

比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 不能显著地延长小鼠高温存活时间, 高剂量组与生理盐水组比较能延长小鼠高温存活时间延长率提高了 31.02%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 5 蛇尾草醇提取物对小鼠耐高温的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g · kg <sup>-1</sup> )	存活时间 (t/min)	延长率 (%)
生理盐水组	—	43.20 ± 9.89	—
蛇尾草醇提取物高剂量组	12	56.60 ± 11.35 <sup>a</sup>	31.02
蛇尾草醇提取物中剂量组	6	49.20 ± 9.37	13.89
蛇尾草醇提取物低剂量组	3	5.60 ± 10.56	5.56

注: 与生理盐水组比较, a:  $P < 0.01$

#### 4 讨论

应激是机体受到各种不利因素刺激时出现的非特异性全身反应, 过度的应激反应可造成机体的功能障碍导致疾病或死亡<sup>[5]</sup>。抗应激能力是机体适应环境变化的一种能力, 具有抗应激能力的药物能增强各种对机体不利刺激的非特异性反应的抵抗能力, 延长在有害刺激下的存活时间<sup>[6]</sup>。在实验研究中分别采用小鼠游泳实验、耐缺氧实验、耐寒实验和耐高温实验观察蛇尾草醇提取物的抗应激作用, 蛇尾草醇提取物在游泳抗疲劳、常压耐缺氧、耐低温实验中高剂量组小鼠存活延长率分别为 74.42%、66.67%、51.51%; 中剂量组小鼠存活延长率分别为 46.89%、37.81%、24.94%; 在耐高温、组织中毒耐缺氧实

验中, 蛇尾草醇提取物高剂量组小鼠存活延长率分别为 35.72%、31.02%。通过实验结果表明在抗疲劳、常压耐缺氧和耐低温下有显著的抗应激能力, 在耐高温、组织中毒耐缺氧条件下抗应激能力相对较弱。初步判断蛇尾草醇提取物的抗应激能力与蛇尾草具有补肾强筋、补血、润肺功效相关。

虽然蛇尾草醇提取物具有抗应激作用, 但是提高抗应激能力的机制均未清楚, 仍需进一步探讨。蛇尾草成分比较复杂, 化学成分的研究和其他药理活性均未有相关报道, 还需要开展相关实验研究。

#### 参考文献:

- [1] 谢宗万. 全国中草药汇编[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法论[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 765, 769, 770.
- [3] 陈百泉, 姜丽杰, 杜红岩, 等. 杜仲雄花茶对小鼠抗应激作用的实验[J]. 河南大学学报, 2010, 29(3): 198.
- [4] 高月娟, 孟妍, 张艳丽. 太子参抗应激作用的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(12): 1886.
- [5] 孙琪, 敖海清, 王全年, 等. 慢性应激动物模型的应用与思考[J]. 广东医学, 2012, 33(14): 2182.
- [6] 梁尚华, 童遥, 梁尚清. 中药对应激动物作用的实验研究概述[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(6): 53.

收稿日期: 2014-01-15

## 乳腺癌 Her-2 与 ER、PR 表达关系及临床病理意义

秦艳, 陈莹, 刘小燕, 范菊花

(广东省佛山市妇幼保健院病理科, 广东 佛山 528000 E-mail: qinyan8595@sina.com)

**摘要:** 目的 探讨乳腺癌 Her-2 表达状况, 并研究其与 ER、PR 关系及临床病理意义。方法 FISH 检测 108 例乳腺癌组织中 Her-2 表达和免疫组化法检测 ER、PR 表达。结果 Her-2 与 ER、PR 表达没有明显相关性 ( $P > 0.05$ )。三者表达与乳腺癌组织学分级和淋巴结转移相关 ( $P < 0.05$ ); 三者表达与患者的病理类型、肿瘤大小、年龄无相关性 ( $P > 0.05$ )。结论 虽 Her-2 与 ER、PR 表达会相互影响, 但没有相关性, 三者乳腺癌的发生发展中起重要作用, 准确检测三者的表达情况对临床治疗有重要指导意义。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 受体, 雌激素; 受体, 孕激素

**中图分类号:** R736.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-5817(2014)01-0018-02

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.008

乳腺癌是一种严重威胁妇女健康的疾病, 好发于 40~60 岁, 并趋于年轻化。它是一种高度异质性的肿瘤, 在分子生物学特征、组织形态、免疫表型及对治疗反应上都存在着极大个体差异。乳腺癌细胞中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(Her-2)三者的表达情况在其治疗和预后起着重要作用。本研究收集 108 例乳腺癌病例进行回顾性分析, 分析 Her-2 在乳腺癌发生发展中的临床病理意义、ER、PR 之间的相关性以及与患者的病理类型、淋巴结转移情况、肿瘤大小、年龄相结合分析, 探讨这些因素对乳腺癌预后的意义。

#### 1 材料与方法

1.1 临床资料 收集本院 2010 年 10 月~2013 年 6 月临床资料完整的 108 例乳腺癌病例, 均为女性, 年龄 29~79 岁, 所有患者术前均未接受新辅助化疗。病理分型采用 2003 年版 WHO 乳腺癌病理分型<sup>[1]</sup>, 组织学分级依据 Modified Broom-Richardson 分级标准<sup>[2]</sup>。

1.2 主要试剂 Her-2 FISH TM 检测试剂盒购自北京金菩嘉医疗科技有限公司; ER 和 PR 购自广州安必平科技有限公司及福州迈新生物科技有限公司。

1.3 ER、PR 与 Her-2 的检测及结果判定 所有标本均经 10% 中性福尔马林液固定常规石蜡包埋、切片。采用免疫组织化学 SP 法检测 ER、PR 与 Her-2 表达情况, 实验步骤严格按试剂盒说明书进行。同时采用 FISH 检测 Her-2 扩增情况。

1.4 结果判断 FISH 阳性判断: 根据试剂盒提供的 Her-2 FISH 结果判定。免疫组化阳性标准判断: ER、PR 阳性为细胞核内出现棕黄色颗粒, 阳性细胞比例总数  $\geq 10\%$  为阳性。

1.5 统计学方法 运用 SAS 8.0 统计软件处理, 采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 2 结果

2.1 三者表达的关系 108 例中 ER、PR、Her-2 的阳性表达分别是 78 例、48 例、40 例。Her-2 与 ER、PR 表达没有明显相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 Her-2 与 ER、PR 表达的关系 (n)

组别	n	ER		PR	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Her-2(+)	40	26	14	16	22
Her-2(-)	68	52	16	32	38

2.2 三者表达与临床病理的相关性 Her-2 表达与组织学分级呈负相关 ( $r = -0.267, P < 0.05$ ); ER、PR 表达与组织学分级呈正相关 ( $r = 0.336, r = 0.351, P < 0.05$ ); Her-2 表达与淋巴结转移呈正相关 ( $r = 0.481, P < 0.01$ ), ER、PR 表达与淋巴结转移呈负相关 ( $r = 0.205, r = 0.389, P < 0.01, P < 0.05$ ); 三者表达与年龄、肿瘤大小、肿瘤分型均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 108 例乳腺癌 ER、PR、Her-2 表达与临床病理的相关性 (n)

临床参数	n	ER(+)	PR(+)	Her-2(+)
年龄				
≤50 岁	66	44	34	26
>50 岁	42	34	14	14
肿瘤大小				
≤2 cm	38	28	20	18
>2 cm	70	50	28	22
病理类型				
浸润性非特殊性癌	102	76	46	38
浸润性特殊性癌	6	2	2	2
组织学分级				
I 级	24	20	19	4
II 级	72	54	24	28
III 级	12	4	5	8
淋巴结转移				
无转移	66	58	35	15
有转移	42	20	13	25

### 3 讨论

本研究显示 Her-2 与 ER、PR 的表达未见有明显相关性。与赵士伟、刘欣和 Rosenthal 等<sup>[3-4]</sup>的研究比较一致,同时 Berry、Muss 等<sup>[5]</sup>也认为 Her-2 表达情况不会影响乳腺癌患者治疗中抗雌、孕激素的效果。虽然本文 Her-2 与 ER、PR 的表达统计数据未见有明显相关性,但 Her-2 在 ER 和 PR 阳性表达组阳性率均低于其阴性表达组,提示 Her-2 表达与 ER、PR 的三者表达之间会有一定的相互影响,进而影响乳腺癌的发生和发展。查阅近年相关文献,有相当部分学者等<sup>[6-7]</sup>研究认为 Her-2 基因表达与 ER、PR 表达存在明显的负相关性。可能与其只单独采用免疫组织化学检测 Her-2 有关及所选样本有关。而本研究采用 FISH 法检测 Her-2 基因扩增,FISH 法经荧光检测体系在镜下对待测 DNA 进行定性、定量或相对定位分析,其检测结果不易受组织固定等操作及外界因素的影响,荧光试剂和探针都比较稳定、定位准确、实验周期较短、评分系统较客观,特异性较好、敏感性较高。

Her-2 为原癌基因,属于表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族成员,编码跨膜型酪氨酸激酶生长因子受体,参与调控正常乳腺组织细胞生长、增殖和分化,通常情况下不会引起乳腺细胞癌变。当受到外界病理刺激状态下,Her-2 受体表达增多,细胞内酪氨酸激酶蛋白活化增强,酪氨酸激酶自身磷酸化,信息经细胞膜和细胞间质传至细胞核,信息通道活性提高,激活 Her-2 基因,同时其二聚体大大减少细胞内吞的降解,促进

Her-2 循环回到细胞膜,在细胞膜过度表达,加速了细胞的增殖,导致肿瘤形成和增长加快<sup>[8]</sup>。本研究显示 Her-2 过度表达与肿瘤的淋巴结转移、病理分级相关,并与其阳性表达率成正比,病理分级和淋巴结转移的概率相应增高。

ER 是乳腺癌进展的关键因素,发生癌变的细胞保留雌激素受体,其生长和增殖仍受雌激素的调控;缺失者生物学行为则不再受雌激素控制<sup>[9]</sup>。ER 是位于乳腺上皮细胞内的具有特定生理功能的蛋白质,正常乳腺组织中,ER 阳性表达率仅为 10%~15%,当发生癌变时阳性率可高达 50%~70%。本研究中淋巴结转移相关性及组织病理分级分析显示,ER 与乳腺癌的分化程度密切相关,ER 阳性肿瘤细胞分化程度较高,而发生淋巴结转移的乳腺癌往往分化程度比较低。PR 是雌激素和雌激素受体结合诱导的产物,大多数乳腺癌肿瘤细胞为激素依赖型,60%~80%的原发性乳腺癌为 ER 阳性,其中有一半以上会同时表达 PR<sup>[10]</sup>。所以乳腺的生长、发育和细胞增殖均受雌、孕激素的影响,调控通过它们与乳腺癌细胞上相对应的受体结合而发挥作用。

综上所述,ER、PR 和 Her-2 三者在乳腺癌的发生发展中起重要作用,准确检测出三者表达情况对临床治疗有着重要指导意义。

### 参考文献:

- [1] Ellis ID, Schnitt S J. Invasive breast carcinoma. In Trastulli FA, DeVilee P, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003:13-59.
- [2] Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study [J]. Cancer, 1994, 73:2765.
- [3] Rosenthal SI, Depowski PL, Sheehan CE, et al. Comparison of Her-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2002, 10(1):40-46.
- [4] 赵士伟, 刘欣, 郑桂丽, 等. 乳腺癌 Her-2 基因扩增及其蛋白表达与 ER、PR 的关系及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(5):1038-1040.
- [5] Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. Her-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, Node-positive breast cancer [J]. Clin Oncol, 2000, 18(20):3471-3479.
- [6] 王仪, 何毅辉, 陈昕, 等. HER2、EGFR、ER、PR 在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J]. 福建医药杂志, 2008, 30(6):91-93.
- [7] 康丽花, 赵杨址, 王策, 等. 青年与老年乳腺癌患者 ER、PR、HER2 基因表达及预后的对比研究 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 12(30):4705-4707.
- [8] 张遵红, 刘辉. C-erbB-2 在乳腺癌中的表达及意义 [J]. 右江民族医学院学报, 2004, 26(4):474-475.
- [9] Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM. HER tyrosine kinase inhibitors in the treatment of breast cancer [J]. Semin Oncol, 2002, 20(11):4.
- [10] Hennessy G, Hery JA, May FE, et al. Expression of the Antimetastatic gene PR in human breast cancer: An Association with good prognosis [J]. Natl Cancer Inst, 1991, 83(4):281.

收稿日期:2013-11-11;修回日期:2014-01-10