维普资讯 http://www.cqvip.com

189~191

组织蛋白酶D与乳腺癌预后的关系

第一医院外科 张震寰 综述 吴凯南 审校

中图分类号 R727.9 R737.907

研究乳腺癌的预后因素，有助于临床辅助治疗的选择和预后判断。影响预后的因素较多，如，肿瘤大小、局部淋巴结浸润、临床分期、病理类型、组织学分级和激素受体状态等。近年来，组织蛋白酶D(Cathepsin D, CD)对乳腺癌的预后意义研究较多，分歧较大，现作一综述。

1 组织蛋白酶D的生物学作用

1979年，Westley和Rochefort首次描述了一种分子量为52－KD的糖蛋白[1]。雌激素能特异地促使激素依赖性人类乳腺癌细胞株分泌该糖蛋白，抗雌激素药物(三苯氧胺)能阻止其分泌[2]。在激素非依赖性人类乳腺癌细胞株中，也发现该糖蛋白的分泌[3]。以后认识到52－KD蛋白是组织蛋白酶D的前体，为分泌型，其成熟型为48－KD和34－KD，组织蛋白酶D是一种酸性溶酶体蛋白酶[4]。52－KD蛋白质存在于肝脏、汗腺、一些皮脂腺、恶性黑色素瘤和一些乳腺肿瘤，而不存在于正常乳腺、子宫内膜、卵巢和胎盘[5]。亦有认为，乳腺癌细胞较正常细胞产生和分泌过多的组织蛋白酶D[6]。

研究发现组织蛋白酶D具有如下的生物学作用，提示与肿瘤浸润及转移有关：

1.1 能刺激培养环境中缺乏雌激素的人类乳腺癌细胞株MCF－7的生长，具有致有丝分裂活性。52－KD蛋白是MCF－7细胞受雌激素刺激后分泌的主要蛋白，提示它是一种受雌激素调控的自我刺激促细胞分裂剂[7]。

1.2 在酸性环境能降解细胞外基质，提示它通过降解基底膜来促进肿瘤的浸润转移[8]。

1.3 来自MCF－7的组织蛋白酶D与来自正常组织的相比，虽然具有相同的分子量、免疫活性、抑制剂和底物特异性，但在组织分布、激素调控、糖基化和分泌量的多少上有一些差异，这些差异提示CD在肿瘤生长和/或浸润上起一定作用[9]。

1.4 在公认的乳腺癌癌前期病变乳腺导管的囊性增生病观察到大量的52－KD蛋白，强烈提示52－KD与肿瘤形成增殖和/或浸润相关[3]。

1.5 乳腺癌分泌过多的组织蛋白酶D增加了恶性细胞在体外的变异表现和在体内的转移潜力[10]。

2 组织蛋白酶D的预后意义

2.1 认为CD提示较差的预后

Thorpe(1989)对242例经绝前、围绝经和154例绝经后乳腺癌患者经4～6年随访，发现高浓度CD患者无复发生存期较短，总生存期也有较短的趋势。CD水平与公认的预后因子如年龄、淋巴结浸润、肿瘤大小及间变分级无显著相关。CD浓度只与绝经前、围绝经患者雌激素受体状态显著相关，雌激素受体阳性肿瘤中显著多数患者含高浓度CD。多变量分析表明，CD状态在判断无复

维普资讯 http://www.cqvip.com

发生存期是一独立的预后因子，与淋巴结状态同等重要[11]。Spyratos(1989)对122例原发乳腺癌术后随访4～6年，表明CD浓度在识别预后差的乳腺癌是一独立因子，与传统的预后因子无关，高浓度CD与较短的无转移生存期显著相关，与较低的无病生存期相关。CD的预后价值在腋窝淋巴结阴性患者比阳性者为大，在因腋窝淋巴结阴性而未接受辅助治疗患者中，CD可望预测其复发[12]。Tandon(1990)对397例患者冰冻组织切片34－KD的测定表明，高水平CD对无病生存和总生存期减低是一显著的预测因子。在淋巴结阴性时，CD水平与非整倍体肿瘤相关，与雌、孕激素受体、肿瘤体积、病人年龄无关。多变量分析表明在淋巴结阴性患者中，高水平CD预测较短无痛生存期和总生存期是最重要的独立因子。与低水平CD患者相比，高水平CD时肿瘤相对复发危险是2.6，相对死亡危险是3.9[13]。还有不少作者认为CD提示较差的预后[14-17]。

2.2 认为CD提示较好的预后

Henry(1990)用免疫组化方法测定了94例患者的CD，观察到随CD染色密度增加，复发时间和生存时间延长。在雌激素受体(+)组，CD染色与延长的生存期显著相关，而对雌激素受体(－)肿瘤则无关。在有淋巴结转移时，CD免疫染色阳性患者显著预后较好，但对淋巴结(－)者则不然。认为CD的表达反映了雌激素反应的功能完整性，CD可能是一种判断雌激素受体状态有价值的临床辅助指标[18]。

2.3 认为CD与预后无关

Kandalaft(1993)用免疫组化方法对245例Ⅰ、Ⅱ期乳腺浸润性导管癌患者的CD分布和密度进行了测定，发现CD阳性不是一独立的预后因子，在淋巴结(－)或孕激素受体(+)时，CD出现与较短的无病生存期中度相关[19]。

Domagala(1992)用免疫组化方法对59例淋巴结(－)和77例淋巴结(+)非特异型浸润性导管乳腺癌测定了CD，并与90个月的总生存率进行了对比。多变量分析表明CD与淋巴结(－)和淋巴结(+)病人的总生存无显著相关。CD的表达与淋巴结状态、病人年龄、肿瘤大小、组织学分级和5年生存率无关。认为，在非特异型浸润性导管乳腺瘤中CD的预后意义也许与它的合成途径而不是与它在肿瘤细胞中的出现相关。Domagala进一步用"双相调控"来解释组织蛋白酶D矛盾的预后意义，认为至少有两种作用方式:1.通过激活的雌激素受体直接转录调控。2.通过雌激素诱导生长因子间接调控。因此，在体内雌激素受体(+)肿瘤的CD基因受到持续刺激者预后较好。但也发现在激素非依赖性乳腺癌细胞株中有CD的表达，这也许是由于这类细胞受到自动刺激生长因子的连续刺激。所以，雌激素受体(－)肿瘤CD可能受生长因子连续刺激后合成，这类肿瘤也许有增殖率的增加。免疫组化测得的CD被发现与细胞增殖而不是与激素反应相关。因为低ER水平和高增殖率乳腺癌预后较差，故CD在这一组提示预后较差[20]。

认为CD与预后无关的实验依据还有，Johnson(1993)通过测定细胞浸润穿过一人工基底膜的能力，以观察CD和乳腺癌细胞株MCF－7的九种克隆的浸润能力的关系，未观察到CD和浸润行为之间的关系。在CD抑制剂胃酶抑素A出现的情况下也未见对浸润行为的抑制，用氯喹中和CD作用的pH酸性环境，也未抑制浸润性。故认为肿瘤细胞分泌的CD对每一肿瘤细胞的浸润性无重要作用，还进一步认为，临床乳腺癌较差的预后与高水平CD有关也许是因为肿瘤的基质成份含高水平的CD[21]。

最近，另有作者观察到纯化的组织蛋白酶D对MCF－7细胞株没有致有丝分裂作

维普资讯 http://www.cqvip.com

用，提示CD不是受雌激素调控的自我刺激生长因子[22]。认为Vignon等[7]观察到的促肿瘤细胞生长也许是由于细胞培养的血清中含有的类固醇或其他生长因子引起的。

Ravdin等采用单克隆抗体对927例淋巴结阴性乳腺癌的组织蛋白酶D进行了测定，未观察到CD表达与无病生存期和总生存期的关系，认为CD的预后意义仍未确定[23]。

3 对组织蛋白酶D矛盾预后意义的解释

CD矛盾预后意义的产生，主要可归纳为以下两个方面：

3.1 由于组织蛋白酶D的测定方法所引起

Kandalaft认为生化与免疫组化研究结论差异有以下原因：(1)生化方法测定癌细胞胞浆CD与免疫组化染色是不同的，只有约70%符合率，故结论不同。(2)巨噬细胞、白细胞和其他基质细胞不可避免会影响生化测定CD的总浓度。(3)癌细胞胞浆生化测定和免疫组化测定所用抗体不同，前者是单抗后者是多抗。虽然两抗体都已被证明是测定总CD(包括52－KD、48－KD和34－KD)，但在灵敏性和特异性上有程度的差异[19]。Henry认为生化方法测定乳腺肿瘤提取物中的CD水平，特异性较差[18]。

3.2 由于每一组研究的研究对象构成不同而引起

Winstanley(1993)指出由于每一组研究的病人构成不同，会对预后因子的预后意义产生严重的影响[17]。如，Domagala曾指出Henry的研究中未准确提供肿瘤的组织学分类，多数生存病例属于淋巴结(－)组，且在这一组中未见CD与生存的关系，认为Henry观察到的较好预后是由于淋巴结(－)而不是CD(+)[20]。

总之，目前对组织蛋白酶D的预后意义尚未获得一致性认识，尚有待于深入研究CD在乳腺癌发生、浸润和转移中的作用和临床进行大量病例的观察，以便更好地用于对乳腺癌辅助治疗的选择和预后判断。

参 考 文 献

1.Westley B, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1979;90:410
2.Westley B, et al. Cell. 1980;20:353
3.Garcia M, et al. J Steroid Biochem. 1987;27:439
4. Morisset M, et al. Endocrinology. 1986;119(6):2773
5.Garcia M, et al.Cancer Res. 1986;46:3734
6.Capony F, et al. Cancer Res. 1989;49:3904
7.Vignon F, et al. Endocrinology. 1986;118(4):1537
8.Briozzo P, et al. Cancer Res. 1988;48:3688
9.Capony F, et al.J Cell Bio. 1987;104:253
10.Garcia M, et al. Oncogene. 1990;5:1809
11.Thorpe SM, et al. Cancer Res. 1989;49:6008
12.Spyratos F, et al. The Lancet. 1989;11:1115
13. Tandon A K, et al. N Engl J Med. 1990;322(5):297
14.Namer M, et al. Breast Cancer Res Treat. 1991;19(2):85
15.Kute TE, et al.Cancer Res. 1992;52(19):5198
16. Pujol P, et al. Cancer. 1993;71;2006
17. Winstanley JHR, et al. Br J Cancer. 1993;67:767
18. Henry JA, et al. Cancer. 1990;65:265
19. Kandalaft PL, et al. Cancer. 1993;71(9):2756
20. Domagala W, et al. Am J Pathol. 1992;141(5):1003
21. Johnson MD. et al. Cancer Res. 1993;53(15):873
22. Stewart AJ, et al. Int J Cancer. 1994;57:715
23.Ravdin PM, et al. J Clin Oncol. 1994;12:467

(收稿日期 1995－05－08)