

health risk implications[J]. Virus Res, (下转第 2714 页)

• 论 著 •

## 乳腺癌患者 IL-11、CTGF 的表达水平与及其与骨转移的相关性

尚庆毅, 曹世通, 成昌宏, 朱 青

(江苏省连云港市赣榆区人民医院检验科, 江苏连云港 222100)

**摘 要:**目的 分析乳腺癌患者白介素 11(IL-11)、结缔组织生长因子(CTGF)的表达水平及其与骨转移的相关性。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 108 例乳腺癌患者(乳腺癌组)、30 例乳腺良性肿瘤患者(乳腺良性肿瘤组)及健康体检者(对照组)血清中 IL-11、CTGF 的表达水平,分析其与骨转移的关系,对患者随访 2 年,比较生存率在不同表达水平之间的差异。结果 乳腺癌组血清 IL-11、CTGF 水平较对照组、乳腺良性肿瘤组均显著升高( $P < 0.05$ );而乳腺良性肿瘤组与对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同骨转移分级患者的血清 IL-11、CTGF 水平均显著高于无骨转移患者( $P < 0.05$ ),Ⅲ~Ⅳ级骨转移的乳腺癌患者血清 IL-11、CTGF 水平较Ⅰ~Ⅱ级患者明显升高( $P < 0.05$ )。骨转移、无骨转移的乳腺癌患者血清 IL-11 与 CTGF 水平均呈正相关( $r = 0.514, 0.477, P < 0.05$ )。术后 2 年,血清 IL-11、CTGF 高表达患者的生存率明显低于低表达患者( $\chi^2 = 4.50, 5.18, P < 0.05$ )。结论 乳腺癌患者血清 IL-11、CTGF 呈过度表达状态,可作为骨转移诊断、预后判断的有效血清学肿瘤标志物。

**关键词:**乳腺癌; 白介素 11; 结缔组织生长因子; 骨转移; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2712-03

### Expression of IL-11 and CTGF in breast cancer patients and its correlation with bone metastasis

SHANG Qingyi, CAO Shitong, CHENG Changhong, ZHU Qing

(Department of Clinical Laboratory, Ganyu District People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang, Jiangsu 222100, China)

**Abstract:** Objective To analyze the expression levels of IL-11 and connective tissue growth factor (CTGF) in patients with breast cancer and their correlation with bone metastasis. **Methods** The 108 cases of breast cancer (breast cancer group), 30 cases of breast benign tumor (breast benign tumor group) and 30 cases of healthy controls (control group) were performed by ELISA to detect the expression of serum IL-11, CTGF, and their relationship with bone metastases was analyzed. All the patients were followed up for 2 years, survival rates between different expression levels of IL-11, CTGF were compared. **Results** Compared with those in control group and breast benign tumor group, the expressions of IL-11, CTGF in breast cancer group were increased ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference between control group and breast benign tumor group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IL-11, CTGF in different stages of breast cancer with bone metastases were significantly higher than those in breast cancer without bone metastases ( $P < 0.05$ ), and the levels of IL-11, CTGF in bone metastases stage of Ⅲ-Ⅳ were higher than those in bone metastases stage of Ⅰ-Ⅱ ( $P < 0.05$ ). Serum IL-11 and CTGF was positively correlated in breast cancer patients with or without bone metastases ( $r = 0.514, 0.477, P < 0.05$ ). At 2 year after surgery, the survival rate in patients with high expression of IL-11 and CTGF was significantly lower than that with low expression ( $\chi^2 = 4.50, 5.18, P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum IL-11, CTGF in breast cancer patients are overexpressed, which could be used as an effective serological tumor markers for diagnosis of bone metastases and assessment of prognosis.

**Key words:** breast cancer; IL-11; connective tissue growth factor; bone metastases; prognosis

骨转移是晚期乳腺癌患者的常见转移部位,也是影响患者生存质量及预后的重要因素<sup>[1]</sup>。有文献报道称,60%~75%的乳腺癌死亡患者存在骨转移,但具体的转移机制尚未完全明确<sup>[2-3]</sup>。近年来,研究发现,肿瘤骨转移过程中,受到骨组织微环境的作用,肿瘤细胞可具有特定的基因型,白介素 11(IL-11)、结缔组织生长因子(CTGF)均是骨转移的标志基因,可促进骨转移和骨质破坏<sup>[4]</sup>,二者在乳腺癌中的表达及相互作用尚缺乏足够证据。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测乳腺癌患者血清中 IL-11、CTGF 的表达情况,探讨二者与骨转移的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 乳腺癌组病例为连云港市赣榆区人民医院

2012 年 1 月至 2014 年 6 月收治入院的 108 例乳腺癌患者,均经术后临床病理确诊,且术前均未接受放化疗。乳腺癌患者女性,年龄 39~75 岁,平均(52.6±5.3)岁。病理分型:浸润性导管癌 39 例,浸润小叶癌 32 例,髓样癌 28 例,黏液腺癌 9 例;美国癌症联合委员会(AJCC)TNM 分期<sup>[5]</sup>:Ⅰ期 24 例,Ⅱ期 42 例,Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 11 例;骨转移 47 例,无骨转移 61 例。同时,选择 30 例女性乳腺良性肿瘤患者为乳腺良性肿瘤组,年龄 40~75 岁,平均(51.1±4.7)岁;30 例健康体检者为对照组,年龄 40~72 岁,平均(52.6±4.3)岁。3 组研究对象的年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理学委员会审议通过,患者或家属均签署知情同意书。

**1.2 骨转移标准及分级** 参照《乳腺癌骨转移和骨相关疾病

临床诊疗专家共识(2014 版)》的诊断标准<sup>[6]</sup>,对临床疑似骨转移、症状明显者,包括局部骨骼疼痛、血清碱性磷酸酶(ALP)升高、恶病质等,以同位素全身骨扫描为标准,并通过计算机断层扫描(CT)、X 线、核磁共振(MRI)等影像学检查确诊。采用 Soloway 分级标准,按骨显像显示的骨转移灶数目、大小,将骨转移患者进一步分为 4 级,Ⅰ级:转移灶数 1~6 个,Ⅱ级:转移灶数 7~<20 个,Ⅲ级:转移灶数≥20 个;Ⅳ级:75% 以上的脊椎骨、肋骨及骨盆核素出现异常分布。

**1.3 方法** 采集所有研究对象的空腹外周静脉血 3 mL,室温放置 30 min,待血液凝固后,3 000 r/min 离心 5 min,保留上层清液至 Eppendorf 管,置于一 20 ℃ 冰箱备检。采用美国 Pep-roTech 公司生产的 ELISA 试剂盒检测血清 IL-11、CTGF 水平,以标准水平作为横坐标,所对应的吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,在标准曲线上换算血清标本吸光度值所对应的水平。所有操作均严格按照说明书执行,质量控制、定标结果均在要求范围内。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 版软件对数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验进行比较;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较;采用 Pearson 线性相关进行相关性分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 各组血清 IL-11、CTGF 水平比较** 乳腺癌组血清 IL-11、CTGF 水平较对照组、乳腺良性肿瘤组均显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而上述指标在乳腺良性肿瘤组与对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组血清 IL-11、CTGF 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	<i>n</i>	IL-11	CTGF
对照组	30	64.53±21.64	14.81±5.35
乳腺良性肿瘤组	30	69.14±23.91	15.92±6.41
乳腺癌组	108	145.21±40.27	21.25±8.93
<i>F</i>		96.10	10.59
<i>P</i>		<0.05	<0.05
<i>P</i> 对照组 vs. 乳腺良性肿瘤组		>0.05	>0.05
<i>P</i> 对照组 vs. 乳腺癌组		<0.05	<0.05
<i>P</i> 乳腺良性肿瘤组 vs. 乳腺癌组		<0.05	<0.05

**2.2 不同骨转移分级患者血清 IL-11、CTGF 水平比较** 不同骨转移分级患者的血清 IL-11、CTGF 水平均显著高于无骨转移患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Ⅲ~Ⅳ级骨转移的乳腺癌患者血清 IL-11、CTGF 水平较Ⅰ~Ⅱ级患者明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同骨转移分级患者血清 IL-11、CTGF 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

分期	<i>n</i>	IL-11	CTGF
无骨转移	47	81.53±30.64	17.81±7.35
骨转移			
Ⅰ~Ⅱ级	30	115.89±32.54	20.24±7.52
Ⅲ~Ⅳ级	31	163.71±56.36	23.75±9.04
<i>P</i> 无骨转移 vs. Ⅰ~Ⅱ级		<0.05	<0.05
<i>P</i> 无骨转移 vs. Ⅲ~Ⅳ级		<0.05	<0.05
<i>P</i> Ⅰ~Ⅱ级 vs. Ⅲ~Ⅳ级		<0.05	<0.05

**2.3 乳腺癌患者血清 IL-11 与 CTGF 水平的相关性** Pearson 线性相关性分析显示,骨转移、无骨转移的乳腺癌患者血清 IL-11 与 CTGF 水平均呈正相关( $r = 0.514, 0.477, P < 0.05$ )。

**2.4 乳腺癌血清 IL-11、CTGF 水平与预后的关系** 参考文献[7],以 IL-11、CTGF 的均值(*T*)为临界值,<*T* 视为低表达,≥*T* 视为高表达。术后 1 年,血清 IL-11、CTGF 高表达与低表达患者的生存率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 2 年,血清 IL-11、CTGF 高表达患者的生存率明显低于低表达患者,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 4.50, 5.18, P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 乳腺癌血清 IL-11、CTGF 水平与生存率的关系[*n*(%)]

指标	<i>n</i>	1 年	2 年
IL-11			
高表达	59	48(81.4)	33(55.9)
低表达	49	42(85.7)	37(75.5)
$\chi^2$		0.37	4.50
<i>P</i>		>0.05	<0.05
CTGF			
高表达	55	44(80.0)	30(54.5)
低表达	53	46(86.8)	40(75.5)
$\chi^2$		0.90	5.18
<i>P</i>		>0.05	<0.05

3 讨 论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,以外科治疗为主,术后化疗为辅的综合治疗是目前推崇的最有效手段,但远处转移、复发常导致治疗失败,其中骨转移是最常见的血道转移部位<sup>[8]</sup>。研究发现,80% 骨转移为溶骨性转移,以破骨细胞活动为主,可增加骨质疏松、高钙血症及病理性骨折等不良事件的发生率<sup>[9]</sup>。因此,寻找乳腺癌骨转移敏感的早期血清标志物,对于评估骨转移风险,指导临床治疗具有十分重要的意义<sup>[10]</sup>。近年来,骨代谢生化指标对骨转移诊断、病情实时监测的应用价值已成为研究的热点。与传统影像学检查相比,骨代谢生化指标能够从微观层面评估恶性肿瘤患者的骨损伤程度,早期发现骨转移,具有简便易行、定量的优势,联合全身骨显像,有助于提高肿瘤骨转移的检出率<sup>[11]</sup>。

在骨转移发生、发展的过程中,肿瘤细胞产生的细胞因子迁移到骨组织,并生存繁殖。IL-11 作为 IL-6 家族成员之一,具有较强的抗炎作用,新近研究发现其在造血微环境中可诱导骨髓祖细胞转变成破骨细胞,而后者在溶骨性骨转移中被视为骨吸收的敏感标志,IL-11 的异常表达使溶骨性骨转移活性明显增加<sup>[12]</sup>。CTGF 广泛存在于人体组织,是一种促成纤维细胞分裂的生长因子,其作为转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 的下游介质,通过参与细胞外基质(ECM)合成,促使创伤修复、血管形成及组织器官纤维化<sup>[13]</sup>。在乳腺癌的进展过程中,CTGF 可诱导血管内皮细胞黏附、增殖,促进肿瘤细胞游走,从而加速恶性转移的发生<sup>[14-15]</sup>。本研究结果发现,乳腺癌组血清 IL-11、CTGF 水平均显著升高,且随着骨转移分级的增加,患者血清 IL-11、CTGF 水平也随之升高( $P < 0.05$ ),说明血清 IL-11、CTGF 在乳腺癌患者中过度表达,二者对良、恶性肿瘤均有较好的区分度,同时,提示其与肿瘤骨转移程度有关,当肿瘤早期

出现骨转移,IL-11、CTGF 水平即可出现升高,有助于骨转移的早期诊断。

进一步分析发现,无论是否出现骨转移,乳腺癌患者血清 IL-11 与 CTGF 水平均表现为明显的正相关关系( $P<0.05$ ),由此推测,IL-11、CTGF 可能存在一定协同作用,在各自发挥生物学作用的同时,共同改变了骨微环境,加速溶骨细胞的发育,增加溶骨功能,诱发溶骨性骨损伤,最终介导了乳腺癌患者骨转移的发生,与任丽谷等<sup>[16]</sup>研究结果一致。在预后方面,术后早期不同血清 IL-11、CTGF 表达水平之间的生存率基本接近,但随着时间推移,术后 2 年高表达患者的生存率明显下降( $P<0.05$ ),说明 IL-11、CTGF 的表达与生存率密切相关,可作为预后的良好预测指标,其机制可能为肿瘤细胞自身产生 IL-11、CTGF,从而促进肿瘤细胞的生长和骨转移<sup>[17]</sup>。

综上所述,乳腺癌患者血清 IL-11、CTGF 呈过度表达状态,可作为骨转移诊断、预后判断的有效血清学肿瘤标志物,同时,也为乳腺癌骨转移的分子靶向治疗提供了新的思路。

参考文献

[1] 袁火忠,黄兴伟,谢敏明,等. 乳腺癌骨转移风险因素分析[J]. 广东医学,2010,31(21):2833-2834.

[2] Pockett RD, Castellano D, McEwan P, et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain[J]. Eur J Cancer Care, 2010,19(6):755-760.

[3] Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011,7(4):208-218.

[4] 翟晓晓,刘腾飞,姚开. 实时荧光定量 PCR 检测鼻咽癌骨转移相关基因表达的研究[J]. 广东药学院学报,2008,24(2):178-180.

[5] Plotar V, Liskay G, Ladanyi A, et al. New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma[J]. Magy Onkol, 2013,57(2):68-72.

[6] 江泽飞,陈佳艺,牛晓辉,等. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中华医学杂志,2015,95(4):241-247.

[7] 任丽,于洋,王霞,等. 乳腺癌骨转移患者血清和癌组织白细胞介素 11 的表达水平与临床意义研究[J]. 中华医学杂志,2014,94(34):2656-2658.

[8] Aktas B, Kasimir Bauer S, Lehmann N, et al. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer[J]. Oncol Rep, 2013,30(3):441-447.

[9] Cawthorn TR, Amir E, Broom R, et al. Mechanisms and pathways of bone metastasis: challenges and pitfalls of performing molecular research on patient samples[J]. Clin Exp Metastasis, 2009,26(7):935-943.

[10] 杨期辉,蒲成坤. 血清肿瘤标志物联合检测对乳腺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(17):2336-2337.

[11] 佟仲生,王晓蕊,王忱,等. 骨胶原代谢指标在乳腺癌骨转移诊断中的应用[J]. 中华骨科杂志,2010,30(4):497-500.

[12] Phanish MK, Winn SK, Dockrell ME. Connective tissue growth factor-(CTGF, CCN2)- $\alpha$  marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis[J]. Nephron Exp Nephrol, 2010,114(3):e83-92.

[13] 彭浩,宋立伟,周正,等. 乳腺癌患者血清 CTGF、Sixl 水平观察[J]. 山东医药,2016,56(23):27-29.

[14] Alexandraki I. The united states-mexico border: an area in need of cancer screening interventions[J]. J Womens Health, 2011,20(5):653-655.

[15] 关天培,余胜,陶厚权. 结缔组织生长因子在肿瘤中的作用及胃癌中研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(7):527-511.

[16] 任丽谷,彦军,王晓蕊,等. 白细胞介素 11 和结缔组织生长因子的表达与乳腺癌发生骨转移的关系[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(1):68-70.

[17] Pandey DP, Lappano R, Albanito L, et al. Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF[J]. EMBOJ, 2009, 28(11):523-532.

(收稿日期:2017-03-26 修回日期:2017-05-15)

(上接第 2711 页)

2013,175(2):151-154.

[4] 李达,张晶波,杨青俊,等. 北京市西城区 2009—2010 年流感监测结果分析[J]. 中国预防医学杂志,2011,12(3):222-226.

[5] 雍伟,乔梦凯,王璇,等. 2014 年南京市流感病毒监测结果分析[J]. 江苏预防医学,2015,26(6):71-72.

[6] 李国伟,陈巧格,于燕,等. 2011—2013 年河南省流行性感冒监测结果[J]. 职业与健康,2015,31(15):2079-2081.

[7] 高燕,方立群,张勇,等. 中国大陆季节性流感活动的时空分布特征[J]. 中华流行病学杂志,2009,30(11):1097-1101.

[8] 李达,胡晓芬,张晶波,等. 北京市西城区 2009—2012 年

度乙型流感病毒病原学监测分析[J]. 国际病毒学杂志, 2012,19(5):206-210.

[9] 张亚兰,岳勇,杨磊,等. 成都市 2010—2013 年流感监测分析[J]. 公共卫生与预防医学,2015,26(2):8-11.

[10] 王冰,王萍,单良,等. 沈阳市 2013—2014 年流感监测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(18):3142-3144.

[11] 李国伟,陈巧格,于燕,等. 2011—2013 年河南省流行性感冒监测结果[J]. 职业与健康,2015,31(15):2079-2081.

[12] 孙小宇,初艳慧,任剑,等. 北京市西城区 2010—2014 年流感监测结果分析[J]. 公共卫生与预防医学,2015,26(2):16-18.

(收稿日期:2017-03-22 修回日期:2017-05-11)