

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.12.017

不同 Ki-67 水平乳腺癌患者 MRI-ADC 及血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平差异*

李建红, 李国明, 吕建男, 杨 娜, 王久洁

河北中石油中心医院乳腺外科, 河北廊坊 065000

摘 要:目的 探讨不同 Ki-67 水平乳腺癌患者磁共振成像(MRI)-表观扩散系数(ADC)及血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、miR-342-3p 水平的差异。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 11 月在该院治疗的 120 例乳腺癌患者作为研究对象,将 Ki-67 $\geq 14\%$ 定义为 Ki-67 高表达, Ki-67 $< 14\%$ 定义为 Ki-67 低表达。比较 Ki-67 高表达和低表达患者临床病理特征、ADC 及血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平的差异。**结果** Ki-67 高表达患者 75 例, Ki-67 低表达患者 45 例。Ki-67 高表达患者病灶最大径大于 Ki-67 低表达患者, TNM 分期为Ⅲ期、低分化程度、病灶边缘模糊、内部不均匀强化、TIC 类型为Ⅲ型比例及血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平均高于 Ki-67 低表达患者, 病灶 ADC 小于 Ki-67 低表达患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与 Ki-67 低表达患者比较, Ki-67 高表达患者临床病理特征较差, ADC 较小, 血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平均明显升高。

关键词: Ki-67; 乳腺癌; 磁共振成像; 表观扩散系数; 血管细胞黏附分子-1; miR-342-3p

中图法分类号: R737.9; R445.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)12-1672-04

Differences of MRI-ADC and serum VCAM-1 and miR-342-3p levels in breast cancer patients with different Ki-67 levels*

LI Jianhong, LI Guoming, LYU Jiannan, YANG Na, WANG Jiujie

Department of Breast Surgery, Hebei Petrochina Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Abstract: **Objective** To investigate the differences of magnetic resonance imaging (MRI) -apparent diffusion coefficient (ADC) and serum vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and miR-342-3p levels in breast cancer patients with different Ki-67 levels. **Methods** A total of 120 breast cancer patients treated in the hospital from January 2021 to November 2023 were selected as the research objects. Ki-67 $\geq 14\%$ was defined as high expression of Ki-67, and Ki-67 $< 14\%$ was defined as low expression of Ki-67. The clinicopathological characteristics, ADC, serum VCAM-1 and miR-342-3p levels were compared between patients with high and low Ki-67 expression. **Results** There were 75 cases with high Ki-67 expression and 45 cases with low Ki-67 expression. The maximum diameter of the lesion in patients with high Ki-67 expression was larger than that in patients with low Ki-67 expression. The TNM stage Ⅲ, poor differentiation, blurred edge of the lesion, uneven internal enhancement, the proportion of TIC type Ⅲ, and serum VCAM-1 and miR-342-3p levels in patients with high Ki-67 expression were higher than those in patients with low Ki-67 expression, and the ADC of the lesion was smaller than that in patients with low Ki-67 expression, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with patients with low Ki-67 expression, patients with high Ki-67 expression had poorer clinicopathological features, smaller ADC, and significantly higher serum VCAM-1 and miR-342-3p levels.

Key words: Ki-67; Breast cancer; magnetic resonance imaging; apparent diffusion coefficient; vascular cell adhesion molecule-1; miR-342-3p

乳腺癌在临床具有较高的发病率,给患者生活质量造成严重影响。临床常常借助生物标志物来对乳腺癌进行诊断和预后评估^[1-2]。Ki-67 被公认为是乳

腺癌的生物标志物,其水平与肿瘤大小、分化程度及淋巴结转移等均有关^[3-4]。磁共振成像(MRI)具有无创、操作方便的优点,是诊断乳腺癌的重要方法。随

* 基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划项目(2021013042)。

作者简介:李建红,女,主治医师,主要从事乳腺外科方面的研究。

着 MRI 技术的发展,表观扩散系数(ADC)的定量检测也用于乳腺癌的诊疗^[5-6]。有研究表明,血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)可作为评估肿瘤病理特征及预后的指标;miR-342-3p 在细胞增殖、分化中有一定作用^[7-8]。既往研究已揭示,VCAM-1、miR-342-3p 在肿瘤血管新生、肿瘤侵袭及转移中扮演着重要角色,参与肿瘤的恶性进展,且在乳腺癌组织及血清中均检测到其水平有变化^[9]。临床对不同 Ki-67 水平乳腺癌患者的临床病理特征、MRI-ADC 及血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平差异的研究较少见,本研究基于此问题进行探讨,以期为临床治疗乳腺癌提供更多有价值的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 11 月在本院治疗的 120 例乳腺癌患者作为研究对象。其中年龄<50 岁 69 例,≥50 岁 51 例;浸润性导管癌 83 例,浸润性小叶癌 26 例,导管原位癌 11 例;TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期 49 例,Ⅲ期 71 例;分化程度为低分化 63 例,中高分化 57 例;病灶最大径为 3.50~6.60 cm,平均(4.80±0.56)cm。纳入标准:(1)经手术病理检查确诊;(2)单侧病灶;(3)术前未进行放化疗等治疗;(4)女性;(5)TNM 分期为Ⅰ~Ⅲ期。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)非肿块型病灶;(3)影像学检查结果图像质量不佳;(4)合并其他重要脏器疾病。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(KYLL-2021-11)。

1.2 方法 收集手术后病理标本,采用免疫组织化学法检测 Ki-67 水平,细胞核显示棕黄色颗粒为阳性,观察恶性肿瘤细胞染色百分比,将 Ki-67≥14%定义为 Ki-67 高表达,<14%定义为 Ki-67 低表达^[10]。收集 Ki-67 高表达、低表达患者临床资料。采集所有研究对象术前空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清待测。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 VCAM-1 水平,试剂盒购自美国 Sigma 公司。采用聚合酶链反应检测所有研究对象 miR-342-3p 水平。根据美国 Invitrogen 公司的 TR-

IzolRNA 试剂盒说明书提取 RNA,待检测水平合格后,使用日本 TaKaRa 公司的反转录试剂盒进行反转录,将上述产物进行扩增。引物序列:正向 5'-CTCAAAGCTGCTCTGGCTCT-3',反向 5'-CTGCAGG GCCCTGCTGGT-3'。反应条件:95 ℃预变性 5 min,接着进行 40 个循环的 95 ℃变性 15 s 和 60 ℃退火/延伸 30 s。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-342-3p 水平^[11]。

1.3 MRI 检查 采用西门子 3.0TMRI 及 8 通道乳腺相控阵线圈实施扫描,患者取俯卧位。将双乳自然悬置于线圈。先进行常规 T1 加权成像、T2 加权成像序列扫描。由 2 名高年资放射科医生在不知病理检查结果和 Ki-67 水平的情况下进行阅片,记录下列信息:边缘、形状、内部强化等。再进行弥散加权成像模式检查,避开肿瘤坏死、囊变、出血区勾画感兴趣区域(ROI),在工作站中选择 meancurve 工具,自动生成时间-强度曲线[TIC 类型,Ⅰ型(持续上升型)、Ⅱ型(平台型)和Ⅲ型(廓清型)]。提取 ADC 的直方图特征,测量 ADC,测量 3 次,取平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 Ki-67 水平患者临床资料比较 Ki-67 高表达患者 75 例,Ki-67 低表达患者 45 例。Ki-67 高表达患者病灶最大径大于 Ki-67 低表达患者,TNM 分期为Ⅲ期比例、分化程度为低分化比例均高于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义(*P*<0.05);Ki-67 高表达患者和低表达患者年龄、病理类型比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 不同 Ki-67 水平患者 MRI 图像及 ADC 比较 Ki-67 高表达患者病灶边缘模糊、内部不均匀强化、TIC 类型为Ⅲ型比例均高于 Ki-67 低表达患者,病灶 ADC 小于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义(*P*<0.05);Ki-67 高表达和低表达患者 MRI 图像形状比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 1 不同 Ki-67 水平患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

Ki-67 水平	<i>n</i>	年龄(岁)		病灶最大径 (cm)	病理类型			TNM 分期		分化程度	
		<50	≥50		浸润性 导管癌	浸润性 小叶癌	导管 原位癌	Ⅰ~Ⅱ期	Ⅲ期	低分化	中高分化
高表达	75	42(56.00)	33(44.00)	5.12±1.02	51(68.00)	17(22.67)	7(9.33)	22(29.33)	53(70.67)	47(62.67)	28(37.33)
低表达	45	27(60.00)	18(40.00)	4.34±1.01	32(71.11)	9(20.00)	4(8.89)	27(60.00)	18(40.00)	16(35.56)	29(64.44)
χ^2/t		0.184		4.070	0.138			10.948		8.290	
<i>P</i>		0.668		<0.001	0.933			0.001		0.004	

表 2 不同 Ki-67 水平患者 MRI 图像及 ADC 比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

Ki-67 水平	n	形状		边缘		内部强化		TIC 类型		ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
		不规则	其他	模糊	其他	不均匀	其他	I~II型	III型	
高表达	75	55(73.33)	20(26.67)	57(76.00)	18(24.00)	59(78.67)	16(21.33)	23(30.67)	52(69.33)	0.82 $\pm$ 0.14
低表达	45	29(64.44)	16(35.56)	23(51.11)	22(48.89)	17(37.78)	28(62.22)	24(53.33)	21(46.67)	0.91 $\pm$ 0.12
χ^2/t		1.058		7.840		20.249		6.065		-3.592
P		0.304		0.005		<0.001		0.014		<0.001

2.3 不同 Ki-67 水平患者血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平比较 Ki-67 高表达患者血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平均高于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同 Ki-67 水平患者血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Ki-67 水平	n	VCAM-1(ng/mL)	miR-342-3p
高表达	75	59.23 $\pm$ 8.28	1.54 $\pm$ 0.36
低表达	45	50.45 $\pm$ 9.11	1.22 $\pm$ 0.30
t		5.415	5.008
P		<0.001	<0.001

3 讨 论

乳腺癌在我国具有较高的发病率及病死率,寻找乳腺癌诊断及预后评估的标志物是临床研究的热点^[12]。Ki-67 是一种核抗原,其水平与细胞增殖相关,也常用于评估乳腺癌的恶性程度及预后^[13]。本研究探讨不同 Ki-67 水平乳腺癌患者临床病理特征、MRI-ADC 及血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平差异,以期为临床治疗乳腺癌提供依据。

本研究结果显示,Ki-67 高表达患者病灶最大径大于 Ki-67 低表达患者,TNM 分期为Ⅲ期、分化程度为低分化比例均高于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这一发现与以往研究关于 Ki-67 与肿瘤恶性程度及进展的关联相吻合^[14],但本研究通过具体的临床病理参数提供了更为详实的数据支持。Ki-67 水平越高,肿瘤细胞增殖活性越大。

MRI 可以通过获取病灶内部血流状况来评估肿瘤增殖及侵袭能力^[15-16]。有研究表明,肿瘤病变边缘、内部强化特征与 Ki-67 水平有关^[17-18],本研究也得出一致结论。本研究结果显示,Ki-67 高表达患者病灶边缘模糊、内部不均匀强化比例均高于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着肿瘤恶性程度增加,病灶边缘逐渐模糊,内部回声呈现不均匀强化。分析原因为 Ki-67 高表达促进了肿瘤的增殖与转移,癌细胞易向导管浸润并且能发生周围间质反应,病灶边缘较为模糊。Ki-67 高表达的肿瘤生长伴有更多的血管生成,对营养物质的需求量增加,使机体释放大量生长因子,新生血管内皮也不再受常规生理机制控制,这就导致了对比剂在肿瘤呈现不均

匀强化。此外,Ki-67 高表达患者肿瘤内部发生明显液化坏死及出血,因此内部呈现不均匀回声,但也有研究表明上述临床表现均与 Ki-67 水平无关,可能与其所收纳样本例数较少有关^[19]。与以往文献^[18]比较,本研究的侧重点在于通过具体的影像学特征来反映 Ki-67 表达与肿瘤生物学行为的关系,这有助于临床医生更直观地评估肿瘤的侵袭性和患者的预后。

TIC 类型可作为肿瘤恶性程度的评估指标。本研究结果显示,Ki-67 高表达患者 TIC 类型多为Ⅲ型。分析原因是肿瘤内部血管密度较高,其动静脉更易发生吻合,血流速度加快。ADC 大小能够对肿瘤细胞的增殖活性进行反映^[20],不同组织 ADC 存在差异。本研究结果显示,Ki-67 高表达患者 ADC 小于 Ki-67 低表达患者,与既往研究相符^[21]。Ki-67 高表达增强了肿瘤细胞的黏附性和增殖速度,导致细胞间隙减小,限制了水分子在其中的活动,从而使 ADC 减小。本研究结果显示,不同 Ki-67 水平患者在 MRI 上表现出不同的特点,这些发现为乳腺癌的临床诊断和治疗提供了有价值的依据。但有学者认为,不同 Ki-67 水平乳腺癌患者的 ADC 没有明显差异,可能是受 ROI 勾画过程产生的影响^[22]。本研究注重对 ROI 的勾画,对提高检测结果的准确度具有重要意义。此外,本研究采用 Ki-67 $\geq 14\%$ 为高表达,这也是本研究在参考众多研究后得出的最佳截断值。对于其他最佳截断值,本研究未做一一探讨。

本研究还分析了血清学指标,结果显示,Ki-67 高表达患者血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平均高于 Ki-67 低表达患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Ki-67 高表达患者机体免疫炎症反应及免疫杀伤作用增强,而 VCAM-1 与配体结合后可参与上述反应,促进肿瘤的生长进展^[23]。有研究表明,血清 VCAM-1 水平升高还与乳腺癌患者淋巴结转移有关。miR-342-3p 是一种单链小分子 RNA,有研究报道其水平在如结肠癌、炎性乳腺癌中呈高表达^[24]。本研究也证实,Ki-67 高表达患者 TNM 分期为Ⅲ期比例较高,miR-342-3p 水平也由此升高。鉴于乳腺癌病情在患者间存在明显差异,个性化治疗方案至关重要。尽管 Ki-67 检测便捷,但单一指标难以全面反映疾病的复杂性。本研究结合 MRI-ADC、血清 VCAM-1 和 miR-342-3p 等多项指标更能对病情进行全面评估,为个性化治疗提供科学依据,改善患者预后及生活质

量。但是本研究为单中心研究,且样本量较小,今后需要进一步研究来验证此结果。

综上所述,与 Ki-67 低表达患者比较,Ki-67 高表达患者临床病理特征较差,ADC 较小,血清 VCAM-1、miR-342-3p 水平均明显升高。

参考文献

[1] KÄLLBERG E, MEHMETI-AJRADINI M, GUNN-ARSDOTTIR F B, et al. AIRE is expressed in breast cancer TANs and TAMs to regulate the extrinsic apoptotic pathway and inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2024, 115(4): 664-678.

[2] SERRANO J M, MATA R, GONZÁLEZ I, et al. Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: incidence and predictors[J]. Int J Cardiol, 2023, 382: 52-59.

[3] ZHANG X, GAO Z W, CHEN K H, et al. Lupeol inhibits the proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells via a novel crosstalk mechanism between autophagy and the EMT[J]. Food Funct, 2022, 13(9): 4967-4976.

[4] BOGUSZEWSKA-BYCZKIEWICZ K, WOW T, SZYMANSKA B, et al. The PD-1 single-nucleotide polymorphism rs11568821 and rs2227981 as a novel prognosis model in a triple-negative breast cancer patient[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(7): 6279-6285.

[5] GOWN A M. The biomarker Ki-67: promise, potential, and problems in breast cancer[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2023, 31(7): 478-484.

[6] VAN DEN ENDE N S, NGUYEN A H, JAGER A, et al. Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2969.

[7] ZHU Y P, DOU Y P, QIN L, et al. Prediction of Ki-67 of invasive ductal breast cancer based on ultrasound radiomics nomogram[J]. J Ultrasound Med, 2023, 42(3): 649-664.

[8] KAYADIBI Y S I, KOC AK B, UCAR N, et al. Radioproteomics in breast cancer: prediction of Ki-67 expression with MRI-based radiomic models[J]. Acad Radiol, 2022, 29 (Suppl 1): S116-S125.

[9] YU S Y, ZHOU Y H, NIU L G, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome miR-342-3p inhibits metastasis and chemo-resistance of breast cancer through regulating ID4 [J]. Genes Genomics, 2022, 44(5): 539-550.

[10] QIU X M, WANG H, WANG Z, et al. Expression of PCNA, Ki-67 and COX-2 in breast cancer based on DCE-MRI image information[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(12): 2032-2037.

[11] BEI Y R, ZHANG S C, SONG Y, et al. EPSTI1 promotes monocyte adhesion to endothelial cells in vitro via upregulating VCAM-1 and ICAM-1 expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(1): 71-80.

[12] YAMANOUCHI K, KUBA S Y A, EGUCHI S S. Hor-

mone receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki-67 status in primary breast cancer and corresponding recurrences or synchronous axillary lymph node metastases[J]. Surg Today, 2020, 50(7): 657-663.

[13] CANGARA M H, MISKAD U A, MASADAH R, et al. Gata-3 and KI-67 expression in correlation with molecular subtypes of breast cancer[J]. Breast Dis, 2021, 40 (S1): S27-S31.

[14] AL-KEILANI M S, ELSTATY R I, ALQUDAH M A, et al. Immunohistochemical expression of substance P in breast cancer and its association with prognostic parameters and Ki-67 index[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0252616.

[15] NIE T T, FENG M W, YANG K, et al. Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI characteristics and apparent diffusion coefficient with Ki-67-positive expression in non-mass enhancement of breast cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21451.

[16] LEE J, LEE Y J, BAE S J, et al. Ki-67, 21-Gene recurrence score, endocrine resistance, and survival in patients with breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(8): e2330961.

[17] LI L N, HAN D D, YU Y Q, et al. Artificial intelligence-assisted interpretation of Ki-67 expression and repeatability in breast cancer[J]. Diagn Pathol, 2022, 17(1): 20.

[18] RØGE R, NIELSEN S, RIBER-HANSEN R, et al. Ki-67 proliferation index in breast cancer as a function of assessment method: a NordiQC experience[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2021, 29(2): 99-104.

[19] LIU W X, CHENG Y L, LIU Z Y, et al. Preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer with multiparametric MRI using transfer learning [J]. Acad Radiol, 2021, 28(2): e44-e53.

[20] CHENG C, ZHAO H Y, TIAN W, et al. Predicting the expression level of Ki-67 in breast cancer using multi-modal ultrasound parameters[J]. BMC Med Imaging, 2021, 21(1): 150.

[21] ZHANG Y, ZHU Y F, ZHANG K, et al. Invasive ductal breast cancer: preoperative predict Ki-67 index based on radiomics of ADC maps[J]. Radiol Med, 2020, 125(2): 109-116.

[22] 王铭, 田为中, 张继, 等. 基于 TIRM 序列的游程矩阵纹理特征联合 ADC 值预测乳腺癌 Ki-67 表达水平[J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1520-1525.

[23] WU H, CHU Y J, SUN S S, et al. Hypoxia-mediated complement 1q binding protein regulates metastasis and chemoresistance in triple-negative breast cancer and modulates the PKC-NF-κB-VCAM-1 signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 607142.

[24] WANG S, LI L J, YANG M M, et al. Identification of three circulating microRNAs in plasma as clinical biomarkers for breast cancer detection[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 322.