

乳腺癌患者血清可溶性细胞膜糖蛋白水平检测的意义

李琛¹, 李璐^{2△}, 蔡良真³ (广东医学院: 1. 附属医院检验科; 2. 组织学与胚胎学教研室; 3. 附属医院肿瘤科, 广东湛江 524001)

【摘要】目的 探讨乳腺癌患者血清可溶性细胞膜糖蛋白(Endoglin)水平测定的临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 35 例健康女性、70 例乳腺癌患者的血清可溶性 Endoglin 水平, 并比较 48 例乳腺癌患者手术前后血清可溶性 Endoglin 水平。**结果** 乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平明显高于健康对照者, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 血清可溶性 Endoglin 水平与患者临床分期相关, 与患者年龄、病理类型无关; IV 期乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平明显高于其他各期, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), III 期高于 II 期, 差异有统计学意义($P < 0.01$), II 期高于 I 期, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 乳腺癌患者术后血清可溶性 Endoglin 水平明显低于术前, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 动态检测可溶性 Endoglin 水平对乳腺癌的诊断和临床分期具有重要意义。

【关键词】 可溶性细胞膜糖蛋白; 乳腺癌; 手术

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1565-02

Detection of serum soluble Endoglin level in patients with breast cancer LI Chen¹, LI Lu^{2△}, CAI Liang-zhen³ (1. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Guangdong Medicine College, Zhanjiang, Guangdong 524001, China; 2. Department of Histology and Embryology, Guangdong Medicine College, Zhanjiang, Guangdong 524001, China; 3. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medicine College, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

【Abstract】Objective To investigate the level of serum soluble Endoglin in patients with breast cancer before and after operation and its clinical value. **Methods** The level of serum soluble endoglin was measured by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 35 healthy women and 70 breast cancer patients, and 48 patients with breast cancer before and after operation as well. **Results** Level of serum Endoglin were higher in breast cancer patients compared to the healthy controls ($P < 0.01$). Serum soluble Endoglin level was correlated with clinical stage, but not with age and pathologic subtypes. The serum Endoglin level in stage IV patients was higher compared with stage III, II and I ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), in stage III it was higher than in stage II ($P < 0.01$), and in stage II it was higher than in stage I ($P < 0.05$). The level of serum Endoglin was obviously reduced in patients with breast cancer after operation ($P < 0.01$). **Conclusion** The results suggest that measurement of serum soluble Endoglin may be of great value in aided diagnosis and evaluation of disease of breast cancer.

【Key words】 soluble Endoglin; breast cancer; operation

实体肿瘤形成后, 其浸润生长及转移均依赖肿瘤血管的生成和有效的血液供应, 因此血管生成与肿瘤的关系是目前研究的热点^[1-2]。细胞膜糖蛋白(Endoglin)又称为 CD105, 有研究表明 Endoglin 在多种肿瘤组织的内皮细胞中的表达均上调, 与肿瘤的发生、发展密切相关, 是肿瘤血管生成的标志性分子^[3]。有学者研究显示乳腺癌患者血清中 Endoglin 表达水平升高。但血清 Endoglin 水平与乳腺癌患者临床特点的关系报道较少, 有待进一步明确^[4-5]。为此, 本研究对 70 例乳腺癌患者的血清可溶性 Endoglin 水平进行了测定, 分析其与临床病理参数的关系, 并比较 48 例乳腺癌患者手术前后血清可溶性 Endoglin 水平变化, 为进一步评价血清可溶性 Endoglin 在乳腺癌辅助诊断及病情估计中的作用提供依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 健康对照组 35 例为健康女性体检者, 年龄 21~70 岁, 中位年龄 44 岁。乳腺癌患者组 70 例为该院住院患者, 均为女性。所有患者术后均经病理诊断为乳腺癌, 术前均未行化疗或放疗。患者中髓样癌 7 例、单纯癌 10 例、浸润性

导管癌 45 例, 黏液腺癌 8 例。乳腺癌患者临床分期: I 期 18 例、II 期 18 例、III 期 23 例、IV 期 11 例。患者年龄 20~71 岁, 中位年龄 43 岁, 其中 45 岁以上(包括 45 岁)者为 44 例, 45 岁以下者为 26 例。本研究得到所有受试者的知情同意。

1.2 实验方法 所有研究对象清晨空腹抽取静脉血 2 mL, 室温下静置 4 h 后, 1 800 r/min, 离心 10 min, 分离出血清 0.5 mL, 置于 1.5 mL 聚丙烯酯试管内, 放入 -70 °C 冰箱保存, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)同批测定血清可溶性 Endoglin 水平。ELISA 检测试剂盒由美国 Genzyme 公司提供; 实验操作由专业人员严格按说明书要求进行。健康对照者以及乳腺癌患者于术前测定血清可溶性 Endoglin 水平, 其中 48 例乳腺癌患者分别于手术前 1 d 及手术后(30±2)d 测定血清可溶性 Endoglin 水平。

1.3 统计学处理 所有数据均使用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对 t 检验或方差分析, 两两比较用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组研究对象血清可溶性 Endoglin 水平的比较 乳腺癌患者组血清可溶性 Endoglin 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。IV期乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平明显高于其他各期, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); III期高于II期, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); II期高于I期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组研究对象血清可溶性 Endoglin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	可溶性 Endoglin 浓度
健康对照组	35	3.51 ± 0.47
乳腺癌患者组	70	4.63 ± 0.68*
I期	18	4.15 ± 0.39
II期	18	4.71 ± 0.45■
III期	23	5.21 ± 0.46▲
IV期	11	5.71 ± 0.51#▲◆

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与III期比较,# $P < 0.05$;与II期比较,▲ $P < 0.01$;与I期比较,◆ $P < 0.01$,■ $P < 0.05$ 。

2.2 血清可溶性 Endoglin 水平和乳腺癌病理类型及年龄的比较 7例髓样癌、10例单纯癌、45例浸润性导管癌、8例黏液腺癌等不同病理类型的乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平分别为(4.52 ± 0.69)、(4.61 ± 0.64)、(4.75 ± 0.87)、(4.64 ± 0.63) ng/mL, 两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明血清可溶性 Endoglin 水平与乳腺癌病理类型无关。44例45岁以上(包括45岁)乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平(4.64 ± 0.63) ng/mL 与 26例45岁以下乳腺癌患者(4.61 ± 0.75) ng/mL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明血清可溶性 Endoglin 水平与乳腺癌患者年龄无关。

2.3 乳腺癌患者手术前后血清可溶性 Endoglin 水平比较 48例乳腺癌患者手术后血清可溶性 Endoglin 水平(4.09 ± 0.50) ng/mL 明显低于手术前(4.43 ± 0.49) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。本组1例典型病例, 术后血清 Endoglin 水平为 4.24 ng/mL, 9个月后检测血清 Endoglin 水平为 5.47 ng/mL, 复查CT检查提示肿瘤远处转移。

3 讨 论

肿瘤生成是一个复杂的过程, 受到多种细胞生长因子的调控, Endoglin 就是其中之一。Endoglin 蛋白主要表达于血管内皮细胞。有研究表明, Endoglin 通过调节细胞对转化生长因子 β (TGF- β) 的反应, 参与血管的发育和重塑。黄婕等^[6] 研究显示, 血浆 CD105 水平检测有助于急性淋巴细胞白血病患儿的临床指导治疗和判断预后, Endoglin 已成为抑制肿瘤血管生成、治疗肿瘤的理想分子靶位。梁启廉等^[7] 研究报道, 抗 CD105 单克隆抗体对人大肠癌细胞株 LoVo 的生长有明显抑制作用, 在动物模型实验中其最高抑瘤率为 71.88%, 且伴有肿瘤坏死增多及血栓形成。Rosen 等^[8] 报道提示, 已将抗 CD105 单克隆抗体 TRC105 用于治疗晚期恶性肿瘤。目前正进行临床实验检测 TRC105 结合化疗和血管内皮生长因子 (VEGF) 抑制剂治疗前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌和肝癌的效果。

本研究结果表明, 乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 水平显著高于健康者, 血清可溶性 Endoglin 水平与患者年龄、病理类型无关, 而与患者临床分期相关, 其随患者临床分期增高而升高, 可在一定程度上反映患者病情严重程度。本组检测 48 例乳腺癌患者手术前后血清可溶性 Endoglin 水平, 发现术后水平显著降低。Davidson 等^[9] 报道, CD105 (Endoglin) 在乳腺癌中的表达是一个预后不良的指标, Endoglin 可能是转移性乳腺癌一个重要的治疗靶点。Seon 等^[10] 研究结果提示, 肿瘤的生长和转移依赖于血管生成, Endoglin 水平的升高与乳腺癌转移相关。本组追踪 1 例患者手术几个月后血清 Endoglin 升高, 出现肿瘤转移, 与 Seon 等的结果相符, 提示乳腺癌手术后动态观测血清 Endoglin 水平有可能成为预测肿瘤复发转移的重要指标。

综上所述, 检测血清可溶性 Endoglin 水平对乳腺癌的病情变化、手术疗效及预后有一定的临床指导意义。

参考文献

- [1] Liang QL, Wang BR, Li ZY, et al. Construction of eukaryotic expression vector of TSLC1 gene [J]. Archives of Medical Science, 2011, 7(4): 579-585.
- [2] Liang QL, Chen GQ, Li ZY, et al. Function and histopathology of a cell adhesion molecule TSLC1 in cancer [J]. Cancer Investigation, 2011, 29(2): 107-112.
- [3] Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrosiński J, et al. Expression of endoglin in primary endometrial cancer [J]. Oncology, 2011, 81(4): 243-250.
- [4] 马力, 范忠林, 刘月平, 等. 乳腺癌中 CD105 表达及相关因素分析 [J]. 临床与肿瘤病理学杂志, 2005, 21(5): 548-551.
- [5] 张慧明, 范忠林, 马力, 等. 乳腺癌患者手术前后血清 S-CD105 的表达及相关因素分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(12): 952-954.
- [6] 黄婕, 方拥军, 施圣云, 等. 急性淋巴细胞白血病患者血清 CD105、血管内皮生长因子及受体的测定和意义 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2010, 30(2): 239-248.
- [7] 梁启廉, 李志东, 吴斌华, 等. 抗 CD105 单克隆抗体对大肠癌生长的抑制作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26(2): 165-166.
- [8] Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, et al. A phase first-in-human study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in patients with advanced cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(17): 4820-4829.
- [9] Davidson B, Stavnes HT, Fersund M, et al. CD105 (Endoglin) expression in breast carcinoma effusions is a marker of poor survival [J]. Breast, 2010, 19(6): 493-498.
- [10] Seon BK, Takahashi N, Haba A, et al. Angiogenesis and metastasis marker of human tumors [J]. Rinsho Byori, 2001, 49(10): 1005-1013.