

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.017

乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平变化及其对临床症状的影响

韩云竹

湖北省十堰市太和医院肿瘤科,湖北十堰 442000

摘要:目的 观察乳腺癌患者放疗前后血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)水平的变化及其对临床症状的影响。方法 选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月该院收治的 90 例乳腺癌患者作为研究对象,对所有患者实施放疗治疗。结果 乳腺癌患者放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。浸润性导管癌、小叶癌放疗前后 YKL-40 水平比较,差异无统计意义($P>0.05$);浸润性导管癌与小叶癌放疗前 YKL-40 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),放疗后 YKL-40 水平对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。在放疗 I 期,放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较,差异无统计意义($P>0.05$);4 组不同肿瘤分期乳腺癌患者放疗前后 YKL-40 水平组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HER-2 阳性型在放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);4 组不同分子表型乳腺癌患者放疗前后的组间差异无统计意义($P>0.05$)。升高组与下降组的局部复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 乳腺癌患者放疗后的血清 YKL-40 水平显著低于放疗前,乳腺癌病理类型、病理分期、分子表型等均与血清 YKL-40 水平有相关性,且放疗后血清 YKL-40 水平升高会在不同程度上增加局部复发率。

关键词:乳腺癌; 放射疗法; 甲壳质酶蛋白 40; 临床症状

中图法分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)23-3450-04

Change of serum YKL-40 level before and after radiotherapy in patients with breast cancer and its influence on clinical symptoms

HAN Yunzhu

Department of Oncology, Taihe Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: **Objective** To observe the change of serum chitinase protein 40 (YKL-40) levels before and after radiotherapy in the patients with breast cancer and its influence on clinical symptoms. **Methods** Ninety patients with breast cancer admitted to the hospital from December 2017 to December 2018 were selected and conducted radiotherapy. **Results** The serum YKL-40 levels in the patients with breast cancer had statistical difference before and after radiotherapy ($P<0.05$). Invasive ductal carcinoma and lobular carcinoma had no statistical difference before and after radiotherapy ($P>0.05$). There was statistically significant difference before radiotherapy between invasive ductal carcinoma and lobular carcinoma ($P<0.05$). The comparison after radiotherapy had statistical difference ($P<0.05$). The serum YKL-40 level in the first phase of radiotherapy had statistical difference before and after radiotherapy. The inter-group comparison in the four groups with different tumor grades had statistically significant difference before and after radiotherapy ($P<0.05$). The serum YKL-40 level in the HER positive type had statistically significantly difference before and after radiotherapy ($P<0.05$). The inter-group difference in 4 groups with molecular expression breast cancer before and after radiotherapy had no statistical significance($P>0.05$). The local recurrence rate had statistical difference between the rising group and the falling group ($P<0.05$). **Conclusion** The serum YKL-40 level after radiotherapy in the patients with breast cancer is significantly lower than that before radiotherapy. The pathological type, pathological stage and molecular expression of breast cancer are significantly correlated with serum YKL-40 level, moreover the increase of serum YKL-40 level after radiotherapy will increase the local recurrence rate to varying degrees.

Key words: breast cancer; radiotherapy; chitinase protein 40; clinical symptoms

乳腺癌是临床常见病,是恶性肿瘤之一^[1],该肿瘤是由显微组织、皮肤组织和乳腺腺体等共同组成的,发病机制尚不十分清楚。临床认为,性别、年龄、家族史等,均是诱发乳腺癌的重要原因^[2-3]。在对乳

腺癌进行放疗后,通常可根据患者放疗后相关指标与临床症状的关系,评估治疗后疾病的复发率。其中血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)属于重要评估指标。对血清 YKL-40 水平进行研究,可对癌症预后效果进行评估,为进一步明确血清 YKL-40 的诊断价值,本文探讨乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平的变化,判断患者的治疗预后情况,制订合理的治疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月本院收治的乳腺癌患者 90 例作为研究对象,年龄 30~76 岁,平均(52.31±0.47)岁;病程 1~5 年,平均(3.62±0.59)年;其中,浸润性导管癌 74 例,浸润性小叶癌 16 例。依据乳腺癌的临床分期标准,I 期患者 17 例,II 期患者 45 例,III 期患者 22 例,IV 期患者 6 例;根据分子表达情况进行分型,Luminal A 型患者 30 例,Luminal B 型患者 25 例,HER-2 阳性型患者 20 例,三阴型患者 15 例。纳入标准:(1)女性;(2)确诊为乳腺癌的患者;(3)自愿参与本研究并签署知情同意书的患者;(4)本研究经过本院伦理委员会批准同意。排除标准:(1)严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍的患者;(2)精神障碍、言语障碍、行为障碍的患者。

1.2 方法 对所有患者实施放疗治疗。采用直线加速器 6MVX 射线与 9MEV 电子线,依据患者的病理类型、肿瘤分期等,明确放疗区域。放疗期间,照射剂量为 50 Gy/(25 次·5 周)。采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,以 2 000 r/min 离心 5 min,保存备用,采用 ELISA 进行血清 YKL-40 检测。

1.3 观察指标 观察放疗前后患者血清 YKL-40 水平的变化。在此基础上,对不同病理类型、不同肿瘤分期、不同分子表型患者的血清 YKL-40 水平变化进行分析。观察乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平变化与局部复发的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 放疗前后患者血清 YKL-40 水平比较 乳腺癌患者放疗前 YKL-40 水平为(102.84±20.64)ng/mL,放疗后为(90.37±15.35)ng/mL,放疗前后比较差异有统计学意义($t=10.254, P < 0.05$)。

2.2 不同病理类型患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较 浸润性导管癌、小叶癌患者放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较,差异无统计意义($P > 0.05$);浸润性导管癌与小叶癌血清 YKL-40 水平在放疗前对比,差异有统计学意义($P < 0.05$),在放疗后对比,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病理类型患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

病理类型	n	血清 YKL-40 水平		t	P
		放疗前	放疗后		
浸润性导管癌	74	98.54±20.69	96.34±15.35	0.529	0.346
浸润性小叶癌	16	113.64±20.74	106.42±15.47	0.358	0.517
t		6.581	7.519		
P		0.036	0.027		

2.3 不同肿瘤分期患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较 不同肿瘤分期患者放疗后血清 YKL-40 水平均低于放疗前,除放疗 I 期患者放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其余 II~IV 期患者差异均有统计学意义($P < 0.05$);4 组不同肿瘤分期乳腺癌患者放疗前后组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同肿瘤分期患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

病理分期	n	血清 YKL-40 水平		t	P
		放疗前	放疗后		
I 期	17	93.45±20.74	83.43±17.27	1.745	0.087
II 期	45	98.85±20.63	85.34±15.23	4.506	0.042
III 期	22	115.29±15.75	92.62±20.75	5.8476	0.031
IV 期	6	125.29±20.62	108.39±15.28	4.864	0.034
F		7.854	8.374		
P		0.029	0.016		

表 3 不同分子表型患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

病理类型	n	血清 YKL-40 水平		t	P
		放疗前	放疗后		
LuminalA 型	30	102.67±20.48	87.69±15.47	0.856	0.472
LuminalB 型	25	103.69±22.57	95.32±15.82	1.204	0.317
HER-2 阳性型	20	97.23±20.46	86.26±16.82	3.027	0.004
三阴型	15	107.36±15.28	98.52±16.34	1.059	0.342
F		0.528	1.642		
P		0.647	0.863		

2.4 不同分子表型患者放疗前后血清 YKL-40 水平比较 不同分子表型患者放疗后血清 YKL-40 水平均低于放疗前,但仅 HER-2 阳性型患者在放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 组不同分子表型乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平组间比较,差异无统计意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.5 乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平变化与

局部复发的关系分析 90 例患者经过放疗后,血清 YKL-40 水平升高 15 例(16.67%,上升组),下降 75 例(83.33%,下降组)。两组局部复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 放疗前后血清 YKL-40 水平变化与局部复发的关系分析[n(%)]

组别	n	局部复发率
上升组	15	7(46.67)
下降组	75	12(16.00)
χ^2		7.059
P		0.008

3 讨 论

乳腺癌发病后,多表现为乳房肿块、乳头溢液等,对患者的生活质量具有较大的影响。流行病学资料显示,乳腺癌的发病率为 12.5%,且女性与男性发病比例为 99:1^[4-5]。在确诊乳腺癌后,采用科学、合理的方式进行诊断和治疗,是提高患者生存质量的重要基础。放疗是常见的治疗方法,可有效实现对癌细胞的控制。通常情况下,局部放疗是在化疗的基础上进行的局部性治疗。实施放疗治疗时,可根据患者治疗后体内相关血清指标的表达式判定治疗后的复发风险。由此可见,放疗对于癌症具有较为重要的作用。有研究指出,掌握乳腺癌患者治疗前后血清 YKL-40 水平的变化情况,可以明确该血清指标与临床症状之间的相关性,从而评估疾病的复发率^[6-7]。基于该研究结果,本研究重点分析了乳腺癌患者在不同肿瘤分期、不同分子表达分型等情况下其血清 YKL-40 水平情况。

本研究通过分析乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平变化及其对临床症状的影响,结果显示,放疗前与放疗后患者血清 YKL-40 水平变化差异较大,不同类型患者血清 YKL-40 水平表达差异也较为显著。血清 YKL-40 微糖蛋白是壳质酶蛋白家族中的一员^[8-9],对血清 YKL-40 的分析显示,该蛋白由多个氨基酸多肽链组成,相对分子质量较高。最初的血清 YKL-40 是在牛乳汁分泌物中发现的,随后在人骨肉瘤细胞和中性粒细胞等的选择性表达中也有所发现。血清 YKL-40 在体内可有效促进血管平滑肌细胞的迁移,通过刺激瘤旁间质的活性,促使肿瘤血管生成^[10-11]。YKL-40 不仅是肿瘤生成的重要因子,也是肿瘤转移和复发的重要途径。本研究结果显示,对患者实施放疗后,乳腺癌患者血清 YKL-40 水平 $[(90.37\pm15.35)\text{ng/mL}]$ 显著低于放疗前 $[(102.84\pm20.64)\text{ng/mL}]$ 。表明放疗可有效减少患者体内的血清 YKL-40 水平,从而控制血管平滑肌细胞的迁移,降低瘤旁间质的活性。此外,在不同病理类型的患者中,无论是浸润性导管癌还是浸润小叶癌,其放疗前与放疗后血清

YKL-40 水平变化差异不大,说明放疗对这两种病理类型癌症的治疗效果影响不大。此外,对浸润导管癌与浸润小叶癌患者放疗前血清 YKL-40 水平分析发现,浸润导管癌患者血清 YKL-40 水平显著低于浸润小叶癌,放疗后患者血清 YKL-40 水平也是浸润导管癌较低。表明不同病理分期的乳腺癌患者,其血清 YKL-40 水平不同。

对乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平的变化分析显示,不同肿瘤分期与不同分子表达分型的乳腺癌患者,其血清 YKL-40 水平存在差异,且血清 YKL-40 水平与乳腺癌的临床症状有密切关系。本研究表明,乳腺癌分期可分为 4 期,对不同分期乳腺癌患者放疗前后的血清 YKL-40 水平分析发现,乳腺癌Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期放疗后的血清 YKL-40 水平均显著低于放疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明乳腺癌肿瘤分期越严重,放疗后患者血清 YKL-40 水平降低幅度越明显^[12-13]。且 4 期组间比较有明显差异,主要是乳腺癌分期不同,表明患者病情的严重程度也不相同,乳腺癌Ⅰ期患者最轻,Ⅳ期最严重,所以在接受放疗前,Ⅰ期乳腺癌患者血清 YKL-40 水平相对较低,Ⅳ期患者血清 YKL-40 水平相对最高。此外,在不同分子表达分型方面,HER-2 阳性型乳腺癌患者放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平变化较为明显,而其余 3 型患者放疗前与放疗后血清 YKL-40 水平变化不大。说明 HER-2 阳性型乳腺癌患者可以通过血清 YKL-40 水平评估治疗效果。4 种分子表达分型乳腺癌患者放疗前对比、放疗后对比,均无明显差异。说明在乳腺癌不同分子表达分型中,患者放疗前的变化差异不大,放疗后的变化差异也不大。从某种角度而言,血清 YKL-40 可以激活体内的蛋白激酶信号通路,通过对已经分裂的蛋白激酶进行调控,放大其增殖信号,从而调控癌细胞增殖^[14-16]。因此,临床已经将血清 YKL-40 水平升高作为癌症预后不良的危险因素。本研究通过对乳腺癌患者放疗前后血清 YKL-40 水平对临床症状的影响分析,明确了该指标与临床症状的关系。在此基础上,分析了患者放疗后血清 YKL-40 水平升高与较低情况及复发率。结果显示,放疗后血清 YKL-40 水平升高 15 例,降低 75 例,说明多数患者经过放疗后,均取得了显著的治疗效果。同时,血清 YKL-40 水平升高的患者中,46.67%的患者出现局部复发;血清 YKL-40 水平降低的患者中,仅 16.00%的患者出现局部复发。该研究结果证实,血清 YKL-40 水平降低,对于控制乳腺癌的复发具有重要意义。

综上所述,乳腺癌患者放疗后血清 YKL-40 水平显著低于放疗前,乳腺癌病理类型、病理分期、分子表达分型等,均与血清 YKL-40 水平有显著的相关性,且放疗后血清 YKL-40 水平升高会在不同程度上增

加局部复发率。因此,在对乳腺癌患者进行放疗时,可加强对乳腺癌患者血清 YKL-40 水平的关注,从而评估患者的治疗效果及后期复发的风险。

参考文献

[1] 程浩,董杰杰,翟博,等. siRNA 干扰 YKL-40 对乳腺癌增殖能力影响的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2017,24(3):169-173.

[2] 李芙瑶,吴友义,原少斐,等. 左侧乳腺癌术后逆向调强放疗引起放射性心脏损伤的临床研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2016,27(7):856-858.

[3] MULARCZYK A, GONCIARZ M. Neoadjuvant telera-diotherapy decreases cancer tissue and serum concentra-tion of prostaglandin E2 and cyclooxygenase-2 expression in patients with rectal cancer[J]. Pol Merkur Lekarski, 2016,41(242):58-59.

[4] 秦子淋,曾健滢,行艳丽,等. 乳腺癌术后患者三氧治疗对血清 TK1 水平变化的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2017,25(18):60-63.

[5] 王春宇,王铁君,毛铁铸,等. 角度变化对乳腺癌术后电子线放疗剂量分布影响研究[J]. 中国辐射卫生, 2016,25(1):11-14.

[6] 王璐,林清,陆春花,等. EGFR 在三阴性乳腺癌中的表达及放疗后表达变化的意义[J]. 医学研究杂志, 2017,24(3):126-129.

[7] 王慧杰. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清癌胚抗原、糖链抗原 19-9 水平的影响研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017,23(20):2974-2976.

[8] SAGE E K, SCHMID T E, SEDELMAYR M, et al. Com-parative analysis of the effects of radiotherapy versus ra-

diotherapy after adjuvant chemotherapy on the composi-tion of lymphocyte subpopulations in breast cancer pa-tients[J]. Radiother Oncol, 2016,118(1):176-180.

[9] 孙亚华,张延勇,李娜. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清 CEA、CA-199 水平的影响研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,25(5):123-124.

[10] 芦玉婷,王坚,林涛,等. 乳腺癌术后锁骨上淋巴引流区不同照射方式剂量学比较及其对生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016,20(19):34-36.

[11] 刘玉,高炳玉,夏立平,等. 绝经后雌激素变化对乳腺癌组织中 TGF- β 1、Bcl-2 表达水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017,25(17):4049-4051.

[12] 于洋,吕峰,梁栋,等. 乳腺癌患者化疗后肺部感染与复发转移相关指标的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(15):3513-3515.

[13] EBEID S A, MONEIM N A, EL-BENHAWY S A, et al. Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New per-spective for an old honey bee product[J]. J Radiat Res Appl Sci, 2016,9(4):431-440.

[14] 刘峥,谢春华,杨基鹏,等. 乳腺癌患者血清内 IL-6 和 CCL-18 表达及其与临床病理因素的关系[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(4):759-762.

[15] 夏冰,王钢,张晨芳,等. 基于血清肽谱的乳腺癌诊断模型的初步建立[J]. 检验医学与临床, 2017,14(12):101-103.

[16] 邵军,范威,马彪,等. 早期乳腺癌患者术前血清癌胚抗原和 CA15-3 水平及其与病理学特征的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2016,28(9):600-603.

(收稿日期:2019-03-21 修回日期:2019-06-02)

(上接第 3449 页)

[10] HUNG Y J, LEE C H, CHU N F, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunc-tion[J]. Diabetes Care, 2010,33(8):1840-1844.

[11] CHEN L W, CHEN W, HU Z Q, et al. Protective Effects of Growth Arrest-Specific Protein 6 (Gas6) on Sepsis-In-duced Acute Kidney Injury[J]. Inflammation, 2016,39(2):575-582.

[12] KIM H A, NAM J Y, JEON J Y, et al. Serum growth ar-rest-specific protein 6 levels are a reliable biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Immunol, 2013,33(1):143-150.

[13] FOUAD N A, ELTAHER S M, ABDULLAH O A, et al. Serum Level of Growth Arrest Specific 6 (Gas6) Protein and Genetic Variations in the Gas6 Gene in Patients with

Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Egypt J Immunol, 2015,22(1):41-47.

[14] LIU X, GONG Y, JIA J, et al. Plasma concentrations of sAxl are associated with severe preeclampsia[J]. Clin Biochem, 2014,47(3):173-176.

[15] BELLOMO G. Serum uric acid and pre-eclampsia; an up-date[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012,10(6):701-705.

[16] NOVAKOV MIKIC A, CABARKAPA V, NIKOLIC A, et al. Cystatin C in pre-eclampsia[J]. J Matern Fetal Neo-natal Med, 2012,25(7):961-965.

[17] ANDERSON U D, GRAM M, ÅKERSTRÖM B. First trimester prediction of preeclampsia[J]. Curr Hypertens Rep, 2015,17(9):584-586.

(收稿日期:2019-03-24 修回日期:2019-06-16)