

乳腺癌患者血清 ST2 蛋白水平改变及其临床意义

王建军(河北省廊坊市中石油中心医院胸外科 065000)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者血清人基质裂解素(ST2)的变化及其与乳腺癌发展和预后的关系。**方法** 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测 102 例乳腺癌患者血清中 ST2 水平,分析血清 ST2 水平与患者临床病理特征的关系,评价 ST2 用于预测预后的价值。**结果** 雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者血清 ST2 水平高于 ER 阴性组及对照组,而 ER 阴性组与对照组血清 ST2 无差别;血清 ST2 水平的高低与 ER 阳性乳腺癌患者病理分型、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移情况有关;高 ST2 组 ER 阳性乳腺癌患者预后比低 ST2 组 ER 阳性乳腺癌患者差。**结论** 血清 ST2 可用于预测 ER 阳性乳腺癌患者的预后。

【关键词】 基质裂解素; 乳腺癌; 转移; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2386-02

Change and significance of serum soluble ST2 level in patients with ER-positive breast cancer WANG Jian-jun (Department of Thoracic Surgery, Langfang Municipal Central Hospital of PetroChina, Langfang, Hebei 065000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the change of serum ST2 level in breast cancer patients and its relation with the development and prognosis of breast cancer. **Methods** Serum ST2 levels in 102 breast cancer patients were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the relationship between ST2 level with the clinicopathologic features was analyzed; the Kaplan-Meier method was used to conduct the survival analysis and evaluate the value of ST2 for predicting the prognosis. **Results** The serum ST2 level in the ER-positive breast cancer patients were higher than that in the ER-negative patients, while there was no difference between the ER-negative patients with healthy controls; serum ST2 level was correlated with the pathological type, TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis; the prognosis of the patients with ER-positive breast cancer in the high serum ST2 level group was poorer than that in the low serum ST2 level group. **Conclusion** The serum ST2 level can be used to predict the prognostic in the patients with ER-positive breast cancer.

【Key words】 ST2; breast cancer; metastasis; prognosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重危害女性健康。根据《柳叶刀肿瘤学》报道,乳腺癌是中国女性最常见的癌症,在全球范围内,中国占新诊断乳腺癌病例的 12.2%,占乳腺癌死亡病例的 9.6%,是中国女性死于癌症的第 6 位死因^[1]。改善乳腺癌患者预后,提高乳腺癌患者的生存率和生活质量的关键在于早期对乳腺癌患者的预后进行准确评估,从而指导临床进行及时、有效的治疗^[2]。血清可溶性人基质裂解素(ST2)蛋白属于白细胞介素-1(IL-1)受体家族,参与机体的免疫调节和炎症反应,能够促进辅助性细胞(Th)2 型细胞因子产生。白芳芸等^[3]发现在胃癌患者中 ST2 蛋白呈高表达并与胃癌的发展和转移相关。ST2 是否参与乳腺癌的发展尚少见报道。本研究关注乳腺癌患者血清 ST2 的变化,分析其与乳腺癌的发展关系,为乳腺癌患者预后预测提供有力的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治并初次确诊为乳腺癌的女性患者,经排除伴有其他肿瘤且患者临床病理资料不完整病例共 102 例患者纳入本研究,年龄 37~62 岁,平均(51.8±9.2)岁。所有患者均经影像学检查或组织病理学确诊。另选取同期健康女性体检者 50 例作为对照组。

1.2 方法 患者确诊后或术前 1 周取空腹静脉血,4℃ 以 3 000 r/min 离心 10 min,上清液-80℃ 储存待测,此外患者

均检测血常规、肝功能、肾功能、X 线片或 CT 扫描或检查。血清 ST2 水平通过酶联免疫吸附(ELISA)法测定,ELISA kit 购自美国 R&D 公司,步骤参照试剂盒说明书操作。患者雌激素受体状况通过免疫组化方法检测,采用双盲法计数阳性细胞,在 400 倍光镜下随机观察 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,细胞核呈棕黄色颗粒则判定为阳性细胞,阳性细胞数不低于 10% 判定为雌激素受体(ER)阳性,否则为阴性。本研究开始于 2012 年 5 月,随访至 2014 年 12 月,无失访患者。无进展生存期为确诊乳腺癌开始至疾病进展或死亡的时间,中位随访时间为 19 个月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,log-rank 检验分析不同组生存时间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有研究对象的临床资料比较 本研究组中 102 例乳腺癌患者及健康对照组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 ST2 水平为(93.6±33.0)pg/mL,其中血清糖类抗原 15-3(CA15-3)、CA125 和癌胚抗原(CEA)分别为(55.3±32.5)U/mL、(43.6±21.5)U/mL 和(10.6±7.8)ng/mL,均高于正

常参考值(CA15-3<28 U/mL,CEA<5 ng/mL,CA125<35.0 U/mL)。所有乳腺癌患者中共有 65 例患者为 ER 阳性,37 例为 ER 阴性,其中 ER 阳性乳腺癌患者血清 ST2 较 ER 阴性组

和对照组均要高,差异有统计学意义($P<0.05$),而 ER 阴性组和对照组血清 ST2 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 所有研究对象的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	年龄(岁)	肿瘤大小(cm)	ST2(pg/mL)	CA15-3(U/mL)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)
乳腺癌组	102	51.8±9.2	2.4±1.7	93.6±33.0*	55.3±32.5*	43.6±21.5*	10.6±7.8*
ER 阳性乳腺癌组	65	52.2±9.0	2.3±1.7	107.5±36.2*	53.9±31.7*	42.9±22.0*	10.6±7.7*
ER 阴性乳腺癌组	37	51.3±9.1	2.5±1.6	81.6±28.3	58.2±34.5*	43.9±21.2*	10.7±7.6*
对照组	50	50.9±4.5	—	73.4±25.8	11.6±6.1	9.7±6.8	2.6±1.5

注:与对照组比较,* $P<0.05$;—表示无数据。

2.2 不同临床资料的 ER 阳性乳腺癌患者血清 ST2 水平比较 通过分析不同临床资料 ER 阳性乳腺癌患者 ST2 血清水平,发现 ST2 在 ER 阳性乳腺癌患者年龄、孕激素受体状态、病理切片 HER2 状态等分组中差异无统计学意义($P>0.05$),而与病理分型、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移情况有关($P<0.05$),由此提示在 ER 阳性乳腺癌患者血清 ST2 可能与乳腺癌的转移有关。见表 2。

表 2 ST2 与 ER 阳性乳腺癌患者临床病理特征关系

临床特征	构成比[<i>n</i> (%)]	ST2($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	<i>P</i>
年龄(岁)			0.116
<50	28(43.1)	101.5±31.2	
≥50	37(56.9)	115.7±37.1	
病理分型			0.044
浸润性癌	55(84.6)	119.5±42.6	
原位癌	10(15.4)	90.4±33.2	
TNM 分期			0.042
0 期	10(15.4)	90.4±33.2	
I 期	13(20.0)	107.5±35.8	
II 期	31(47.7)	116.4±38.5	
III 期	11(16.9)	125.6±43.6	
淋巴结转移			0.037
有	45(69.2)	116.7±40.7	
无	20(30.7)	95.1±34.7	
孕激素受体			0.281
阳性	61(93.8)	101.8±35.3	
阴性	4(6.1)	121.4±32.6	
组织 HER2			0.403
阳性	6(9.2)	116.1±38.5	
阴性	59(90.8)	104.6±31.8	

2.3 血清 ST2 水平对 ER 阳性乳腺癌患者无进展生存期的比较 以本研究中 ER 阳性乳腺癌患者血清 ST2 的平均值107.5 pg/mL 作为临界值,ER 阳性乳腺癌患者中血清 ST2 高于该值的有 34 例,作为高 ST2 组,低于临界值的有 31 例,作为低 ST2 组。高 ST2 组 ER 阳性乳腺癌患者中位无进展生存期为 14 个月,低 ST2 组 ER 阳性乳腺癌患者中位无进展生存期为 23 个月,2 组无进展生存时间差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

ST2 为 IL-1 受体家族成员之一,最初从鼠成纤维细胞中分离纯化得到。由于 mRNA 编码序列多样性和选择性剪切多

样性,ST2 蛋白有多种亚型。其中可溶性 ST2 主要有巨噬细胞、Th2 细胞和成纤维细胞分泌并进入血液循环。可溶性的 ST2 与 Toll 样受体具有一定的相似性,发挥着免疫调节的作用。广泛表达于组织中 IL-33 为 ST2 的天然配体,IL-33 能够与 ST2 结合,并通过募集下游信号分子,如髓样分化因子 88、IL-1 相关蛋白激酶 1、IL-1 相关蛋白激酶 4 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6,使核因子 κ B 和丝裂原活化蛋白激酶激活,从而调节 IL-4、IL-5、IL-13 等一系列免疫反应相关的细胞因子的转录及随后的生物学功能的发挥,从而参与炎症疾病、创伤、变态反应、自身免疫性疾病、心血管性疾病及肿瘤发生和发展过程^[4]。此外,ST2 与 IL-33 的结合能够诱导血管生成和血管通透性的增加,血管生成和血管通透性的增加有利于肿瘤的生长和浸润^[5]。鉴于 ST2 既参与免疫反应,又具有促血管生成作用,很可能参与乳腺癌的发生和发展。

本研究中乳腺癌患者血清 ST2 水平较健康女性要高,与有关 ST2 在其他癌症患者中高表达的表述一致。值得注意的是,ER 阳性的乳腺癌患者血清 ST2 水平均高于 ER 阴性乳腺癌患者或健康女性,而 ER 阴性乳腺癌患者和健康女性之间无差别。ER 被推荐为乳腺癌患者的独立预后因子,相对于 ER 阴性的乳腺癌患者,ER 阳性乳腺癌患者预后更好^[6]。血清 ST2 在 ER 表达状态不同的乳腺癌患者中具有差异,其可能的原因是由于 ER 表达状态不同的乳腺癌患者其肿瘤的病理特征差异所导致,有研究表明,ER 表达状态不同的乳腺癌患者在肿瘤大小、病理类型和 TNM 分期中差异明显,血清 ST2 的差异实质为 ER 不同状态的 2 组乳腺癌患者间的差异^[7]。同时通过分析了 ST2 在不同病理资料的 ER 阳性乳腺癌患者中的表达差异,发现 ST2 与乳腺癌的病理分型、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移情况相关,由此提示血清 ST2 可能与乳腺癌的组织分析有关,与 Haga 等^[8]研究一致,发现脑胶质瘤中 ST2 蛋白的表达与脑胶质瘤恶性程度有关。结合本研究 ST2 与乳腺癌是否淋巴结或远处转移相关,提示 ST2 可能参与 ER 阳性乳腺癌患者肿瘤的转移,但 ST2 蛋白能否作为 ER 阳性乳腺癌转移的标准,有待于进一步探讨。同时结果也明确了 ST2 参与了乳腺癌的发生和发展,但具体的作用机制尚未明确。对于 ST2 蛋白介导的乳腺癌免疫耐受的机制之一可能是由于表达 ST2 蛋白的整体结构与免疫细胞表达的蛋白结构相似,使肿瘤组织逃脱宿主免疫系统的监视^[9]。

Bergis 等^[10]发现血清 ST2 在肝癌患者中高表达并可作为肝癌患者预后预测因子。Jovanovic 等^[11]在乳腺癌小鼠中发现,ST2 的缺失会导致固有免疫和获得性免(下转第 2390 页)

创伤大、出血多,但其仍然应用于急诊手术当中。

联合手术是将 2 种及以上的手术方法相结合的治疗方法,能够减少并发症的发生。本研究结果显示,联合手术出血少,术后并发症发生率低,结石一次清除率高,患者满意度高^[9]。联合手术方法不仅能够提高结石清除率而且能减少手术创伤,目前联合手术方法基本取代了开放手术^[10]。采用联合手术方法可以弥补单个微创手术的不足,经 ESWL 治疗无效的患者可以及时输尿管镜碎石等腔内取石术进行治疗,以防止肾功能进一步受到损害。这样不仅可以提高手术成功率,而且可以减少患者在手术中的创伤^[11]。

综上所述,输尿管结石的 4 种治疗方法各自有优缺点,其中联合手术方法安全、可靠有效、结石清除率高、并发症少,在取石的同时可以减少对患者的伤害。与此同时,也要根据患者自身的情况和医疗设施来选择适合患者的治疗方法。

参考文献

[1] 林峰,陈军,王鸿康.不同手术方式治疗输尿管结石的效果分析[J].中国全科医学,2014,17(17):2036-2039.

[2] 王锡清.不同手术方式在输尿管结石治疗中的应用[J].中国医药指南,2012,10(20):123-124.

[3] 程伟,杨金校,沈黎明,等.输尿管镜用于中下段输尿管结石治疗的临床分析[J].现代泌尿外科杂志,2013,18(2):175-177.

[4] 殷乾清,陈丽萍,刘峰,等.不同取石方法在嵌顿性输尿管上段结石中的治疗对比[J].重庆医学,2012,41(36):

3828-3832.

[5] 张炯,朗根强,章益峰,等.微创经皮肾镜取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石的临床观察[J].中国医药导报,2012,9(3):65-67.

[6] Salvad JA,Mandujano R,Saez I,et al. Ureteroscopic lithotripsy for distal ureteral calculi:comparative evaluation of three different lithotriptors[J]. J Endourol,2012,26(4):343-346.

[7] 黄勇平,梁庆祖,黄群,等.微创手术治疗前列腺增生合并输尿管结石 45 例的疗效观察[J].广西医学,2012,34(7):848-849.

[8] Feng C,Ding Q,Jiang H,et al. Use of NT rap during ureteroscopic holmium:YAG laser lithotripsy of upper ureteral calculi[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol,2012,21(2):78-82.

[9] 翟玉章.输尿管镜下钬激光碎石术与开放手术在输尿管结石治疗中的对比分析[J].中外医学研究,2014,12(25):24-25.

[10] 刘雷,陈楚义,李坚伟,等.输尿管镜联合钬激光治疗输尿管结石的临床效果分析[J].中国当代医药,2014,21(15):61-63.

[11] 洪战锋.134 例输尿管结石治疗临床效果观察[J].吉林医药,2012,33(29):6394.

(收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-03-29)

(上接第 2387 页)

疫的增强,在 ST2 缺失的小鼠中乳腺癌的生长和发展进程均要滞后于正常小鼠,这些结果均提示高血清 ST2 似乎不利于患者预后。为此,本研究评估了血清 ST2 用于预测 ER 阳性乳腺癌患者预后的价值,结果显示血清 ST2 高于平均水平的 ER 阳性乳腺癌患者的预后要差于低水平 ST2 的 ER 阳性乳腺癌患者。综合本研究结果可认为,血清 ST2 能够用于预测 ER 阳性乳腺癌患者的预后,受限于本研究中样本量有限,其判断血清 ST2 水平高低的阈值或需纳入更多样本来确定,以便提高 ST2 预测预后的准确率。

参考文献

[1] Fan L,Strasser WK,Li JJ,et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol,2014,15(7):279-289.

[2] 李晓青,冯玉梅.基于多基因表达水平的乳腺癌预后预测研究进展[J].中国肿瘤临床,2013,40(13):807-810.

[3] 白芳芸,王琴,张涛,等.ST2 蛋白在胃癌中的表达及意义[J].中国现代医学杂志,2012,22(11):48-52.

[4] 曹梦远,徐永妮,叶伟,等.IL-33/ST2 信号通路在疾病中作用的研究进展[J].微生物学免疫学进展,2013,41(6):71-75.

[5] Choi YS,Choi HJ,Min JK,et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production[J].

Blood,2009,114(14):3117-3126.

[6] 刘昭国,廖永德,唐和孝.雌激素受体在乳腺癌中的研究进展[J].肿瘤防治研究,2012,39(7):869-871.

[7] 周力恒,殷文瑾,陆劲松,等.雌激素受体阳性孕激素受体表达不同的乳腺癌患者肿瘤特征比较[J].中华医学杂志,2007,87(39):2764-2767.

[8] Haga Y,Yanagisawa K,Ohto OH,et al. The effect of ST2 gene product on anchorage-independent growth of a glioblastoma cell line, T98G [J]. Eur J Biochem,2003,270(1):163-170.

[9] Sandler U,Devary O,Braitbard O,et al. NEROFE--a novel human hormone-peptide with anti-cancer activity[J]. J Exp Ther Oncol,2010,8(4):327-339.

[10] Bergis D,Kassis V,Ranglack A,et al. High serum levels of the interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. Transl Oncol,2013,6(3):311-318.

[11] Jovanovic I,Radosavljevic G,Mitrovic M,et al. ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma[J]. Eur J Immunol,2011,41(7):1902-1912.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-04-15)