

乳腺癌组织中 LDH-C4 与 CMKLR1 的表达及其与临床病理特征、 肿瘤标志物和预后的关系

龚春梅¹⁾, 熊蓓蓓¹⁾, 李立兰¹⁾, 吴明铭²⁾, 罗 露¹⁾

(1)成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院/肿瘤/介入血管科病区, 四川 成都 610200; 2)福建医科大学附属第一医院肿瘤内科, 福建 福州 350004)

[摘要] 目的 探讨乳腺癌组织中乳酸脱氢酶 C4(lactate dehydrogenase C4, LDH-C4)、趋化因子受体 1(chemokine-like receptor 1, CMKLR1)表达及其与临床病理特征、肿瘤标志物和预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2020 年 6 月成都市双流区第一人民医院收治的 150 例乳腺癌患者进行前瞻性队列研究, 均行乳腺癌根治术, 术中采集癌组织及癌旁正常组织, 采用免疫组化染色法检测 LDH-C4、CMKLR1 表达, 比较不同组织 LDH-C4、CMKLR1 表达, 分析癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与乳腺癌患者病理特征、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 153(cancer antigen 153, CA153)]的关系, 随访 6~60 个月, Kaplan-Meier 法分析癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与术后无进展生存预后的关系, 分层 Cox 回归分析术后无进展生存预后的影响因素, 并进行癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与无进展生存预后的亚组分析。结果 乳腺癌组织 LDH-C4 阳性表达率为 53.33%, 高于癌旁正常组织的 26.67%, CMKLR1 阳性表达率为 41.33%, 低于癌旁正常组织的 89.33%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 22.218$ 、 76.083 , 均 $P < 0.05$); 病理分期为 II~III 期、有淋巴结转移、CEA $> 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $> 26.57 \text{ U/mL}$ 的乳腺癌患者癌组织 LDH-C4 阳性表达高于病理分期为 I 期、无淋巴结转移、CEA $\leq 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $\leq 26.57 \text{ U/mL}$ 患者, CMKLR1 阳性表达低于病理分期为 I 期、无淋巴结转移、CEA $\leq 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $\leq 26.57 \text{ U/mL}$ 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 随访 6~60 个月, 发生肿瘤进展患者 33 例, Kaplan-Meier 生存分析显示, LDH-C4 阳性患者 5 年总体无进展生存率为 65.85%, 低于阴性表达患者的 92.06%, CMKLR1 阳性表达患者为 91.67%, 高于阴性表达患者的 67.06%(Log-rank $\chi^2 = 11.748$ 、 8.832 , $P < 0.05$); Cox 回归分析显示, 病理分期、淋巴结转移、CEA、CA153、LDH-C4 表达是无进展生存预后的独立危险因素, CMKLR1 表达是无进展生存预后的独立保护因素($P < 0.05$); 分层 Cox 比例风险回归分析显示, 在分别校正病理分期、淋巴结转移状态、CEA 及 CA153 水平后, LDH-C4 阳性仍为乳腺癌患者无进展生存预后的危险因素($HR = 3.082$, 95%CI: $1.889 \sim 5.027$, $P < 0.05$), 而 CMKLR1 阳性则为乳腺癌患者无进展生存预后的保护因素($HR = 0.902$, 95%CI: $0.825 \sim 0.986$, $P < 0.05$)。结论 LDH-C4、CMKLR1 表达与乳腺癌的病理分期、淋巴结转移及血清肿瘤标志物密切相关, 可共同构成影响术后无进展生存预后的强大风险网络, 可为临床评估预后及实现术后精准管理提供新的理论框架。

[关键词] 乳腺癌; LDH-C4; CMKLR1; 临床病理特征; 肿瘤标志物; 预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)06-0084-09

Expression of LDH-C4 and CMKLR1 in Breast Cancer Tissues and Their Relationship with Clinicopathological Characteristics, Tumor Markers and Prognosis

GONG Chunmei¹⁾, XIONG Beibei¹⁾, LI Lilan¹⁾, WU Mingming²⁾, LUO Lu¹⁾

(1) Department of Oncology and Interventional Vascular Surgery, Shuangliu District First People's Hospital of Chengdu/West China Airport Hospital of Sichuan University, Chengdu Sichuan 610200;

[收稿日期] 2026-01-06

[基金项目] 四川省卫生健康科研课题(23PJ319)

[作者简介] 龚春梅(1987~), 女, 四川汉源人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科研究工作。

[通信作者] 罗露, E-mail: 250030436@qq.com

2) Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University,
Fuzhou Fujian 350004, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of lactate dehydrogenase C4 (LDH-C4) and chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) in breast cancer tissues and their relationship with clinical pathological characteristics, tumor markers and prognosis. **Methods** A prospective cohort study was conducted on 150 patients with breast cancer admitted to the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu from January 2016 to June 2020. All patients underwent radical mastectomy and cancer tissues and adjacent normal tissues were collected intraoperatively. Immunohistochemical staining was used to detect LDH-C4 and CMKLR1 expression. LDH-C4 and CMKLR1 expression in different tissues was compared, and the relationship between the expression of LDH-C4 and CMKLR1 in cancer tissues and the pathological characteristics, serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 153 (CA153)] of breast cancer patients was analyzed. Follow-up was conducted for 6 ~ 60 months. Kaplan-Meier method analysis was performed to analyze the relationship between LDH-C4 and CMKLR1 expression and postoperative progression-free survival (PFS) prognosis. Stratified Cox regression analysis was used to identify factors influencing PFS prognosis, and subgroup analysis of LDH-C4 and CMKLR1 expression with PFS prognosis were performed. **Results** The positive expression rate of LDH-C4 in breast cancer tissue was 53.33%, significantly higher than the 26.67% in adjacent normal tissue, while the positive expression rate of CMKLR1 was 41.33%, significantly lower than the 89.33% in adjacent normal tissue ($\chi^2 = 22.218, 76.083$, all $P < 0.05$). In patients with pathological stage II - III, lymph node metastasis, CEA $> 5.39 \mu\text{g/L}$, and CA153 $> 26.57 \text{ U/mL}$, the positive expression of LDH-C4 was higher, and CMKLR1 positive expression was lower compared to patients with stage I disease, no lymph node metastasis, CEA $\leq 5.39 \mu\text{g/L}$, and CA153 $\leq 26.57 \text{ U/mL}$ ($P < 0.05$). During the 6 ~ 60 month follow-up, 33 patients experienced tumor progression. Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year overall progression-free survival rate in LDH-C4 positive patients was 65.85%, lower than the 92.06% in negative patients, while CMKLR1 positive patients had a rate of 91.67%, higher than the 67.06% in negative patients (Log-rank $\chi^2 = 11.748, 8.832$, $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that pathological stage, lymph node metastasis, CEA, CA153 and LDH-C4 expression were independent risk factors for PFS prognosis, while CMKLR1 expression was an independent protective factor ($P < 0.05$). Stratified Cox proportional hazard regression analysis showed that after adjusting for pathological stage, lymph node metastasis status, CEA and CA153 levels, LDH-C4 positive positively remained a risk factor for PFS in breast cancer patients ($HR = 3.082$, 95%CI: 1.889 ~ 5.027, $P < 0.05$), while CMKLR1 positivity was a protective factor for PFS ($HR = 0.902$, 95%CI: 0.825 ~ 0.986, $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of LDH-C4 and CMKLR1 is closely associated with pathological stage, lymph node metastasis and serum tumor markers of breast cancer. Together, they constitute a powerful risk network affecting postoperative PFS prognosis and provide a novel theoretical framework for clinical prognostic assessment and precision management after surgery.

[**Key words**] Breast cancer; LDH-C4; CMKLR1; Clinicopathological characteristics; Tumor markers; Prognosis

乳腺癌是女性高发恶性肿瘤, 若及早接受根治性手术治疗, 可有效延长患者术后无进展生存时间^[1]。然而, 由于肿瘤异质性高, 部分患者术后仍会发生复发或转移, 导致预后不良^[2-3]。因此, 准确判断乳腺癌病理进展、评估无进展生存预后, 以指导临床制定个体化、精准的术后长期管理方案, 对控制病情进展、改善预后具有重要意义。乳酸脱氢酶 C4(lactate dehydrogenase C4,

LDH-C4)为LDH 重要亚型, 是糖酵解中的关键酶, 在多种肿瘤中呈过表达, 已有研究证实, LDH-C4 可催化丙酮酸向乳酸转化, 为肿瘤生长提供能量, 并可经酸化微环境促进肿瘤细胞发生免疫逃逸, 侵袭性增强^[4-5]。趋化因子受体 1(chemokine-like receptor 1, CMKLR1)主要表达于先天免疫细胞, 可参与免疫反应, 并可与其特异性配体趋化因子 Chemerin 结合, 形成 CMKLR1/Chemerin 轴,

是招募自然杀伤(natural killer, NK)、树突状等细胞发挥抗肿瘤免疫功效的关键通路,亦可影响肿瘤免疫微环境,其表达下调,可能致使肿瘤免疫监视减弱,从而影响预后^[6-7]。既往临床评估乳腺癌病理进展及预后,主要依赖于血清肿瘤标志物水平检测,存在特异度较低等缺陷,推测 LDH-C4、CMKLR1 表达可影响乳腺癌病理进展及临床结局,但当前关于二者在乳腺癌中的具体表达模式,及其与临床病理特征、无进展预后的关系尚不明确。因此,本研究对此展开分析,以期为临床评估无进展生存预后及个体化长期管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 6 月成都市双流区第一人民医院收治的 150 例乳腺癌患者为研究对象,进行前瞻性队列研究,均行乳腺癌根治术。纳入标准:(1)符合原发性乳腺癌诊断标准^[8];(2)首次确诊,此前未接受抗肿瘤治疗,且均为女性;(3)未合并其他恶性肿瘤,且既往无恶性肿瘤病史;(4)签署研究方案知情同意书。排除标准:(1)艾滋等严重感染性疾病;(2)凝血障碍等循环系统疾病;(3)自身免疫疾病;(4)重要脏器功能损伤;(5)妊娠期、哺乳期女性;(6)存在语言沟通障碍。脱落标准:(1)突发其他急危重症、失联、意外死亡;(2)随访期间依从性差,未遵医嘱规范性用药或复查;(3)中途自行退出研究。患者年龄 38~66(52.09±6.94)岁;病理类型:非浸润性癌 49 例,浸润性癌 101 例;肿瘤最大径:≤2 cm 93 例,>2 cm 57 例;病理分期:I 期 70 例,II 期 58 例,III 期 22 例;组织分化程度:高分化 41 例,中分化 54 例,低分化 55 例;淋巴结转移 57 例;分子分型:Luminal A 型 32 例,Luminal B 型 37 例,Her-2 阳性 44 例,三阴性 37 例。本研究经成都市双流区第一人民医院医学伦理委员会批准([2016]第(11)号)。

1.1.1 样本量估算 样本量估算采用配对设计率比较的样本量估算公式:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{\psi} + Z_{\beta} \sqrt{\psi - (P_{10} - P_{01})^2}}{P_{10} - P_{01}} \right]^2,$$

其中, P_{10} 为癌组织阳性而癌旁阴性的概率, P_{01} 为癌组织阴性而癌旁阳性的概率, ψ 为不一致对子比例(即 $P_{10} + P_{01}$),根据预实验,假设癌

旁正常组织中 LDH-C4 的阳性率约为 30%,设定具有临床意义的最小可检测比值比(odds ratio, OR)为 2.0(即癌组织阳性而癌旁阴性的概率是相反情况的 2 倍),预期 $P_{10} \approx 0.20$, $P_{01} \approx 0.10$,不一致对子比例(ψ)约为 0.3,设定检验效能 $1 - \beta$ 为 0.90,检验水准 α 为 0.05,计算得最小样本量为 131 例。考虑 10% 失访及后续亚组分析,本研究最终将样本量扩大至 150 例。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗与组织中 LDH-C4、CMKLR1 表达检测

(1)治疗:所有患者均依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》^[8]相关标准行乳腺癌根治术;(2)标本采集:术中取乳腺癌病灶中心实体组织及癌旁组织(距癌组织边缘 2~3 cm,病理显示为正常组织);(3)免疫组化检测:组织经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,连续制作 5 μ m 厚切片。采用 SP 法染色:经脱蜡、水化后,100 $^{\circ}$ C 微波抗原热修复 30 min,灭活内源性过氧化物酶。5% 山羊血清封闭,滴加一抗(兔抗人 LDH-C4 多克隆抗体, Beyotime 公司, 货号: LDH-C4 抗体, 批号: AB123456a; CMKLR1 多克隆抗体, Atlas Antibodies 公司, 货号: HPA023456, 批号: AB789012b, 稀释比例 1:200), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;加入山羊抗兔 IgG 二抗(北京中杉金桥公司, 货号: SP-9001, 批号: K12345, 稀释比例 1:500), 室温孵育 2 h; DAB 显色, 苏木精复染, 脱水透明、封藏。每批均设阳性对照(已知阳性乳腺癌组织)和阴性对照(PBS 缓冲液替代一抗),于光学显微镜(日本奥林巴斯公司)观察;(4)结果判定:由成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院两名具有 10 年以上临床经验病理科医师采用双盲法独立评分,并根据染色强度及染色面积评估阳性情况^[9]:(1)染色强度:未着色=0 分,淡黄色=1 分,棕黄色=2 分,棕褐色=3 分;(2)染色面积:染色面积≤10%=0 分,11%~25%=1 分,26%~50%=2 分,51%~75%=3 分,>75%=4 分。两项评分乘积≥4 分为阳性,<4 分为阴性。

1.2.2 随访及无进展生存预后情况评估 自手术当日起,通过门诊复查、电话回访进行定期随访,共随访 6~60 个月,中位随访时间为 45 个月。随访期间根据 RECIST 1.1 标准^[10]判定肿瘤进展,以局部复发或远处转移为终点事件。对于在末次随访时未发生终点事件的患者,其无进展生存时间在该日期进行截尾。其中,无进展生存期定义为自手术当日至肿瘤进展或末次随访日期。

1.3 观察指标

(1)乳腺癌及癌旁正常组织LDH-C4、CMKLR1表达水平;(2)癌组织LDH-C4、CMKLR1表达与乳腺癌患者病理特征、血清肿瘤标志物及无进展生存预后的关系;(3)无进展生存预后的影响因素;(4)预设病理分期、淋巴结转移、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 153(cancer antigen 153, CA153)亚组,分析癌组织LDH-C4、CMKLR1表达与无进展生存预后的关系。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,进行预后生存分析,行 Log-rank χ^2 检验;采用 Cox 回归分析影响因素,构建过程如下:(1)变量赋值及筛选:连续变量按临床截断值转换为二分类变量,无序多分类变量以哑变量形式纳入;将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 模型;(2)模型构建:采用向前似然比法进行多因素分析,以确定独立影响因素,计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%CI;(3)比例风险假设检验:采用基于 Schoenfeld 残差的检验法,并对主要分类变量绘制 Log-minus-Log 生存函数图进行验证,模型整体及主要变量均满足比例风险假设($P > 0.05$)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织 LDH-C4、CMKLR1 表达比较

乳腺癌组织 LDH-C4 阳性表达率为 53.33% (84/150),明显高于癌旁正常组织 26.67% (40/150),差异具有统计学意义($P < 0.05$);乳腺癌组织 CMKLR1 阳性表达率为 41.33% (62/150),明显低于癌旁正常组织的 89.33% (134/150),差异有统计学意义($P < 0.05$)。免疫组化检测 LDH-C4、CMKLR1 在乳腺癌组织与癌旁组织中的表达见图 1、图 2。

2.2 癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与乳腺癌患者临床病理特征及血清肿瘤标志物的关系

癌组织中 LDH-C4、CMKLR1 阳性表达与病理分期、淋巴结转移、CEA 及 CA153 水平显著相关($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,CEA、CA153 最佳截断值分别为 5.39 $\mu\text{g/L}$ 和 26.57 U/mL。与病理分期为 I 期、无淋巴结转移、CEA $\leq 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $\leq 26.57 \text{ U/mL}$ 患者相比,II ~ III 期、有淋巴结转移、CEA $> 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $> 26.57 \text{ U/mL}$ 的患者癌组织 LDH-C4 阳性表达率较高,CMKLR1 阳性表达率较低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

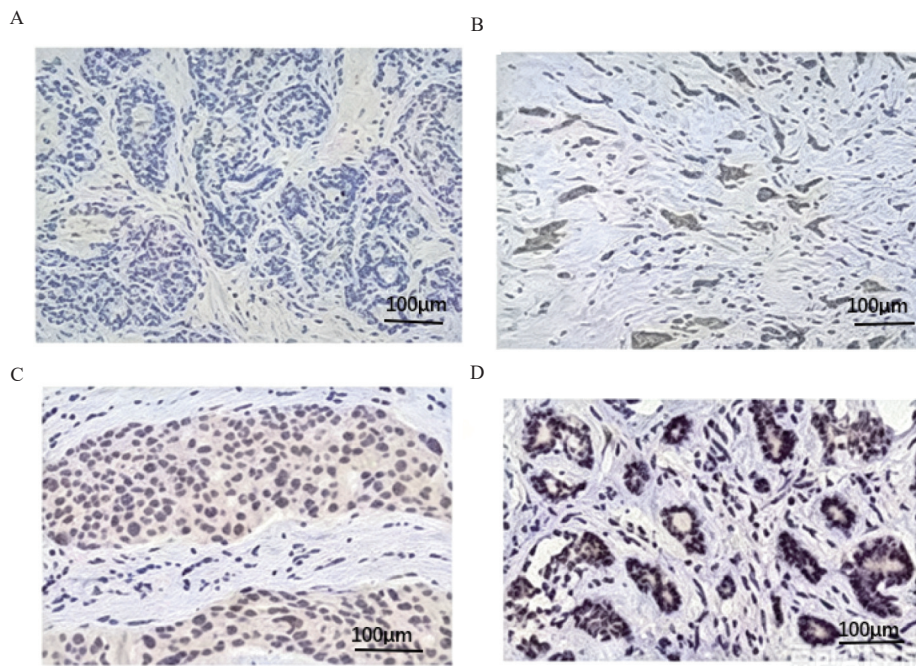


图 1 免疫组化检测 LDH-C4、CMKLR1 在乳腺癌组织与癌旁组织中的表达($\times 200$)

Fig. 1 Immunohistochemical detection of LDH-C4 and CMKLR1 expression in breast cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues ($\times 200$)

A: 癌旁组织中的 LDH-C4; B: 癌组织中的 LDH-C4; C: 癌组织中的 CMKLR1; D: 癌旁组织中的 CMKLR1。

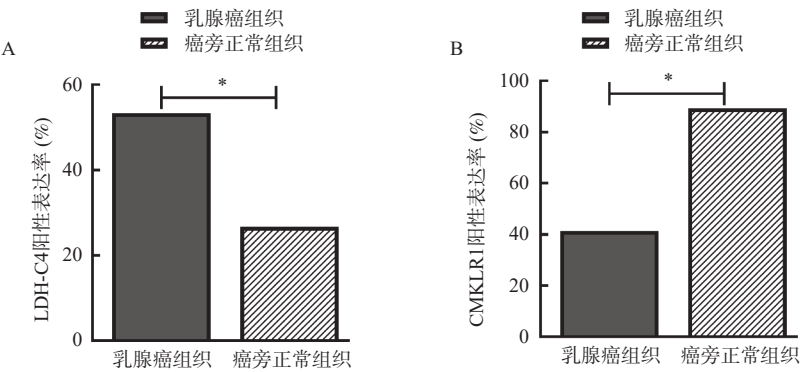


图 2 LDH-C4 与 CMKLR1 在乳腺癌组织和癌旁正常组织中的阳性表达率比较

Fig. 2 Comparison of positive expression rates of LDH-C4 and CMKLR1 in breast cancer tissues and adjacent normal tissues

A: LDH-C4; B: CMKLR1; * $P < 0.05$ 。

表 1 癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与乳腺癌患者病理特征、血清肿瘤标志物的关系 [n(%)]

Tab. 1 Relationship between LDH-C4 and CMKLR1 expression of LDH-C4 and CMKLR1 in cancer tissues and the pathological characteristics and serum tumor markers of breast cancer patients[n(%)]

项目	n	LDH-C4			CMKLR1		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.336	0.562		0.200	0.655
< 50	71	38(53.52)			28(39.44)		
≥50	79	46(58.23)			34(43.04)		
病理类型			0.732	0.392		0.381	0.537
非浸润性癌	49	25(51.02)			22(44.90)		
浸润性癌	101	59(58.42)			40(39.60)		
肿瘤最大径(cm)			0.497	0.481		0.284	0.594
≤2	93	50(53.76)			40(43.01)		
> 2	57	34(59.65)			22(38.60)		
病理分期			9.201	0.002*		13.528	< 0.001*
I 期	70	30(42.86)			40(57.14)		
II ~ III 期	80	54(67.50)			22(27.50)		
组织分化程度			1.627	0.443		1.506	0.471
高分化	41	20(48.78)			20(48.78)		
中分化	54	30(55.56)			22(40.74)		
低分化	55	34(61.82)			20(36.36)		
淋巴结转移			11.668	0.001*		8.550	0.003*
有	57	42(73.68)			15(26.32)		
无	93	42(45.16)			47(50.54)		
分子分型			0.875	0.832		0.919	0.821
Luminal A	32	16(50.00)			15(46.88)		
Luminal B	37	20(54.05)			15(40.54)		
Her-2阳性	44	26(59.09)			16(36.36)		
三阴性	37	22(59.46)			16(43.24)		
CEA(μg/L)			13.890	< 0.001*		16.502	< 0.001*
≤5.39	72	29(40.28)			42(58.33)		
> 5.39	78	55(70.51)			20(25.64)		
CA153(U/mL)			8.131	0.004*		12.156	< 0.001*
≤26.57	69	30(43.48)			39(56.52)		
> 26.57	81	54(66.67)			23(28.40)		

* $P < 0.05$ 。

2.3 癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与乳腺癌患者无进展生存预后的关系

患者随访 6~60 个月, 中位随访时间为 45 个月; 随访期间失访 5 例, 失访率为 3.33%, 发生肿瘤进展患者 33 例。失访数据采用生存分析中的删失处理, 即将失访病例在最后一次随访日期进行

截尾。生存分析显示, LDH-C4 阳性、CMKLR1 阴性患者 5 年总体无进展生存率分别为 65.85%(54/82)、67.06%(57/85), 显著低于 LDH-C4 阴性患者的 92.06%(58/63)、CMKLR1 阳性患者的 91.67%(55/60), 差异均有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 11.748$ 、8.832, $P < 0.05$), 见图 3。

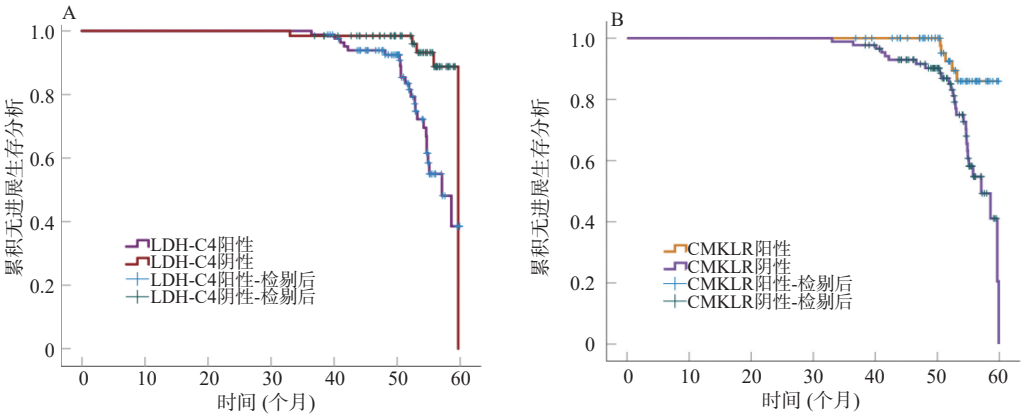


图 3 癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与无进展生存预后的关系

Fig. 3 Relationship between LDH-C4 and CMKLR1 expression in cancer tissue and progression-free survival prognosis

A: LDH-C4 表达与无进展生存预后的关系; B: CMKLR1 表达与无进展生存预后的关系。

2.4 无进展生存预后的影响因素

以乳腺癌患者术后 5 年内是否发生进展为因变量(无进展=0, 进展=1), 将病理特征、血清肿瘤标志物及癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达作为自变量纳入 Cox 回归分析。结果显示, 病理分期、淋巴结转移、CEA、CA153、LDH-C4 阳性表达是

乳腺癌患者无进展生存预后的独立危险因素, CMKLR1 阳性表达是无进展生存预后的独立保护因素($P < 0.05$), 见表 2。

2.5 癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达对乳腺癌患者无进展生存期的独立预后价值

为明确 LDH-C4 与 CMKLR1 是否为独立于其

表 2 影响乳腺癌患者无进展生存预后的单因素及多因素分析

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis of factors affecting progression-free survival in breast cancer patients

因素	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(以≤50岁为参照)	1.489	0.984 ~ 2.253	0.094	/	/	/
病理类型(以非浸润性癌为参照)	1.102	0.892 ~ 1.362	0.078	/	/	/
肿瘤最大径(以直径≤2 cm为参照)	1.425	0.992 ~ 2.047	0.059	/	/	/
病理分期(以 I 期为参照)						
II 期	2.313	1.403 ~ 3.814	< 0.001*	1.930	1.225 ~ 3.041	< 0.001*
III 期	4.202	3.149 ~ 5.607	< 0.001*	3.548	2.579 ~ 4.882	< 0.001*
分化程度(以高分化为参照)						
中分化	1.057	0.887 ~ 1.259	0.099	/	/	/
低分化	1.148	0.982 ~ 1.341	0.082	/	/	/
淋巴结转移(以无转移为参照)	3.708	2.011 ~ 6.837	< 0.001*	3.136	1.941 ~ 5.067	< 0.001*
分子分型(以Luminal A为参照)						
Luminal B	1.067	0.842 ~ 1.352	0.074	/	/	/
Her-2阳性	0.902	0.794 ~ 1.025	0.080	/	/	/
三阴性	1.131	0.903 ~ 1.417	0.079	/	/	/
CEA(以≤5.39 μg/L为参照)	2.916	2.114 ~ 4.022	< 0.001*	2.529	1.682 ~ 3.802	< 0.001*
CA153(以≤26.57 U/mL为参照)	2.852	1.972 ~ 4.125	< 0.001*	2.295	1.541 ~ 3.419	< 0.001*
LDH-C4(以阴性为参照)	3.555	2.149 ~ 5.882	< 0.001*	3.082	1.889 ~ 5.027	< 0.001*
CMKLR1(以阴性为参照)	0.934	0.874 ~ 0.998	< 0.001*	0.902	0.825 ~ 0.986	< 0.001*

“/” 表示无数据; * $P < 0.05$ 。

他关键临床病理因素的预后指标，分别以病理分期(Ⅰ期/Ⅱ~Ⅲ期)、淋巴结转移状态(有/无)、CEA 水平($\leq 5.39 / > 5.39 \mu\text{g/L}$)及CA153 水平($\leq 26.57 / > 26.57 \text{ U/mL}$)作为分层变量，采用分层 Cox 比例风险回归分析。

各亚组患者分布及进展事件如下：病理分期亚组：Ⅰ期 70 例(进展 11 例)，Ⅱ~Ⅲ期 80 例(进展 22 例)；淋巴结转移亚组：无转移 93 例(进展 14 例)，有转移 57 例(进展 19 例)；CEA 亚组： $\leq$

$5.39 \mu\text{g/L}$ 患者 72 例(进展 8 例)， $> 5.39 \mu\text{g/L}$ 患者 78 例(进展 25 例)；CA153 亚组： $\leq 26.57 \text{ U/mL}$ 患者 69 例(进展 8 例)， $> 26.57 \text{ U/mL}$ 患者 81 例(进展 25 例)。

结果显示，在分别校正病理分期、淋巴结转移状态、CEA 及 CA153 水平后，LDH-C4 阳性仍为乳腺癌患者无进展生存预后的危险因素($HR > 1$ ， $P < 0.05$)；而 CMKLR1 阳性则为乳腺癌患者无进展生存预后的保护因素($HR < 1$ ， $P < 0.05$)，见表 3。

表 3 校正不同临床病理因素后 LDH-C4 与 CMKLR1 表达对无进展生存期的分层 Cox 回归分析

Tab. 3 Stratified Cox regression of LDH-C4 and CMKLR1 expression on progression-free survival after adjustment for different clinicopathological factors

协变量	β	<i>S.E.</i>	Wald χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
病理分期						
LDH-C4(阳性 vs. 阴性)	0.786	0.186	17.853	2.194	1.492 ~ 3.225	$< 0.001^*$
CMKLR1(阳性 vs. 阴性)	-0.164	0.032	26.266	0.849	0.798 ~ 0.904	$< 0.001^*$
淋巴结转移						
LDH-C4(阳性 vs. 阴性)	0.849	0.204	17.319	2.339	1.433 ~ 4.017	$< 0.001^*$
CMKLR1(阳性 vs. 阴性)	-0.090	0.015	36.000	0.914	0.887 ~ 0.941	$< 0.001^*$
CEA						
LDH-C4(阳性 vs. 阴性)	0.603	0.199	9.177	1.828	1.225 ~ 2.714	$< 0.001^*$
CMKLR1(阳性 vs. 阴性)	-0.124	0.056	4.905	0.883	0.792 ~ 0.984	$< 0.001^*$
CA153						
LDH-C4(阳性 vs. 阴性)	0.604	0.171	12.476	1.830	1.309 ~ 2.557	$< 0.001^*$
CMKLR1(阳性 vs. 阴性)	-0.146	0.036	16.446	0.864	0.805 ~ 0.927	$< 0.001^*$

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来，随着女性生活及工作压力增加，乳腺癌发病率呈逐年升高态势，且逐渐趋于年轻化，严重危害女性健康^[11-12]。根治性手术是乳腺癌重要的干预手段，但术后复发与转移仍是影响预后的关键问题。本研究纳入 150 例乳腺癌患者，术后 5 年无进展生存率仅 22.76%，提示加强术后病情进展的防治工作已成为临床迫切需求。因此，探索与乳腺癌肿瘤标志物及病理特征相关新型、敏感分子标志物，并分析其与术后无进展生存预后的关系，对指导临床实施个性化干预、改善预后具有重要意义。

肿瘤病理特征与血清肿瘤标志物是当前临床筛查乳腺癌及评估病理进展的重要工具，病理分期越晚、淋巴结转移及肿瘤标志物水平越高，通常提示病情更严峻，而此类患者术后复发、转移风险较高，预后较差^[13-14]。本研究结果显示，乳

腺癌组织 LDH-C4 阳性表达率 53.33% 高于癌旁正常组织 26.67%，且在病理分期为Ⅱ~Ⅲ期、有淋巴结转移、CEA $> 5.39 \mu\text{g/L}$ 、CA153 $> 26.57 \text{ U/mL}$ 组织中表达更高，提示 LDH-C4 表达与乳腺癌发生、进展密切相关，Naik 等^[15]研究表明，LDH-C4 在乳腺癌组织中异常高表达，且与与肿瘤分级、Ki-67 呈正相关，沉默其表达可明显抑制肿瘤细胞的增殖、浸润及迁移能力，与本研究结果一致。LDH-C4 作为糖酵解中的关键酶，其阳性表达意味着肿瘤细胞糖酵解活性的异常激活。肿瘤细胞主要通过高速糖酵解获取其快速增殖的能量所需，且糖酵解中间产物亦可作为核酸、氨基酸、脂质等物质的合成前体，为肿瘤细胞的无限增殖提供原料，加速肿瘤进展^[16-17]。LDH-C4 通过将丙酮酸催化、还原为乳酸，大量乳酸泵出细胞外后持续酸化肿瘤微环境，酸化的细胞外基质可激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)，降解基底膜及细胞外基质成分，为肿瘤细胞侵袭、浸润及迁移能力的增强提供有利条件^[18]。此外，

酸性肿瘤微环境可抑制免疫效应细胞功能, 致使细胞毒性 T 淋巴、NK 细胞活性减弱, 而调节性 T 细胞等却可在酸性环境中聚集, 致使免疫抑制功能增强, 形成不利于免疫攻击的微环境, 肿瘤细胞发生免疫逃逸, 最终导致病理分期升高、淋巴结转移等^[19-20], 此类患者术后再次发生病理进展风险较高; 本研究生存分析也发现, LDH-C4 阳性患者 5 年总体无进展生存率较低, 病理分期、淋巴结转移、CEA、CA153 及癌组织 LDH-C4 表达均是无进展生存预后的独立危险因素, 再次印证了上述结论。

既往研究已证实, CMKLR1/Chemerin 轴在免疫微环境中扮演重要角色, 既可促进新血管产生及肿瘤细胞侵袭、迁移, 亦可通过募集 NK 等免疫细胞发挥肿瘤抑制作用^[21]。本研究发现, 与 LDH-C4 相反, 组织中 CMKLR1 阳性表达率低于癌旁正常组织, 且与更高病理分期、淋巴结转移及更高水平的血清 CEA、CA153 有关, 同时 CMKLR1 阴性表达是术后 5 年无进展生存独立危险因素。Lin 等^[22]研究发现, 乳腺癌组织中 CMKLR1 表达下调, 且其表达与淋巴结转移、临床分期及预后显著相关, 可为本研究观点提供参考。CMKLR1 作为 Chemerin 受体, 其阳性表达丢失后, CMKLR1/Chemerin 轴的平衡被打破, 招募免疫细胞的过程被阻断, NK 等免疫细胞难以到达肿瘤病灶核心区域, 对肿瘤细胞的杀伤活性下降, 抗肿瘤免疫功能随之减弱, 肿瘤细胞通过逃脱免疫监视, 呈现快速增殖、凋亡抑制状态^[23]。Chemerin 已被证实为促血管生成因子, 可直接作用于表达 CMKLR1 的血管内皮细胞, 并促进其增殖、迁移及管状结构形成; Chemerin 亦可诱导内皮细胞产生 MMPs 及上皮间质转化, 从而降解细胞外基质, 诱导新血管产生, 在加速肿瘤进展的同时, 也为肿瘤细胞的血行转移提供了便利条件^[24]。

基于以上结果, 本研究进一步进行了癌组织 LDH-C4、CMKLR1 表达与无进展生存预后的分层 Cox 回归分析, 在分别校正病理分期、淋巴结转移状态、CEA 及 CA153 水平后, LDH-C4 阳性仍为乳腺癌患者无进展生存预后的危险因素, 而 CMKLR1 阳性则为乳腺癌患者无进展生存预后的危险因素, 这也是本研究创新性所在。LDH-C4 阳性表达所驱动的高速糖酵解和侵袭表型, 直接加重了肿瘤负荷, 引起了肿瘤细胞更早的转移, 而 CEA、CA153 作为反映肿瘤负荷及潜在转移能力的重要指标, 二者血清水平随着升高, 这也揭示了分子表达与肿瘤生物学行为的内在统一^[25];

此外, LDH-C4 表达上调可致使乳酸堆积和酸中毒, 进而抑制 NK 等免疫效应细胞功能, 并可能下调 CMKLR1 等重要免疫招募受体的表达, 使免疫微环境出现“免疫豁免”状态, 肿瘤细胞在免疫逃逸后可持续存活并转移; 而较大的肿瘤负荷及转移潜能反过来选择代谢更旺盛(LDH-C4 高表达)、更擅长免疫逃逸(CMKLR1 低表达)的肿瘤细胞进行复制, 推动肿瘤向晚期发展, 最终导致患者无进展生存期缩短^[26-27]。因此, 当 LDH-C4 高表达、CMKLR1 低表达与较高分期、淋巴结转移、CEA 升高、CA153 升高叠加出现时, 它们可相互印证, 共同指向更差的病理进展。建议临床重视乳腺癌根治手术患者癌组织中的 LDH-C4、CMKLR1 表达, 可与病理分期等经典病理因素共同识别出 5 年无进展生存率较低的高风险人群, 进而可指导医生根据风险分层实施针对性管理措施, 对防控术后病理进展、提高 5 年无进展生存率极为重要。本研究尚有不足之处: 局限于单中心选例, 样本量较小, 可能导致选择性偏倚及数据的偏激, 从而影响结果稳定性及外推性, 未来有待开展多中心研究, 并完善外部验证, 对本研究结果加以验证; 此外, LDH-C4、CMKLR1 作用机制复杂, 本研究仅通过免疫组化染色法检测蛋白表达, 未经 Western blot 等其他方法对二者表达进行验证, 其在乳腺癌无进展生存预后中的作用亦缺乏直接的功能实验验证, 后续需通过动物模型及体外细胞实验进一步阐明。

综上所述, 乳腺癌组织 LDH-C4 高表达、CMKLR1 低表达, 且与病理分期、淋巴结转移、CEA、CA153 均是 5 年无进展生存预后的独立影响因素, 可作为临床评估术后无进展生存预后的辅助指标, 并为实现术后个体化、精准干预奠定基础。

[参考文献]

- [1] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, et al. Breast cancer: Pathogenesis and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 49.
- [2] 周桂萍, 李建柱, 焦艳丽, 等. 基于术前超声、肿瘤组织 miR-328、ITGA5 构建乳腺癌术后复发转移的预警模型及验证 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(9): 37-44.
- [3] Decker T, Brucker C, Engel A, et al. Conditional progression-free survival in patients with metastatic hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-

- negative breast cancer treated with first-line ribociclib and endocrine therapy: Real-world data from the RIBANNA study[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(6): 105105.
- [4] Chen J, Huang Z, Chen Y, et al. Lactate and lactylation in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 38.
- [5] Hou X, Ouyang J, Tang L, et al. KCNK1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer cells by activating lactate dehydrogenase A (LDHA) and up-regulating H3K18 lactylation[J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(6): e3002666.
- [6] Wang D, Mahmud I, Thakur V S, et al. GPR1 and CMKLR1 control lipid metabolism to support the development of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(13): 2141–2154.
- [7] Dander E, Vinci P, Vetrano S, et al. The chemerin/CMKLR1 axis regulates intestinal graft-versus-host disease[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(5): e154440.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692–754.
- [9] 张胜伟, 陆海涛, 周青云, 等. 免疫组化法检测 HPV 高危型与低危型尖锐湿疣组织中凋亡相关蛋白的表达[J]. 临床皮肤科杂志, 2018, 47(2): 82–85.
- [10] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.
- [11] 刘美妍, 王慧哲, 徐静, 等. 基于术前钼靶影像及病理特征分析乳腺癌保乳术病理切缘阳性相关因素 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(1): 40–44.
- [12] Baş O, Tokatlı M, Şavklıyıldız M, et al. Modified *Cachexia index* and survival in metastatic breast cancer patients treated with CDK 4–6 inhibitors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2025, 25(4): 405–409.
- [13] Wrzeszcz K, Kwiatkowska K, Rhone P, et al. Traditional clinicopathological biomarkers still determine disease-free and overall survival in invasive breast cancer patients: A pilot study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(7): 2021.
- [14] Szostakowska-Rodzios M, Fabisiewicz A, Wakula M, et al. Longitudinal analysis of circulating tumor cell numbers improves tracking metastatic breast cancer progression[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 12924.
- [15] Naik A, Decock J. Targeting of lactate dehydrogenase C dysregulates the cell cycle and sensitizes breast cancer cells to DNA damage response targeted therapy[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(4): 885–903.
- [16] Zhang F X, Ma Z G, Zhang F Q, et al. Serous and exosomal LDH-C4 as a potential diagnostic and prognostic biomarker of cervical carcinoma[J]. *Iran J Med Sci*, 2025, 50(8): 539–547.
- [17] Zhang J, Zhang F, Zhang F, et al. Correlation between promoter methylation of the *LDH-C4* gene and DNMT expression in breast cancer and their prognostic significance [J]. *Oncol Lett*, 2021, 23: 35.
- [18] Owecki W, Nijakowski K. Salivary lactate dehydrogenase, matrix metalloproteinase-9, and chemerin —The most promising biomarkers for oral cancer? A systematic review with meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(16): 7947.
- [19] Lu B, Chen S, Guan X, et al. Lactate accumulation induces H4K12la to activate super-enhancer-driven RAD23A expression and promote niraparib resistance in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 83.
- [20] 梁晓丹, 梁冰. C 反应蛋白与白蛋白比值、乳酸脱氢酶与白蛋白比值及碱性磷酸酶与白蛋白比值在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38(12): 1252–1256.
- [21] Wu J, Shen S, Liu T, et al. Chemerin enhances mesenchymal features of glioblastoma by establishing autocrine and paracrine networks in a CMKLR1-dependent manner [J]. *Oncogene*, 2022, 41(21): 3024–3036.
- [22] Lin Y, Cai Q, Luo Y, et al. Epithelial chemerin – CMKLR1 signaling restricts microbiota-driven colonic neutrophilia and tumorigenesis by up-regulating lactoperoxidase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(29): e2205574119.
- [23] Laffranchi M, Schioppa T, Sozio F, et al. Chemerin in immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(3): qiae181.
- [24] Kołakowska K, Kiśluk J, Nikliński J. A novel insight into the role of obesity-related adipokines in ovarian cancer—State-of-the-art review and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1857.
- [25] 项啸峰. CMKLR1 在乳腺癌中的表达及临床意义 [D]. 扬州: 扬州大学, 2025.
- [26] 肖燕萍. 乳酸脱氢酶 C4 在卵巢癌中的表达及其生物学功能研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2023.
- [27] 陶楚. 血清碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶水平对男性乳腺癌预后的影响 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.