

• 论 著 •

三阴性乳腺癌与雄激素的相关性研究

庞华靖

(丹江口市卫生学校附属医院检验科, 湖北 442700)

摘要:目的 探讨三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌患者间睾酮和雄激素受体(AR)水平的差异及临床意义。方法 按照纳入标准选取该院经病理确证为原发性乳腺癌的患者,共 92 例女性患者,其中三阴性乳腺癌 42 例,非三阴性乳腺癌 50 例,统计分析三阴性与非三阴性乳腺癌组患者年龄、组织学分级、病理分期、血清睾酮水平和 AR 的差异。结果 三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组比较,三阴性乳腺癌组血清睾酮水平低于非三阴性乳腺癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$);三阴性乳腺癌组 AR 阳性率为 57%,非三阴性乳腺癌 AR 阳性率为 82%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 雄激素和 AR 可能成为三阴性乳腺癌新的治疗突破点。

关键词:睾酮; 雄激素; 雄激素受体; 三阴性乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)03-0331-03

The correlation between triple negative breast cancer and androgen

Pang Huajing

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Health school of
Danjiangkou City, Danjiangkou, Hubei 442700, China)

Abstract: Objective To investigate the difference of serum testosterone and androgen receptor(AR) concentrations between triple negative breast cancer patients and non-triple negative breast cancer patients and its clinical significance, differences and clinical significance. **Methods** According to the inclusion criteria, a total of 92 female patients were enrolled in the study including 42 patients with triple negative breast cancer and 50 patients with non-triple negative breast cancer. The patients recruited all sought medical advice in hospital and diagnosed with primary breast cancer by using pathological method. Age, histological grade, pathological stage, serum testosterone and AR concentrations were compared between triple negative breast and non-triple-negative group and statistically analyzed. **Results** Compared between triple negative breast and non-triple-negative group, the serum testosterone concentrations of triple negative breast was lower and the difference were statistically different($P < 0.05$); AR-positive rate of triple negative breast cancer group was 57%, AR-positive rate of non-triple-negative breast cancer was 82%, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Androgen and AR may be a prognostic therapeutic target in triple negative breast cancer.

Key words: testosterone; androgen; androgen receptor; triple negative breast cancer

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,多数研究认为其发病率的增加与雌激素有关^[1],雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)已成为了临床病理常规检测项目,根据 ER,PR,人类表皮生长因子受体 2(HER2)的表达水平,将乳腺癌分为了三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌。然而,雄激素和雄激素受体(AR)在乳腺癌生物学中的作用以往一直是临床上和基础研究中被忽略的领域^[2]。目前,已有多项研究关注乳腺癌与睾酮的关系^[3-6],而关于睾酮与三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌之间的研究,少见报道。本研究旨在分析三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌之间血清睾酮水平和 AR 的差异,以发现治疗三阴性乳腺癌新突破点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月于本院就诊的乳腺癌患者,纳入条件:在本院首次诊断为原发性乳腺癌的患者;未行手术及化疗前检测了血清睾酮水平;无其他伴发疾病;未服用性激素类药物;非少数民族;病理类型为浸润性乳腺癌。共有三阴性乳腺癌患者 42 例纳入研究,年龄范围 29~73 岁,平均(45.75±9.24)岁。另外从同期符合纳入条件的非三阴性乳腺癌患者中随机抽取 50 例作为非三阴性乳腺癌组,

年龄范围 30~64 岁,平均(46.98±8.78)岁。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 采集空腹静脉血 2~3 mL,4 h 内分离血清后置-20℃冰箱保存待测。一次性复融后用化学发光法测定血清睾酮水平,试剂为美国 DPC 公司提供的原装试剂,仪器为美国 DPC 公司的 Immulite 发光仪。

1.2.2 组织学分级方法及病理分期 使用 Nottingham 联合组织学分级方法进行组织学分级;使用美国癌症联合委员会,乳腺癌 TNM 分期方法进行病理分期。

1.2.3 免疫组化检测 AR 采用免疫组化 SP 法检测 92 例乳腺癌石蜡组织中 AR 的阳性表达情况,并分析三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌的阳性表达的差异。主要免疫组化试剂包括兔抗磷酸化 AR(Ser578)多克隆抗体,购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.3 统计学处理 采用 Excel 2003 软件录入三阴性乳腺癌组及非三阴性乳腺癌组共计 92 例患者的年龄、组织学分级、病理分期、血清睾酮水平和 AR 免疫组化结果,导入 SPSS17.0 统计软件,统计学检验水准 $\alpha = 0.05$ 。混杂因素控制方法:采用两独立样本 t 检验检测两组样本年龄总体均数是否存在差异,采用

完全随机设计行×列表资料的 χ^2 检验检测两组样本组织学分级,病理分期总体分布是否存在差异。采用完全随机设计两样本资料的秩和检验分析三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组血清睾酮水平总体分布是否存在差异。采用 χ^2 检验分析三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组 AR 阳性率是否存在差异。

2 结 果

2.1 两组年龄、组织学分级和病理分期的比较 经两独立样本 *t* 检验分析,两组年龄总体均数比较,差异无统计学意义($P=0.966$);两组样本组织学分级构成分布比较,差异无统计学意义($P=0.390$);两组临床分期构成分布比较,差异无统计学意义($P=0.293$),见表 1。

| 分组 | 临床分期 | | |
|----------|-------|------|-------|
| | I 期 | II 期 | III 期 |
| 三阴性乳腺癌组 | 4 | 21 | 5 |
| 非三阴性乳腺癌组 | 9 | 17 | 4 |
| <i>P</i> | 0.293 | | |

2.2 两组样本血清睾酮水平 三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组血清睾酮水平比较,三阴性乳腺癌组血清睾酮水平低于非三阴性乳腺癌组,差异有统计学意义($P=0.032<0.05$)。

2.3 两组 AR 阳性率的比较 显示三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌 AR 阳性率比较,三阴性乳腺癌组的 AR 阳性率低于非三阴性乳腺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

| 表 2 AR 在两组乳腺癌组织中的表达 | | | |
|---------------------|----------------|----------------|--------|
| 分组 | 阴性(<i>n</i>) | 阳性(<i>n</i>) | 阳性率(%) |
| 三阴性乳腺癌组 | 24 | 18 | 42.86 |
| 非三阴性乳腺癌组 | 41 | 9 | 18.00* |

*: $P<0.05$,与三阴性乳腺癌组比较。

3 讨 论

乳腺癌的发生发展与体内性激素的水平密切相关。有研究认为雄激素对于乳腺细胞起到一种保护作用,过表达 AR 明显地抑制雌激素途径引起的乳腺上皮细胞增殖,但乳腺癌 MCF-7 细胞如转染突变的 AR,则没有此现象^[7]。Dimitrakakis 等^[8]在动物实验中发现,正常雌性猴子在接受 AR 拮抗剂使 AR 阻断后,乳腺上皮细胞发生两倍以上增殖,此外在卵巢切除的猴子给予标准剂量的雌激素替代治疗中,生理剂量的雄激素能够减少雌激素引起的乳腺上皮细胞增殖,进一步证实雄激素是通过降低 ERα、提高 ERI3 表达而参与保护乳腺上皮细胞的。

本研究中,为了排除由于三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组两样本之间年龄、组织学分级、病理分期的不同而导致的误差,故做了相应统计学分析,统计分析显示两组之间年龄、组织学分级、病理分期的差异无统计学意义($P>0.05$),两组间血清睾酮水平比较,三阴性乳腺癌组低于非三阴性乳腺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。免疫组化显示三阴性乳腺癌组 AR 阳性率低于非三阴性乳腺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。从三阴性乳腺癌组血清睾酮水平和 AR 阳性率均低于非三阴性乳腺癌组可推测雄激素对乳腺癌患者而言中是一种有利的因素,与文献报道相符^[7-8]。雄激素和 AR 可能

成为三阴性乳腺癌新的治疗突破点。

临床上,雄激素可用于对雌激素治疗失败的乳腺癌,这说明雄激素的作用不单纯是针对垂体促性腺激素的分泌,还可能通过直接的作用抑制肿瘤细胞的生长。雄激素一般与靶器官上的 AR 结合后方能发挥其作用^[9]。已有的文献报道,AR 在乳腺癌中的表达率为 35%~90%^[10-11],与 ER 或 PR 的表达相当甚至高于这两者^[12-13]。AR 在乳腺癌中多表现为:肿瘤体积小的阳性率高;淋巴结无转移的阳性率高;组织学分级低的阳性率高;ER、PR 阳性的阳性率高^[14-17]。这预示着在肿瘤发现越早、恶性程度越低的情况下 AR 的表达阳性率就越高,AR 阳性者可能预示着乳腺癌患者预后较好。Boccuzzi 等^[18]曾报道大剂量(200 nmol/L)双氢睾酮(DHT)有通过 ER 介导的刺激 MCF-7 细胞增生的作用,小剂量 DHT 则起抑制作用。

目前,已有相当部分研究证实了 AR 在乳腺癌以及在三阴性乳腺癌中的作用。最新研究发现,AR 阴性的三阴性乳腺癌能够提示较早复发的可能性^[19],采用最低毒性剂量的雄激素抗体比卡鲁胺治疗 AR 阳性、雌、孕激素阴性的转移性乳腺癌具有 19%的临床获益率^[20],AR 可能成为三阴性乳腺癌的一种预后标志物^[21],但是这几项研究均未列入非三阴性乳腺癌或雌、孕激素阳性的乳腺癌患者作为对照。

本研究以非三阴性乳腺癌作为对照,研究了三阴性乳腺癌的睾酮水平和 AR 阳性率,为将来研究雄激素和 AR 与三阴性和非三阴性乳腺癌的关系打下基础,探索发现雄激素和 AR 成为三阴性乳腺癌新的治疗靶点。

参考文献

[1] Chlebowski RT,Kuller LH,Prentice RL,et al. Breast Cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women[J]. N Engl J Med,2009,360(6):573-587.

[2] Moe RE,Anderson BO. Androgens and androgen receptors:a clinically neglected sector in breast Cancer biology[J]. J Surg Oncol, 2007,95(6):437-439.

[3] Bershten LM,Boriakina MP,Tsyrlina EV,et al. Decrease of testosterone level in blood of breast Cancer patients of reproductive age after neoadjuvant chemotherapy[J]. Vopr Onkol, 2012, 58 (5):639-643.

[4] Hall SA,Araujo AB,Kupelian V,et al. Testosterone and breast Cancer[J]. J Sex Med,2010,7(2 Pt 2):1035-1036.

[5] Davis SR,Wolfe R,Farrugia H,et al. The incidence of invasive breast Cancer among women prescribed testosterone for low libido[J]. J Sex Med,2009,6(7):1850-1856.

[6] Guay AT,Traish AM. Testosterone therapy and breast Cancer [J]. Fertil Steril,2008,90(2):468.

[7] Andò S,De Amicis F,Rago V,et al. Breast Cancer:from estrogen to androgen receptor[J]. Mol Cell Endocrinol, 2002, 193 (1/2): 121-128.

[8] Dimitrakakis C,Zhou J,Wang J,et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast[J]. Menopause,2003,10(4):292-298.

[9] Schippinger W,Regitnig P,Dandachi N,et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast Cancer[J]. Virchows Arch,2006,449(1):24-30.

[10] Wang W,John EM,Ingles SA. Androgen receptor and prostate-specific antigen gene polymorphisms and breast Cancer in African-American women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers(下转第 335 页)

的应激性高血糖与糖尿病性高血糖。已有的研究证实^[7-9],发生急性脑梗死时,患者的 HbA1c 水平会显著升高,而且 HbA1c 水平越高,急性脑梗死的发生风险越高,病情越重,预后越差,这与本组实验结果基本一致。

GA 是由血液中的葡萄糖与清蛋白 N 末端发生非酶促糖化反应形成的。由于血清中清蛋白的半衰期约 21 d,GA 测定可有效反映患者 2~3 周平均血糖水平,而且不受当时血糖浓度的影响,因此,GA 目前也用于糖尿病患者血糖的监测。已有的研究显示,GA 水平与患者高血压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病等心血管疾病密切相关^[5],而 GA 的其他生理作用正在逐渐被人们认识。到目前为止,急性脑梗死患者中 GA 水平的变化目前还没有被报道过。本研究首次报道了 GA 与急性脑梗死的临床相关性,发现急性脑梗死患者的 GA 水平显著升高,并且 GA 水平与急性脑梗死患者的神经功能缺损、病灶个数、病灶大小以及预后密切相关。因此,GA 水平的升高,可能也是急性脑梗死发生、发展以及预后的一个重要指标,需引起临床工作者的重视。

GA 能反映急性脑梗死患者的病情与预后,可能有以下两个原因:(1)当患者发生急性脑梗死时,大脑的缺血、缺氧状态会加速血糖的无氧酵解,高血糖水平为糖的无氧酵解提供大量的反应底物,产生大量的乳酸,从而加重脑组织的缺损和脑水肿,使病灶面积扩大;脑细胞内乳酸中毒会引起一系列生化反应,导致迟发性神经缺损,从而使神经功能受损加重。相比于空腹血糖,GA 更能真实反映血糖的平均水平。(2)清蛋白发生糖基化反应时,会产生大量的糖化终末产物并聚集在血管壁,导致患者血管结构和功能发生改变,形成血栓,增加急性脑梗死的风险^[10-11]。

本研究发现,除空腹血糖与 HbA1c,GA 水平与脑梗死的神经功能缺损、病灶情况、预后等密切相关,也可能是急性脑梗

死患者的重要临床检验指标,需引起临床的广泛重视。因此,监测急性脑梗死患者空腹血糖、HbA1c 与 GA 水平,对于其治疗和预后,有重要的临床意义。

参考文献

[1] 董漪,董强.缺血性脑卒中的诊疗新进展[J].中国临床神经科学,2010,18(6):653-655.
[2] 曹继高.糖尿病与急性脑梗死患者脑血管狭窄程度的相关性分析[J].海南医学,2011,22(22):30-31.
[3] 叶秀英.出血性脑梗死相关因素分析[J].海南医学,2009,20(1):182-183.
[4] Li H, Qiu W, Hu B, et al. Ischemic volumes and early neurologic deterioration in acute brainstem infarctions with hemoglobin A1c [J]. Eur Neurol, 2013, 70(3/4): 225-232.
[5] 胡钢英,江洪,胡笑容.合并 2 型糖尿病冠心病患者血清 HMGB1 与糖化白蛋白表达水平的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(11):1293-1295.
[6] 中华神经科学会,中华神经外科学会.脑血管疾病分类(1995) [J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):376-377.
[7] 葛庆波,罗巧云,李静,等.糖化血红蛋白与急性脑梗死发病关系的临床研究[J].中华神经医学杂志,2010,09(7):715-718.
[8] 沈道全,谭宏飞.急性脑梗死患者的血糖与预后关系的研究[J].海南医学,2008,19(10):84.
[9] Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(2):102-107.
[10] 唐霓,唐显玲.糖尿病血液流变性改变与微血管病变关系的研究进展[J].微循环学杂志,2007,8(3):60-61.

(收稿日期:2014-11-10)

(上接第 332 页)

Prev, 2005, 14(12):2990-2994.
[11] Spurdle AB, Antoniou AC, Duffy DL, et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and modification of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(2):176-183.
[12] Hall RE, Aspinall JO, Horsfall DJ, et al. Expression of the androgen receptor and an androgen-responsive protein, apolipoprotein D, in human breast Cancer [J]. Br J Cancer, 1996, 74(8):1175-1180.
[13] Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen CC, et al. The clinical significance of androgen receptors in breast cancer and their relation to histological and cell biological parameters [J]. Eur J Cancer, 1996, 32(9):1560-1565.
[14] Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers [J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(5):431-435.
[15] Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies [J]. Cancer, 2003, 98(4):703-711.
[16] Agrawal AK, Jeleń M, Grzebierniak Z, et al. Androgen receptors as a prognostic and predictive factor in breast Cancer [J]. Folia His-

tochem Cytobiol, 2008, 46(3):269-276.
[17] Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast Cancer risk; the European prospective investigation into Cancer and nutrition [J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(4):1071-1082.
[18] Boccuzzi G, Brignardello E, Di Monaco M, et al. 5-En-androstene-3 beta, 17 beta-diol inhibits the growth of MCF-7 breast cancer cells when oestrogen receptors are blocked by oestradiol [J]. Br J Cancer, 1994, 70(6):1035-1039.
[19] Thihe AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast Cancer [J]. Mod Pathol, 2014, 27(3):352-360.
[20] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19):5505-5512.
[21] Tang D, Xu S, Zhang Q, et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast Cancer [J]. Med Oncol, 2012, 29(2):526-533.

(收稿日期:2014-10-15)