

col, 2010, 8(1): 122-129.

- [27] Chen S, Ziyadeh FN. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(6): 470-478.
- [28] Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1): 39-46.
- [29] Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocyte - derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of 3(IV) collagen production by transforming growth factor - 1 in mouse podocytes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2939-2945.
- [30] Kim NH, Jung HH, Cha DR, et al. Expression of vascular

endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells[J]. *J Endocrinol*, 2000, 165(3): 617-624.

- [31] Cha DR, Kim NH, Yoon JW, et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2000, 77(Suppl): 104-109.
- [32] Wendt TM, Tan J, Gu J, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4): 1123-1131.

(收稿日期: 2010-11-19 修回日期: 2011-02-24)

· 综 述 ·

慢性肾脏病与心血管疾病的关系

王 骄 综述, 殷跃辉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

关键词:慢性肾脏病; 心血管疾病; 心肾交集性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2067-04

心脏和肾脏作为控制机体有效循环和血流动力学稳定的两个重要器官, 在生理功能上相互依存, 在病理状态下相互影响, 在治疗学上又有许多的共同之处。近年来, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在世界范围内已经成为一个严重的健康问题, 调查显示, 轻度肾功能减退患者即使无传统的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)危险因素, 其 CVD 的发生率和病死率也明显增加。随着社会老龄化的到来以及透析技术的不断改进, 尿毒症患者 5 年生存率提高到 50%~70%, 然而心血管并发症仍是导致死亡的重要原因。由于心肾交集性疾病(cardiorenal intersection disease, CID)发病机制的复杂性, 临床处理非常棘手。本文就 CID 从流行病学研究、病理生理机制、实验室评价及治疗方面作一综述。

1 流行病学研究

CKD 常伴发 CVD, 而 CVD 又是 CKD 患者主要的死亡原因之一。研究表明 CKD 患者 CVD 发生率较同龄一般人群高 5~8 倍, CKD 并发 CVD 病死率高, 是普通人群的 10~30 倍, CKD 患者的 CVD 死亡率占总死亡率的 44%~51%, 43.6% 的终末期肾衰竭患者死于心血管疾病。国外研究发现, CKD 患者中随着年龄的增长, CVD 死亡率增加, 同年龄段人群中肾衰竭患者比正常人 CVD 死亡率高, 且与性别、种族等因素间没有明显的相关性^[1]。肾小球滤过率(GFR) < 90 mL/min, CVD 的危险性增加 3 倍。30~59 mL/min, 1/3 有 CVD。轻度肾功能不全(Ccr 50~75 mL/min)患者 1/3 发生左室肥厚, 重度肾功能不全(Ccr < 25 mL/min)患者半数以上出现左室肥厚^[2]。CVD 在 CKD 的各个阶段中都是患者死亡的首要原因。CKD 患者中 CVD 死亡率要甚于肾衰竭的进展。高血压普查与随访(HDFP)研究中 11 000 参与者的一项辅助分析发现, 肌酐 ≥ 1.7 mg/dl 患者中只有 19% 死于肾衰竭, 而有 58% 死于心血管疾病。国内研究也发现, CKD 患者 CVD 患病率明显高于同地区普通人群, 冠心病、左心室肥厚及左心力衰竭的患病率随肾功能恶化而增高。透析中冠心病的患病率低于欧美国家, 而卒

中的患病率则显著高于国外^[3]。特别值得一提的是, 慢性肾功能不全显著增加了心力衰竭的发病。国内外研究表明, 肾功能不全不是充血性心力衰竭患者死亡的独立危险因素, 包括院内死亡率。用肌酐清除率或肾小球滤过率(GFR)表示的肾功能被证实可以预测心力衰竭患者生存率, 独立于心脏功能储备测量(6 min 步行试验)^[4]。最近, 一项日本研究入选 224 例接受导管消融的阵发性房颤患者, 对患者消融前后的临床指标及其与预后的相关性进行了评估。随访 37.4 个月的结果显示, 房颤不复发者肾小球滤过率(eGFR)显著高于房颤复发者, 且 eGFR < 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 的患者较 eGFR > 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 者更易复发房颤。在多种临床因素中, 低 eGFR 水平和左心室扩张能独立预测阵发性房颤患者的临床预后。

2 心肾交集性疾病的病理生理机制

肾脏和心脏的相互影响体现在血流动力学、神经体液因子、内分泌以及免疫学和血液学等方面。

2.1 血流动力学的相互影响 慢性心功能不全时心肌收缩力减弱, 心脏通过多种代偿机制进行代偿。当发展到失代偿时, 腔静脉淤血, 使得肾静脉血栓形成的危险性增加; 而慢性心力衰竭又常常并发心房纤颤, 更加重了血流动力学的紊乱, 并易诱发肾动脉栓塞。慢性肾小球疾病常伴有高血压, GFR 下降, 球-管失衡, 水钠潴留, 血容量增加, 引起容量依赖性高血压; 肾实质缺血激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS), 引起小动脉收缩, 外周阻力增加, 引起肾素依赖性高血压^[5]。

2.2 神经体液内分泌的相互影响 心肌受损、心脏负荷增加时, 心脏原先的做功状态难以克服增大的负荷, 进而引起心排出量降低、脉压减小, 使主动脉和颈动脉压力感受器受到牵张刺激减弱, 从而导致传入的抑制交感中枢兴奋性的冲动减弱。充血性心力衰竭(CHF)时, 心房压力增加, 交感神经系统(SNS)和 RAAS 过度激活, 肾血管收缩, 血液重新分配, 优先保证心、脑等重要脏器的血供, 同时皮质肾单位血管收缩, 血流量减少, 造成肾脏的缺血。此外, 血管紧张素 II (Ang II) 和醛固

酮的增加可引起肾小球纤维化、肾小管间质纤维化和蛋白尿,这些均可加重慢性肾脏病的进程^[6]。

Ang II 作为 RAAS 主要的效应物,通过与许多组织细胞膜上的 G 蛋白耦联受体相结合而介导其效应。Ang II 在高血压的心室肥厚、高血压和动脉粥样硬化的血管肥厚或增生、心力衰竭的心室重塑以及慢性肾病中系膜细胞、足突细胞增生和肾小球的硬化中均发挥了重要的作用。Ang II 还可促进神经末梢释放儿茶酚胺,使肾小动脉强烈收缩和 GFR 下降,Ang II 刺激醛固酮的释放,使远曲小管重吸收钠水增加,尿量进一步减少。Ang II 还通过 AT1 受体介导、促进和放大氧化应激,进而作用于单核细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、脂质代谢途径和凝血途径,参与斑块形成、内皮功能障碍和血栓形成^[7]。这一途径正在成为有效干预心、肾疾病的新靶点。

B 型利钠肽(BNP)是目前已知最强大的利尿剂,产生于心室,由几种激素和神经递质调节,心室容量扩张和压力负荷增加可刺激其分泌,通过多种机制降低血容量和血压。BNP 可使入球小动脉扩张、出球小动脉收缩,升高肾小球毛细血管与 Bowman 腔之间的液体压力梯度,增加 GFR。BNP 抑制 Ang II 刺激的远曲小管对水钠的重吸收,拮抗血管加压素的作用,抑制小管水转运,降低血浆肾素和醛固酮水平。但在 CHF 患者,BNP 长期升高的代偿作用可能会由于受体的下调而使得肾脏对 BNP 的反应性下降^[8]。

3 免疫学和血液学的相互影响

免疫过程几乎参与或影响了所有的心血管疾病。在亚急性感染性心内膜炎时,血清中存在多种自身抗体,循环免疫复合物的沉积是该病并发免疫性肾病和血管炎的根本原因。继发性或原发性肾病综合征时,有效血容量减少,抗凝血酶 III 从尿中丢失而严重减少,纤维蛋白原、凝血因子水平升高,血浆胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高。最终造成机体脂质代谢紊乱、凝血-抗凝-纤溶系统失衡,加速冠状动脉粥样硬化的发生,增加患者心肌梗死的危险性,并引起血栓、栓塞并发症。

肾功能不全时肾脏分泌红细胞生成素减少,血红蛋白合成减少,使心肌缺氧,降低心肌舒缩功能,甚至使心肌发生变性、坏死。同时,全身性严重而持久的缺氧使机体产生大量乳酸、腺苷等代谢产物,后者可直接舒张外周血管,回心血量减少,使心输出量减少。心力衰竭和贫血的关系近来受到重视,贫血的发生率随着慢性肾病和心血管疾病的严重性而增加,贫血又可加速慢性肾病和心血管疾病的进展,形成恶性循环,有人称之为心肾贫血综合征^[9]。

4 微炎症反应状态——营养不良

大多数慢性肾病患者处于慢性炎症状态中。研究证实 30%~50% 的透析前期、血透和腹透患者体内有炎症活动的证据——血清 C-反应蛋白(CRP)升高。CRP 是急性时相反应蛋白和炎症的标记物,在慢性肾病和动脉粥样硬化之间起着桥梁作用。

低蛋白血症是慢性肾功能衰竭患者新发生心力衰竭和缺血性心脏病的独立危险因素。慢性肾功能衰竭的低蛋白血症与多种因素有关,近来研究表明炎症起着重要作用。炎症反应状态是连接低蛋白血症与动脉粥样硬化的环节,从而为开创一条预防慢性肾功能衰竭患者营养不良、降低心血管疾病发病率、死亡率的治疗新途径——抑制炎症反应^[10]。

5 实验室评价

心肾交集性疾病由于早期临床症状不典型,容易被忽视。

因此,尽早采用相应的实验室检查进行评价尤为重要。

5.1 肾脏功能的评价 (1)生物学标志物:血清肌酐(Cr)水平一直是临床应用最广的肾功能评价标准。但它只能在肾损伤已经发生的情况下测得,不利于提前对肾脏进行保护。下面列举几项新的肾损伤生物标志物。①半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cyst-C) 水平:Cyst-C 是一种非糖基化的碱性蛋白质,人体所有的有核细胞都可以持续的产生 Cyst-C。其产量不受其他因素(如年龄、性别、饮食、炎症等)的影响。肾脏是 Cyst-C 的主要分解代谢器官,血清中 Cyst-C 浓度是由肾小球滤过率(GFR)决定的,是一种反应 GFR 变化的理想的内源性标志物^[11]。②中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 NGAL:它是肾功能损伤早期的生物标志物。NGAL 不仅仅存在于嗜中性粒细胞中,也会出现在特定的上皮细胞内,例如发生缺血性和毒性肾损伤过程中,肾小管上皮细胞中的 NGAL 将显著增加,在开始的 2 h 内,尿液和血液中 NGAL 水平将显著增加,因此,NGAL 是早期急性肾损伤的敏感标志物。③肾脏损伤分子-1(KIM-1):是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白。KIM-1 在正常肝、肾、脾微量表达,而在受损后再生的近曲小管上皮细胞中表达显著增强。KIM-1 能迅速、灵敏、特异地反映各种肾脏疾病的损伤及恢复过程,可成为一种检测早期肾损伤的可靠生物学标记物,在临床上具有广阔的应用前景。除此之外,如 IL-6、IL-8 等生物标记分子对急性肾损伤及 CKD 进展的诊断也有着帮助。(2)GFR:GFR 是指在单位时间内清除血浆中某一物质的能力。通常以清除率测定肾小球滤过率,推算出肾每分钟能清除多少毫升血浆中的该物质,并以体表面积校正。内生肌酐清除率(Ccr)基本上能够反映肾实质损伤的程度。需要指出的是,肌酐除了经肾小球滤过外,还有少部分可以由近曲小管滤过,故实测值常常超过真实的肾小球滤过率^[12]。美国国家肾脏基金会的肾脏病预后的质量倡议(Kidney disease outcome quality initiative, K/DOQI)对慢性肾脏病的临床实践指南中推荐用 2 种公式计算成人 GFR,一种是 Cockcroft-Gault 公式,另一种是肾脏病饮食研究(MDRD)的简化公式,其优点是不必留尿。MDRD 的简化公式是目前临床实践中一种实用的替代方法和常规评价肾功能的标准方法^[13]。(3)微量清蛋白尿(MAU):尿微量蛋白的检测是早期发现肾病最敏感、最可靠的诊断指标。微量清蛋白尿是强有力的心血管疾病独立危险因素,也是整个血管系统改变的征象,并可认为是动脉病变的“窗口”,因为它是肾脏和心血管系统改变的早期指征^[14]。Mann 等^[15]研究表明,清蛋白-肌酐比率每增加 0.4 mg · mmol⁻¹ · L⁻¹,校正后的严重心血管事件发生风险增加 5.9%。MAU 与心血管疾病的关系超过肾脏疾病。实际上,随着 MAU 的进展,心血管疾病的危险呈指数形式增长。心血管危险随尿蛋白/肌酐比率增加而增高,从尿蛋白明显低于 MAU 临界值时即开始出现。患者一般在患病几年后,肾脏发生了亚临床的结构和功能改变,才会出现 MAU。MAU 的出现意味着心血管疾病的进展进入了关键时期,如不及早进行干预,进一步发展可进入大量蛋白尿、动脉粥样硬化过程加速、内皮功能紊乱、终末器官损害的危险增加、严重心血管事件和死亡等^[16]。

5.2 心脏功能的评价 (1)一般检查:监测血压、心电图、超声心动图。(2)冠状动脉造影:是诊断慢性肾病患者冠状动脉疾病的金指标,但造影剂的肾毒性限制了造影的应用。(3)B 型尿钠肽(BNP):许多研究者认为 BNP 增高可以作为无症状左室衰竭的诊断指标,在慢性肾脏病患者中可以用于预测心脏疾

病风险和预后。(4)肌钙蛋白:它标志着心肌缺血。肾功能障碍患者肌钙蛋白常出现假阳性,但其水平的动态变化特别是和临床症状相关时,其严重性等同于非肾脏病患者的急性冠脉综合征^[17]。

6 治 疗

因为心肾交集性疾病发病机制复杂,临床表现多样化,所以在临床治疗上非常棘手。目前强调早期干预,从控制血压、血糖,调整血脂,纠正贫血、甲状旁腺功能紊乱、酸中毒及高同型半胱氨酸血症等多方面入手,开展多学科合作,全方位强化治疗。

6.1 促红细胞生成素(EPO) 最初,EPO仅用于慢性肾功能不全合并肾性贫血的治疗。近年来研究发现,CHF伴贫血患者应用EPO治疗,患者心脏功能和生活质量的改善主要受益于EPO本身,也就是源于EPO的促红作用。不仅如此,有充分研究证据表明EPO具有强大的直接血管保护作用。EPO的促红作用机制主要是抗凋亡作用、促血管生成作用以及抗炎作用^[18]。

6.2 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素受体拮抗剂(ARB) ACEI和ARB不但是心力衰竭治疗的基石,在CKD中的应用也是近10年来肾脏病药物治疗中最重要的进展之一。它能够降低CKD患者的系统血压,降低肾小球毛细血管内压力,保护肾脏,延缓肾功能衰竭的进展。

ACEI和ARB对肾脏保护作用的机制主要有两方面。(1)降压效应。ACEI和ARB减少Ang II的生成,降低系统高血压,改善肾病时因高血压所致肾脏血流动力学变化,减少高血压对肾脏的损害。(2)降压以外的肾脏保护作用。由于局部Ang II受抑制,出球小动脉扩张,改善了肾小球高压、高灌注、高滤过状态,减轻了肾小球损伤;减少了肾小球系膜细胞、间质细胞、成纤维细胞的增殖,抑制多种细胞因子,起到延缓肾功能恶化的作用;改善肾小球基底膜通透性,减少蛋白尿;减少肾小球滤过膜孔径,改善滤过膜的电荷分布^[19]。

意大利一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究纳入332例慢性心力衰竭的透析患者,在ACEI治疗基础上分别予以替米沙坦或安慰剂治疗。3年随访结果显示,与安慰剂相比,ACEI联用替米沙坦显著降低CHF透析患者的全因死亡率、心血管死亡率及心力衰竭住院率^[20]。然而,在既往研究(如Val-HeFT、CHARM、ELITE II等)中,ACEI联合ARB治疗CHF,均未取得良好结果。所以,多数专家认为,采用ARB联合ACEI治疗透析患者CHF的临床益处仍需更多、更大规模的循证证据。另外,应用ACEI和ARB治疗晚期肾功能不全患者时必须严密监测血钾和肌酐的变化。

6.3 他汀类药物 目前已有大量的循证医学证据表明他汀类药物的调脂外效应在心血管疾病一级和二级预防中发挥着关键性的作用,主要包括改善内皮功能、抗氧化、抗炎、稳定动脉硬化斑块和抑制血栓形成等。

在慢性肾脏病中,他汀类药物通过对细胞增殖和凋亡的影响,对细胞分泌细胞因子、细胞外基质的影响,对细胞信号传导途径的影响以及它的直接降低体循环血脂水平,对肾脏产生多方面的保护作用。

6.4 钙通道阻滞剂(CCB) CCB对肾性高血压治疗效果确切且安全性好,是治疗肾性高血压的一线用药,也是联合用药的主要药物之一。CCB具有保护肾功能,维持机体血压稳定,对糖、脂代谢、血钾及尿酸无不良影响,适合于合并呼吸系统疾病、脂质紊乱、糖代谢异常、外周血管病以及冠心病稳定型心绞

痛的慢性肾病患者。

综上所述,随着老龄化社会的到来,心血管疾病与慢性肾病的发病率呈上升趋势,心肾交集性疾病因其治疗效果差、预后不良,越来越受到人们的重视。本文回顾了近年来的文献,阐述了目前对心肾交集性疾病流行病学研究、病理生理机制、实验室评价及治疗方面的认识。但有关心肾交集性疾病的病因及治疗策略还有待更深入的研究和探讨。

参考文献:

- [1] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease; a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. *Hypertension*, 2003, 42: 1050-1065.
- [2] Levin A, Thompson CR, Ethier J. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 67: 125-134.
- [3] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(4): 458-463.
- [4] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study[J]. *Circulation*, 2004, 109: 1004-1009.
- [5] Shlipak MG, Massic BM. The clinical challenge of cardiovascular syndrome[J]. *Circulation*, 2004, 110: 1514-1517.
- [6] 齐永芬, 唐朝枢. 心脏的内分泌功能研究进展. 心血管生理学与临床[M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 138-151.
- [7] Volpe M, Savoia C, De Paolis P, et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: S173-S178.
- [8] Alan SM, Padma KY. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167.
- [9] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1011-1023.
- [10] Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, et al. Inflammation and nutrition in renal insufficiency[J]. *Adv Ren Replace Ther*, 2003, 10(3): 155-169.
- [11] Naruse H, Ishii J, Kawai T, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment[J]. *Am J Med*, 2009, 122(6): 566-573.
- [12] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2): 137-147.
- [13] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(4): 285-289.
- [14] Knoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position state-

ment of the National Kidney Foundation(NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease(NIDDK)[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4): 617-622.

[15] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramapril; the HOPE randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2001, 134: 629-636.

[16] Matthew F, Yu Y, Khan KT, et al. A prospective study of micro-albuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population[J]. Am J Epidemiol, 2004, 159(3): 284-293.

[17] 潘柏申. 心脏标志物的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 124-126.

· 综 述 ·

[18] Li L, Takemura G, Li Y, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Circulation, 2006, 113(4): 535-543.

[19] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 131-140.

[20] Cice G, Benedetto AD, D'Isa S, et al. Effects of telmisartan added to angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure; a double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(21): 1701-1709.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-15)

三阴性乳腺癌研究新进展

范原铭¹综述, 顾玲²审校

(1. 重庆市长寿区人民医院外科 401220; 2. 重庆市江北区石马河社区卫生服务中心普外科 400021)

关键词: 流行病学; 三阴性乳腺癌; 病理学; 化疗; 分子靶向治疗; 基因治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2070-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 在中国占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%, 其发病率呈逐年上升趋势。部分大城市报道乳腺癌占女性恶性肿瘤之首位^[1]。通常经过免疫组化检测后雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人表皮生长因子受体 2(HER2)均表达阴性的乳腺癌患者则由于其缺乏特异的靶向治疗, 预后较差, 故有学者为此提出了三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的概念。本文着重阐述三阴性乳腺癌的流行病学、病理学、临床特点以及治疗预后等相关方面的新进展。

1 三阴性乳腺癌的流行病学特点

Anders 等统计数据表明: 全球每年约 100 万妇女确诊为乳腺癌, 其中约 17% 为三阴性乳腺癌。2009 年大约有 192 370 例美国女性被诊断为乳腺癌, 三阴性乳腺癌的患者占 15% 以上, 并且常见于较为年轻的绝经前非洲裔美国及西班牙妇女。Sant Antonio 乳腺中心的研究表明非洲裔美国女性三阴性乳腺癌的发病率为白人妇女的 2 倍左右。而在 ER/HER2 双阳性及 ER+/HER2- 病例组中则不能观察到这样的差异^[2]。韩国报道的三阴性乳腺癌比例为 14.7%^[3], 日本则为 15%^[4]。中国目前尚无多中心、大样本的相关研究数据报道。但有报道称其比例应低于黑种人, 且高于白种人^[5]。不同种族间的发病率差异是否基因及其突变是造成这些差异的根本原因。Lakhani 等^[6]提出: 具有乳腺癌 1 号基因(BRCA1)突变基因的患者可能更易于罹患三阴性乳腺癌, 并且其多为基底细胞样型(basal-like phenotype, BP)。Livasy 等^[7]指出: 三阴性乳腺癌常有 BRCA1 和 p53 的突变, 并且约 50% 的病例高表达表皮生长因子受体(EGFR)。所以, 分子生物学水平的相关研究对于解释三阴性乳腺癌的分布及发病率差异似乎能给出较为满意的答案。

2 三阴性乳腺癌的病理和分子学特点

在乳腺癌的病理分型中, 导管型排在第 1 位, 小叶型第 2

位, 髓样癌较为少见。不同的分型主要是利用形态学以及分子生物学的方法来明确。2000 年 Perou 等^[8]通过 cDNA 微阵列技术分析来自 42 个乳腺癌患者 65 份手术切除标本的基因表达特征, 将乳腺癌分为 5 种亚型: 导管 A 型, 导管 B 型, HER2 过表达型, BP 和正常乳腺样型。Ismail-Khan 和 Bui^[9]曾指出大约 85% 的三阴性乳腺癌是 BP 型。但 BP 乳腺癌的区分主要是利用形态学方面的技术, 而三阴性乳腺癌则是通过免疫组化的方法来明确。两者间存在着交错重叠, 但越来越多的研究表明三阴性乳腺癌并非 BP 天然的替代者。

Nielsen 等^[10]发现大部分乳腺癌细胞表达低分子量的细胞角蛋白, 包括 CK7、CK8、CK18 和 CK19 等。Parikh 等^[11]发现 CK19 作为一种导管上皮细胞标记物, 其表达缺失和乳腺癌的局部复发明显相关, 并且与远处转移及总生存率相关。CK19 在三阴性乳腺癌中的阳性表达率高达 95.9%, 而在浸润性胆管癌和黏液腺癌的阳性表达率为 100%。因此, 可以通过 CK19、CK5/6、CK14 的染色结果将三阴性乳腺癌分为两类: 一类是预后较差的基底型, 另一类是预后较好的包括黏液腺癌、髓样癌在内的非基底型。除此之外, 雄激素受体、ADP-核糖聚合酶 1(PARP1)以及蛋白激酶 B 等分子标记物都可以从分子水平了解三阴性乳腺癌的特征, 从而指导临床治疗^[12]。

Srlie 等^[13]指出: 促有丝分裂原活化蛋白激酶 K(MAPK)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能被多种细胞信号激活, 活化后的信号通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)等下游分子信号传导到核内, 作用于核内转录因子, 调节基因在细胞增殖、分化和凋亡中起关键作用。Eralp 等^[14]的研究显示, MAPK 在三阴性乳腺癌中的阳性表达率为 34.9%, 而 MAPK 过表达者常对蒽环类化疗药物敏感。另外, Turner 和 Reis-Filho^[16]的研究发现三阴性乳腺癌患者广泛表达小分子热休克蛋白- $\alpha\beta$ -晶体蛋白。 $\alpha\beta$ -晶体蛋白的过表达不依赖 EGF 和 anchorage 的细胞生长及增加细胞迁移和浸润。故 $\alpha\beta$ -晶体蛋白的过表达是乳腺癌一个