

乳腺癌微钙化相关生物标志物和临床预后的研究进展

李功政^{1*}, 吕月涛^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院乳甲外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月14日; 录用日期: 2025年8月8日; 发布日期: 2025年8月15日

摘要

微钙化是乳腺癌早期诊断的重要影像学标志, 但其相关的生物标志物及其与预后的关联仍需系统阐释。本文旨在整合微钙化的相关生物标志物及影像学特征, 探讨其在乳腺癌分子分型、恶性进展及预后评估中的临床意义。通过总结微钙化的成分特征(羟基磷灰石与草酸钙)、相关生物标志物(如OPN、BMP-2、HER-2、HIF-1 α 及PTX3等), 分析其形态与分布的影像学特征, 并评估其与乳腺癌分子分型及预后的关联。

关键词

乳腺癌, 微钙化, 生物标志物, 综述, 预后

Research Progress on Biomarkers Associated with Breast Cancer Microcalcifications and Clinical Prognosis

Gongzheng Li^{1*}, Yuetao Lv^{2#}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Breast and Thyroid Surgery, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jul. 14th, 2025; accepted: Aug. 8th, 2025; published: Aug. 15th, 2025

Abstract

Microcalcifications serve as crucial imaging markers for the early diagnosis of breast cancer; however, the associated biomarkers and their links to prognosis require comprehensive elucidation.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李功政, 吕月涛. 乳腺癌微钙化相关生物标志物和临床预后的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(4): 285-293. DOI: 10.12677/jcpm.2025.44446

This review aims to integrate the relevant biomarkers and imaging characteristics of microcalcifications, exploring their clinical significance in breast cancer molecular subtyping, malignant progression, and prognostic assessment. We summarize the compositional features of microcalcifications (hydroxyapatite vs. calcium oxalate), review associated biomarkers (such as OPN, BMP-2, HER-2, HIF-1 α , and PTX3), analyze their morphological and distributional characteristics on imaging, and evaluate their associations with breast cancer molecular subtypes and prognosis.

Keywords

Breast Cancer, Microcalcifications, Biomarkers, Review, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌(Breast Cancer, BC)是女性最常见的癌症之一, 发病率及死亡率均较高。据《全球癌症统计数据 2022》显示, BC 是目前女性发病率最高的恶性肿瘤, 同时也是导致女性死亡最多的恶性肿瘤[1]。有相当数量的研究及指南证实, 乳腺癌的早期治疗是极为重要的, 延迟治疗会明显地提高 BC 的死亡风险[2]。乳腺微钙化是乳腺癌筛查的最早可检测的放射学征象[3], 微钙化在不可触及的乳腺癌的筛查起到不可或缺的作用, 乳房 X 线摄影可检测到的所有恶性病变中约三分之一存在微钙化[4], 因此评估微钙化的预后意义是有必要的。

2. 微钙化的主要成分

在自然界中, 钙化是一个重要的生物过程, 其中钙盐在身体的特定器官或组织中积累。微钙化(MC)是病理性的钙在乳腺组织中的沉积, 侵袭性癌细胞中的微钙化是由类似于控制生理矿化的过程驱动的[5]。微钙化主要由两种物质组成, 一种是草酸钙晶体, 另外一种是羟基磷灰石晶体[6], 前者见于良性组织, 而后者良性和恶性的乳腺疾病中均会出现。良恶性钙化的组成成分并不相同, 在 Jennie [7]关于微钙化的生物矿物学特征的研究中发现, 相较于恶性上皮钙化, 良性钙化碳酸盐含量显著降低, 而在非上皮环境中, 良性和恶性钙化之间的碳酸盐含量无显著差异, 这表明钙化内碳酸盐含量表现出实质性的瘤内异质性。有报道称, 恶性乳腺钙化与良性乳腺钙化相比, 钠含量显著升高, 恶性乳腺组织与正常乳腺组织相比, 钠含量显著升高。这些钙化内成分差异存在着潜在的临床价值。

3. 乳腺癌微钙化的相关生物标志物

微钙化形成机制与多种因素相关, 目前较主流的说法是通过上皮-间充质转化(EMT)的乳腺癌细胞可以呈现出成骨细胞样表型, 称之为乳腺成骨细胞样细胞(BOLC), 以此来促进微钙化的形成。在 Sharma [8]等人的研究中发现转移性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞均表达骨连接素(ON), Runx2、osterix 和 Msx2 (成骨细胞分化所必须的转录因子); 骨桥蛋白(OPN)和骨唾液蛋白(BSP)等成骨转录物。表明乳腺癌细胞中存在成骨细胞样特征。恶性乳腺组织较良性组织有更高的成骨细胞样潜力, 且恶性乳腺肿瘤组织中显示出更高的钙化潜力, 说明微钙化形成的原因是乳腺成骨细胞样潜能的提高。微钙化的存在与患者日常饮食有着一定关系, Clemenceau [9]的研究表明微钙化的存在与维生素 D 的摄入量的增加和钙摄入量的增加呈负相关。与微钙化形成过程相关的生物标志物有很多, 乳腺癌生物标志物的表达对早

期诊断和治疗至关重要。

骨桥蛋白(OPN)是一种趋化因子蛋白,被认为是肿瘤转移的重要介质,OPN与乳腺钙化组织关系密切[10][11]。在 Scimecca M [12]的研究中,在对核因子 κ B受体激活物(RANKL)、骨桥蛋白(OPN)和维生素D受体(VDR)的研究中发现在有微钙化组中OPN和RANKL显著增加,表明在乳腺癌细胞中乳腺成骨细胞样细胞的作用。同时,Li [13]等人的研究中发现有微钙化的组织中BMP-2、Runx 2和OPN表达阳性的患者相对于对照组明显增多。有研究表明,乳腺癌细胞中微钙化的形成是由于磷酸化状态的骨桥蛋白(OPN)的可利用性,以及其与多种蛋白质的动态相互作用所导致的。同时其对细胞微钙化形成的正向调节作用可能与OPN-CD44-波形蛋白(VIM)信号轴相关[5]。一项体外乳腺矿化[14]的模型中关于OPN的潜在作用的研究发现,矿化组中OPN mRNA的内源性表达上调,证明了乳腺细胞用类似于成骨细胞的调节方式矿化。在有微钙化病变的组织中,波形蛋白阳性细胞以及CD44阳性细胞数量显著增加,进一步证实了在有微钙化的乳腺病变中,具有间充质表型的乳腺细胞是其主要特征。Runx2是骨骼矿化所必需的转录因子,因为它刺激间充质干细胞的成骨细胞分化,Runx2的失调是乳腺癌诱导的骨质溶解和浸润以及异位血管钙化的一个促成因素[15]。在陈晨[16]等的研究中表明,乳腺癌组织中RUNX2和OPN伴有微钙化灶的乳腺癌组织中呈高表达,提示RUNX2和OPN与乳腺癌微钙化的形成相关。

Shuo W [17]等研究了肿瘤相关局势细胞(TAM)在钙化形成中的作用,表明TAM分泌的BMP-2可能促进乳腺癌细胞的钙化。骨形态发生蛋白2(BMP-2)是转化生长因子- β 超家族的成员,它能诱导成骨样细胞的基质矿化[18]。BMP-2可增强Runx2的水平,并可能通过驱动乳腺癌细胞中的成骨样谱系,以此来促进微钙化的形成[8]。BMPs可提高瞬时受体电位通道(TRPC)的表达水平,为乳腺组织提供更高的钙离子水平,以此来促进微钙化的形成[19]。同时,它们可以通过AKT(PI3K/AKT)途径和Smad途径诱导癌细胞的EMT,从而使EMT细胞转分化为成骨样细胞[18]。有关于BMP-2的研究中表明,人乳腺癌中BMP-2和nBMP-2(BMP-2的核变体)的原位表达与主要EMT生物标志物(e-钙粘蛋白和波形蛋白)和参与骨代谢的分子(RUNX 2, RANKL, SDF-1)的表达相关[20],其能够通过诱导RUNX 2的过表达来诱导成骨细胞分化[21]。其中nBMP-2与参与微钙化形成的BOLC生物标志物有着更高的相关性,同时,EMT的发生和BOLC的存在都和乳腺癌的转移相关。Azam, S [4]的研究中发现,BMP-2在乳腺癌中的原位表达与EMT和微钙化的形成密切相关,细胞质BMP-2促进EMT的发生,而细胞核形式的BMP-2及矿化标志物的表达与微钙化相关。Giacobbi [22]的研究表明,上皮间充质转化(EMT)及矿化相关的标志物在乳腺癌中显著过表达。其中,波形蛋白,BMP-2,BMP-4和SDF-1在恶性病变中过表达,这些生物标志物的表达增加与总生存率正相关,表明它们可能被认为是独立的阳性预后因素。

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为肿瘤微环境的关键调控因子,在乳腺癌的微钙化形成中可能发挥重要作用。HIF-1 α 高表达可抑制上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)、促进波形蛋白(Vimentin)表达,驱动上皮-间质转化(EMT)过程[23],可能通过此过程促进乳腺癌微钙化的形成。通路的激活与钙化的形成也有一定的关系,有研究发现,如PI3K/AKT通路,在通路的同时上调了HIF-1的表达调节细胞活性,并以此为基础来增强肿瘤的侵袭能力[24]。但钙化本身可能不影响肿瘤的恶性潜能。Tian Y [25]等人的研究表明高水平的骨钙素(OCN)和高水平的缺氧诱导因子1 α (Hif-1 α)与微钙化显著相关,伴有钙化的乳腺癌细胞中HIF-1 α 的表达水平升高。

PTX3作为一种对促炎刺激应答的早期诱导蛋白,也是先天免疫应答的重要介质。近年来的一些研究表明,PTX3参与了其他生理和病理过程,如组织损伤反应和异位钙化形成[26]。与无微钙化的恶性病变相比,存在微钙化的恶性病变环境中的长正五聚蛋白3(PTX3)信号显著提高[27]。PTX3能够诱导RANKL的上调,RANKL是成熟成骨细胞的典型标志物。同时,存在微钙化的情况下,PTX3的表达在恶性和良性乳腺病变之间有着更显著的差异,这一发现表明PTX3在乳腺异位钙化的形成中起重要作用。夏等人

[28]的研究中也发现在微钙化组中 PTX3 阳性的表达率明显高于无微钙化组。说明乳腺癌微钙化的发生发展过程中可能扮演重要角色。且 PTX3 是乳腺癌微钙化患者预后的影响因素, 且阳性表达患者 3 年生存率明显低于 PTX3 阴性表达患者[28]。

人表皮生长因子受体-2 (HER-2)是原发性乳腺癌中有价值的治疗和预后标记物, 同时其与肿瘤的侵袭性相关。一项纳入 225 例浸润性乳腺癌的研究显示, HER-2 阳性组微钙化发生率为 85.2%, 高于 HER-2 阴性组, 差异有统计学意义[29]。而在另一项关于 1093 例乳腺癌患者的分析发现, HER-2 过表达状态与铸型、碎石型等恶性微钙化显著相关, 且这类钙化在导管原位癌(DCIS)中更为常见[30]。冉寅芳[31]等研究发现, 在不同的 ER、PR 和 HER-2 表达水平的情况下, 乳腺癌患者的微钙化灶的特征, 包括局部分布和形态之间存在显著差异。也有研究发现, 出现 HER-2 过表达的乳腺癌患者更易出现微钙化, 但微钙化的存在和雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)间无显著相关性[32]。HER-2 的过度表达也与钙化、包含毛刺征的钙化、钙化数目 >20 枚、钙化簇最大径 ≥ 25 mm、蠕虫状钙化呈正相关[33]。李冬芹[34]的研究中也发现乳腺癌微钙化的存在、分布及形态与 HER-2 表达有关, 其中呈线样或段样分布、细线或细线分支状的钙化 HER-2 的表达高度相关。因此, 微钙化与 HER-2 阳性乳腺癌在发生率、形态特征存在显著关联。

血管内皮生长因子(VEGF)作为促血管生成因子, 可诱导肿瘤新生血管形成, 从而促进局部缺氧环境的改善, 间接影响钙盐沉积。VEGF 的高表达可增加微血管密度(MVD) [35], 可能在血管丰富区域促进代谢产物(如钙离子、磷酸根离子、细胞碎片)的局部堆积, 为钙化提供物质基础; 同时, 新生血管的形成可能改变局部血流动力学、pH 值或氧化应激水平, 创造利于羟基磷灰石结晶沉积的微环境。李青青[36][37]的研究支持这一观点, 在伴有微小钙化的乳腺癌组织中 VEGF 阳性率与钙化特征呈正相关, 提示其可能通过上述途径参与钙盐沉积过程。然而, VEGF 与乳腺癌微钙化(MC)的关系并非一致, 呈现出显著的矛盾性。在薛成伟[33]在 200 例乳腺钼靶钙化的研究中发现 VEGF 的过表达与乳腺癌组织中钙化的存在呈负相关。且在 Nie、Zhang、Ran [38]-[40]等人的研究发现 VEGF 在有无钙化的组织中无明显差异。研究结果的矛盾性提示需进一步探讨 VEGF 与其他分子通路的交互作用。这些相互矛盾的结果提示, VEGF 在微钙化形成中的作用可能高度复杂且受多种因素调节, 其原因可能是由于微钙化形态多样, 其形成机制可能不同。VEGF 的作用可能在特定类型或特定阶段更为显著。李青青观察到的正相关可能针对特定形态的钙化, 而薛成伟或 Nie 等的研究可能包含了不同形态或阶段的钙化, 导致结果差异。VEGF 虽然能促进血管生成改善缺氧, 但过度或不成熟的新生血管可能导致血管渗漏、炎症反应加剧或局部血流淤滞。这些变化在某些情况下可能反而抑制钙盐的有序沉积或促进钙化物质的清除, 这也许能解释薛成伟观察到的结果。同时, 研究方法(如检测 VEGF 的抗体、组织定位、钙化检测灵敏度)、样本量、纳入病例的标准(如钙化形态分布、肿瘤分子分型、患者治疗史)等差异, 也可能是导致结果不一致的技术原因。因此, 孤立地探讨 VEGF 表达水平与微钙化“存在与否”的简单关联可能不足以揭示其真实作用。未来研究需要深入研究 VEGF 表达与特定形态学钙化(尤其是高度恶性的铸型钙化)的关系。结合微环境分析: 在明确钙化形态和分子表达的同时, 关联分析肿瘤微血管结构、局部炎症状态、代谢特征等, 构建更全面的微钙化形成模型。

除了关注微钙化的相关生物标志物外, 微钙化在乳腺 X 线摄影中的形态学特征本身就是判断病变性质、预测生物学行为和预后的关键指标。深入理解不同形态微钙化的临床意义, 有助于我们更好地理解其背后潜在的生物学差异, 包括可能涉及的分子通路。

4. 微钙化的形态与分布及分子分型

微钙化的形态主要包括不定形钙化、粗糙不均质钙化、细小多形性钙化、线样分支状钙化(即铸型钙化)。在乳腺 X 线摄影中, 微钙化的形态、分布和最大直径以及绝经状态是恶性可疑微钙化的独立预测因

子, 微钙化最大直径 $> 2 \text{ cm}$, 形态为细多形性或细线状或分支状, 分布为线状或节段性, 预测恶性可能性较高[41]。不同形态、分布的微钙化对乳腺癌恶性程度的影响不同, 如良性的蛋壳钙化, 由薄的球形结构组成, 通常由表面的钙的沉积而形成, 多见于脂肪坏死或乳房囊肿等良性病变。相反, 细线状钙化(通常称为铸型钙化)的长而细的分支结构表明钙沉积沿乳腺管腔扩散, 高度提示恶性肿瘤[42]。有研究表明, 伴有铸型钙化, 即线样或细线分支样钙化的乳腺癌具有更高的侵袭性, 这些患者表现出更高的 HR 阴性率及 HER-2 阳性[43]。有研究表明, 与其他形态的钙化相比, 与铸型钙化相关的乳腺癌有着较低的 RFS(无复发生存时间)和 OS(总生存期)的 5 年 Microcalcification and BMP-2 生存率[43]。一项包括 10,665 例乳腺 x 线检查发现钙化的患者的荟萃研究发现, 粗异质性钙化的恶性肿瘤发生率为 13%, 无晶态或不清晰的为 27%, 多形性为 50%, 细线性为 78% [44]。因此, 伴铸型钙化的乳腺癌有着更高的恶性程度。同时, 微钙化的形态如细线性钙化与高级别 DCIS、(粉刺)坏死之间存在显著相关性[45]。而在 Lilleborge [46]通过对导管原位癌(DCIS)的研究中也发现, 与细线性或细小多形性形态相比, 细线性分支钙化形态与乳腺癌风险增加 20 倍。

乳腺癌微钙化的分布包括: 散在或弥漫分布、区域分布、簇状分布、线样分布、段样分布。有研究表明, 线样或段样分布比簇状分布、区域性分布和弥漫性分布的钙化的恶性可能性更高, 以此认为线样或段样分布的钙化认为是高度可疑恶性钙化, 簇状分布的钙化认为是中间型钙化, 弥散分布和区域性分布的钙化认为是低度恶性钙化[47], 一些钙化(如血管状或粗线状)可以形成线状模式, 但根据其潜在形态仍被认为可能是良性的。与钙化的节段性或线性分布相比, 成组分布提示乳腺癌风险增加 2 倍, 而区域性或弥散性分布与乳腺癌的风险增加 3 倍相关[46]。这表明了在评估肿瘤恶性程度时考虑钙化的形态及分布是有必要的。

乳腺癌的分子分型包括 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 阳性型和三阴性乳腺癌。何莹等的研究发现表达为 HER-2 过表达型及 Luminal B 型的乳腺癌组织有更高的可能性存在微钙化。Sefidbakht [48]的研究中也发现与 Luminal A 型和三阴性乳腺癌相比, Luminal B 和 HER2 过表达型乳腺癌中的微钙化更常见。乳腺癌的形态与分子分型相关, 无定形或粗糙的不均匀钙化与 Luminal A 亚型的发生率较高, 多形性或细小的线性或分支钙化与管腔 A 亚型的发生率较低。乳腺癌组织中钙化范围 $> 2 \text{ cm}$ 或钙化直径 $> 0.5 \text{ mm}$, 可预测 HER 2 亚型[49]。乳腺癌微钙化与分子分型相关, 微钙化更多在 HER2 过表达型、Luminal B 型乳腺癌中出现, 而微钙化少见于 Luminal A 型乳腺癌[50]。

5. 微钙化与预后的关系

微钙化的存在与乳腺癌的预后密切相关。微钙化对预测乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移有意义[51]。有研究表明[25]伴微钙化的乳腺癌在 TNM 分期, 腋窝淋巴结状态、HER-2 扩增状态及突变型 P53 间存在显著差异。同样, 在 Li Z [13]等人的研究中发现淋巴结转移在伴有微钙化的患者中更多见。而且在导管原位癌和浸润性乳腺癌的患者中, 微钙化患者有更高的复发率。但也研究结果表明有无微钙化不影响乳腺癌患者的 5、7 年生存率[42]。在一项包括 4819 名患者队列研究中发现钙化与多种良性乳腺疾病(BBD)类型包括非典型增生(AH)、NP (非增值性疾病)和无乳腺增生的增值性疾病(PDWA)相关, 与 AH 相关性最强, 但与随访中乳腺癌(BC)的发病风险无关[52]。与其他形态的钙化相比, 与铸型钙化相关的乳腺癌有着较低的 RFS(无复发生存时间)和 OS (总生存期)的 5 年生存率[12]。另一项关于铸型钙化的研究也发现, 铸型钙化是乳腺癌患者的独立预后因素, 铸型钙化与腋窝淋巴结转移、ER 阴性和 HER-2 过表达显著相关, 伴铸型钙化的乳腺癌患者有着显著降低的 OS 和无病生存期(DFS) [53]。研究显示, 微钙化的形态和分布特征可以作为预测乳腺癌进展的指标。Kurukahvecioğlu 等发现, 微钙化的形态特征与免疫组化及组织病理学预后因素相关存在显著相关性[42]。此外, 有研究发现[54], 病灶组织的坏死易导致钙盐沉积形

成钙化现象, 可以使管壁常出现微小沉积后分布于导管中, 当乳腺癌患者出现钙化病灶时, 其肿瘤细胞呈活跃状态, 易发生转移。Tian [25]的研究表明微钙化是浸润性乳腺癌术前淋巴结转移的独立预测因子, 伴有微钙化的乳腺癌更易出现淋巴结转移。这与 Hu [55]的研究结果类似, 乳腺钙化组的腋窝淋巴结转移率明显高于非钙化组, 且微钙化是乳腺癌骨转移的独立危险因素, 有钙化的肿瘤相对于无钙化的骨转移率明显升高。HER-2 过表达的乳腺癌会表现出增殖、侵袭以及淋巴结转移。Naseem [32]的研究表明, 基于 MC 与乳腺癌预后不良指标(如 HER-2 过表达、高肿瘤分级、纤维腺体组织患病率和多灶性疾病)之间的强相关性, 可以认为 MC 与导致预后不良的乳腺癌变量密切相关。这些研究强调了微钙化在乳腺癌早期诊断和预后评估中的潜在价值。

总而言之, 乳腺癌中微钙化与多种生物标志物相关, 不同形态、分布的微钙化对乳腺癌患者的影响不同, 伴有微钙化的乳腺癌有着相对更差的预后。

基金项目

济宁市重点研发计划(编号: 2022YXNS134)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Wilcken, N.R. (2023) The Importance of Early Breast Cancer Treatment: Delay Can Be Deadly. *Medical Journal of Australia*, **219**, 408-408. <https://doi.org/10.5694/mja2.52123>
- [3] 沈敏娟, 卫敏佳, 何佳颖, 等. 乳腺微钙化促进乳腺癌骨转移的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(2): 369-374.
- [4] Azam, S., Eriksson, M., Sjölander, A., Gabrielson, M., Hellgren, R., Czene, K., *et al.* (2021) Mammographic Microcalcifications and Risk of Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **125**, 759-765. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01459-x>
- [5] Rizwan, A., Paidi, S.K., Zheng, C., Cheng, M., Barman, I. and Glunde, K. (2018) Mapping the Genetic Basis of Breast Microcalcifications and Their Role in Metastasis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 11067. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29330-9>
- [6] Haka, A.S., Shafer-Peltier, K.E., Fitzmaurice, M., Crowe, J., Dasari, R.R. and Feld, M.S. (2002) Identifying Microcalcifications in Benign and Malignant Breast Lesions by Probing Differences in Their Chemical Composition Using Raman Spectroscopy. *Cancer Research*, **62**, 5375-5380.
- [7] Kunitake, J.A.M.R., Sudilovsky, D., Johnson, L.M., Loh, H., Choi, S., Morris, P.G., *et al.* (2023) Biomineralogical Signatures of Breast Microcalcifications. *Science Advances*, **9**, e3152. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade3152>
- [8] Sharma, T., Sharma, A., Maheshwari, R., Pachori, G., Kumari, P. and Mandal, C.C. (2020) Docosahexaenoic Acid (DHA) Inhibits Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) Elevated Osteoblast Potential of Metastatic Breast Cancer (MDA-MB-231) Cells in Mammary Microcalcification. *Nutrition and Cancer*, **72**, 873-883. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1651879>
- [9] Clemenceau, A., Chang, S., Hanna, M., Durocher, F. and Diorio, C. (2022) Association between Vitamin D and Calcium Intakes, Breast Microcalcifications, Breast Tissue Age-Related Lobular Involution and Breast Density. *Menopause*, **29**, 1404-1415. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000002070>
- [10] Huan, J., Xing, L., Qin, X., Gao, Z., Pan, X. and Zhao, Z. (2012) Expression and Clinical Significance of Osteopontin in Calcified Breast Tissue. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **13**, 5219-5223. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.10.5219>
- [11] Wang, X., Chao, L., Ma, G., Chen, L., Jin, G., Hua, M., *et al.* (2010) Primary Breast Carcinoma: Association of Mammographic Calcifications with Osteopontin Expression. *Radiology*, **254**, 69-78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2541090675>
- [12] Scimeca, M., Bonfiglio, R., Menichini, E., Albonici, L., Urbano, N., De Caro, M., *et al.* (2019) Microcalcifications Drive Breast Cancer Occurrence and Development by Macrophage-Mediated Epithelial to Mesenchymal Transition. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5633. <https://doi.org/10.3390/ijms20225633>

- [13] Zhang, L., Hao, C., Wu, Y., Zhu, Y., Ren, Y. and Tong, Z. (2019) Microcalcification and BMP-2 in Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological Features and Outcomes. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 2023-2033. <https://doi.org/10.2147/ott.s187835>
- [14] Cox, R.F., Hernandez-Santana, A., Ramdass, S., McMahon, G., Harmey, J.H. and Morgan, M.P. (2012) Microcalcifications in Breast Cancer: Novel Insights into the Molecular Mechanism and Functional Consequence of Mammary Mineralisation. *British Journal of Cancer*, **106**, 525-537. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.583>
- [15] Westendorf, J.J. (2006) Transcriptional Co-Repressors of Runx2. *Journal of Cellular Biochemistry*, **98**, 54-64. <https://doi.org/10.1002/jcb.20805>
- [16] 陈晨, 张丽娜, 顾林. Runt 相关转录因子 2 和骨桥蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 肿瘤, 2019, 39(2): 107-115.
- [17] Wang, S., Jiang, H., Zheng, C., Gu, M. and Zheng, X. (2022) Secretion of BMP-2 by Tumor-Associated Macrophages (TAM) Promotes Microcalcifications in Breast Cancer. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09150-3>
- [18] Wang, S., Gu, M., Jiang, H. and Zheng, X. (2020) BMP-2 Upregulates the AKT/mTOR Pathway in Breast Cancer with Microcalcification and Indicates a Poor Prognosis. *Clinical and Translational Oncology*, **22**, 1263-1271. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02248-y>
- [19] Li, X., Lu, W., Fu, X., Zhang, Y., Yang, K., Zhong, N., *et al.* (2013) BMP4 Increases Canonical Transient Receptor Potential Protein Expression by Activating P38 MAPK and ERK1/2 Signaling Pathways in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **49**, 212-220. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0051oc>
- [20] Scimeca, M., Giocondo, R., Montanaro, M., Granaglia, A., Bonfiglio, R., Tancredi, V., *et al.* (2020) BMP-2 Variants in Breast Epithelial to Mesenchymal Transition and Microcalcifications Origin. *Cells*, **9**, Article 1381. <https://doi.org/10.3390/cells9061381>
- [21] Komori, T. (2009) Regulation of Osteoblast Differentiation by Runx2. In: Choi, Y., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 658, Springer, 43-49. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1050-9_5
- [22] Giacobbi, E., Bonfiglio, R., Rotondaro, G., Servadei, F., Smirnov, A., Palumbo, V., *et al.* (2025) Implications of Mineralization Biomarkers in Breast Cancer Outcomes Beyond Calcifications. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 645. <https://doi.org/10.3390/ijms26020645>
- [23] 张犖, 吴江, 梁冰, 等. 缺氧诱导因子-1 α 与乳腺浸润性导管癌上皮-间质转化的关系[J]. 山东医药, 2012, 52(3): 90-92.
- [24] Tian, Y., Zhao, L., Gui, Z., Liu, S., Liu, C., Yu, T., *et al.* (2023) PI3K/AKT Signaling Activates HIF1 α to Modulate the Biological Effects of Invasive Breast Cancer with Microcalcification. *npj Breast Cancer*, **9**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00598-z>
- [25] Tian, Y., Zhao, L., Gui, Z., Liu, S., Liu, C., Yu, T., *et al.* (2023) Clinical and Pathological Features Analysis of Invasive Breast Cancer with Microcalcification. *Cancer Medicine*, **12**, 11351-11362. <https://doi.org/10.1002/cam4.5848>
- [26] Tarantino, U., Greggi, C., Cariati, I., Visconti, V.V., Gasparini, M., Cateni, M., *et al.* (2021) The Role of PTX3 in Mineralization Processes and Aging-Related Bone Diseases. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 622772. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622772>
- [27] Bonfiglio, R., Scimeca, M., Toschi, N., Pistolese, C.A., Giannini, E., Antonacci, C., *et al.* (2018) Radiological, Histological and Chemical Analysis of Breast Microcalcifications: Diagnostic Value and Biological Significance. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **23**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9396-0>
- [28] 夏利敏, 霍永平, 马祥敏, 等. 乳腺癌微钙化与 PTX3、BMP2 蛋白表达的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(11): 2316-2320.
- [29] 姜雪, 祖国, 姜力群, 等. HER2 阳性浸润性乳腺癌 X 射线摄影微钙化特点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(17): 1280-1283.
- [30] 吴翊楠. 乳腺癌中微钙化与临床病理特征的相关性[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [31] 冉寅芳, 刘强, 张高尚, 等. 乳腺 X 线评估微钙化与乳腺癌发病及其乳腺癌分子生物学预后的关系[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2025, 46(5): 475-478.
- [32] Naseem, M., Murray, J., Hilton, J.F., Karamchandani, J., Muradali, D., Faragalla, H., *et al.* (2015) Mammographic Microcalcifications and Breast Cancer Tumorigenesis: A Radiologic-Pathologic Analysis. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 307. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1312-z>

- [33] 薛成伟. 乳腺癌钼靶片钙化特征及其与 HER2、VEGF 表达的关系[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(4): 358-360.
- [34] 李冬芹, 陈伟志. 乳腺癌微钙化与 ER、PR 及 HER-2 表达相关性研究[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(2): 48-52.
- [35] 黄选东, 周雪瑞, 沈阳, 等. 乳腺癌 VEGF 的表达与肿瘤血管生成的关系[J]. 徐州医学院学报, 2005(6): 90-92.
- [36] 李青春, 姜浩, 刘进才, 钟警, 罗光华, 秦郁. 乳腺癌组织中 VEGF 的表达及其与微小钙化、毛刺征形成的关系[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(9): 1470-1472.
- [37] 李青春, 姜浩, 刘进才, 等. 乳腺癌毛刺征、微小钙化与 VEGF 表达的相关性[J]. 海南医学, 2014, 25(11): 1621-1623.
- [38] Ran, Z., Hou, L., Guo, H., Wang, K. and Li, X. (2018) Expression of VEGF, COX-2 and MMP-9 in Breast Cancer and Their Relationship with Ultrasound Findings. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 4264-4269.
- [39] Zhang, Y., Dang, S., Wan, Y., Yang, F. and Li, T. (2017) Influence of VEGF, COX-2, and MMP-9 Expression on the Molyb-Denum-Targeted X-Ray in Breast Cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **38**, 45-48.
- [40] Nie, M., Qin, Y., Zhu, J., Li, Y. and Wang, Z. (2018) Correlation between Ultrasonic Features and Expression Levels of C-erbB-2, VEGF and Nm23 in Breast Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 1701-1707. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8777>
- [41] Chen, L., Duan, H., Tang, X., Ma, C., Yang, L., Xie, Z., *et al.* (2022) A Mammography-Based Nomogram for Prediction of Malignancy in Breast Suspicious Calcification. *Academic Radiology*, **29**, 1022-1028. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.09.003>
- [42] Avdan Aslan, A., Gültekin, S., Esendağlı Yılmaz, G. and Kurukahvecioğlu, O. (2021) Is There Any Association between Mammographic Features of Microcalcifications and Breast Cancer Subtypes in Ductal Carcinoma in Situ? *Academic Radiology*, **28**, 963-968. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.032>
- [43] Wang, J., Zhao, L., Hu, X., Lv, L., Zhang, X., Lu, M., *et al.* (2024) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Significance of Casting-Type Calcifications in Patients with Invasive Breast Cancer Presenting with Microcalcification. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 13351. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64353-5>
- [44] Reis, J., Oliveira, T., Pereira, A., Infante, P., Leal, N. and Faísca, P. (2020) Microtomographic Characterization of Calcifications in Canine Mammary Tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, **18**, 281-291. <https://doi.org/10.1111/vco.12545>
- [45] van Leeuwen, M.M., Doyle, S., van den Belt-Dusebout, A.W., van der Mierden, S., Loo, C.E., Mann, R.M., *et al.* (2023) Clinicopathological and Prognostic Value of Calcification Morphology Descriptors in Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Insights into Imaging*, **14**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01529-z>
- [46] Lilleborge, M., Falk, R.S., Hovda, T., Holmen, M.M., Ursin, G. and Hofvind, S. (2021) Patterns of Aggressiveness: Risk of Progression to Invasive Breast Cancer by Mammographic Features of Calcifications in Screen-Detected Ductal Carcinoma in Situ. *Acta Radiologica*, **63**, 586-595. <https://doi.org/10.1177/02841851211006319>
- [47] Kim, J., Kim, E., Kim, M.J., Moon, H.J. and Yoon, J.H. (2017) "Category 4A" Microcalcifications: How Should This Subcategory Be Applied to Microcalcifications Seen on Mammography? *Acta Radiologica*, **59**, 147-153. <https://doi.org/10.1177/0284185117709036>
- [48] Sefidbakht, S., Beizavi, Z., Kanaani Nejad, F., Pishdad, P., Sadighi, N., Ghoddusi Johari, M., *et al.* (2024) Association of Imaging and Pathological Findings of Breast Cancer in Very Young Women: Report of a Twenty-Year Retrospective Study. *Clinical Imaging*, **110**, Article 110094. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2024.110094>
- [49] Cen, D., Xu, L., Li, N., Chen, Z., Wang, L., Zhou, S., *et al.* (2017) BI-RADS 3-5 Microcalcifications Can Preoperatively Predict Breast Cancer HER2 and Luminal a Molecular Subtype. *Oncotarget*, **8**, 13855-13862. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14655>
- [50] 何莹, 王敏芳, 郑莎莎, 等. 乳腺癌微钙化与 HER2、ER、PR、Ki67 的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(6): 633-636.
- [51] Xu, S., Wang, Q. and Hong, Z. (2024) The Correlation between Multi-Mode Ultrasonographic Features of Breast Cancer and Axillary Lymph Node Metastasis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1433872. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1433872>
- [52] Schrup, S., Hardway, H., Vierkant, R.A., Winham, S.J., Jensen, M.R., McCauley, B., *et al.* (2024) Microcalcifications in Benign Breast Biopsies: Association with Lesion Type and Risk. *Breast Cancer Research and Treatment*, **208**, 543-551. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07448-x>
- [53] Li, Y., Cao, J., Zhou, Y., Mao, F., Shen, S. and Sun, Q. (2019) Mammographic Casting-Type Calcification Is an

Independent Prognostic Factor in Invasive Breast Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10544.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-47118-3>

- [54] 金家承, 陈鹏超. 超声影像学特征评估乳腺癌腋窝淋巴结转移的影响因素分析[J]. 浙江医学, 2023, 45(20): 2208-2211.
- [55] Hu, Y., Mao, L., Wang, M., Li, Z., Li, M., Wang, C., *et al.* (2023) New Insights into Breast Microcalcification for Poor Prognosis: NACT Cohort and Bone Metastasis Evaluation Cohort. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 7285-7297. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04668-4>