

细胞因子及受体与乳腺癌关系的研究进展

邱梅婷 综述, 秦松树 审校

(广西科技大学第二附属医院检验科, 广西 柳州 545006)

【摘要】 乳腺癌属于全身性疾病,是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,乳腺癌的发生发展是内分泌、免疫系统等诸多因素共同作用的结果,乳腺癌细胞因子及受体可反映肿瘤的生物学特性,本文就血清细胞因子中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、趋化因子 CCL20 以及与它们相关的受体即可溶性受体 p55 (sTNFR-p55)、可溶性 CD₁₀₅ (S-CD₁₀₅)、趋化因子受体 CXCR3 在乳腺癌的诊断、疗效监控和判断预后的意义做一综述。

【关键词】 乳腺癌;细胞因子;受体

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)02-0217-04

Research progress in the relationship between cytokines and breast cancer. QIU Mei-ting, QIN Song-shu. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Breast cancer is a systemic disease, which is a malignant tumor occurred in the epithelial tissues of mammary gland. The development of breast cancer is a combined action of endocrine, immune system and many other factors. Factor and its receptor in breast cancer cells can reflect the biological characteristics of tumors. This article reviewed the roles of some serum cytokines, such as the tumor necrosis factor alpha (TNF- α), soluble P55 (sTNFR-P55), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), soluble CD₁₀₅ (S-CD₁₀₅), chemotactic factor CCL20 and chemotactic factor receptor CXCR3 in diagnosis, curative effect monitoring and prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast tumor; Cytokine; Receptor

乳腺癌属于全身性疾病,是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,男性仅占1%,是女性最常见的肿瘤之一,全球每年约有40万女性死于该病^[1]。近年来乳腺癌发病率有升高趋势^[2],虽然在我国乳腺癌属于低发病率国家,但其病死率居女性恶性肿瘤第2位,女性的身心健康受到严重的威胁。诱导乳腺癌发病的因素包括乳腺癌家族史、辐射暴露、生育次数少、不孕不

育等,有些因素与乳腺癌的发病相关,发病率和死亡率相关危险因素较多。目前临床诊断乳腺癌常用乳腺X线钼靶摄片、近红外线乳腺扫描、针吸细胞学检查、乳腺穿刺活检等检查方法;针吸细胞学检查、乳腺穿刺活检属于有创检查,对肿瘤的早期诊断和监测病情存在较大的局限性。乳腺癌的发生发展是内分泌、免疫系统等诸多因素共同作用的结果,一般要经历从增生到非

基金项目:广西卫生厅自筹科研课题(编号:Z2012597)

通讯作者:邱梅婷。E-mail:gxqmt@163.com

[31] Shimaaya M, Muneta T, Ichinose S, et al. Magnesium enhances adherence and cartilage formation of synovial mesenchymal stem cells through integrins [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(10): 1300-1309.

[32] Sart S, Tsai AC, Li Y, et al. Three-dimensional aggregates of mesenchymal stem cells: cellular mechanisms, biological properties, and applications [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2014, 20(5): 365-380.

[33] Suzuki S, Muneta T, Tsuji K, et al. Properties and usefulness of aggregates of synovial mesenchymal stem cells as a source for cartilage regeneration [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): R136.

[34] Sekiya I, Muneta T, Koga H, et al. Articular cartilage regeneration

with synovial mesenchymal stem cells [J]. Clin calcium, 2011, 21 (6): 879.

[35] Horie M, Driscoll MD, Sampson HW, et al. Implantation of allogenic synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit meniscal defect model [J]. J. Bone Joint Surg. Am, 2012, 94(8): 701-712.

[36] Vinardell T, Sheehy EJ, Buckley CT, et al. A comparison of the functionality and in vivo phenotypic stability of cartilaginous tissues engineered from different stem cell sources [J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(11-12): 1161-1170.

(收稿日期:2014-07-23)

典型增生再到原位癌最终进展为浸润性癌^[3]。乳腺 X 线钼靶摄片、近红外线乳腺扫描虽是无创伤,但也不能作为疾病监测常用的手段。乳腺癌细胞因子及受体可反映肿瘤的生物学特性,本文就血清细胞因子中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、趋化因子 CCL20 以及与它们相关的受体即可溶性受体 p5 (sTNFR-p55)、可溶性 CD₁₀₅ (S-CD₁₀₅)、趋化因子受体 CXCR3 与乳腺癌的发生、发展及预后的相关研究做一综述。

1 细胞因子及受体概述

细胞因子是由机体的免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌的具有生物活性的小分子可溶性蛋白,具有调节免疫,调节细胞生长、分化和杀伤肿瘤细胞等功能。正常的生理情况下,血循环中各种细胞因子的浓度极低,在恶性肿瘤中,由于免疫刺激某些细胞因子的大量分泌,此时可在血清或血浆直接检测。细胞因子的化学本质是蛋白质或多肽,因此可利用抗原抗体特异性反应的特性定量检测细胞因子。目前细胞因子检测绝大多数都是采用 ELISA 法。细胞因子可以分为干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、转化生长因子、转化生长因子及其他细胞因子。细胞因子发挥广泛多样的生物学功能是通过与靶细胞膜表面的受体相结合并将信号传递到细胞内部。

1.1 TNF- α 及可溶性受体 p55 (sTNFR-p55) TNF 是一种具有广泛生物学功能的细胞因子,是当前发现抗肿瘤作用最强的细胞因子之一,是一种由单核巨噬细胞引起的多活性、可溶性蛋白质细胞因子,在生理状态下表达很低,而在血管内皮受损时明显升高。TNF- α 能够抑制肿瘤组织的血管生长,并引起组织坏死,从而发挥抑制肿瘤发展的作用^[4]。TNF- α 的抗肿瘤作用同浓度有关,低浓度的 TNF- α 能够诱导肿瘤细胞的生长,而高浓度的 TNF- α 能够引起肿瘤细胞的死亡, TNF- α 有极显著的抗肿瘤作用,它在体内可与多种细胞因子相互作用,共同对肿瘤细胞的生长、分化发挥着重要作用^[5]。可溶性肿瘤坏死因子受体 p55 (sTNFR-p55) 是细胞表面的膜结合肿瘤坏死因子受体 (mTNFR-p55) 在蛋白激酶等作用下裂解形成的, TNFR-p55 被认为是 TNF- α 的主要受体, sTNFR-p55 为游离在血液或体液中的 mTNFR-p55 的细胞外片段。目前多数学者认为 sTNFR-p55 是由 mTNFR-p55 的胞外段经酶切后被迅速释放至血循环中,经肾脏滤过及重吸收,又受到不同程度的酶修饰而形成。mTNFR-p55 广泛分布于多种组织中,其中肝、脾、肾含量最高,在正常人血中持续存在 sTNFR-p55,虽然

水平较低,但比较恒定, p55 为 TNF- α 的可溶性受体蛋白,主要在细胞膜表达,在同 TNF- α 结合后能够引起细胞的程序性凋亡。

1.2 TGF- β_1 及 S-CD₁₀₅ TGF- β_1 是一种具有多种功能的蛋白多肽,是 TGF- β 超家族的一员。TGF- β_1 的主要功能是抑制细胞生长,但对细胞生长具有双向调节作用,即可促进细胞增生,又可抑制细胞生长^[6]。在乳腺肿瘤细胞中可诱导表达血管内皮生长因子, TGF- β_1 通过调节成纤维细胞和其他细胞产生胞外基质蛋白和细胞粘附蛋白,降低某些降解胞外基质的酶生成,增加某些抑制降解酶的蛋白生成来调节胞外基质的粘附性,并通过增加蛋白水解酶活性启动与细胞粘附分子的结合而促进肿瘤的侵袭和转移^[7]。CD₁₀₅ 又命名为 Endoglin, 是内皮细胞增殖的标志物之一,在大、小血管的内皮细胞中高度表达,在有血管生成的组织,如愈合中的伤口、胚胎组织及肿瘤组织的内皮细胞中特异性高表达,是血管内皮细胞增殖的相关标志物,在血管疾病及肿瘤进展的发病机制方面起关键作用^[8]。CD₁₀₅ 也是 TGF- β 受体复合物的主要成分之一,对 TGF- β 的调节作用主要是抑制 TGF- β 的生态学效应, CD₁₀₅ 的过度表达可抑制 TGF- β 对血管内皮细胞的抑制反应,从而促进血管内皮细胞的增殖。

1.3 趋化因子 CCL20 及趋化因子受体 CXCR3 趋化因子 (Chemokine) 是一组可诱导分泌的细胞因子家族,是一类结构同源、功能相似的小分子蛋白质,分子质量为 8 000~12 000 kD,主要由组织细胞和免疫活性细胞产生,广泛表达于白细胞、单核细胞、巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞,其突出的特点是通过与相应的受体结合介导对白细胞的趋化作用,从而启动和调节自细胞的迁移性。趋化性细胞因子在肿瘤生长和转移中显示多种效应,包括刺激肿瘤生长转移、新生血管生成、抑制对肿瘤的免疫效应等。趋化因子受体是一类表达于不同类型细胞上的能与趋化因子结合的含有 7 个跨膜区的 G 蛋白耦联受体,约 350 个氨基酸残基。根据与配体结合的特征,趋化因子受体也分为 cXc 类趋化因子受体 (CxCR)、cC 类趋化因子受体 (CCR)、C 类趋化因子受体 (CR) 和 cx3c 类趋化因子受体 (CX3CR) 等 4 种类型。CCL20 编码基因高度保守,其蛋白质一般以旁分泌或自分泌的形式出现,人成熟 CCL20 是由 70 个氨基酸所组成, CCL20 的基因导入肿瘤细胞,能够趋化未成熟的 Dc 到肿瘤区,捕捉、加工抗原,激活 T 细胞,引发免疫反应,抑制肿瘤的生长。

2 细胞因子及受体与乳腺癌

2.1 细胞因子及受体与恶性肿瘤的关系 漆起

贵等^[9]对 61 例乳腺癌患者血清 TNF- α 的表达水平进行研究,发现 TNF- α 在乳腺癌中的表达水平密切相关,健康体检者组、乳腺良性病组和乳腺癌组血清中 TNF- α 依次升高并随着临床分期增加而升高。高蕾等^[10]的研究中发现肝癌患者血清 sTNFR-p55 水平显著高于正常对照组及肝硬化组,而肝硬化患者和正常人 sTNFR p55 水平差异无统计学意义。在他们的既往研究中表明血清 sTNFR-p55 水平与疾病分期有关,且晚期肿瘤 sTNFR-p55 表达较早、中期水平高。孙凤丹等^[11]的研究指出 TGF- β_1 在乳腺癌的发生及进展过程中参与细胞的分化、增殖和凋亡等多种病理生理过程,是正常乳腺上皮细胞的生长生理抑制剂,对细胞生长抑制功能的丧失在乳腺癌的发生及进展过程中发挥了重要的作用。Ivanovic 等^[12]检测了 53 例乳腺癌患者血清中 TGF- β_1 的含量,结果发现 III/IV 期患者明显升高,而 I/II 期患者血清中 TGF- β_1 含量与正常对照组接近。付琼等^[13]研究认为, TGF- β_1 与乳腺癌发生发展的关系密切,可以作为预测乳腺癌转移和复发独立的预后指标,在辅助治疗过程中检测 TGF- β_1 含量变化,可能有助于预后的判断和治疗策略的改变。CD₁₀₅ 在血管生成中是必需的,由于肿瘤的血管生成在恶性肿瘤发生发展中的重要作用,在多种肿瘤组织的内皮细胞中表达均上调,与肿瘤的发生发展密切相关,是肿瘤血管生成的标志分子^[14-15]。艾毅钦等^[16]的研究发现,血清 CD₁₀₅ 水平可以作为鼻咽癌患者治疗前后判断预后的新指标。李琛等^[17]的研究发现非小细胞肺癌患者血清可溶性 CD₁₀₅ 水平高于正常对照,临床分期越高表达越高,且手术后患者血清可溶性 CD₁₀₅ 水平明显低于手术前。早在 2000 年, Duff 等^[18]发现,乳腺癌患者血浆中存在着具有免疫反应性的 CD₁₀₅,临床及实验室研究已证实 CD₁₀₅ 在新生血管形成中发挥关键的作用。朱鸿玲等^[19]研究发现甲状腺乳头状癌组织中的 CXCR3 表达率显著高于甲状腺腺瘤组织和正常甲状腺组织, CXCR3 在甲状腺乳头状癌组织中高表达,提示其可能是参与甲状腺乳头状癌淋巴转移的重要分子, CXCR3 阳性表达的甲状腺乳头状癌具有较高的侵袭转移潜能, CXCR3 可作为抑制甲状腺乳头状癌侵袭转移的有效靶点。张臣青等^[20]的研究发现急性白血病患者(AL)外周血 T 淋巴细胞表面趋化因子受体 CXCR3 的表达阳性率明显高于对照组,在各型 AL 中以 B-ALL 的表达率最高,而 T-ALL 型仅略高于正常对照, AL 髓外浸润患者外周血 T 淋巴细胞 CXCR3 的表达明显高于非髓外浸润患者。蔡昕怡等^[21]的研究发现 CCL20 mRNA 在结直肠

癌和肝转移灶中高表达,并且均显著高于癌旁组织, CCL20 mRNA 和蛋白在肝转移灶中的表达比在结直肠癌组织中高, CCR6 与其配体 CCL20 特异性结合,可能参与调节介导结直肠癌向肝脏特异性转移过程。

2.2 细胞因子及受体与乳腺癌侵袭及转移之间的关系 乳腺癌如果能够早期发现就能有效的控制肿瘤进展,减少转移,但是实际上早、中期肿瘤无症状,乳腺癌患者一般发现已经是中、晚期,有些甚至浸润、转移到其他组织和脏器,因此治疗的疗效对预后尤为关键。TNF- α 在正常乳腺上皮细胞表达的发病率非常低,在复发组 TNF- α 表达进一步升高,且持久显著较高, TNF- α 可能促进疾病复发^[22],高水平 TNF- α 可作为肿瘤复发转移的重要标记物及鉴定肿瘤预后的一项指标^[23]。TGF- β_1 在乳腺癌的发生、发展过程中表现的作用也不一致,在乳腺癌的早期, TGF- β_1 能抑制肿瘤的生长,使疾病处于稳定期或者治疗效果较好,一旦治疗效果不佳或者恶性肿瘤的异常增殖, TGF- β_1 含量就会明显增高,促进肿瘤的复发或远处转移。CD₁₀₅ 高水平表达时能阻止 TGF- β 对 c-myc mRNA 和细胞增殖的下调作用,当拮抗 CD β_1 抗体时能显著提高 TGF- β 对内皮细胞增殖和迁移的抑制^[24]。肿瘤细胞一般会表达数量较少、功能特异的趋化因子受体,其配体表达广泛且量大,受体与配体的结合可引起肿瘤细胞的运动,使其向靶器官转移^[25]。Walser 等^[26]研究表明,在小鼠乳腺癌模型中,通过抑制乳腺癌细胞 CXCR3 的表达可阻止乳腺癌的肺转移。李磊等^[27]的研究显示, CXCR3 在乳腺癌淋巴结转移阳性组的表达率显著高于淋巴结转移阴性组,且乳腺癌组织中 CXCR3 的表达与淋巴结转移累及数目之间呈显著正相关,提示 CXCR3 的表达与乳腺癌的淋巴结转移密切相关,其在促进乳腺癌转移方面可能起着重要作用。郭满盈等^[28]的研究中指出 CCR6+乳腺癌患者血清 CCL20 水平明显高于正常对照者和 CCR6- 的患者,表明 CCL20 可能在部分乳腺癌的发病机制中存在作用,部分乳腺癌患者癌组织中有 CCR6 阳性表达,而外周血中对应配体水平增高,可能在“吸引”乳腺癌细胞从原发部位进入血液循环并转移至靶器官方面发挥作用。测定乳腺癌患者血清中细胞因子及受体的含量为治疗效果提供了可靠的治疗依据,同时对临床提供观察患者病情进展、判断其恶化或肿瘤转移具有一定的临床意义。

3 结 语

患者对乳腺癌的治疗不再满足于单纯延续生命,更加关注生活质量,乳腺癌患者术后的复发和转移是

其死亡的主要原因,尽早预测术后复发转移的可能性是临床医师关注的重点之一。随着人们对乳腺癌发生、发展机制的深入研究,寻找乳腺癌的细胞因子及受体并探索其临床应用价值受到众多研究者关注,检测乳腺癌患者中细胞因子及受体有利于提前或及时发现肿瘤的复发、转移,因而可以及早作出干预措施,防止病情恶化,对乳腺癌的诊断、疗效监控和判断预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Kosti O, Byrne C, Cocilovo C, et al. Phytohemagglutinin-induced mitotic index in blood lymphocytes: a potential biomarker for breast cancer risk [J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2010, 4: 73-83.
- [2] Liu SH, Liu YF, Liou SH, et al. Mortality and cancer incidence among physicians of traditional Chinese medicine: a 20-year national follow-up study [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(3): 166-169.
- [3] 高忠诚, 张莲芳, 刘夫芸. COX-2 和 TGF-1 表达与乳腺癌发生发展相关性的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(14): 1057-1060.
- [4] Lyu MA, Rosenblum MG. The immunocytokine scFv23/TNF sensitizes HER-2/neu-overexpressing SKBR-3 cells to tumor necrosis factor (TNF) via up-regulation of TNF receptor-1 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(8): 1205-1213.
- [5] Ohtani T, Nakamura T, Todaa K, et al. Cyclophosphamide enhances TNF-alpha-induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell [J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(6): 1597-1600.
- [6] Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Arias-Vasquez A, Siemes C, et al. Transforming-growth factor beta1 Leu10Pro polymorphism and breast cancer morbidity [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(2): 371-374.
- [7] 陈东祥, 田 夫. 转化生长因子 β_1 与乳腺癌的研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(10): 796-798.
- [8] 杜习羽. 血清sCD₁₀₅及ADAM12应用于子痫前期筛查的研究进展[J]. *海南医学*, 2011, 22(7): 128-129.
- [9] 漆起贵, 李正艳, 王玉凤, 等. CCL18、IL-18 和 TNF- α 在乳腺癌患者血清中表达水平关系的探讨[J]. *重庆医学*, 2013, 42(10): 1095-1096.
- [10] 高 蕾, 白 岚, 南清振, 等. 肝癌患者血清和腹水可溶性肿瘤坏死因子受体-P55的测定[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(7): 641-643.
- [11] 孙凤丹, 张金子, 崔 演, 等. TGF- β_1 /Smads 信号通路相关蛋白在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *吉林大学学报医学版*, 2012, 38(1): 93-97.
- [12] Ivanovic V, Demajo M, Krtolica K, et al. Elevated plasma TGF-beta1 levels correlate with decreased survival of metastatic breast cancer patients [J]. *Clin Claim Acta*, 2006, 371(1-2): 191-193.
- [13] 付 琼, 姚根有, 阮 俊, 等. 转化生长因子 β_1 和雌激素调节蛋白 PS2 在乳腺癌中的表达及其对预后的意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(2): 155-158.
- [14] Kopczyńska E, Danciewicz M, Kowalewski J, et al. Influence of surgical resection on plasma endoglin (CD₁₀₅) level in non small cell lung cancer patients [J]. *Exp Oncol*, 2012, 34(1): 53-56.
- [15] Liang QL, Chen GQ, Li ZY, et al. Function and histopathology of a cell adhesion molecule TSLC1 in cancer [J]. *Cancer Invest*, 2011, 29(2): 107-112.
- [16] 艾毅钦, 李荣清, 刘光贤, 等. 鼻咽癌患者放疗前后测定血清可溶性CD105的临床意义[J]. *癌症进展*, 2010, 8(5): 500-504.
- [17] 李 琛, 陈国强, 周 园. 非小细胞肺癌患者血清可溶性CD₁₀₅浓度变化的临床研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(19): 2589-2590.
- [18] Duff SE, LiC, Garland JM, et al. CD₁₀₅ is important for angiogenesis: evidence and potential applications [J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 984-992.
- [19] 张臣青, 祝先进, 林 萌. CXCR3 在急性白血病患者外周血淋巴细胞的表达及其意义[J]. *福建医科大学学报*, 2012, 46(3): 199-201.
- [20] 朱鸿玲, 赵泽飞, 方 瑾, 等. CXC 趋化因子受体3在甲状腺乳头状癌的表达及临床意义[J]. *上海医学*, 2012, (1): 41-43.
- [21] 蔡昕怡, 杨之斌, 李云峰. 趋化因子受体CCR6及其配体CCL20的表达与结直肠癌肝转移关系的实验研究[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(7): 510-516.
- [22] Soria G, Ofri-Shahak M, Haas I, et al. Inflammatory mediators in breast cancer: coordinated expression of TNF α & IL-1 β with CCL2 & CCL5 and effects on epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 130.
- [23] 孙 昕, 鲍扬漪, 鲍 键. 乳腺癌患者血清肿瘤标志物及细胞因子的临床意义[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(13): 17-20.
- [24] Bozas G, Terpos E, Gika D, et al. Prechemotherapy serum levels of CD₁₀₅, transforming growth factor beta2, and vascular endothelial growth factor are associated with prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2): 248-254.
- [25] Mailer A, Homey B, Sow H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [26] Walser TC, Rifat S, Ma X, et al. Antagonism of CXCR3 inhibits lung metastasis in a murine model of metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7701-7707.
- [27] 李 磊, 陈 杰, 卢朝辉, 等. 趋化因子受体CXCR3在乳腺癌中的表达及意义[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 4(22): 85-88.
- [28] 郭满盈, 王 栋, 王伟明, 等. 趋化因子CCL20及其受体CCR6在乳腺癌患者外周血中的表达及意义[J]. *检验医学*, 2011, 26(10): 683-685.

(收稿日期:2014-07-23)