

乳腺癌患者血浆神经生长因子和神经生长因子受体检测的临床意义

詹传华¹, 汪宏良², 李艳^{1△} (1. 武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060; 2. 湖北省黄石市中心医院 435000)

【摘要】目的 探讨乳腺癌患者血浆神经生长因子(NGF)和神经生长因子受体(NGFR)含量及其检测意义。**方法** 采用 ELISA 法检测 49 例乳腺癌临床分期患者、30 例良性乳腺疾病患者、30 例健康对照者血浆 NGF、NGFR 含量, 分析与乳腺癌不同临床分期的关系。**结果** 血浆 NGF 含量: Ⅲ/Ⅳ期乳腺癌患者组、Ⅱ期乳腺癌患者组、良性乳腺疾病患者组、健康对照组分别为(62.8±2.5)、(64.0±2.8)、(63.4±2.4)、(62.1±2.1)pg/mL, 各组间比较, 差异无统计学意义($H=7.683, P>0.05$); 血浆 NGFR 含量: Ⅲ/Ⅳ期乳腺癌患者组、Ⅱ期乳腺癌患者组、良性乳腺疾病患者组、健康对照组分别为(301.3±285.3)、(90.0±52.7)、(67.5±42.5)、(63.0±33.3)pg/mL, Ⅲ/Ⅳ期乳腺癌患者组显著高于Ⅱ期乳腺癌患者组、良性乳腺疾病患者组、健康对照组, 差异有统计学意义($H=27.561, P<0.01$)。Ⅱ期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGFR 分别为(70.8±42.9)、(109.3±55.8)pg/mL, 差异有统计学意义($Z=-2.443, P=0.015$); Ⅲ/Ⅳ期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGFR 分别为(156.4±89.6)、(490.7±319.2)pg/mL, 差异有统计学意义($Z=-2.589, P=0.01$)。**结论** 乳腺癌患者血浆 NGFR 水平增高可能与肿瘤发生进展相关, 检测血浆 NGFR 水平有助于乳腺癌患者的病情评估。

【关键词】 神经生长因子; 神经生长因子受体; 血浆; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0485-02

The detection of plasma nerve growth factor and nerve growth factor receptor in breast cancer patients and its significance ZHAN Chuan-hua¹, WANG Hong-liang², LI Yan^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

【Abstract】Objective To detect plasma nerve growth factor(NGF) and nerve growth factor receptor(NGFR) levels with breast cancer patients and explore its clinical significances. **Methods** Plasma were collected from 49 clinical stage breast cancer patients, 30 benign breast disease patients and 30 healthy(normal) controls. The plasma levels of NGF and NGFR were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Analysis among groups differences were assessed by the rank sum test. **Results** The plasma NGF levels in Ⅲ/Ⅳ stage breast cancer, Ⅱ stage breast cancer, benign breast disease and normal control groups were (62.8±2.5), (64.0±2.8), (63.4±2.4), (62.1±2.1)pg/mL, respectively. No obvious difference in the levels of plasma NGF was observed among Ⅲ/Ⅳ stage breast cancer, Ⅱ stage breast cancer, benign breast disease and normal control groups($H=7.683, P>0.05$). The plasma NGFR levels in Ⅲ/Ⅳ stage breast cancer, Ⅱ stage breast cancer, benign breast disease and normal control groups were(301.3±285.3), (90.0±52.7), (67.5±42.5), (63.0±33.3)pg/mL, respectively. The levels of Ⅲ/Ⅳ stage group were significantly higher than those of Ⅱ stage breast cancer, benign breast disease and normal control($H=27.561, P<0.01$). There was a significant increasing trend of the plasma NGFR levels compared with the first value by Ⅲ/Ⅳ stage breast cancer($Z=-2.589, P=0.01$) and Ⅱ stage breast cancer($Z=-2.443, P=0.015$). **Conclusion** Plasma NGFR of breast cancer patients increases significantly and correlates with clinical stages. Detecting on NGFR is helpful for evaluating severity of breast cancer patients.

【Key words】 nerve growth factor; nerve growth factor receptor; plasma; breast cancer

乳腺癌是女性高发肿瘤, 导致女性病死的重要疾病之一。一些乳腺癌患者经手术治疗后, 机体内可能已存有微小亚临床转移癌灶, 其中部分患者将出现复发或转移, 利用相关因子作为判断预后指标, 区分其中易复发或转移的病例, 并给予全身性辅助治疗, 将能有效提高治疗疗效。现已证实神经生长因子(NGF)和神经生长因子受体(NGFR)可在多种肿瘤中表达, 并影响肿瘤的发生、发展^[1]。本研究通过检测乳腺癌患者血浆 NGF 和 NGFR 含量, 探讨其在乳腺癌病程发展的临床应用价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 49 例该院收治、经病理组织学证实并行手术治疗的女性乳腺疾病患者, 年龄 31~66 岁, 中位年龄 52 岁, 根据美国肿瘤联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)第 6 版修订乳腺癌 TNM 分期: Ⅱ期乳腺癌患者 25 例(浸润性导管癌 20 例、浸润性小叶癌 5 例), Ⅲ/Ⅳ期乳腺癌患者 24 例(浸润性导管癌 19 例、浸润性小叶癌 3 例、乳头 Paget 病 1 例、内分泌癌 1 例); 30 例良性乳腺疾病患者(纤维腺病伴纤维瘤 15 例、化脓性乳腺炎 6 例、慢性乳腺炎伴乳汁潴留性囊肿 4 例、双乳腺囊

性增生 5 例), 年龄 21~61 岁, 中位年龄 51 岁; 体检健康女性 30 例, 年龄 22~54 岁, 中位年龄 49 岁。所有乳腺癌患者分 2 次采集标本, 采集间隔时间均为 4 个月; 其余待检者采集 1 次标本。清晨空腹采集抗凝静脉血, 离心后取血浆标本 1 mL 置于 -70 °C 冰箱保存待测, 避免反复冻融。

1.2 方法 NGF 和 NGFR 检测试剂盒为美国 Cusabio 公司, 酶标仪为芬兰 Thermo 公司 WellsanMK2。所有标本同一时间检测 NGF 及 NGFR 含量, 严格按试剂盒说明书操作。酶标仪 450 nm 波长以空白对照孔调零, 测定吸光度(A)值, 根据标准品 A 值计算样品浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组血浆 NGF、NGFR 水平经 Kolmogorov-Smirnov 和 Shapiro-Wilk 检验为非正态分布, 组间差异比较应用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组研究对象 NGF 含量检测结果比较 乳腺癌患者组血浆 NGF 含量与健康对照组、良性乳腺疾病患者组比较, 差异无统计学意义 ($H = 7.683, P = 0.053$)。见表 1。

表 1 各组研究对象血浆 NGF 含量检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	NGF 含量
健康对照组	30	62.1 ± 2.1
良性乳腺疾病患者组	30	63.4 ± 2.4
II 期乳腺癌患者组	50	64.0 ± 2.8
III/IV 期乳腺癌患者组	47	62.8 ± 2.5

2.2 各组研究对象 NGFR 含量检测结果比较 III/IV 期乳腺癌患者组血浆 NGFR 含量与健康对照组、良性乳腺疾病患者组、II 期乳腺癌患者组比较, 差异有统计学意义 ($H = 27.561, P < 0.01$), 中位数分别为 210、60、65、77 pg/mL。III/IV 期乳腺癌患者组血浆 NGFR 含量离散程度显著高于 II 期乳腺癌患者组、良性乳腺疾病患者组、健康对照组。见表 2 和图 1。

表 2 各组研究对象血浆 NGFR 含量检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	NGFR 含量
健康对照组	30	63.0 ± 33.3
良性乳腺疾病患者组	30	67.5 ± 42.5
II 期乳腺癌患者组	50	90.0 ± 52.7
III/IV 期乳腺癌患者组	47	301.3 ± 285.3

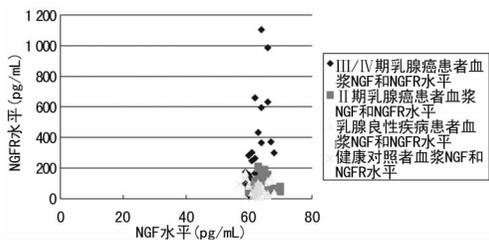


图 1 各组研究对象血浆 NGF 与 NGFR 含量

2.3 II 期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGF 和 NGFR 含量检测结果比较 II 期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGF 含量比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.276$), 前后 2 次血浆 NGFR 含量比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.015$)。见表 3。

2.4 III/IV 期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGF 和 NGFR 含量检测结果比较 III/IV 期乳腺癌患者组前后 2 次血浆 NGF 含量比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.058$), 前后 2 次血浆 NGFR 含量比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.010$)。见表 4。

表 3 II 期乳腺癌患者组 NGF 和 NGFR 2 次检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

检测项目	时间	n	含量	Z	P
NGF	第 1 次	25	63.4 ± 2.6	-1.089	0.276
	第 2 次	25	64.7 ± 3.0		
NGFR	第 1 次	25	70.8 ± 42.9	-2.443	0.015
	第 2 次	25	109.3 ± 55.8		

表 4 III/IV 期乳腺癌患者组 NGF 和 NGFR 2 次检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

检测项目	时间	n	含量	Z	P
NGF	第 1 次	23	61.9 ± 2.3	-1.894	0.058
	第 2 次	23	63.8 ± 2.6		
NGFR	第 1 次	23	156.4 ± 89.6	-2.589	0.010
	第 2 次	23	490.7 ± 319.2		

3 讨 论

NGF 与受体从结合后引发的瀑布式连锁反应是促肿瘤效应的主要途径, 是恶性肿瘤发生、进展、转移的重要分子生物学基础^[2]。正常乳腺上皮细胞能表达 NGFR, 不能分泌 NGF; 乳腺癌细胞能分泌 NGF, 表达 NGFR, NGF 只能与乳腺癌细胞上的 NGFR 结合, 发挥促进细胞有丝分裂和抗凋亡生物学效应, 而对正常乳腺上皮细胞则无此作用, 目前机制尚不清楚^[3]。NGF 可能是乳腺癌患者肿瘤复发和生存期多因素的独立预后指标^[4]。NGFR 表达提示基底样或管腔 B 型乳腺癌, 可能是这 2 类乳腺癌亚型的补充标志物, 其作为肿瘤抑制基因或癌基因作用与细胞环境有关^[5]。Descamps 等^[6]使用 RT-PCR 检测 363 例原发性乳腺癌组织中 NGFR, 结果显示 TrkA 和 p75 在所有患者肿瘤组织中均表达, 且分别与预后、分级、肿瘤类型相关; 该研究同时证实 NGFR mRNA 在乳腺癌细胞的表达与该基因表达的蛋白质联系密切。

通常肿瘤组织标本不易获得或数量较少, 标本的固定和保存对检测结果有影响, 因此需寻找和开发患者外周血作为靶标检测的理想样本^[7]。本组采用 ELISA 法对健康对照组、良性乳腺疾病患者、II 期乳腺癌患者、III/IV 期乳腺癌患者血浆 NGF 和 NGFR 含量进行检测, 结果表明 II 期乳腺癌患者组和 III/IV 期乳腺癌患者组血浆 NGFR 含量明显高于健康对照组和良性乳腺疾病患者组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); III/IV 期乳腺癌患者组血浆 NGFR 含量明显高于 II 期乳腺癌患者组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时发现随病程发展, 乳腺癌患者血浆 NGFR 含量升高, 前后 2 次检测结果, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示乳腺癌患者血浆 NGFR 增高可能与肿瘤发生进展相关, 通过检测血浆 NGFR, 有助于观察各期乳腺癌患者的病情发展情况。

本研究各组研究对象 NGF 含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与相关报道不一致^[8-11]。可能与肿瘤类型不一样及与检测试剂生产厂家不同有关, 今后将对观察方法进一步改进。 (下转第 489 页)

压吸引方式,加之机械操作对子宫基层与子宫内膜均可能造成不同程度的损伤,且多次刮宫、吸宫则可能导致再次妊娠时子宫内膜发育不良,增加胎盘粘连发生率^[11-12]。因此,为降低由胎盘因素所致产后出血发生率,必须强化对孕产妇的产前宣教,督促做好计划生育,降低人流及流产次数,降低胎盘粘连发生率。同时对合并胎盘滞留者做人工分离处理,并在胎儿娩出后快速确认胎盘是否完整,对前置胎盘产妇,需严格确立产后出血抢救措施。并于术前做好检查,明确胎盘与子宫关系,合理安排手术切口^[13]。

此外,巨大儿与剖宫产同样是影响产后出血的独立危险因素^[14-15]。高龄、肥胖、营养非均衡、妊娠糖尿病均与巨大儿高度相关^[16]。而巨大儿则为导致产妇第 1 产程、第 2 产程延长,会阴损伤,转剖宫产率升高的主要原因。因此,必须强化孕期宣教,做好产妇营养指导,合理饮食,避免产妇产前体质量非正常增长,强化对孕期合并症的筛查,及时控制基础疾病,以降低产后出血发生率。较多研究者均表示剖宫产与产后出血的发生显著相关^[17]。严格掌握剖宫产指征,降低剖宫产发生率,对控制孕妇产后出血有重要的临床价值。

综上所述,子宫收缩乏力、前置胎盘、胎盘粘连、巨大儿、剖宫产是导致产妇产后出血的独立危险因素,强化对宫缩乏力的预防,加强孕期宣教,做好计划生育,严格掌握剖宫产指征,对降低产后出血发生率有积极的作用,需引起临床研究者的广泛重视。

参考文献

[1] 黄暖英. 产后出血常见危险因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(5): 524-525.
 [2] 徐杨, 陈延亭, 赵志燕, 等. 产后出血原因及危险因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 12(31): 3981-3983.
 [3] 宋波, 李丽娟, 吴久玲, 等. 农村地区产后出血防治模式探讨[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(3): 310-312.
 [4] 赵相娟, 张梅娜, 张涛, 等. 产后出血的影响因素分析及预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(2): 108-111.

[5] 颜建英, 徐霞, 徐榕莉, 等. 产后出血不同时段出血量的危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3): 201-204.
 [6] 朱正文. 剖宫产产后出血的高危因素分析及防治[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(25): 3916-3917.
 [7] 梁朝霞, 陈丹青. 产后出血的高危因素和流行病学新特点[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(11): 897-899.
 [8] 张方芳, 徐永莲, 刘兴会, 等. 产后出血原因及相关危险因素 135 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(2): 144-146.
 [9] 王小娟, 谭红专, 周书进, 等. 湖南省浏阳市产妇产后出血发病率及其影响因素分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(2): 151-156.
 [10] 马雪梅. 剖宫产后出血相关因素分析及其预防措施探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(18): 46-47.
 [11] 沈素娟, 杨丽. 产后出血的高危因素分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(4): 473-475.
 [12] 韦春霞, 韦凤秋. 剖宫产产后出血的高危因素分析[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(5): 789-791.
 [13] 王新彦, 李洪霞, 冀涛, 等. 剖宫产产后出血的相关因素病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(6): 1052-1053.
 [14] 崔红, 陈静, 刘彩霞, 等. 2001 年和 2011 年产后出血的救治及高危因素的临床分析[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6): 532-534.
 [15] 褚志平, 刘雅雯, 梁升连, 等. 1 707 例产后出血患者产前高危因素及出血原因分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(26): 55-57.
 [16] 梁春梅, 黄琼芝. 162 例经阴道分娩产后出血的临床分析[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(5): 544-545.
 [17] 王玥. 产后出血的危险因素分析和预防措施研究[J]. 天津医药, 2013, 11(9): 924-926.

(收稿日期: 2015-05-20 修回日期: 2015-09-15)

(上接第 486 页)

参考文献

[1] 何学元, 张有成. 神经生长因子及其受体与肿瘤相关性研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2010, 30(4): 234-236.
 [2] 张万福, 帅晋豪, 罗开元. 神经生长因子及受体对乳腺癌作用机制的研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(1): 48-50.
 [3] Deactunps S, Lebenrhis X, Delehedde M, et al. Nerve growth factor is mitogenic for cancerous but not normal human breast epithelial cells[J]. Biol Chem, 1998, 273(27): 16659-16662.
 [4] Sang J, Jun S, Urangoo A, et al. Expression of nerve growth factor and heme oxygenase-1 predict poor survival of breast carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2013, 13(8): 516-519.
 [5] Tsang JY, Wong KH, Lai MW, et al. Nerve growth factor receptor (NGFR): a potential marker for specific molecular subtypes of breast cancer [J]. Clin Pathol, 2013, 66(4): 291-296.

[6] Descamps S, Pawlowski V, Renilion F, et al. Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2001, 61(11): 4337-4340.
 [7] 韩晓红, 马丽, 石远凯. 肿瘤个体化治疗的现状和前景[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(4): 293-299.
 [8] de Santis S, Pace A, Bove L, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1): 90-95.
 [9] 李倩, 郭伟剑, 陈强, 等. 奥沙利铂化疗中血清 NGF 的动态变化及意义[J]. 肿瘤, 2007, 27(6): 454-457.
 [10] 臧树志, 万毅新. 血清神经生长因子水平对肺癌患者预后的影响[J]. 临床荟萃, 2008, 23(3): 183-184.
 [11] 黎培员, 柯小丽, 朱倩, 等. 神经生长因子在原发性肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(2): 121-124.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-22)