



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.021  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.021  
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(11):1498-1501.

· 简要论著 ·

# 乳腺癌患者血清神经生长因子和低亲和力受体 p75 表达水平的变化及其意义

张季<sup>1</sup>, 李杨<sup>2</sup>, 杨思源<sup>1</sup>, 王茂华<sup>1</sup>, 李析胤<sup>1</sup>

(云南省肿瘤医院 / 昆明医科大学第三附属医院 1. 乳腺外科 2. 内一科, 云南 昆明 650118)

## 摘要

**目的:** 探讨乳腺癌患者血清神经生长因子 (NGF) 与低亲和力受体 p75 表达及其临床意义。

**方法:** 选取 2016 年 2 月—2017 年 5 月收治的乳腺癌患者为研究对象, 同时选取同期接受体检的乳腺增生患者作为对照。观察两组研究对象血清 NGF、低亲和力受体 p75、细胞因子和肿瘤标志物水平的差异, 分析乳腺癌患者血清 NGF、低亲和力受体 p75 表达水平与细胞因子和肿瘤标志物水平的相关性。

**结果:** 乳腺癌组血清 NGF、低亲和力受体 p75 水平明显高于乳腺增生组, TGF- $\beta$  1 水平明显低于乳腺增生组, CEA、CA15-3 和 CA125 水平明显高于乳腺增生组 (均  $P < 0.05$ ); 乳腺癌患者血清 NGF、p75 水平与 TGF- $\beta$  1 水平呈负相关, 与 IL-6、TNF- $\gamma$ 、CEA、CA15-3 和 CA125 水平呈正相关 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 乳腺癌患者血清 NGF、低亲和力受体 p75 表达水平较高, 且与患者的细胞因子和肿瘤标志物水平密切相关, 可作为临床监测的重要指标。

## 关键词

乳腺肿瘤; 神经生长因子; 受体, 神经生长因子; 生物标记, 肿瘤

中图分类号: R737.9

乳腺癌的发生发展, 能够增加患者的病死率, 导致患者远期生存预后的评估。流行病学研究显示, 现阶段临床上乳腺癌的发生率可达 234~345/10 万人左右, 在合并有相关乳腺疾病家族史的人群中, 其发病率更高<sup>[1-2]</sup>。在探讨乳腺癌的发病机制过程中, 可以发现的是生物学因子的改变, 或者基因相关水平的改变, 是促进乳腺导管上皮细胞或者小叶上皮细胞恶性病变的主要原因。低亲和力受体 p75 能够在促进糖蛋白配体的激活, 加剧癌细胞对于基底膜组织的侵袭等方面发挥作用, 促进肿瘤的进展; 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 不仅能够在促进神经纤维的形成方面具有生理学意义, 同时近年来发现 NGF

的异常表达能够增加癌细胞异常增殖的风险, 导致癌细胞的侵袭或者肿瘤转移风险的增加<sup>[3-4]</sup>。为了进一步探讨 NGF 或者 p75 在乳腺癌发生过程中的作用, 本次研究选取 2016 年 2 月—2017 年 5 月在我院接受治疗的乳腺癌患者为研究对象, 探讨两者的异常表达及其与患者肿瘤标志物的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2017 年 5 月在我院接受治疗的乳腺癌患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  周岁; (2) 经病理检查确诊为乳腺癌者; (3) 无其他系统严重疾病者。排除标准: (1) 临床资料不全者; (2) 合并其他部位肿瘤者。根据纳入排除标准共纳入病例数 100 例, 年龄 35~62 岁, 平均 (50.34  $\pm$  4.25) 岁, 其中高分化者 62 例, 中低分化者 38 例; 淋巴结转移者 25 例。乳腺增生组

收稿日期: 2017-08-05; 修订日期: 2017-10-09。

作者简介: 张季, 云南省肿瘤医院 / 昆明医科大学第三附属医院副主任医师, 主要从事乳腺癌综合治疗、乳腺整形方面的研究。

通信作者: 李杨, Email: zhangji19721@sina.com

纳入排除标准:年龄 $\geq 18$ 周岁;病理诊断为乳腺良性肿瘤者,共纳入100例,年龄32~60岁,平均(50.30 $\pm$ 4.12)岁。两组患者的年龄比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本项研究经医院委员会评审通过,且所有患者均知情同意。

## 1.2 检测方法

所有患者均于入院24 h内采集空腹静脉血约5 mL并分作2份,1份自然抗凝后以3 000 r/min离心10 min,取上清液采用酶联免疫吸附法测定血清中NGF、p75、CEA、CA15-3和CA125水平,检测试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作;另1份置于枸橼酸钠抗凝管内,加入TGF- $\beta$ 1、IL-6和TNF- $\gamma$ 检测试剂盒后,利用胶体金法检测TGF- $\beta$ 1、IL-6和TNF- $\gamma$ 水平,试剂盒购自上海奥普生物医药有限公司。

## 1.3 评价指标

观察两组研究对象血清NGF、低亲和力受体p75、细胞因子(TGF- $\beta$ 1、IL-6和TNF- $\gamma$ )和肿瘤标志物(CEA、CA15-3和CA125)水平的差异,分析乳腺癌患者血清NGF、低亲和力受体p75表达

水平与细胞因子和肿瘤标志物水平的相关性。

## 1.4 统计学处理

数据录入后,采用SPSS 11.5软件进行统计学分析。计数和计量资料分别采用例数和均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。两组患者血清NGF、低亲和力受体p75、细胞因子和肿瘤标志物水平的比较采用 $t$ 检验进行统计分析,采用Pearson相关分析法分析乳腺癌患者血清NGF、低亲和力受体p75表达水平与细胞因子和肿瘤标志物水平的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血清 NGF、低亲和力受体 p75、细胞因子及肿瘤标志物水平

乳腺癌组患者血清NGF、低亲和力受体p75水平明显高于乳腺增生组,TGF- $\beta$ 1水平明显低于乳腺增生组,CEA、CA15-3和CA125水平明显高于乳腺增生组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$ )(表1)。

表1 两组患者血清 NGF、低亲和力受体 p75、细胞因子及肿瘤标志物水平比较 ( $n=100, \bar{x}\pm s$ )

组别	NGF (pg/mL)	p75 (pg/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)	IL-6 (mg/L)	TNF- $\gamma$ (ng/L)	CEA (U/mL)	CA15-3 (U/mL)	CA125 (U/mL)
乳腺增生组	38.15 $\pm$ 5.21	12.02 $\pm$ 2.15	658.25 $\pm$ 14.03	16.75 $\pm$ 2.21	35.12 $\pm$ 4.22	2.13 $\pm$ 0.86	8.79 $\pm$ 1.45	15.63 $\pm$ 2.46
乳腺癌组	658.12 $\pm$ 46.27	90.48 $\pm$ 3.42	302.14 $\pm$ 11.62	24.18 $\pm$ 3.04	44.11 $\pm$ 5.97	14.12 $\pm$ 6.85	40.82 $\pm$ 8.45	58.24 $\pm$ 8.25
$t$	-133.148	-194.224	195.480	-19.769	-12.297	-17.367	-37.359	-49.495
$P$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 乳腺癌患者血清 NGF、p75 水平与细胞因子和肿瘤标志物水平的相关分析

相关性分析结果显示,乳腺癌患者血清NGF、p75水平与TGF- $\beta$ 1水平呈明显负相关(均 $P<0.05$ ),与IL-6、TNF- $\gamma$ 、CEA、CA15-3和CA125水平呈明显正相关(均 $P<0.05$ )(表2)。

表2 乳腺癌患者血清 NGF、p75 水平与细胞因子和肿瘤标志物水平的相关性

NGF vs.	$r$	$P$	p75 vs.	$r$	$P$
TGF- $\beta$ 1	-0.623	0.008	TGF- $\beta$ 1	-0.618	0.015
IL-6	0.615	0.002	IL-6	0.624	0.026
TNF- $\gamma$	0.602	0.033	TNF- $\gamma$	0.633	0.034
CEA	0.598	0.021	CEA	0.592	0.027
CA15-3	0.638	0.005	CA15-3	0.603	0.015
CA125	0.617	0.001	CA125	0.621	0.002

## 3 讨论

乳腺癌的发病原因较为复杂,但越来越多的研究显示,分子生物学或者基因水平的表达异常,是促进患者乳腺癌等恶性肿瘤病情的进展的核心因素<sup>[5-6]</sup>。相关指标的表达异常,能够在影响到癌细胞DNA核转录调控相关基因的表达,影响到癌细胞增殖分化的障碍,加剧癌细胞的变形能力<sup>[2,7]</sup>。通过对于相关分子生物学相关指标的变化研究,具有下列几个方面的现实意义:(1)能够为临床上乳腺癌的早期血清学筛查提供新的研究方向;(2)能够为乳腺癌的综合性生物学治疗提供理论基础。

NGF蛋白是蛋白激酶家族成员,其可以通过

对于患者体内癌细胞相关信号通路的激活,促进肿瘤相关蛋白信号通路PI3K/Akt、p53、p16等的激活,加剧多种信号通路的交联式激活作用,促进患者体内上皮细胞交界性病变或者恶性病变的发生<sup>[8]</sup>。NGF蛋白同时能够在影响到乳腺癌膜表面蛋白的糖蛋白配体的活性,降低癌细胞间的粘附能力,为恶性肿瘤的转移提供条件<sup>[9-10]</sup>; p73的表达能够显著促进乳腺癌上皮细胞核的异常转录,增加癌细胞的持续性增殖或者异常分化的风险,特别是p73在结合细胞核转录调控基因的同时,抑制了细胞核内凋亡相关基因的表达,抑制程序性凋亡的发生<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta$ 是体内趋化因子调控的重要因素,其对于趋化因子或者补体成分的调控作用,能够避免过度的局部炎症因子的趋化作用导致的患者肿瘤微环境的改变,抑制肿瘤细胞的持续性增殖风险。

在本次研究中可以发现的是,乳腺癌患者血清中的相关指标的异常表达较为明显,其中NGF、p75的表达浓度可明显上升,NGF、p75表达浓度的上升,可以在下列几个方面影响到乳腺癌患者的临床预后:(1) NGF的高表达,促进了乳腺癌细胞对于临床正常导管上皮或者间质组织成分的浸润,促进了癌细胞的扩散风险;(2) p75的表达增加,能够在促进肿瘤相关信号通路如NOTCH通路的激活,加剧癌细胞分化调控障碍。研究<sup>[12-13]</sup>在探讨了117例样本量的乳腺癌围手术期血清学指标的变化,发现NGF的表达浓度可平均上升26%~36%左右,同时患者的治疗敏感性越差、生存指标越低,相关血清学指标的表达浓度越高。TGF- $\beta$ 1是调控体内转化生长因子的重要成员,其对于患者体内的炎症因子的调控作用,能够避免过度的炎症因子损伤导致的肿瘤细胞的扩散,本研究中TGF- $\beta$ 1的表达明显下降,失去了其对于患者体内病灶组织癌细胞的病理性进展过程的调控作用,同时TGF- $\beta$ 1的表达下降失去了其对于肿瘤细胞的免疫监察作用。IL-6和TNF- $\gamma$ 等炎症因子指标的高表达,主要考虑与肿瘤患者体内的高度激活的瀑布式炎症反应有关,而肿瘤糖蛋白表面抗原如CEA、CA15-3和CA125等的表达上升,则主要考虑与肿瘤细胞凋亡或者增殖等过程中释放的细胞膜配体成分进入循环血中有关。关于NGF、p75水平的表达相关性分析可见,两者

的异常表达与患者的肿瘤生物学分子或者细胞炎症因子的表达具有密切的关系,这一方面提示了NGF、p75与乳腺癌的病情进展具有密切的关系,同时也提示NGF、p75的表达可能通过影响到体内炎症反应,进而影响到乳腺癌的病情进展。

本研究的创新性在于探讨了NGF、p75的异常表达及其与患者体内炎症因子或者肿瘤相关糖蛋白配体的关系。综上所述,乳腺癌患者血清NGF、低亲和力受体p75表达水平较高,且与患者的细胞因子和肿瘤标志物水平密切相关,可作为临床监测的重要指标。

#### 参考文献

- [1] Tomellini E, Touil Y, Lagadec C, et al. Nerve growth factor and proNGF simultaneously promote symmetric self-renewal, quiescence, and epithelial to mesenchymal transition to enlarge the breast cancer stem cell compartment[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(2):342-353. doi: 10.1002/stem.1849.
- [2] Pundavela J, Roselli S, Faulkner S, et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(8):1626-1635. doi: 10.1016/j.molonc.2015.05.001.
- [3] 章菊,叶书来,张昌龙,等.神经生长因子及其受体p75在乳腺癌中的表达[J].*蚌埠医学院学报*, 2014, 39(12):1604-1606. Zhang J, Ye SL, Zhang CL, et al. The expression of nerve growth factor and its receptor p75 in breast cancer[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2014, 39(12):1604-1606.
- [4] 詹传华,汪宏良,李艳,等.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[J].*检验医学与临床*, 2016, 13(4):485-486. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.019. Zhan CH, Wang HL, Li Y, et al. The detection of plasma nerve growth factor and nerve growth factor receptor in breast cancer patients and its significance[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2016, 13(4):485-486. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.019.
- [5] 乔伟强,潘淋淋,寇长贵,等.局部晚期乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解与预后相关性的Meta分析[J].*中国老年学杂志*, 2016, 36(16):3982-3985. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.052. Qiao WQ, Pan LL, Kou CG, et al. Meta-analysis of correlation between pathologic complete remission of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and prognosis[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016, 36(16):3982-3985. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.052.
- [6] 姜建平,韦长元,杨伟萍,等.青年女性乳腺癌病理学特点及预后

- 因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(4):263-267.
- Jiang JP, Wei CY, Yang WP, et al. Pathologic characteristics and prognosis factors of breast cancer patients under 35 years of age[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2017, 24(4):263-267.
- [7] Tsang JY, Wong KH, Lai MW, et al. Nerve growth factor receptor (NGFR): a potential marker for specific molecular subtypes of breast cancer [J]. J Clin Pathol, 2013, 66(4):291-296. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201027.
- [8] Zhang J. Progress in the Research on the Relationship between Infection with Human Papillomavirus and Tumorigenesis[J]. Infection International(Electronic Edition), 2016, 5(4):99-104.
- [9] 李福喜, 邵文凤, 唐芮, 等. 埃兹蛋白477位酪氨酸的磷酸化在神经生长因子前体促进乳腺癌细胞侵袭中起关键作用[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(7):898-903. doi:10.3969/j.issn.1673-4254.2016.07.04.
- Li FX, Shao WF, Tang R, et al. Phosphorylation of ezrin Tyr477 is critical in invasion of breast cancer cells stimulated by precursor of nerve growth factor[J]. Journal of Southern Medical University, 2016, 36(7):898-903. doi:10.3969/j.issn.1673-4254.2016.07.04.
- [10] 刘宇, 王君, 邹黎黎. 神经生长因子及其受体作为乳腺恶性肿瘤分子标记物的可行性[J]. 海南医学, 2017, 28(3):443-445. doi: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.03.033.
- Liu Y, Wang J, Zou LL. Feasibility analysis of nerve growth factor and its receptor as molecular markers of breast malignant tumor[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(3):443-445. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2017.03.033.
- [11] 钟晶敏, 曾亮. 乳腺癌转移相关机制[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(2):141-143. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2015.02.016.
- Zhong JM, Zeng L. Metastatic mechanisms of breast cancer[J]. Journal of International Oncology, 2015, 42(2):141-143. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2015.02.016.
- [12] 由婷婷, 李欣. 乳腺癌转移分子机制研究进展[J]. 辽宁医学院学报, 2016, 37(2):107-110.
- You TT, Li X. Research Advancement on Molecular Mechanism of Breast Cancer Metastasis[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2016, 37(2):107-110.
- [13] 倪婕, 刘高翔, 廖红. 神经营养因子低亲和力受体p75NTR的表达及新药开发[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(6):751-756. doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150620.
- Ni J, Liu GX, Liao H. Expression of p75 neurotrophin receptor and its role in drug development[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2015, 46(6):751-756. doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150620.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 张季, 李杨, 杨思原, 等. 乳腺癌患者血清神经生长因子和低亲和力受体p75表达水平的变化及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(11):1498-1501. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.021

**Cite this article as:** Zhang j, Li Y, Yang SY, et al. Changes in expression level of serum nerve growth factor and low affinity receptor p75 in breast cancer patients and the significance[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(11):1498-1501. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.021



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联微时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部