

细胞因子及相关受体在乳腺癌患者外周血中的表达及意义^{*}

邱梅婷¹, 秦松树¹, 覃 天² (1. 广西科技大学第二附属医院检验科, 广西柳州 545006; 2. 广西科技大学第二附属医院外三科, 广西柳州 545006)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者外周血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性肿瘤坏死因子受体 P55 (sTNFR-P55)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 及可溶性 CD105 (S-CD105)、趋化因子 CCL20 (CCL20) 及趋化因子 CXC 受体 3 (CXCR3) 的表达水平及它们在疾病中的价值体现。**方法** 乳腺癌患者 91 例为观察组, 乳腺良性病患者 71 例为对照组, 健康体检者 62 例为空白组, 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 分别检测外周血 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20 及 CXCR3 的水平。**结果** 观察组 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20 及 CXCR3 表达水平均高于对照组及空白组, 对照组除了 TGF- β 1 和 CXCR3 外均高于空白组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20 及 CXCR3 水平与乳腺癌密切相关, 联合监测有利于乳腺癌早期诊断、评估及预后, 具有一定的临床意义。

【关键词】 乳腺癌; 肿瘤坏死因子 α ; 可溶性肿瘤坏死因子受体 P55; 转化生长因子 β 1; 可溶性 CD105; 趋化因子 CCL20; 趋化因子 CXC 受体 3

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 23. 032 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)23-3310-02

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 呈现逐年增长且年轻化趋势, 很多学者对乳腺癌的发病病因进行了探讨, 发现激素水平、遗传易感因素、生殖因素等都可能是与乳腺癌发展密切相关的病因。细胞因子是可溶性蛋白, 具有调节免疫、细胞生长、分化和杀伤肿瘤细胞等功能, 可分为干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、转化生长因子及其他细胞因子。正常的生理情况下, 血循环中各种细胞因子的浓度极低; 在恶性肿瘤中, 由于免疫刺激某些细胞因子大量分泌, 可在血清或血浆直接检测。本文对 91 例乳腺癌患者、71 例乳腺良性病患者、62 例健康体检者外周血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性肿瘤坏死因子受体-P55 (sTNFR-P55)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、可溶性 CD105 (S-CD105)、趋化因子 CCL20 (CCL20) 及趋化因子 CXC 受体 3 (CXCR3) 的表达水平进行测定, 并探讨它们与乳腺癌的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在本院住院的乳腺癌患者 91 例 (观察组), 年龄 31~76 岁, 其中包括浸润性乳腺癌 82 例, 导管内癌 4 例, 浸润性小叶癌 3 例, 黏液腺癌 2 例; 乳腺良性病患者 71 例 (对照组), 年龄 33~62 岁, 其中乳腺纤维腺瘤 32 例, 乳腺增生症 36 例, 导管内乳头状瘤 2 例,

颗粒细胞瘤 1 例; 健康体检组 62 例 (空白组), 年龄 32~62 岁, 经检查排除乳腺、妇科、肝脏、肾脏及心血管系统疾病; 所有检测对象均为女性。乳腺癌和乳腺良性病患者经病理穿刺、组织确诊。

1.2 方法 所选病例按入院先后顺序及实验要求分组, 所有检测对象均空腹采集静脉血 3 mL, 及时分离血清, 测定血清采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定 (ELISA), ELISA 步骤完成以后, 记录吸光度 (A 值); 分别以标准品 A 值为纵坐标、标准品浓度为横坐标描绘标准曲线, 然后在标准曲线上根据样品的 A 值找到相对应的样品的浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组血清 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20、CXCR3 水平比较, 观察组血清 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20、CXCR3 水平均明显高于对照组与空白组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组除了血清 TGF- β 1、CXCR3 水平外, 其余指标均高于空白组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20、CXCR3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	sTNFR-P55(pg/mL)	TGF- β 1(ng/L)	S-CD105(ng/mL)	CCL20(pg/mL)	CXCR3(ng/L)
观察组	91	924.73 $\pm$ 801.80 ^{ab}	101.36 $\pm$ 89.91 ^{ab}	937.51 $\pm$ 644.23 ^{ab}	102.21 $\pm$ 76.27 ^{ab}	122.13 $\pm$ 165.15 ^{ab}	145.56 $\pm$ 118.66 ^{ab}
对照组	71	459.98 $\pm$ 230.16 ^b	74.13 $\pm$ 24.92 ^b	757.68 $\pm$ 301.91	78.06 $\pm$ 42.74 ^b	66.80 $\pm$ 25.14 ^b	114.09 $\pm$ 86.35
空白组	62	387.63 $\pm$ 133.56	61.97 $\pm$ 20.50	769.39 $\pm$ 283.47	62.77 $\pm$ 26.12	56.63 $\pm$ 19.47	119.58 $\pm$ 57.03
<i>F</i>		20.685	8.809	10.093	5.595	12.561	4.879
<i>P</i>		0.000	0.003	0.002	0.019	0.001	4.879

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与空白组比较, ^b $P < 0.05$ 。

^{*} 基金项目: 广西卫生厅自筹经费科研课题 (Z2012597)。

3 讨 论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,发病率跃居中国女性恶性肿瘤发病首位。TNF- α 是一种多效性细胞因子,由免疫系统的细胞以及某些上皮和间质细胞分泌,是迄今发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子,可以促进肿瘤组织微血管损伤和抑制肿瘤血管形成。有研究表明,体内肿瘤细胞中内源性 TNF- α 通过诱导恶性乳腺上皮细胞等肿瘤细胞增殖,并促进血管再生、肿瘤细胞侵袭和转移等引起肿瘤发生发展^[1]。sTNFR-P55 是细胞表面的膜结合肿瘤坏死因子受体(mTNFR-P55)在蛋白激酶等作用下裂解形成的,被认为是 TNF- α 的主要受体。本研究结果显示,观察组外周血清 TNF- α 和 sTNFR-P55 水平明显高于对照组和空白组,证实血清 TNF- α 和 sTNFR-P55 水平可能与乳腺癌的发生发展有一定的关系。造成患者血清中 TNF- α 水平升高的机制可能与患者血中过高的 TNF- α 导致机体的细胞因子调节紊乱有关^[2]。TNF- α 可以通过调节血管内皮生长因子,来间接诱导血管再生,从而引起肿瘤组织出血、坏死,并通过多种机制促进肿瘤侵袭和转移;而 P55 与 TNF- α 结合后,能够引起细胞的程序性凋亡。

TGF- β 1 是一种具有多种功能的蛋白多肽,既可促进细胞增生,又可抑制细胞生长。S-CD105 是内皮细胞增殖的标志物之一,是 TGF- β 1 受体复合物的主要成分之一,其功能与 TGF- β 1 及其受体密切相关,优于激活的内皮细胞和正在参与血管形成的内皮细胞,能定量区别肿瘤新生血管和解剖血管。乳腺癌与所有实体肿瘤一样,肿瘤细胞代谢旺盛、增殖需要大量血液供应,肿瘤新生血管形成与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[3]。本研究中,观察组外周血清 TGF- β 1 和 S-CD105 水平明显高于对照组及空白组,说明乳腺癌患者与健康人之间血清 TGF- β 1、S-CD105 水平有一定程度的差异,乳腺癌患者 TGF- β 1、S-CD105 出现高表达。在乳腺癌生长的早期,TGF- β 1、S-CD105 可以抑制肿瘤生长,随着肿瘤的不断进展,TGF- β 1、S-CD105 表达明显增加,促进了肿瘤的生长并造成恶性肿瘤的异常增殖。TGF- β 1 在乳腺肿瘤细胞中可诱导表达血管内皮生长因子,其通过调节成纤维细胞和其他细胞产生胞外基质蛋白和细胞黏附蛋白,减少某些降解胞外基质的酶生成,增加某些抑制降解酶的蛋白生成来调节胞外基质的黏附性,并通过增加蛋白水解酶活性启动与细胞黏附分子的结合而促进肿瘤的侵袭和转移^[4]。S-CD105 的过度表达可抑制 TGF- β 1 对血管内皮细胞的抑制反应,从而促进血管内皮细胞的增殖。TGF- β 1 和 S-CD105 可以作为预测乳腺癌转移、预后的判断指标以及治疗的探索内容。

趋化因子是一组可诱导分泌的细胞因子家族,根据半胱氨酸残基位置不同,趋化因子分为 4 个亚族:C、CC、CXC 和 CX3C,相应的受体分别为 CR、CCR、CXCR 和 CX3CR。广泛表达于白细胞、单核细胞、巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞。趋化因子还可以通过聚集内皮细胞、促进血管发生及提高肿瘤细胞侵袭性等方式促进肿瘤细胞的增殖及转移^[5]。近年来的报道指

出,CCL20/CXCR3 表达的增加与乳腺癌、肾癌及前列腺癌呈正相关^[6-8]。本研究报道与之相符,CCL20/CXCR3 在观察组的表达对照组及空白组,这表明 CCL20 和 CXCR3 同乳腺癌的发生、发展密切相关。随着乳腺癌患者病情的进展,肿瘤细胞的大力增殖,患者的免疫功能受到抑制,CCL20 和 CXCR3 不能趋化未成熟的树突状细胞、活化 T 细胞及自然杀伤细胞(NK 细胞)到达肿瘤部位,不能发挥杀伤肿瘤细胞的效应。

综上所述,乳腺癌患者外周血 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20 及 CXCR3 水平均明显高于良性病患者及健康人群。由此认为,乳腺癌的发生、发展是一个多因素参与的复杂过程,良性病患者也有所增高,乳腺良性病发展成乳腺癌需要一定时间并受到很多因素影响。因此,联合检测外周血 TNF- α 、sTNFR-P55、TGF- β 1、S-CD105、CCL20、CXCR3 水平,对于乳腺癌的早期诊断、评估预后等具有一定的临床意义。

参考文献

- [1] Warren MA, Shoemaker SF, Shealy DJ, et al. Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB2 transgenic mice [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9): 2655-2663.
- [2] 丁凯宏. 肿瘤坏死因子在肿瘤研究中的进展[J]. *吉林医学*, 2012, 33(4): 823-824.
- [3] 王刚平, 梁云爱, 张作峰, 等. CD105 标记微血管密度及 HIF-1 α 在乳腺癌及癌前病变中的表达及意义[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(16): 30-34.
- [4] 陈东祥, 田夫. 转化生长因子 β 1 与乳腺癌的研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(10): 796-798.
- [5] Kalinowska-Lyszczarz A, Szczuciński A, Pawlak MA, et al. Clinical study on CXCL13, CCL17, CCL20 and IL-17 as immune cell migration navigators in relapsing-remitting multiple sclerosis patients[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 300(1/2): 81-85.
- [6] Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, et al. Chemokines in tumor progression and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12): 2171-2185.
- [7] Datta D, Contreras AG, Grimm M, et al. Calcineurin inhibitors modulate CXCR3 splice variant expression and mediate renal cancer progression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2437-2446.
- [8] Ma X, Norsworthy K, Kundu N, et al. CXCR3 expression is associated with poor survival in breast cancer and promotes metastasis in a murine model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(3): 490-498.

(收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-07-18)