

乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平的检测及临床意义

鲁向明¹, 王 仲¹, 袁宏银²

Changes and Significance of Plasma CXCL12 Levels in Patients with Breast Cancer

LU Xiang-ming¹, WANG Zhong¹, YUAN Hong-yin²

1. Department of Oncology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China; 2. Department of Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University

Abstract :Objective To study the changes and function of plasma CXCL12 levels in patients with breast cancer. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was available to detect the plasma CXCL12 levels in 54 patients with breast cancer, 20 patients with benign breast tumors and 18 normal healthy donors, analysis the correlation of plasma CXCL12 and the clinical pathological parameters of breast cancer, the changes of plasma CXCL12 by clinical treatments. **Results** Plasma CXCL12 levels in breast cancer group were significantly higher than those of the two control groups, patients of stage and , axilla lymph nodes positive and distant metastasis were significantly higher than those of stage and , lymph nodes negative and non-distant metastasis, the levels of plasma CXCL12 were remarkably reduced after effectual treatments ($P < 0.05$), no significant correlation was found between plasma CXCL12 and the other clinical pathological parameters of breast cancer, plasma CXCL12 levels of the two control groups showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Chemokine CXCL12 play an important role in breast cancer metastasis, it may serve as a novel tumor marker for breast cancer.

Key words: Breast cancer; Chemokine CXCL12; Tumor metastasis

摘要:目的 探讨乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平的变化及意义。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 54 例乳腺癌患者, 20 例乳腺良性病变者, 18 例正常健康志愿者血浆中 CXCL12 的水平, 分析 CXCL12 与乳腺癌临床病理参数的相关性及其临床治疗对其的影响。结果 乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平高于两对照组, + 期高于 + 期, 有腋窝淋巴结及远处转移者更高, 治疗后低于治疗前 ($P < 0.05$), CXCL12 与其他临床病理参数无显著相关性, 两对照组血浆 CXCL12 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 趋化因子 CXCL12 在乳腺癌的转移中发挥了重要作用, 可作为乳腺癌新的肿瘤标志物。

关键词:乳腺癌; 趋化因子 CXCL12; 肿瘤转移

中图分类号: R730.3; R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)09-0562-03

0 引言

乳腺癌的趋向性器官转移是患者主要的死亡原因。近年来的研究表明, 趋化因子 CXCL12 及其相应的独特型受体 CXCR4 在乳腺癌的器官趋向性转移中发挥重要作用。本文探讨了 CXCL12 与乳腺癌转移的关系, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有研究对象均为女性。54 例乳腺癌患者为 2003 年 10 月~2004 年 4 月我科及武汉大学中南医院肿瘤科的部分住院病人, 年龄 35~78 岁, 平均 51.3 岁, < 50 岁 23 例, 50 岁 31 例, 绝经前 17

例, 绝经后 31 例, 肿瘤直径 2.0cm 13 例, 2.1~5.0cm 28 例, > 5.0cm 7 例, 腋窝淋巴结转移阳性 23 例, 阴性 25 例, 临床分期 期 12 例, 期 26 例, 期 7 例, 期 9 例(3 例伴锁骨上淋巴结转移者新辅助化疗后行了根治术), 浸润性导管癌 35 例, 其他类型 13 例, 免疫组化 SP 法检测受体表达: ER(+) 21 例, ER(-) 27 例, PR(+) 19 例, PR(-) 29 例, HER-2(+) 31 例, HER-2(-) 17 例, 6 例未手术的 期患者只统计年龄这一临床参数。乳腺良性病变者 20 例, 年龄 28~70 岁, 平均 44.4 岁, 病理类型为乳腺纤维腺瘤或乳腺囊性增生症。正常健康志愿者 18 例, 年龄 36~63 岁, 平均 50.7 岁。入院前已行肿瘤局部切除, 有糖尿病、高血压、急性感染者不入组。

1.2 治疗分组

手术组为入院后即行手术, 术前未行新辅助化

收稿日期: 2004-10-11; 修回日期: 2005-01-11

作者单位: 1. 430077 武汉, 华中科技大学同济医学院梨园医院肿瘤科; 2. 武汉大学中南医院肿瘤科

疗者;化疗组包括行辅助化疗或新辅助化疗者,新辅助化疗未缓解者除外;综合治疗组为手术加辅助化疗或新辅助化疗者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理

取乳腺癌患者术前、术后 2 周,间隔 2 周期的连续化疗前,综合治疗前后(均于治疗实施前)、乳腺良性病变术前,正常健康志愿者的清晨空腹肘静脉血各 3mL,用肝素抗凝管抗凝,3 000r/min 离心 10 分钟后,再次对血浆在 2 ~ 8 离心 10 000 r × 30min 以完全清除血小板,分离血浆置 - 70 冰箱保存待测。溶血标本予以剔除。

1.3.2 治疗方法

手术方式为乳腺癌改良根治术或根治术。化疗方案采用 CMF 或 CEF 方案,28 天为一周期。综合治疗为乳腺癌改良根治术或根治术加至少一个周期的化疗。

1.3.3 实验检测方法

成批采用 ELISA 法测定血浆 CXCL12 水平,试剂盒购自美国 R & D 公司。实验操作严格按试剂盒说明书要求进行。分析仪器为上海雷勃分析仪器有限公司生产的 Multiskan MK 3 板式酶标仪。

1.3.4 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平高于乳腺良性病变及正常健康志愿者 ($P < 0.05$),后两组比较无显著性差异 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 乳腺癌组与两对照组血浆 CXCL12 水平的比较

$(\bar{x} \pm s)$		
组别	例数	CXCL12 (pg/ mL)
正常对照组 a	18	352.2 ± 88.4
良性病变组 b	20	378.8 ± 119.5
乳腺癌组 c	54	752.4 ± 454.8

注: b vs a, $P > 0.05$, c vs a, c vs b, $P < 0.05$

2.2 乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平手术前后,化疗前后,综合治疗前后均有显著性差异 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平 + 期高于 + 期,有腋窝淋巴结及远处转移者更高 ($P < 0.05$),见表 3。它与患者年龄、月经、肿瘤直径、肿瘤病理类型及受体表达等临床病理参数无显著相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 乳腺癌临床治疗前后血浆 CXCL12 水平的比较

$(\bar{x} \pm s)$		
组别	例数	CXCL12 (pg/ mL)
手术前	25	697.4 ± 182.9
手术后		429.4 ± 118.5
化疗前	20	999.5 ± 432.8
化疗后		469.5 ± 141.4
综合治疗前	20	1046.1 ± 416.2
综合治疗后		419.5 ± 249.1

注:各组治疗前后, P 均 < 0.05

表 3 乳腺癌 CXCL12 水平与临床病理参数的关系

$(\bar{x} \pm s)$			
临床病理参数		例数	CXCL12 (pg/ mL)
临床分期	+ 期	38	553.3 ± 295.0
	+ 期	16	1025.2 ± 397.1
腋窝淋巴结转移	阳性	23	847.8 ± 209.1
	阴性	25	513.4 ± 143.2
远处转移	有	9	116.7 ± 103.3
	无	45	813.5 ± 232.6

注:各单一临床病理参数组间 *t* 检验, P 均 < 0.05

3 讨论

“土壤和种子”的理论表明不同的器官为特定的癌细胞提供最合适的生长条件,而归巢理论认为不同的器官具有特殊的能力通过趋化因子去捕捉或吸引特殊类型的癌细胞^[1]。肿瘤细胞转移分子调节机制认为,在肿瘤细胞转移播散至特定的部位之前,首先要主要的转移部位表达某种物质,且同步要求其靶细胞表达这种物质的特异性受体^[2]。趋化因子 CXCL12 属 CXC-ELR⁻亚家族成员,即基质细胞衍生因子 1 (SDF-1),一般认为 SDF-1 有 2 个亚型,即 SDF-1 与 SDF-1^β,它们是 SDF-1 mRNA 的 2 种不同的拼接变体,二者在表达及功能上未发现差别。CXCL12 同其他趋化因子的区别是它由基质细胞持续分泌,而不是由炎症等因素诱导表达。CXCR4 又名 CD184,是高度保守的 G 蛋白偶联的 7 次跨膜片段受体,为 CXCL12 的独特型受体^[3]。CXCL12 和 CXCR4 广泛地、组成性地表达于多种细胞和组织中,主要介导淋巴细胞和树突状细胞的迁移、归巢、发育和分化及癌细胞的转移,也与造血、HIV 的感染、血管生成、神经系统等密切相关。人乳腺癌细胞系、乳腺癌原发灶及转移灶均高表达 CXCR4,在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝脏和骨髓则高水平地表达其配体 CXCL12^[4]。

基于恶性肿瘤及艾滋病两大顽疾的生物靶向治疗考虑,趋化因子受体 CXCR4 是目前研究的热点。如小分子 CXCR4 拮抗剂,肽 T22、T14012 和合成

复合物 AMD3100 ,抗 CXCR4 的单克隆抗体 12 G5 ,均有可能应用于临床治疗 ,但其安全性尚需要进一步验证。在体外使用 CXCR4 拮抗剂 T140 可抑制乳腺癌细胞的迁移反应 ,给 SCID 小鼠皮下注射 T140 的类似物 4F-benzoyl- TN14003 也可显著性地抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的淋巴结和肺转移^[5]。因为多数学者认为 SDF-1 蛋白水平正常情况下难以测得 ,这可能是 CXCL12 在乳腺癌患者外周血中的表达未见报道的主要原因。我们对已完全清除了血小板的血浆进行检测发现 ,乳腺癌患者血浆 CXCL12 水平高于乳腺良性病变及正常健康志愿者 , + 期高于 - 期 ,有腋窝淋巴结及远处转移者亦更高 ($P < 0.05$) ,而与其他临床病理参数无显著相关性 ,两对照组血浆 CXCL12 水平无显著性差异 ,经临床有效治疗后其水平显著下降 ,说明趋化因子 CXCL12 在乳腺癌的转移中发挥了重要作用 ,并可作为乳腺癌新的肿瘤标志物。

参考文献:

[1] Stetler-Stevenson WG, Kleiner DE Jr. Molecular biology of cancer: invasion and metastases [A]. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, et al. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 123-136.

[2] Wang J M, Deng X, Gong W, et al. Chemokine and their role in tumor growth and metastasis[J]. Immunol Methods, 1998, 220(1-2):1-17.

[3] Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, et al. Defects of B cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/ SDF-1 [J]. Nature, 1996, 382(6592):635-638.

[4] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature, 2001, 410(6824):50-56.

[5] Tamamura H, Hori A, Kanzaki N, et al. T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer[J]. FEBS Lett, 2003, 550(1-3):79-83.

[编辑: 贺文]

· 短篇 · 个案 ·

头皮外毛根鞘癌 1 例

吴光兴¹, 黄楚卿²

关键词: 外毛根鞘癌; 综合治疗

中图分类号: R739.5 文献标识码: D

文章编号: 1000-8578(2005)09-0564-01

1 临床资料

患者,女,42岁,工人,已婚,于2000年11月初无意中发现头顶部左侧有一粒如花生米大粉红色肿物,凸出头皮,表面无溃烂,肿物增大较快,于12月中旬来我院门诊,行肿物切除。病理检查:肉眼观察:1.5×1.0×1.0cm 皮肤组织一块,表面有1.0×0.5×0.5cm 肿物,肿物表面光滑,切面灰白色,质稍脆。镜检观察:肿瘤连接表皮毛囊为片状,小叶状。增生之鳞状上皮细胞所组成,其中心可

骤然角化,形成囊腔,腔内充以嗜伊红性无定形角质,鳞状上皮很多区域有程度不等异形性个别细胞,角化和角珠形成,肿瘤与周围间质清楚。病理诊断:(左头皮)外毛根鞘癌,手术切缘仍见癌浸润。(病理号 B16619)

患者于2000年12月18日行左侧头皮肿物扩大切除术。术后于2001年1月31日入我科住院,给予5-氟尿嘧啶1g iv 1~3d,平阳霉素8mg im 1、3、5、7d,长春新碱2mg iv 1d,卡铂400mg iv 1d,化

疗三疗程,改为深部X线照射6000cGy,病人恢复良好出院,随访至今未发现异常。

2 讨论

外毛根鞘癌(Trichochlamydocarcinoma)较少见,由于发生在毛囊,较表浅,易于早期发现。学者报道本病:(1)多见于老年妇女;(2)好发于头皮;(3)损害为皮下实质性包块,久之可破溃成溃疡;(4)可伴有一至数个外毛根鞘囊肿;(5)病程长,切除后易复发;(6)可局部淋巴结转移。外毛根鞘癌应与鳞癌鉴别。本病界限清楚,肿瘤小叶中有骤然角化现象,并于囊腔中有红染无定形物质,易与鳞癌鉴别。本例发现较早期,行扩大切除+头皮瓣移植术,术后给予化疗、放疗,治疗效果较好,随访多年患者健在,未发现复发转移病灶。

[编辑: 贺文]

收稿日期:2004-11-01;修回日期:2004-12-30

作者单位:1. 524037 广东医学院附属湛江中心人民医院肿瘤科, 2. 病理科