



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.026
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.026
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1626-1629.

· 简要论著 ·

乳腺癌患者可溶性 Endoglin 水平检测的临床意义

刘筱琴¹, 吴意²

(1. 重庆急救医疗中心 门诊部, 重庆 400014; 2. 湖南省人民医院 检验科, 湖南长沙 410005)

摘要

目的: 探讨可溶性 Endoglin 水平检测对乳腺癌患者的临床价值。

方法: 收集 55 例健康女性、123 例乳腺癌患者以及其中 84 例乳腺癌患者手术前后血清, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测可溶性 Endoglin 水平。

结果: 乳腺癌患者及健康女性的可溶性 Endoglin 水平分别为 (5.07 ± 1.23)、(3.27 ± 0.47) pg/mL, 两者有统计学差异 (P=0.00, t=10.76); 乳腺癌患者临床 I、II、III、IV 期分别为 (4.23 ± 0.26)、(4.85 ± 0.34)、(5.37 ± 0.37)、(6.21 ± 0.51) pg/mL, 两两比较差异均有统计学意义 (P<0.01 或 P<0.05); IV 期乳腺癌患者明显高于其他各期 (P=0.00, t=9.63)。Endoglin 水平随临床分期升高而上升。Endoglin 水平在不同年龄层无统计学差异 (P=0.589, t=0.314)。Endoglin 水平在不同病理类型间无统计学差异 (P=0.483, t=0.254)。84 例手术患者 Endoglin 水平手术前后有统计学差异 (P=0.00, t=9.35)。

结论: 乳腺癌患者可溶性 Endoglin 水平在不同分期、不同病理类型间以及手术前后有变化, 对于判断病情与评估预后有一定的参考意义。

关键词

乳腺肿瘤 / 病理学; 可溶性 Endoglin; 预后

中图分类号: R655.8

Endoglin (又称 CD105) 已成为肿瘤分子学研究的热点^[1-6]。有研究^[7]表明, 乳腺癌患者血清可溶性 Endoglin 表达水平升高。但血清 Endoglin 水平与乳腺癌患者分型、分期的关系以及与年龄的关系报道较少, 有待进一步明确。为此, 本研究收集 123 例乳腺癌患者及 55 例健康对照者血清, 测定其可溶性 Endoglin 水平, 分析 Endoglin 水平与临床病理分期、分型、年龄的关系, 并比较 84 例乳腺癌患者手术前后血清可溶性 Endoglin 水平变化, 评价血清可溶性 Endoglin 水平在乳腺癌检测中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

湖南省人民医院 2012 年 2 月—2014 年 2 月乳腺

癌患者 123 例 (观察组), 女性, 年龄 20~71 岁, 中位年龄 45 岁, 其中 45 岁以上 (含 45 岁) 者为 68 例, 45 岁以下者为 55 例, 术前均未行化疗或放疗, 所有患者均经临床诊断为乳腺癌, 诊断符合乳腺癌 TNM 分期 (2009 年 AJCC 第 7 版)。其中 84 例乳腺癌患者接受根治手术, 其它患者放弃治疗。髓样癌 13 例, 单纯癌 18 例, 浸润性导管癌 78 例, 黏液腺癌 14 例。临床分期: I 期乳腺癌患者 32 例, 癌块 ≤ 2 cm, 无扩散; II 期 34 例, 2 cm < 肿块 ≤ 5 cm; III 期 36 例, 肿块 > 5 cm; IV 期 21 例, 为无论肿块大小, 已经侵袭胸壁或皮肤。分型依据为病理切片^[8]。所有入选者均签署知情同意书, 并经医院伦理学委员会批准。选择同期该院体检中心体检的健康体检者 55 例作为健康对照组, 女性, 年龄 18~73 岁, 中位年龄 44 岁, 经体检确认无心脑血管疾病, 无内分泌系统疾病, 未发现器官及系统肿瘤, 无其他不适。

1.2 仪器与试剂

酶联免疫分析仪 ELQ-800 (美国百乐公司生产); 光明恒温水浴箱 SH-IW-21-600 (北京光明仪器厂); 海尔超低温冰箱 (-70℃) DW-86L486

收稿日期: 2015-06-24; 修订日期: 2015-10-20。

作者简介: 刘筱琴, 重庆急救医疗中心主管护师, 主要从事检验方面的研究。

通信作者: 吴意, Email: wuyi19701210@sina.com

(山东青岛海尔冰箱厂);低速离心机TD5A-WS(长沙湘仪公司);普通冰箱SC-316(山东青岛海尔冰箱厂)。可溶性Endoglin ELISA检测试剂盒(美国DR公司),去离子双蒸馏水(自制)。

1.3 实验方法

1.3.1 样本收集 所有研究对象空腹12 h抽取静脉血4 mL,室温下静置1 h后2 500 r/min,离心15 min,分离出血清0.5 mL,置于1.5 mL有盖的ependorf管内,放入-70℃冰箱保存。其中观察组患者分别于手术前1 d及手术后(30±2) d留取血清样本。

1.3.2 Endoglin水平测定 按试剂盒说明书要求放入-20℃冻存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清可溶性Endoglin水平。冻存样本取出后室温30 min融解,1 500 r/min离心3 min,对样本进行1:50稀释后加样,标准孔:7孔,浓度分别为2 000、1 000、500、250、125、62.5、31.5 pg/mL,样本稀释液孔,TMB空白对照孔。稀释样本各0.1 mL,37℃90 min。包被洗涤拍干,加包被液湿盒37℃60 min。PBS液洗涤3次,拍干,拍干后,加酶标液,湿盒37℃30 min;洗涤:洗涤3次,拍干。显色:加显色剂A、B液各0.05 mL,湿盒37℃30 min;洗涤:拍干,洗涤3次,拍干,加终止液,10 min内比色。比色:405 nm波长比色。

1.3.3 试剂配制 所有试剂自冰箱取出后室温平衡30 min,然后进行试剂配制。

包被液:蒸馏水稀释至1 000 mL。洗涤液:蒸馏水稀释至1 000 mL。样本稀释液:加入100 mL洗涤液,稀释至10%。底物缓冲液:蒸馏水稀释至50 mL。

1.4 统计学处理

使用SPSS 11.0统计软件进行分析。各组Endoglin水平采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用配对t检验或方差分析进行组间比较,LSD法进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和健康对照组血清可溶性 Endoglin 水平结果比较

观察组患者血清可溶性Endoglin水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P=0.00$, $t=10.76$) (表1)。

表1 两组血清可溶性 Endoglin 水平结果比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

分组	n	血清浓度	P	t
健康对照组	55	3.27 ± 0.47	0.00	10.76
观察组	123	5.07 ± 1.23		

2.2 Endoglin 水平与患者的临床病理因素的关系

观察组患者不同年龄的可溶性Endoglin水平结果比较,年龄大于45岁和小于45岁患者,差异无统计学意义($P=0.589$, $t=0.314$);观察组患者不同病理类型间比较无统计学差异(均 $P > 0.05$);观察组患者各临床分期之间两两比较差异,均有统计学意义($P=0.00$, $t=9.63$),其中II期高于I期($P=0.03$, $t=6.72$),III期高于II期($P=0.00$, $t=11.27$),IV期高于III期($P=0.00$, $t=10.87$) (表2)。

表2 Endoglin 水平与患者的临床病理因素的关系

组别	n	血清浓度	P	t
年龄(岁)				
< 45	50	5.06 ± 0.47	0.589	0.314
≥ 45	73	5.08 ± 0.85		
病理分型				
浸润性非特殊癌	109	5.07 ± 1.24	0.483	0.254
髓样癌	13	5.10 ± 0.47		
单纯癌	18	5.06 ± 1.23		
浸润性导管癌	78	5.08 ± 0.73		
浸润性特殊癌	14	5.03 ± 1.08		
黏液腺癌	14	5.03 ± 1.08		
病理分期				
I	32	4.23 ± 0.26	0.00	9.63
II	34	4.85 ± 0.34	0.03	6.72
III	36	5.37 ± 0.37	0.00	11.27
IV	21	6.21 ± 0.51	0.00	10.87

2.3 手术前后可溶性 Endoglin 水平比较

84例乳腺癌患者手术后血清可溶性Endoglin水平(4.03 ± 0.50) pg/mL明显低于手术前(5.06 ± 0.49) pg/mL($P=0.01$, $t=9.35$)。

3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤之一,且发病率逐年上升,严重危害着女性的健康^[9]。Endoglin又名CD105,是由2个单体通过二硫键连接形成的膜结合性糖蛋白,参与血管的生成,在肿瘤的生长和转移中发挥着重要的作用^[10]。本研究采用ELISA法测定血清可溶性Endoglin,从而探讨乳腺癌患者血清可溶性Endoglin与临床病理分

期、分型、年龄及术后的关系，为临床提供辅助依据。

王娅南等^[7]的结果显示，正常乳腺组、不典型增生组、原位癌组及浸润性癌组两两比较，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。朱海燕等^[11]检测正常乳腺组织、乳腺增生组织、乳腺癌组织中的Endoglin水平，提示其在正常乳腺组织、乳腺增生组织、乳腺癌组织的阳性率分别为0、3.33%、53.0%，后者的阳性率均明显高于前两者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；Endoglin在有淋巴结转移的乳腺癌中表达明显升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。闵丽珊等^[12]实验结果尽管表述有所不同，但结果显示Endoglin在乳腺癌患者中的表达明显高于健康者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。本研究发现观察组乳腺癌患者血清可溶性Endoglin水平明显高于健康对照组，差异有统计学意义（ $P = 0.00$ ， $t = 10.76$ ），与上述研究保持一致。在肿瘤生长和转移时，CD105在新生血管高度表达，其存在于内皮细胞的血管腔面，并且在恶性肿瘤的内皮细胞中表达增高，在良性肿瘤的内皮细胞中却基本不升高^[13]。由此可见，乳腺癌的发生会引起CD105的表达变化。

本研究显示IV期乳腺癌患者血清Endoglin表达水平明显高于其他各期（ $P = 0.00$ ， $t = 9.63$ ）；其中II期明显高于I期（ $P = 0.03$ ， $t = 6.72$ ）；III期明显高于II期（ $P = 0.00$ ， $t = 11.27$ ）；IV期高于III期（ $P = 0.00$ ， $t = 10.87$ ）。张慧明等^[14]研究表明，乳腺癌患者血清CD105表达明显升高，且与肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期以及肿瘤组织中VEGF表达水平显著相关，其检测具有评价预后的临床价值。本研究与其基本一致。但庞达等^[15]实验数据显示，CD105 mRNA高表达与淋巴转移有关（ $t = 2.71$ ， $P < 0.05$ ），而与患者年龄、癌肿的大小、临床病理分期和病理类型无关（ $P > 0.05$ ）。对于临床分期的不同结果，本研究认为，其检测的是CD105 mRNA，而本组检测的为蛋白质抗体，在CD105 mRNA表达蛋白质的过程中，由于调控因子（包括转录调控因子）以及表达修饰过程中的差异导致不同的蛋白表达结果；其次，本组123例患者为南方地区，而其取样来源为北方地区，是否存在地域间差异，需进一步探讨。但在其他肿瘤中（如皮肤鳞状细胞癌）其分期与Endoglin表达量具有相关关系。朱桢等^[16]研究提

示，Endoglin-MVD的增加可能与皮肤鳞癌的分化程度（分级）有关。同时，于笑涵等^[17]研究认为，Endoglin在肿瘤血管增殖的过程中起着非常重要的作用。肿瘤细胞的生长依赖于其微环境，微环境中的血管增殖与肿瘤的进展密切相关。肿瘤诱导血管生成的能力，在一定程度上决定着肿瘤的生物行为，而肿瘤血管的增生与临床分期高度相关。Rosen等^[18]研究报道，将抗CD105单克隆抗体TRC105用于治疗晚期恶性肿瘤，效果明显。提示CD105在乳腺癌不同分期中表达不同，且CD105随分期程度升高而增加。

本研究结果表明，乳腺癌病理分型及年龄与Endoglin水平无相关性，与张慧明^[19]的结论相似，其实验认为乳腺癌的病理分型及年龄与CD105的表达无关，这一结果也与付广等^[20]相同，提示CD105标记的MVD与临床病理因素及年龄无关。众多研究表明，CD105与肿瘤的病理类型无相关性，但与肿瘤的分期显著相关。李颖等^[21]实验显示，肝癌中CD105 mRNA表达与患者年龄、癌肿的大小、临床病理分期和病理类型及年龄等均无关（ $P > 0.05$ ）^[21]。蔡瑞霞等^[22]研究报道CD105与结直肠癌的组织学分型无关。刘光耀等^[23]认为胰腺癌中肿瘤部位与CD105的结果无关，其数据提示头部与体尾部的CD105的 P 值为0.547，这些部位的数据都说明，肿瘤的病理分型与CD105的关系不大，同时体外细胞培养也显示，高水平的Endoglin表达在细胞处于增殖及活化期时可检测，CD105的表达与细胞的数量及增殖相关^[24]。大量研究表明乳腺癌分型及年龄变化不会引起CD105水平的变化，但进一步的验证还需要更多的实验支持。

本研究结果表明，乳腺癌患者手术后血清可溶性Endoglin水平明显低于术前，也与相关研究结果相符。Valeria等^[25]研究提示Endoglin主要作用是促进血管的生成、发展及平衡。手术后肿瘤组织的大量减少，肿瘤血管数量也随之减少，不需要更多数量的CD105刺激肿瘤血管的增生，所以术后CD105表达减少。Dallas等^[26]也认为CD105在实体肿瘤中表达会升高。但不同于CD31和CD34等泛内皮标志物，Endoglin高表达于重塑或新生的血管中^[27]。故提示乳腺癌组织才是造成患者血清CD105浓度增高的原因。

综上所述，乳腺癌患者的CD105表达升高，且分期程度高的乳腺癌患者，CD105的表达升高越

明显。此外, 乳腺癌患者术后CD105水平下降, 故乳腺癌患者血清CD105的表达水平可作为判断患者病情及术后监测肿瘤复发与转移的良好指标, 因此对临床具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Meurer SK, Alsamman M, Scholten D, et al. Endoglin in liver fibrogenesis: Bridging basic science and clinical practice[J]. *World J Biol Chem*, 2014, 5(2):180-203.
- [2] 李蒙蒙, 陆沈栋, 刘欣欣, 等. Endoglin在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(6):581-584.
- [3] 杜瑞瑞, 夏现印, 王秀梅. CD105分子在临床应用中的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(10):2470-2473.
- [4] 邱华勤, 吴心愿. CD105在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *医学综述*, 2008, 14(23):3599-3601.
- [5] 张天一, 刘丹, 李航宇, 等. Endoglin与肿瘤血管生成、浸润及转移之间的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(9):2225-2228.
- [6] 阿斯楞, 林靖, 金山. 微血管密度与血管生成素2在结直肠癌中的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(3):171-174.
- [7] 王娅南, 徐芳, 李玉兰, 等. TGF- β 1和Endoglin在乳腺癌发生发展过程中的表达及意义[J]. *河北医药* 2013, 35(3):337-339.
- [8] Scherer LD, Ubel PA, McClure J, et al. Belief in numbers: when and why women disbelieve tailored breast cancer risk statistics[J]. *Patient Educ Couns*, 2013, 92(2):253-259.
- [9] Kwong A, Cheung P, Chan S, et al. Breast cancer in Chinese women younger than age 40: are they different from their older counterparts?[J]. *World J Surg*, 2008, 32(12):2554-2561.
- [10] 孙峰, 何积银. 肺癌中CD105与CD34标记MVD的临床意义[J]. *四川大学学报:医学版*, 2007, 38(2):350-352.
- [11] 朱海燕, 李会学, 王蕴慧, 等. Survivin、Endoglin蛋白表达与乳腺癌血管生成[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(17):1000-1003.
- [12] 闵丽珊, 陈莹蓉, 马志红, 等. 中期因子在不同分子分型的乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *现代免疫学*, 2012, 32(5):381-386.
- [13] 马力, 范忠林, 刘月平, 等. 乳腺癌中CD105表达及相关因素分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2005, 21(5):548-550.
- [14] 张慧明, 范忠林, 马力, 等. 乳腺癌患者手术前后血清S-CD105的表达及相关因素分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(12):952-955.
- [15] 庞达, 刘锋, 薛英威, 等. 乳腺癌组织中CD105 mRNA的表达及其临床病理意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(1):38-40.
- [16] 朱楨, 陶茜, 曹海鹏, 等. Endoglin在皮肤鳞状细胞癌中的表达[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(1):7-10.
- [17] 于笑涵, 杨方. Endoglin与肿瘤的血管增殖[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2011, 14(8):1258-1259.
- [18] Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, et al. A phase I first-in-human study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17):4820-4829.
- [19] 张慧明, 范忠林, 马力, 等. 乳腺癌患者手术前后血清S-CD105的表达及相关因素分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(12):952-954.
- [20] 付广, 王国斌, 冯贤松, 等. CD105表达与乳腺癌临床病理参数的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(5):381-384.
- [21] 李颖, 陈平, 朱瑾, 等. CD105在原发性肝细胞癌血管内皮细胞的表达及临床意义[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(7):714-717.
- [22] 蔡瑞霞, 盛霞, 袁志浩, 等. CD105在结直肠癌中的表达及其临床病理意义[J]. *实用癌症杂志*, 2005, 20(3):270-272.
- [23] 刘光耀, 冯一中. 胰腺癌CD105和D2-40的表达及其临床病理意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(3):308-311.
- [24] López-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4):959-974.
- [25] Valeria B, Maddalena C, Enrica V, et al. Endoglin(CD105) expression in the human heart throughout gestation: an immunohistochemical study[J]. *Reprocl Sci*, 2008, 15(10):1018-1026.
- [26] Dallas NA, Samuel S, Xia L, et al. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7):1931-1937.
- [27] Nagatsuka H, Hibi K, Gunduz M, et al. Various immunostaining patterns of CD31, CD34 and endoglin and their relationship with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinomas[J]. *J Oral Pathol Med*, 2005, 34(2):70-76.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘筱琴, 吴意. 乳腺癌患者可溶性Endoglin水平检测的临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1626-1629. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.026

Cite this article as: LIU XQ, WU Y. The significance of soluble Endoglin level detection in breast cancer patients[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1626-1629. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.026