

• 论 著 •

血清瘦素及可溶性瘦素受体在乳腺癌患者血清中的表达及其临床意义*

王 妍¹, 姚 伟², 王博智², 李廷坚², 曹春燕², 陈钊城², 卢旭强², 黄钦贤²
(汕头市第二人民医院: 1. 检验科; 2. 外一科, 广东汕头 515011)

摘 要:目的 探讨乳腺癌患者的血清瘦素(LEP)、可溶性瘦素受体(sOB-R)的表达及两者联合游离瘦素指数(FLI)与患者临床病理特征的相关性分析。方法 收集 70 例经病理确诊的初诊乳腺癌患者(乳腺癌组)、良性乳腺病患者(良性乳腺疾病组, $n=50$)及体检健康者(健康对照组, $n=50$)的血清,检测其血清 LEP 及 sOB-R 的表达,并经体质量指数(BMI)校正后分析以上两个指标。将乳腺癌组的试验数据与其临床病理资料进行相关性分析。结果 乳腺癌患者 LEP 水平明显高于健康对照组及良性乳腺疾病组($P<0.05$),而 sOB-R 明显降低($P<0.05$)。经校正,LEP 的表达仍存在组间差异($P<0.05$);而 sOB-R 的组间差异消失($P>0.05$)。乳腺癌组绝经后患者的 LEP 表达、FLI 均与患者的 pTNM 分期及是否发生淋巴结转移相关($P<0.05$),且绝经后发生转移、Ⅲ、Ⅳ期患者的 LEP 水平分别高于无转移及 0~Ⅱ期患者($P<0.05$)。结论 检测乳腺癌患者的血清 LEP 及 FLI 可能是潜在的评估临床病理的指标,LEP 可能促进了绝经期后乳腺癌患者的疾病进程。

关键词:乳腺癌; 血清瘦素; 可溶性瘦素受体; 游离瘦素指数; 临床病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.10.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)10-1341-03

The expression of leptin and soluble leptin receptor in breast cancer patients' serum and the clinical significance*

Wang Yan¹, Yao Wei², Wang Bozhi², Li Tingjian², Cao Chunyan², Chen Zhaocheng², Lu Xuqiang², Huang Qinxian²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of First General Surgery, Second People's Hospital of Shantou, Shantou, Guangdong 515011, China)

Abstract: Objective To explore the levels of leptin(LEP) and soluble leptin receptor (sOB-R) in breast cancer patients' serum, and to discuss the relationship between LEP, sOB-R, free leptin index (FLI) and the patients' clinical pathologic features. **Methods** 70 serum specimens of breast cancer patients who confirmed by pathological diagnosis were collected before the surgery, the serum of benign breast disease group ($n=50$) and normal group ($n=50$) were also collected as control. The levels of LEP and sOB-R in serum were detected, and the result after body mass index (BMI) correction were analyzed. Finally, the relationship between the expression of LEP, sOB-R and clinical pathologic features were analyzed. **Results** The serum level of LEP in breast cancer group was highly increased than the other two groups ($P<0.05$), and sOB-R was reduced ($P<0.05$). After BMI correction, LEP was still highly increased ($P<0.05$), but sOB-R was no significant difference ($P>0.05$). The level of LEP in the postmenopausal breast cancer patients were highly increased than menopause patients ($P>0.05$), and the expression of LEP in cancer group were significant higher than two control groups by both postmenopausal and menopause ($P>0.05$). The result suggested the serum level of LEP and FLI are associated with pTNM stages and lymph node metastases ($P<0.05$), and elevated level of LEP in postmenopausal patients had differences in pTNM stages and lymph node metastases ($P<0.05$). **Conclusion** The serum LEP level and the FLI may be potential indicators to evaluate the prognosis of the patient with breast cancer. The serum LEP may promoted the process of the postmenopausal patients of breast cancer.

Key words: breast cancer; serum leptin; soluble leptin receptor; free leptin index; clinical pathologic feature

流行病学的统计资料显示,我国女性乳腺癌患者每年约有 16.9 万的新发病例,其病死率约 4.5 万,是女性第 6 位常见的恶性肿瘤死亡原因^[1]。大量研究发现,肥胖与绝经后女性的乳腺癌高发息息相关,而血清瘦素(LEP)作为重要的脂肪细胞因子,被证实与乳腺癌的发生、发展密不可分^[2-4]。LEP 对肿瘤细胞具有刺激其生长、转移、侵袭及促进血管生成等作用,在多种晚期肿瘤组织均有 LEP 及其受体的过表达^[5-7],但可溶性瘦素受体(sOB-R)作为血液循环中主要的 LEP 结合蛋白,以何种方式参与肿瘤的演进,其表达对于评估患者的诊疗、预后等均无明确结论。本研究拟通过探讨乳腺癌组($n=70$)、良性乳腺疾病组($n=50$)、健康对照组($n=50$)组间的 LEP 及 sOB-R 的表达,分析两个指标的差异表达及游离瘦素指数(FLI)与患者临床病理特征的相关性,以期评估乳腺癌的诊疗和预后提

供一定的基础数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 乳腺癌组:2013 年 10 月至 2014 年 8 月在汕头市第二人民医院外一科就诊的初诊乳腺癌患者 70 例,年龄 38~66 岁,平均(52.0 ± 8.0)岁,其中绝经前 32 例,绝经后 38 例。全部患者均经过体征、B 超、相关肿瘤标志物及细针穿刺细胞学检查,并经术后切除组织的病理学确诊为乳腺癌。其中浸润性导管癌 39 例,浸润性小叶癌 22 例,髓样癌及其他类型 9 例。并收集患者相关的临床病理资料(是否绝经、病理分级、肿瘤大小、是否有淋巴转移等)。良性乳腺疾病组:同期的良性乳腺疾病患者 50 例,年龄 36~60 岁,平均(47.7 ± 8.0)岁,其中绝经前 30 例,绝经后 20 例;患者经 B 超、相关肿瘤标志物及乳腺检查等排除乳腺癌,且排除心、肝、肺、肾等重要器官疾病。

* 基金项目:汕头市科技计划项目(汕府科[2014]62 号)。 作者简介:王妍,女,主管检验师,主要从事肿瘤分子生物学研究。

健康对照组:同期的体检健康人群 50 例,年龄 33~65 岁,平均(46.0±7.4)岁,其中绝经前女性 28 例,绝经后女性 22 例;经 B 超、乳腺检查等排除乳腺相关疾病,且心、肝、肺、肾等重要器官无异常。以上 3 组患者经统计学分析各组间年龄、绝经女性所占比例、初次月经时间等差异均无统计学意义($P>0.05$)。测量 3 组的体质量、身高,并计算体质量指数(BMI)。

1.2 仪器与试剂 BIO-RAD 680 全自动酶标仪(购自美国伯乐公司);人类血清瘦素、人类可溶性瘦素受体酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(分别购自美国凤凰公司及 Bio Vendor 公司)由上海瑶韵生物科技有限公司提供;其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.3 方法 留取乳腺癌组患者术前 2~3 d 的空腹静脉血,良性乳腺疾病组及健康对照组患者则常规留取空腹静脉血,待血液凝固后分离血清-70 ℃ 保存待用。LEP 及 sOB-R 的检测

方法参照仪器及试剂盒的说明进行,其中 $FLI=LEP/sOB-R$ 。
1.4 统计学处理 以上数据均采用 SPSS15.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示。多样本比较采用单因素方差分析,两样本比较使用独立 t 检验, $P<0.01$ 或 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LEP 及 sOB-R 的表达 与良性乳腺疾病组及健康对照组相比,乳腺癌组患者的 LEP 及 sOB-R 差异均有统计学意义($P<0.05$);通过 BMI 校正后,LEP 的表达差异仍具有统计学意义($P<0.05$),但 sOB-R 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。乳腺癌组患者绝经前后的 LEP 表达均高于同期的良性乳腺病组和健康对照组,见表 1。

2.2 LEP、sOB-R 与临床病理特征的关系 乳腺癌组患者 LEP 及 sOB-R 的表达与其病理特征之间的相关性,见表 2。

表 1 各组间 LEP 及 sOB-R 的表达

组别	LEP(ng/mL)	sOB-R(ng/mL)	BMI(kg/m ²)	BMI 校正后(ng/mL)		FLI
				LEP	sOB-R	
乳腺癌组	30.3±6.1	2.2±1.9	23.6±1.8	1.3±0.3	0.1±0.1	13.8
绝经前($n=32$)	25.8±5.8	2.4±1.8	22.9±2.1	1.1±0.3	0.1±0.2	
绝经后($n=38$)	34.0±6.2 [#]	1.9±1.5	24.1±1.9	1.4±0.2	0.1±0.1	
良性乳腺病组	14.0±6.0 [*]	8.3±3.0 [*]	22.7±1.9	0.6±0.2 [*]	0.4±0.1	2.2 [*]
绝经前($n=30$)	12.9±5.9 [△]	8.5±3.1	22.2±1.8	0.6±0.2	0.4±0.1	
绝经后($n=20$)	15.5±6.5 ^{#▲}	8.0±3.5	23.1±2.2	0.7±0.2	0.3±0.1	
健康对照组	12.8±5.1 [*]	9.3±3.2 [*]	22.2±2.1	0.6±0.2 [*]	0.4±0.1	1.8 [*]
绝经前($n=28$)	11.7±5.3 [△]	9.8±3.5	21.8±2.4	0.6±0.2	0.4±0.1	
绝经后($n=22$)	14.2±5.6 ^{#▲}	8.7±3.6	22.6±2.1	0.6±0.2	0.4±0.1	

^{*}: $P<0.05$,与乳腺癌组比较;[#]: $P<0.05$,与本组绝经前比较;[△]: $P<0.05$,与乳腺癌组绝经前比较;[▲]: $P<0.05$,与乳腺癌组绝经后比较。

表 2 LEP 及 sOB-R 的表达与乳腺癌患者的临床病理特征的相关性

临床病理参数	n	LEP(ng/mL)	LEP/BMI	sOB-R(ng/mL)	sOB-R/BMI	FLI
肿瘤≥2 cm	38	31.3±6.3	1.3±0.2	2.2±0.3	0.1±0.1	13.0
绝经前	19	28.2±5.8	1.2±0.1	2.3±0.5	0.1±0.1	
绝经后	19	34.1±6.2	1.4±0.2	2.0±0.2	0.1±0.1	
肿瘤<2 cm	32	28.9±6.1	1.3±0.2	2.2±0.2	0.1±0.1	14.9
绝经前	13	26.0±5.9	1.2±0.2	2.4±0.3	0.1±0.1	
绝经后	19	33.1±6.3	1.3±0.2	1.9±0.5	0.1±0.1	
pTNM 分期(0~Ⅱ)	40	22.1±5.1	0.9±0.1	2.1±0.3	0.1±0.1	10.8
绝经前	18	20.6±5.3	0.9±0.1	2.4±0.4	0.1±0.1	
绝经后	22	23.5±5.4	1.0±0.1	2.2±0.2	0.1±0.1	
pTNM 分期(Ⅲ、Ⅳ)	30	41.5±6.0 [*]	1.8±0.2 [*]	2.3±0.3	0.1±0.1	17.3 [*]
绝经前	14	34.2±5.9	1.5±0.3	2.3±0.2	0.1±0.1	
绝经后	16	47.9±6.2 [△]	2.0±0.3	1.9±0.3	0.1±0.1	
无淋巴结转移	43	26.5±5.4	1.1±0.2	2.1±0.3	0.1±0.1	12.1
绝经前	20	25.4±5.3	1.1±0.2	2.2±0.2	0.1±0.1	
绝经后	23	28.3±5.5	1.2±0.2	2.0±0.3	0.1±0.1	
有淋巴结转移	27	35.1±5.5 [#]	1.6±0.2 [#]	2.3±0.2	0.1±0.1	15.3 [#]
绝经前	12	28.2±5.4	1.3±0.2	2.3±0.4	0.1±0.1	
绝经后	15	40.0±5.8 [▲]	1.7±0.2	1.9±0.3	0.1±0.1	

^{*}: $P<0.01$,与 pTNM 分期 0~Ⅱ 期患者比较;[#]: $P<0.05$,与无淋巴结转移患者比较;[△]: $P<0.05$,与 pTNM 分期Ⅲ、Ⅳ 期患者绝经前比较;[▲]: $P<0.05$,与有淋巴结转移患者绝经前比较。

3 讨 论

正常生理情况下, LEP 与其受体结合在不同的靶器官, 发挥调节能量代谢、促进上皮细胞生长、血管生成及协调神经内分泌系统平衡等多种功效^[5]。研究证实 LEP 可通过调节多种信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、参与肿瘤的进程^[7-9]。Niu 等^[10]通过 LEP 与乳腺癌关联的 Meta 分析, 证实其在乳腺癌的发生、发展过程中起了重要促进作用, 且其高表达对于预测肿瘤的转移和发展可能有潜在价值。本研究发现, 乳腺癌组患者血清 LEP 的表达明显高于良性乳腺病组及健康对照组 ($P < 0.05$), 且经 BMI 校正后其差异仍然存在, 这表明高血清 LEP 水平与乳腺癌的发生有关联, 且其差异表达与 BMI 无明显关联。有学者认为 LEP 会增加绝经后女性罹患乳腺癌的风险, 但与非绝经乳腺癌的发病无明显相关^[10]。本研究通过对比发现, 绝经前、后乳腺癌组的 LEP 表达水平均高于同期良性乳腺病组和健康对照组的 LEP 水平 ($P < 0.05$); 且乳腺癌组绝经后的 LEP 表达与绝经前同样有明显差异 ($P < 0.05$)。上述结果提示 LEP 的高表达与女性绝经期有一定的关联, 且其高表达可能促进了肿瘤的发生、发展。

Bard 等^[11]研究发现, LEP 是较好的营养不良的标志物, 但是对于 LEP 能否用于评估患者预后未深入研究。Tutino 等^[12]也提出 LEP 及 sOB-R 的表达与结直肠癌肿瘤进程相关, 特别是 IV 期的患者 sOB-R 明显升高。本结果通过与临床病理特征分析, 发现 LEP 的差异表达与 pTNM 分期及是否发生淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), 经 BMI 校正, 其差异表达仍有统计学意义。本研究还发现患者的 pTNM 分期及是否发生淋巴结转移的临床病理特征存在绝经前、后的差别, 但绝经后的 III、IV 期患者及发生淋巴结转移的患者其 LEP 表达明显高于相应的绝经前患者 ($P < 0.05$)。因此推测 LEP 在外周血的高表达具有促进肿瘤进程的作用, 而检测其表达对于评估患者的预后可能有一定潜在价值。

LEP 受体是 I 类细胞因子受体家族, 广泛存在于中枢及外周组织, sOB-R 是由细胞表面的胞外区水解脱落而产生的^[3]。现有的大量研究发现 sOB-R 与多种疾病, 如代谢综合征、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等有关联, 但确切的发病机制尚不清楚^[5, 13-14]。本结果提示 sOB-R 在乳腺癌患者的血清中明显降低 ($P < 0.05$), 经 BMI 校正, 其差异表达消失 ($P > 0.05$); 且 sOB-R 的差异表达与是否绝经无明显关联 ($P > 0.05$), 这与 Mohammadzadeh 等^[15]的研究结果相似, 推测血清中 sOB-R 的差异表达可能与肥胖等相关的代谢性疾病有关, 但其在乳腺癌患者血清中的低表达的作用机制还有待于深入探讨。

sOB-R 与 LEP 的结合, 一方面减慢了 LEP 在血液中的清除速度, 有效延长了其发挥生物功效的时间; 另一方面两者的结合, 又减少了游离 LEP 的数量, 降低了其生物利用度^[16]。因此, 有学者提出游离 LEP 指数即 FLI, 是用于评估血清 LEP 的生物活性指数^[15]。通过分析笔者发现乳腺癌组患者的 FLI 明显升高, 且与乳腺癌患者的 pTNM 分期、是否发生转移相关 ($P < 0.05$)。由此可见 FLI 对于评估乳腺癌患者的预后相关的临床病理效果同 LEP, 且有不受 BMI 及绝经期影响的优点。接下来, 本课题组将收集更多的乳腺癌患者病例及其相关临床资料, 并深入研究 LEP 及 sOB-R 两者间的作用机制, 以期为

评估乳腺癌的诊疗、预后提供基础数据。

参考文献

- [1] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- [2] Gross AL, Newschaffer CJ, Hoffman-Bolton J, et al. Adipocytokines, inflammation, and breast cancer risk in postmenopausal women: a prospective study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(7): 1319-1324.
- [3] 冯和林, 郑丽华. 瘦素及其受体与乳腺癌研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(13): 152-153.
- [4] 王艳, 韩存芝, 荆结线, 等. 瘦素和瘦素受体基因表达与乳腺癌发生发展的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(1): 16-19.
- [5] 李婧雯, 徐梓辉, 甘立霞. 可溶性瘦素受体与疾病关联性的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(6): 2598-2601.
- [6] Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Leptin and soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort[J]. Cancer Res, 2012, 72(20): 5328-5337.
- [7] Dutta D, Ghosh S, Pandit K, et al. Leptin and cancer: pathogenesis and modulation[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16 (Suppl 3): 596-600.
- [8] Aliustaglu M, Bilici A, Gumus M, et al. Preoperative serum leptin levels in patients with breast cancer[J]. Med Oncol, 2010, 27(2): 388-391.
- [9] 范杰, 刘冰, 曹文艳, 等. 乳腺癌患者血清抵抗素、脂联素和瘦素水平及其临床意义[J]. 检验医学, 2011, 26(1): 36-39.
- [10] Niu J, Jiang L, Guo W, et al. The association between leptin level and breast cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(6): 349-355.
- [11] Bard JM, Lefrancois A, Jaffre I, et al. Leptin as a marker of under-nutrition in breast cancer recurrence[J]. FASEB J, 2013, 27(Suppl): 372-376.
- [12] Tutino V, Notarnicola M, Guerra V, et al. Increased soluble leptin receptor levels are associated with advanced tumor stage in colorectal cancer patients[J]. Anticancer Res, 2011, 31(10): 3381-3383.
- [13] Hamnvik OPR, Liu X, Petrou M, et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study[J]. Metabolism, 2011, 60(7): 987-993.
- [14] de Moraes Martins CJ, Genelhu V, Sanjuliani AF, et al. Association between leptin and its soluble receptor with cardiometabolic risk factors in a Brazilian population[J]. Eur J Int Med, 2012, 23(6): 131-135.
- [15] Mohammadzadeh G, Ghaffari M A, Bafandeh A, et al. Association of serum soluble leptin receptor and leptin levels with breast cancer[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(5): 433-438.
- [16] Zastrow O, Seidel B, Kiess W, et al. The soluble leptin receptor is crucial for leptin action: evidence from clinical and experimental data[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27(12): 1472-1478.

(收稿日期: 2015-01-22)