

# 乳腺癌组织 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达与病理特征及预后的相关性研究

刘晓鑫, 白春峡, 伏 玉 (营口市中心医院, 辽宁营口 115000)

**摘要:**目的 探讨乳腺癌组织 T 细胞分化蛋白 2 (mal T-cell differentiation protein 2, MAL2)、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 蛋白表达与病理特征及预后的相关性。方法 选取营口市中心医院 2015 年 3 月~2016 年 3 月收治的 131 例乳腺癌患者, 采用免疫组织化学法检测乳腺癌患者癌旁正常组织和癌组织 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达水平, 分析 MAL2 和 IGF-1R 蛋白水平与不同病理特点及预后的关系, 并采用 COX 比例风险回归模型分析乳腺癌患者预后影响因素。结果 乳腺癌患者癌组织 MAL2 (77.86%), IGF-1R 蛋白 (80.15%) 阳性率显著高于癌旁正常组织 (17.56%, 21.37%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=95.482$ , 90.540, 均  $P<0.05$ ); 在不同乳腺癌 TMN 分期以及分化程度上 MAL2 和 IGF-1R 蛋白阳性表达率差异均有统计学意义 ( $\chi^2_{MAL2}=33.545$ , 16.188,  $\chi^2_{IGF-1R}=6.533$ , 12.422, 均  $P<0.001$ )。131 例乳腺癌患者随访期间, 预后较差患者 59 例, 预后良好患者 72 例; 预后较差组患者 MAL2 (94.92%), IGF-1R (91.53%) 蛋白阳性表达率显著高于预后良好组 (36.11%, 41.67%), 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=18.110$ , 8.727, 均  $P<0.05$ )。中低分化、III~IV 期、MAL2 蛋白阳性表达和 IGF-1R 蛋白阳性表达是患者不良预后的危险因素 ( $P<0.05$ )。结论 MAL2 和 IGF-1R 蛋白在乳腺癌组织中具有较高的表达水平, 且与乳腺癌患者 TMN 分期和分化程度具有明显的相关性, 可能是患者不良预后的危险因素之一。

**关键词:** T 细胞分化蛋白 2; 胰岛素样生长因子 1 受体; 乳腺癌; 病理特点

**中图分类号:** R737.9; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-043-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.009

## Expression of MAL2 and IGF-1R Protein in Breast Cancer and Its Correlation with Pathological Features and Prognosis

LIU Xiao-xin, BAI Chun-xia, FU Yu (the Center Hospital of Yingkou City, Liaoning Yingkou 115000, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between mal T cell differentiation protein 2 (MAL2) and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and the pathological characteristics and prognosis of breast cancer patients. **Methods** 131 patients with breast cancer admitted in the Center Hospital of Yingkou City from March 2015 to March 2016 were selected. The expression level of MAL2 and IGF-1R protein were detected by immunohistochemistry in the adjacent normal tissues and cancer tissues of breast cancer patients. The relationship between the level of MAL2 and IGF-1R protein and the pathological characteristics and prognosis of patients with breast cancer were analyzed. COX proportional hazards regression model was used to analyze the prognostic factors of breast cancer patients. **Results** The positive rates of MAL2 (77.86%) and IGF-1R (80.15%) protein in breast cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues (17.56%, 21.37%), the differences were statistically significant ( $\chi^2=95.482$ , 90.540, all  $P<0.05$ ). The positive rate of MAL2 and IGF-1R protein expression were statistically significant in TMN stage and differentiation degree of different breast cancer ( $\chi^2_{MAL2}=33.545$ , 16.188,  $\chi^2_{IGF-1R}=6.533$ , 12.422, all  $P<0.001$ ). During the follow-up period of 131 cases of breast cancer, 59 patients with poor prognosis and 72 patients with good prognosis, the MAL2 (94.92%) and IGF-1R (91.53%) protein in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group (36.11%, 41.67%), the differences were statistically significant ( $\chi^2=18.110$ , 8.727, all  $P<0.05$ ). Poor differentiation, stage III~IV, positive expression of MAL2 protein and IGF-1R protein were risk factors for poor prognosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** MAL2 and IGF-1R protein had high expression level in breast cancer, and they were significantly correlated with TMN stage and differentiation degree of breast cancer patients, At the same time, it may be one of the risk factors for the patient's poor prognosis.

**Keywords:** mal T cell differentiation protein 2 (MAL2); insulin like growth factor 1 receptor (IGF-1R); mammary cancer; pathological characteristics were analyzed

乳腺癌 (breast cancer) 是较为多见的恶性肿瘤 之一, 据流行病学提示, 乳腺癌的发病率正日渐升

**基金项目:** 辽宁省自然科学基金项目 (20150540957)。

**作者简介:** 刘晓鑫 (1989-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤病理, E-mail: 1592899@qq.com。

高, 每年约新增 30 万乳腺癌病例, 死亡人数高达 4 万人左右<sup>[1]</sup>。随着医学技术的提高, 对于乳腺癌的治疗方式也逐渐增加, 包括内分泌治疗、抗 HER-2 靶向治疗、乳腺癌根治术等, 治疗效果已取得了较大的进步, 但患者后期复发率仍较高<sup>[2-3]</sup>。T 细胞分化蛋白 (mal T-cell differentiation protein 2, MAL2) 是一种与胞内囊泡蛋白运输功能有关的分子, 已被证实在源自上皮的肿瘤中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 是一种跨膜蛋白, 已被证实其介导的信号和肿瘤的转移和分化有关<sup>[5]</sup>。近年来, 肿瘤分子标志物已逐渐成为乳腺癌的研究重点, 在乳腺癌的诊断以及预后中发挥着重要的作用, 但对于 MAL2 和 IGF-1R 的研究比较少。本研究拟研究乳腺癌组织中 MAL2, IGF-1R 蛋白表达与乳腺癌患者病理特点及不良预后的关系, 以期为临床诊治乳腺癌提供新的思路。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取营口市中心医院 2015 年 3 月 ~ 2016 年 3 月收治的 131 例乳腺癌患者作为研究对象, 年龄 41 ~ 62 ( $53.32 \pm 5.43$ ) 岁; TMN 分期: I ~ II 期 57 例, III ~ IV 期 74 例; 病理类型: 浸润性导管癌 66 例, 非浸润性导管癌 65 例; 分化程度: 高分化 45 例, 中低分化 86 例。纳入标准: ①患者符合《中华妇产科学》<sup>[6]</sup> 中乳腺癌诊断标准; ②患者经病理学证实为乳腺癌; ③患者精神意志正常可配合治疗。排除标准: ①患者并发严重免疫系统障碍; ②患者并发严重心力衰竭或者肝肾功能衰竭; ③患者预期生存时间 < 3 个月; ④患者为妊娠期孕妇; ⑤患者资料不完整; ⑥随访失访。

1.2 仪器与试剂 兔抗 MAL2 单克隆抗体 (深圳晶美生物工程有限公司, 批号: YS-K64163), 兔抗 IGF-1R 单克隆抗体 (上海沪震实业有限公司, 批号: HZbscience), 枸橼酸钠缓冲溶液 (上海士锋生物科技有限公司, 批号: sf2415), 苏木精 (北京伊塔生物科技有限公司, 批号: YT1086), 二甲苯 (上海吉至生化科技有限公司, 批号: D33950-5g), 梯度酒精 (上海一研生物科技有限

公司, 批号: EY-elisa4218), 通用型二抗 (北京百奥莱博科技有限公司, 批号: SY0708-EWM), 组织切片机 (上海玉研科学仪器有限公司, 型号 5000smz), 显微镜 (南京贝登医疗股份有限公司, 型号 V116291)。

## 1.3 方法

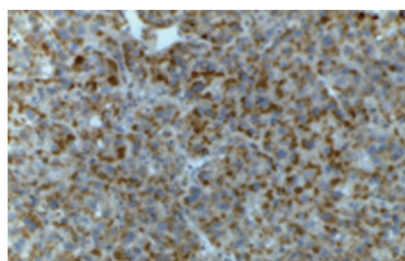
1.3.1 免疫组织化学染色法: 术中收集乳腺癌患者癌旁正常组织和癌组织, 用 10g/dl 中性甲醛固定, 以石蜡包埋, 制作为  $4\mu\text{m}$  的厚片, 使用免疫组织化学 SP 法进行检测。由两名专业医师采用双盲法进行阅片。免疫组织化学判定标准: 胞浆以及胞核可观察到棕黄色颗粒, 按染色程度进行计分, 0 分为未成功染色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色。阳性细胞率: 0 分为 < 5%, 1 分为 6% ~ 25%, 2 分为 26% ~ 50%, 3 分为 51% ~ 75%, 4 分为 76% ~ 100%。染色程度分数乘以阳性细胞率分数即为蛋白表达结果, 阴性表达为 0 ~ 4 分, 阳性表达为 > 5 分。

1.3.2 随访情况: 采用电话及门诊检查相结合的方式随访, 行体格检查、影像学检查等。纳入本研究后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2 年每 6 个月随访一次, 其后 1 年随访 1 次, 纳入本研究 60 个月止。记录随访期间复发、转移和死亡等情况, 将随访期间复发、转移和死亡的患者列入预后较差组, 反之则列入预后良好组。

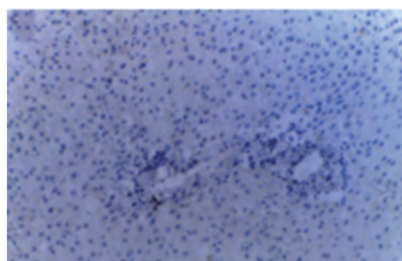
1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 进行统计分析。计数资料以  $n$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 乳腺癌患者预后因素分析采用 COX 比例风险回归模型。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌患者癌组织和癌旁正常组织 MAL2 和 IGF-1R 对比 见图 1, 图 2。乳腺癌患者癌组织 MAL2 [77.86% (102/131)] 蛋白阳性率显著高于癌旁正常组织 [17.56% (23/131)], 乳腺癌患者癌组织 IGF-1R [80.15% (105/131)] 蛋白阳性率显著高于癌旁正常组织 [21.37% (28/131)], 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=95.482$ ,  $P=0.002$ ;  $\chi^2=90.540$ ,  $P=0.003$ )。

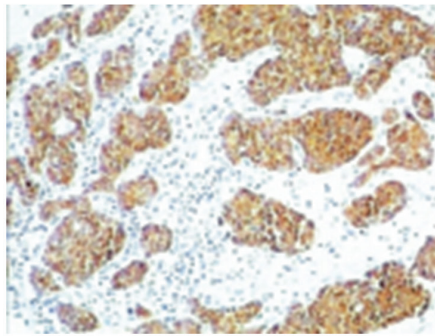


A. 乳腺癌组织

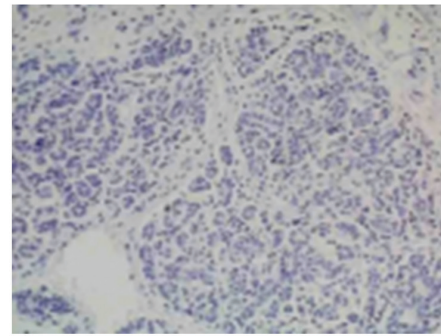


B. 癌旁正常组织

图1 MAL2 蛋白在乳腺癌患者癌组织和癌旁正常组织表达 (×400)



A. 乳腺癌组织



B. 癌旁正常组织

图2 IGF-1R 蛋白在乳腺癌患者癌组织和癌旁正常组织表达 (×400)

2.2 不同病理特点患者 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达分析 见表1。在不同病理类型乳腺癌中 MAL2 和 IGF-1R 蛋白阳性表达率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；在不同乳腺癌 TMN 分期以及分化程度上 MAL2 和 IGF-1R 蛋白阳性表达率差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表1 不同病理特点患者 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达分析

类别	n	MAL2 蛋白		$\chi^2$	P	IGF-1R 蛋白		$\chi^2$	P
		阴性	阳性			阴性	阳性		
TMN 分期	I ~ II	57	24	33.545	< 0.001	15	42	6.533	0.010
	III ~ IV	74	5			11	63		
病理类型	浸润性导管癌	66	15	0.008	0.977	14	52	0.157	0.891
	非浸润性导管癌	65	14			12	53		
分化程度	高分化	45	19	16.188	< 0.001	16	29	12.422	< 0.001
	中低分化	86	10			10	76		

2.3 预后不同的乳腺癌患者 MAL2, IGF-1R 蛋白水平对比 131 例乳腺癌患者随访期间, 预后较差患者 59 例, 预后良好患者 72 例。预后较差组患者 MAL2 蛋白 [94.92% (56/59)] 阳性表达率显著高于预后良好组 [36.11% (26/72)], 预后较差组患者 IGF-1R 蛋白 [91.53% (54/59)] 阳性表达率显著高于预后良好组 [41.67% (30/72)], 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=18.110, 8.727$ , 均  $P=0.000$ )。

表2 乳腺癌预后 COX 比例风险回归模型的单因素和多因素分析

类别	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
病理类型	0.951	0.572 ~ 1.600	0.854			
TMN 分期	1.949	1.161 ~ 3.301	0.012	2.400	1.247 ~ 4.366	0.007
分化程度	0.520	0.271 ~ 0.991	0.048	1.650	1.130 ~ 2.238	0.032
MAL2 蛋白	0.533	0.361 ~ 0.780	0.001	2.238	1.440 ~ 3.480	0.000
IGF-1R 蛋白	2.341	1.238 ~ 4.401	0.008	1.960	1.111 ~ 3.620	0.000

### 3 讨论

乳腺癌是临床上较为常见的恶性肿瘤之一, 是妇科内发病率和致死率最高的癌症<sup>[7-8]</sup>。随着医学技术的发展, 对于乳腺癌的认识逐渐深入, 人们发现肿瘤分子标志对于乳腺癌的诊断以及预后预测

2.4 影响乳腺癌患者预后因素的 COX 比例风险回归分析 见表2。将 TMN 分期、分化程度、MAL2 蛋白表达、IGF-1R 蛋白表达作为自变量, 将预后作为因变量, 进行 COX 比例风险回归模型分析得出, 中低分化、III-IV 期、MAL2 蛋白阳性表达、IGF-1R 蛋白阳性表达是乳腺癌患者不良预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。

具有较高的意义<sup>[9-10]</sup>。因此本次研究检测所选患者 MAL2 和 IGF-1R 蛋白, 并与患者病理特点及预后情况进行分析, 希望为临床的诊治提供参考。

MAL2 属于四跨整合膜蛋白, 定位在染色体 8q 24 上, 与大部分恶性肿瘤如肾癌、肺癌、胆管



癌等有关<sup>[11]</sup>。有研究发现, MAL2 在胰腺癌和直肠癌中具有较高的表达, 同时与患者的预后具有明显的相关性<sup>[12]</sup>。MAL2 的异常表达虽然无法直接促进癌症的发生和发展, 但其水平能够间接地促进蛋白质靶向性异常, 引发蛋白质的分布出现问题, 进而引起肿瘤的异常增生和分化。本研究发现, MAL2 在乳腺癌中呈高表达, 且该蛋白在不同乳腺癌 TMN 分期以及分化程度上的阳性表达率差异具有统计学意义, 提示 MAL2 在乳腺癌发生及发展中发挥着重要的作用。同时, TMN 分期和低分化程度是 MAL2 蛋白异常表达的危险因素, 说明当 TMN 分期 III ~ IV 以及低分化程度乳腺癌患者体内, MAL2 蛋白的表达水平已出现明显的升高。有研究认为<sup>[13]</sup>, MAL2 在原发性肝癌患者癌组织中存在过表达, 同时与患者肝癌细胞的转移相关。MAL2 的多次跨膜, 多通过细胞内的协同转运完成, 这会使细胞蛋白表达以及肿瘤细胞功能出现明显改变。本研究显示, 预后较差组患者 MAL2 蛋白阳性表达率显著高于预后良好组患者, 且 MAL2 蛋白阳性表达是患者预后不良的独立危险因素, 这说明 MAL2 在患者乳腺癌预后转归过程中发挥着重要的作用, 临床在后期应当密切观察患者体内 MAL2 表达水平, 以及时干预。IGF-1R 蛋白是一种多功能生长因子, 在细胞的增生、分化以及凋亡中发挥着较高的作用<sup>[14-15]</sup>。有研究发现, 在宫颈癌中, IGF-1 的表达明显提高, 且预后较差患者明显高于预后良好患者<sup>[16]</sup>。同时研究发现, IGF-1 在乳腺癌患者血清中同样有较高的表达。以上研究均能够说明, IGF-2 在癌症中发挥着重要意义, 但目前对于 IGF-1 与癌症预后的相关性并无明确的结论, 可能与内分泌、自分泌/旁分泌的方式进行影响。本研究数据显示, 乳腺癌组织 IGF-1R 蛋白阳性率显著高于癌旁正常组织, 提示该蛋白在乳腺癌中亦呈高表达。在机体葡萄糖转运中, IGF-1R 通路效果下, 能够使人源葡萄糖转运蛋白内活性明显升高, 这会促进葡萄糖的转运能力, 使肿瘤组织生长和增殖速度更快<sup>[17-18]</sup>。本研究结果提示, 在不同乳腺癌 TMN 分期以及分化程度上 IGF-1R 蛋白阳性表达率差异具有统计学意义, 说明在肿瘤的形成和发展过程中, IGF-1R 发挥着重要的作用, 不仅可以作为 IGF-1 的受体还能够细胞生长代谢中起到重要的效果。本研究结果提示, 预后较差组 IGF-1R 蛋白阳性率显著高于预后良好组, IGF-1R 蛋白阳性表达是患者不良预后的独立危险因素, 这可能是因为, IGF-1R 能够介导自身所生成的 IGF-1s 的信号传递, 不仅对于肿瘤的生成、发展以及转移能够起到促进作用, 而且严重影响患者的预后情况。同时 IGF-1R 还是细胞内重要的

第二信号系统, 在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用, 促进 PI3K 的水平, 增强癌细胞的增殖和抑制<sup>[19-20]</sup>。本次研究发现, MAL2 和 IGF-1R 蛋白在乳腺癌发生及进展过程中扮演着重要的角色, 对两者进行检测的意义价值较高。但本次研究因为随访时间较短以及病例纳入较少的因素, 导致实验存在一定的偏差, 因此以后应弥补此不足。

综上所述, MAL2 和 IGF-1R 蛋白在乳腺癌中具有较高的表达水平, 且与乳腺癌患者 TMN 分期和分化程度具有明显的相关性, 同时可能是患者不良预后的危险因素之一。

#### 参考文献:

- [1] 牛智平, 王娟, 汪富涛, 等. 乳腺癌组织中 lncRNA PVT1 的表达与患者临床特征及总体生存率的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (5): 134-136.  
NIU Zhiping, WANG Juan, WANG Futao, et al. Relationship between the expression of lncRNA PVT1 in breast cancer tissues and the clinical characteristics and overall survival rate of patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35 (5): 134-136.
- [2] 刘青, 张英, 周馨, 等. 2009~2018 年北京地区单中心乳腺癌临床流行病学及病理特征回顾性分析 [J]. 肿瘤, 2020, 40(6):431-439.  
LIU Qing, ZHANG Ying, ZHOU Xin, et al. A single center, retrospective analysis on clinical epidemiology and pathologic characteristics of breast cancer in Beijing from 2009 to 2018 [J]. Tumor, 2020, 40 (6):431-439.
- [3] 王苗. 外周血循环肿瘤细胞和肿瘤标志物在监测转移性乳腺癌治疗及预后中的价值 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(1):79-81.  
WANG Miao. The value of detection of peripheral blood circulating tumor cells and tumor markers in the treatment and prognosis of metastatic breast cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2019, 34 (1): 79-81.
- [4] FANG Yuanzhang, WANG Lifei, WAN Changlin, et al. MAL2 drives immune evasion in breast cancer by suppressing tumor antigen presentation [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(1): e140837.
- [5] 梅琳琳, 田晓娜, 燕旭靖. 卵巢癌中胰岛素样生长因子-1 及其受体表达与临床病理特征的相关性 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14 (1): 67-71.  
MEI Linlin, ZHOU Xiaona, YAN Xujing. Correlation of insulin-like growth factor-1 and its receptor in ovarian cancer with clinicopathological features [J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2020, 14 (1): 67-71.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.  
CAO Zeyi. Chinese obstetrics and gynecology [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2014.
- [7] 吴春晓, 顾凯, 王春芳, 等. 上海市女性乳腺癌流行现状、回顾与比较分析 [J]. 外科理论与实践, 2019, 24(5): 421-427.