌症干细胞的维持[5],且其高表达与乳腺癌患者的不良预后有关[6]。但目前对于NUDT5蛋白与乳腺癌患者超声征象的相关性尚不明确。本研究通

[通信作者] 万 静,E-mail:xunpu731795@163.com

过检测NUDT5蛋白在乳腺癌组织中的表达情况，并分析其与临床病理特征的相关性，以期为乳腺癌的临床诊疗提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年10月至2022年4月我院收治的乳腺癌患者108例为研究对象。患者年龄32~68岁；组织学分级Ⅰ~Ⅱ级68例，Ⅲ级40例；TNM分期：Ⅰ期42例，Ⅱ期45例，Ⅲ期21例。纳入标准：①组织病理检查确认为乳腺癌；②术前接受超声检查，图像资料清晰；③首次确诊且进行乳腺癌根治术。排除标准：①其他恶性肿瘤；②术前接受放疗、化疗、免疫治疗等；③男性；④肝、肾等重要器官器质性病变。本研究通过我院伦理委员会审批（批准号：2022-07019），符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》相关要求，患者均签署对本研究的知情同意书。

1.2 超声检查

术前采用LOGIQ E9超声诊断仪对患者进行超声检查，取仰卧位，采用高频探头（频率：6.5 MHz），从乳腺到腋窝方向进行检查，观察肿瘤相关超声征象。

1.3 免疫组化

将术中获得的乳腺癌组织及癌旁组织制作石蜡切片，水化，用柠檬酸缓冲液（pH=6.0）在95 ℃下处理45 min，加入3% H_2O_2消耗内源性过氧化物酶，滴入10%山羊血清封闭30 min，加入NUDT5、雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）一抗（1∶1 000稀释）4 ℃过夜孵育。加入二抗稀释液（1∶5 000）室温孵育20 min，加入DAB显色剂显色90 s，苏木素复染，干燥，封片，镜检。由2位经验丰富的病理科主任医师采用免疫组化评分法对结果进行评分[7]，染色强度计分：无染色计0分，弱染色强度计1分，中等染色强度计2分，强染色强度计3分。细胞染色比例计分：<1%为0分，1%~25%为1分，26%~50%为2分，51%~75%为3分，76%~100%为4分。染色强度计分与细胞染色比例计分的乘积为最终评分，<3分为阴性表达，≥3分为阳性表达。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据统计学分析。NUDT5蛋白阳性表达、超声征象、临床病理特征等计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验；采用*Spearman*法分析乳腺癌组织中NUDT5蛋白与ER阴性、HER-2阳性的相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者超声征象结果

108例乳腺癌患者中，肿瘤最大径≤2 cm有46例（42.59%），>2 cm有62例（57.41%）；肿瘤纵横比≤1有40例（37.04%），>1有68例（62.96%）；肿瘤形态规则38例（35.19%），不规则70例（64.81%）；肿瘤边缘无毛刺42例（38.89%），有毛刺66例（61.11%）；肿瘤无微小钙化45例（41.67%），有微小钙化63例（58.33%）；肿瘤后方回声无衰减52例（48.15%），回声衰减56例（51.85%）；血流显像分级0~1级28例（25.93%），2~3级80例（74.07%）；未出现淋巴结转移42例（38.89%），出现淋巴结转移66例（61.11%）。

2.2 乳腺癌组织中ER、PR、HER-2表达情况

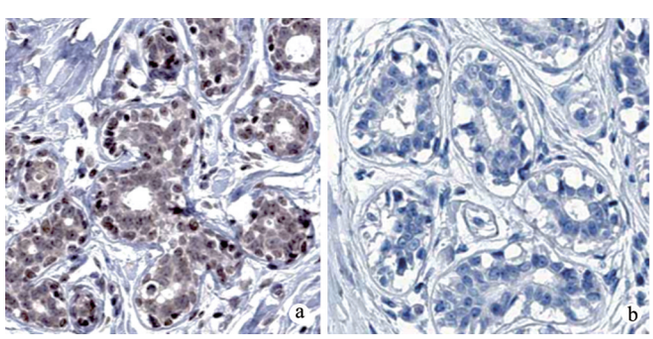
108例患者的乳腺癌组织中，ER阳性62例，占57.41%；PR阳性60例，占55.56%；HER-2阳性28例，占25.93%。

2.3 NUDT5蛋白在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达

与癌旁组织相比，乳腺癌组织中NUDT5蛋白阳性表达率较高（P<0.05），见表1、图1。

表1 NUDT5蛋白在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达[*n*=108，例(%)]

组织	阳性	阴性
乳腺癌组织	82(75.93)	26(24.07)
癌旁组织	10(9.26)	98(90.74)
χ^2	98.154	
P	0.000	



a：乳腺癌组织（阳性）；b：癌旁组织（阴性）

图1 乳腺癌组织及癌旁组织中NUDT5蛋白表达

2.4 乳腺癌组织中NUDT5蛋白的表达与患者超声征象的关系

NUDT5蛋白在微小钙化、血流显像分级（2~3级）、淋巴结转移的乳腺癌组织中阳性表达率更高（P<0.05），在不同肿瘤最大径、肿瘤纵横比、肿瘤形态、肿瘤边缘、后方回声之间的阳性表达率差异无统计学意义（P>0.05），见表2。

表2 乳腺癌组织中NUDT5蛋白的表达与患者超声征象的关系[例(%)]

超声征象		n	NUDT5蛋白		χ^2	P
			阳性(n=82)	阴性(n=26)		
肿瘤最大径	≤2 cm	46	37(80.43)	9(19.57)	0.891	0.345
	>2 cm	62	45(72.58)	17(27.42)		
肿瘤纵横比	≤1	40	30(75.00)	10(25.00)	0.030	0.863
	>1	68	52(76.47)	16(23.53)		
肿瘤形态	规则	38	32(84.21)	6(15.79)	2.201	0.138
	不规则	70	50(71.43)	20(28.57)		
肿瘤边缘	无毛刺	42	34(80.95)	8(19.05)	0.950	0.330
	毛刺	66	48(72.73)	18(27.27)		
微小钙化	无	45	29(64.44)	16(35.56)	5.564	0.018
	有	63	53(84.13)	10(15.87)		
后方回声	无衰减	52	42(80.77)	10(19.23)	1.287	0.257
	衰减	56	40(71.43)	16(28.57)		
血流显像分级	0~1级	28	17(60.71)	11(39.29)	4.785	0.029
	2~3级	80	65(81.25)	15(18.75)		
淋巴结转移	无	42	27(64.29)	15(35.71)	5.095	0.024
	有	66	55(83.33)	11(16.67)		

2.5 乳腺癌组织中NUDT5蛋白表达与患者一般资料及临床病理特征的关系

NUDT5蛋白阳性表达与患者组织学分级、ER、HER-2相关($P<0.05$),与年龄、吸烟史、饮酒史、肌层浸润、TNM分期、PR无关($P>0.05$),见表3。

表3 乳腺癌组织中NUDT5蛋白表达与患者一般资料及临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征		n	NUDT5蛋白		χ^2	P
			阳性(n=82)	阴性(n=26)		
年龄	≤45岁	54	43(79.63)	11(20.37)	0.811	0.368
	>45岁	54	39(72.22)	15(27.77)		
吸烟史	是	41	31(75.61)	10(24.39)	0.004	0.952
	否	67	51(76.12)	16(23.88)		
饮酒史	是	30	22(73.33)	8(26.67)	0.153	0.696
	否	78	60(76.92)	18(23.08)		
肌层浸润	是	32	21(65.63)	11(34.38)	2.640	0.104
	否	76	61(80.26)	15(19.74)		
TNM分期	Ⅰ期	42	34(80.95)	8(19.05)	0.950	0.330
	Ⅱ~Ⅲ期	66	48(72.73)	18(27.27)		
组织学分级	Ⅰ~Ⅱ级	68	46(67.65)	22(32.35)	6.885	0.009
	Ⅲ级	40	36(90.00)	4(10.00)		
ER	阴性	33	30(90.91)	3(9.09)	5.836	0.016
	阳性	75	52(69.33)	23(30.67)		
PR	阴性	48	35(72.92)	13(27.08)	0.428	0.513
	阳性	60	47(78.33)	13(21.67)		
HER-2	阴性	37	23(62.16)	14(37.84)	5.833	0.016
	阳性	71	59(83.10)	12(16.90)		

2.6 NUDT5蛋白表达与ER、HER-2的相关性

经*Spearman*法发现,乳腺癌组织中NUDT5蛋白表达与ER阴性($r_s=0.463$, $P=0.000$)、HER-2阳性($r_s=0.398$, $P=0.014$)呈正相关。

3 讨论

近年来我国女性乳腺癌的发病率居高不下[8-9]。手术和化疗提高了部分乳腺癌患者的生存率,但总体效果和预后仍不理想[10-11]。目前,在临床上乳腺癌筛查主要依靠乳腺X射线,但若肿瘤较小或乳腺腺体致密,其筛查的敏感度较低,易导致误诊或漏诊[12-13];因此,寻找敏感度高、特异度强的血清学生物标志物,对乳腺癌的早期诊断和病情评估具有重要意义。

NUDT5参与核苷酸的代谢并且与癌症进展相关。在食管鳞状细胞癌中,NUDT5通过MAPK/MEK/ERK信号通路诱导上皮间质转化,促进癌症的进展,其高表达预示着食管鳞状细胞癌患者的不良预后[14-15]。本研究中乳腺癌组织中NUDT5蛋白阳性表达率较高,且组织学分级Ⅲ级患者的NUDT5蛋白阳性表达率明显高于组织学分级Ⅰ~Ⅱ级患者,提示NUDT5蛋白可能促进乳腺癌的恶性进展,有望成为潜在的治疗靶点。Wright等[16]发现,孕激素或雌激素能够诱导核内ATP增加、染色质重塑和基因转录,敲低乳腺癌细胞中的NUDT5,则孕激素或雌激素诱导的核内ATP减少;另有研究发现,靶向抑制NUDT5能够阻断乳腺癌细胞核内ATP合成及激素依赖性信号传导[17]。以上研究结果均提示,NUDT5可能通过调控雌激素或孕激素信号通路参与乳腺癌的发生发展。此外,本研究发现,NUDT5蛋白在ER阴性、HER-2阳性组织中的阳性表达率明显高于ER阳性、HER-2阴性组织;进一步分析发现,NUDT5蛋白在乳腺癌中的表达与ER阴性、HER-2阳性呈正相关。Pickup等[5]的研究亦证实,过表达NUDT5与乳腺癌不良预后、复发和转移风险增加相关。

超声检查广泛应用于乳腺癌的诊断中,免疫组化则是确定乳腺癌病理形态的主要方法,ER、PR、HER-2等免疫组化指标与超声征象密切相关[13,18]。本研究超声结果显示,肿瘤最大径>2 cm、肿瘤纵横比>1、肿瘤形态不规则、边缘有毛刺、有微小钙化、血流显像分级Ⅱ~Ⅲ级、淋巴结转移以及肿瘤后方回声衰减为乳腺癌主要超声特征表现,与薛林燕等[19]研究结果基本一致。将NUDT5表达结果与超声征象结合进行分析发现,NUDT5蛋白在肿瘤微小钙化、血流显像分级(2~3级)、淋巴结转移的乳腺癌组织中的阳性表达率更高。肿瘤微小钙化是乳腺癌的一种特征,由癌细胞变性、坏死以及磷酸钙钙盐代谢障碍等形成。超声检查结果中的微小钙化对乳腺癌阳性预测值、阴性预测值分别为52.8%、71.9%,因而微小钙化是超声诊断乳腺癌的重要指标[20-21]。而本研究中有微小钙化者的

NUDT5蛋白表达升高,提示肿瘤的侵袭性较高。乳腺癌的侵袭、转移与血供有关。超声征象显示血流显像分级为2~3级,存在淋巴结转移可能,说明乳腺癌病灶周围血流较为丰富,发生侵袭、转移的风险极大,病灶的恶性程度较高,患者预后较差[22]。本研究中NUDT5蛋白与血流显像分级有关,说明NUDT5与乳腺癌细胞的侵袭、转移有关,抑制NUDT5表达可能成为乳腺癌的临床治疗靶点。

综上所述,乳腺癌组织中NUDT5蛋白阳性表达率高于癌旁组织,其与超声征象及临床病理特征密切相关。采用NUDT5蛋白联合超声征象,并结合患者临床病理特征,有望为临床乳腺癌的诊断提供更多的依据。但本研究所纳入乳腺癌病例数较少,结果可能受个体差异的影响,同时并未对特定类型的乳腺癌进行研究,未进一步探讨NUDT5调控乳腺癌的具体机制,后续将扩大样本量,按照疾病类型的不同,深入探讨NUDT5的调控机制。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.

[2] Li H, Cheng C, Wang Y, et al. Combined diagnosis of ultrasonic elastography and BI-RADS classification increases diagnostic value in female patients with breast neoplasms[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10):11758-11763.

[3] 代新珍,米贤军,钟守军,等. 浸润性乳腺癌中FosB的表达与超声征象及临床病理的相关性[J]. 中山大学学报(医学科学版),2020,41(1):135-142. doi:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2020.0019.

[4] 张爱红,赵晓欢,申国升. 乳腺癌超声征象与CRP、VEGF-C、CD34表达的相关性研究[J]. 医学综述,2021,27(9):1863-1867. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.09.036.

[5] Pickup KE, Pardow F, Carbonell-Caballero J, et al. Expression of oncogenic drivers in 3D cell culture depends on nuclear ATP synthesis by NUDT5[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1337. doi: 10.3390/cancers11091337.

[6] Zhang H, Zhang LQ, Yang CC, et al. The high expression of NUDT5 indicates poor prognosis of breast cancer by modulating AKT/Cyclin D signaling[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0245876. doi: 10.1371/journal.pone.0245876.

[7] 赵临潇,左博云,黄娟娟,等. 葡萄糖转运蛋白-1、p53蛋白在乳腺癌癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的相关性[J]. 海南医学,2021,32(18):2323-2326. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.18.003.

[8] Cao W, Chen HD, Yu Y, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474.

[9] Thakur C, Qiu Y, Pawar A, et al. Epigenetic regulation of breast cancer metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2024, 43(2): 597-619. doi: 10.1007/s10555-023-10146-7.

[10] Piatkowski AA, Wederfoort JLM, Hommes JE, et al. Effect of total breast reconstruction with autologous fat transfer using an expansion device *vs* implants on quality of life among patients with breast cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2023, 158(5): 456-464. doi:10.1001/jamasurg.2022.7625.

[11] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials[J]. Lancet, 2023, 401(10384):1277-1292. doi:10.1016/S0140-6736(23)00285-4.

[12] 黄锦源,杨 静,代荫梅. lncRNA UCA1在乳腺癌发病中的作用机制及其临床应用研究进展[J]. 山东医药,2022,62(20):112-115. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.20.028.

[13] 黄贵廉,陈智毅. 乳腺癌超声征象与分子标志物的相关性研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2021,29(1):86-88. doi:10.3969/j.issn.1005-5185.2021.01.022.

[14] Wang JJ, Liu TH, Li J, et al. The high expression of MTH1 and NUDT5 predict a poor survival and are associated with malignancy of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Peer J, 2020, 8(1): e9195. doi:10.7717/peerj.9195.

[15] 郁玮玮,郭艳梅,严 俊,等. NUDT5蛋白表达在食管鳞癌组织中的表达及意义[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2018,1(1):37-42. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2018.01.009.

[16] Wright RHG, Lioutas A, Le Dily F, et al. ADP-ribose-derived nuclear ATP synthesis by NUDIX5 is required for chromatin remodeling[J]. Science, 2016, 352(6290): 1221-1225. doi: 10.1126/science.aad9335.

[17] Page BDG, Valerie NCK, Wright RHG, et al. Targeted NUDT5 inhibitors block hormone signaling in breast cancer cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 250-263. doi: 10.1038/s41467-017-02293-7.

[18] 刘燕妮,金红艳,柳艳飞,等. 浸润性乳腺癌病理分子表达联合超声征象的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(7):822-825. doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.07.020.

[19] 薛林燕,赵 旭,才让卓玛,等. 乳腺癌患者ER、PR、C-erbB-2、Ki-67的表达与超声征象的关系[J]. 中国老年学杂志,2018,38(7):1603-1605. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.07.030.

[20] Liu J, Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications[J]. J Int Med Res, 2018, 46(7):2743-2753. doi:10.1177/0300060518770577.

[21] 周理好,李安洋,周理红,等. miRNA-21-5p在乳腺癌组织中的表达及与超声征象的相关性[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2021,42(6):461-464. doi:10.3969/j.issn.1002-1256.2021.06.001.

[22] 涂金晶,张 鑫,刘 青. 乳腺癌超声征象与P120ctn、Ki67表达水平的相关性[J]. 河北医科大学学报,2017,38(3):316-320. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2017.03.017.

(编辑:贺绍梅)