

乳腺癌患者色素上皮衍生因子表达及其与超声征象的相关性分析

严 赞,杨博洋,吴伟主,罗 勇

(宁波市医疗中心李惠利医院,浙江 宁波 315040)

摘 要: [目的] 分析乳腺癌患者色素上皮衍生因子(PEDF)表达及其与超声征象的相关性。[方法] 以 208 例乳腺癌患者为研究对象,记录肿块的超声征象,探测肿块血流情况,用免疫组化方法测得所有石蜡组织标本中 PEDF 蛋白的表达情况,分析不同血流分级组和不同超声征象组 PEDF 表达阳性率的差异。[结果] 导管上皮增生性疾病中 PEDF 蛋白阳性表达率(55.00%)显著高于乳腺癌患者(29.81%),差异有统计学意义($P<0.01$)。浸润性导管癌、浸润性小叶癌、黏液癌+浸润性筛状癌 PEDF 蛋白阳性表达率分别为 26.86%、47.37%和 57.14%,3 组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。彩色多普勒血流分级 0 级、I 级、II 级、III 级 PEDF 蛋白表达阳性率分别为 46.88%、31.82%、31.48%、13.95%,各组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤直径 ≤ 2 cm 的病灶中 PEDF 蛋白表达阳性率(44.63%)显著高于肿瘤直径 > 2 cm 者(14.94%),差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论] PEDF 在乳腺癌患者中表达明显下降,浸润性导管癌患者 PEDF 表达阳性率最低,PEDF 表达与超声可见的宏观影像表现具有相关性。

主题词: 乳腺肿瘤;色素上皮衍生因子;超声检查

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)07-0587-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.07.B012

Expression of Pigment Epithelium-derived Factor (PEDF) and Its Correlation with Ultrasound Features in Breast Cancer Patients

YAN Yun, YANG Bo-yang, WU Wei-zhu, et al.

(Li Huili Hospital of Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of pigment epithelium-derived factor(PEDF) and its correlation with ultrasound features in breast cancer patients. [Methods] Two hundred and eight breast cancer patients were enrolled, and the ultrasound features and blood flow were recorded, and the expression of PEDF was analyzed immunohistochemically. The positive expression rate of PEDF was compared in the patients with different blood flow classifications and different ultrasound features. [Results] The positive expression rate of PEDF in ductal epithelial hyperplasia disease group was significantly higher than that in breast cancer group (55.00% vs 29.81%, $P<0.01$). There was significant difference of positive expression rates of PEDF among patients with invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, mucinous carcinoma and invasive cribriform carcinoma (26.86%, 47.37% and 57.14%, $P<0.05$). There was significant difference of the positive expression rates of PEDF in patients with different color Doppler blood flow classifications (0~III: 46.88%, 31.82%, 31.48% and 13.95% respectively, $P<0.05$). The positive expression rate of PEDF in patients with tumor diameter ≤ 2 cm was significantly higher than that in patients with tumor diameter > 2 cm (44.63% vs 14.94%, $P<0.05$). [Conclusion] The expression of PEDF in breast cancer patients is obvious decreased, and the infiltrating ductal carcinoma patients are the lowest expression level. The expression of PEDF is correlated with the macroscopic ultrasonic image.

Subject words: breast neoplasms; pigment epithelium-derived factor; ultrasound

色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived

factor, PEDF) 是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的一种

通讯作者: 严赞,副主任医师,学士;浙江省宁波市医疗中心李惠利医院超声室,浙江省宁波市兴宁路 57 号(315040);E-mail: yanzan@126.com

收稿日期: 2014-07-23; **修回日期:** 2014-08-19

非抑制性蛋白^[1],因其多方面的抗肿瘤活性,而愈而引起人们的关注。近年来研究^[2]表明, PEDF 可抑制

肿瘤新生血管的形成、促进肿瘤细胞凋亡和诱导肿瘤细胞分化成熟,PEDF 表达水平的降低与肿瘤的发生、发展密切相关。国外少量研究^[3]发现乳腺癌患者 PEDF 表达较正常乳腺组织下降,但 PEDF 在乳腺良性增生性疾病中的表达如何尚不清楚。研究^[4]表明,PEDF 的抗新生血管作用体现在降低肿瘤的微血管密度方面,为研究 PEDF 抗肿瘤新生血管形成的作用与宏观影像上的关系,故本研究以乳腺癌患者为研究对象,乳腺良性增生性疾病为对照,探讨超声下血流分级和超声征象与 PEDF 表达的相关关系,进一步阐释 PEDF 的表达水平与乳腺癌超声影像特征间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月在宁波市医疗中心李惠利医院就诊的乳腺癌患者为研究对象。本研究经过该医院伦理委员会审查,所有患者均签署知情同意书。纳入标准:①经病理组织学证实为乳腺癌;②初次发病,未经治疗;③没有其他部位肿瘤证据。排除标准:①复发患者;②合并存在其他部位肿瘤;③男性。共 208 例乳腺癌纳入本研究,年龄(46.65±5.34)岁;均为女性;病理类型:浸润性导管癌 175 例(84.14%),浸润性小叶癌 19 例(9.13%),浸润性筛状癌 8 例(3.85%),黏液癌 6 例(2.88%)。选取 40 例乳腺导管上皮增生性疾病患者为对照,年龄(45.87±5.25)岁,均为女性。乳腺癌组和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

患者采取仰卧位,充分暴露双侧乳房及腋窝,以乳头为中心放射状连续性扫查,结合乳房各个象限纵横连续扫查。首先在二维超声上观察肿块的位置、大小、边界、形状、纵横比、内部回声、后方回声、有无钙化等信息,之后用彩色多普勒技术探测肿块血流情况,按照 Alder 半定量分级标准进行血流分级。根据美国放射学会制订的乳腺影像报告与数据系统标准(Breast Imaging and Reporting Data System,BI-

RADS)对乳腺病灶进行描述和分级。

1.2.2 PEDF 检测

采用免疫组化方法检测 PEDF 的表达。羊抗人 PEDF 多克隆抗体购至美国 SANTA CRUZ 公司。PEDF 表达的免疫组化结果评分由两名具有 2 年以上病理诊断经验的病理医生独立完成。在染色强度及阳性细胞数量基础上进行半定量评估。染色强度评分如下^[5]:0 分(无染色);1 分(弱阳性);2 分(中等阳性);3 分(强阳性)。阳性细胞数量评分如下:0 分(无染色);1 分(1%~25%细胞阳性);2 分(26%~50%细胞阳性);3 分(51%~75%细胞阳性);4 分(76%~100%细胞阳性)。将二者的评分相加,总体表达水平分级如下:低表达(0~2 分),中度表达(3~5 分),高表达(6~7 分)。依据 PEDF 表达情况,患者被分为两组,高表达者属于 PEDF 阳性组,其余属阴性组。

1.3 统计学处理

使用 SPSS13.0 统计软件,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;检验水准为双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PEDF 在不同类型乳腺疾病中的表达

导管上皮增生性疾病中 PEDF 蛋白阳性表达性率(55.00%)显著高于乳腺癌患者(29.81%),差异有统计学意义($P<0.01$)(Table 1)。

Table 1 The expression of PEDF in different types of breast diseases

Diseases	N	PEDF expression		Positive rate(%)	χ^2	P
		Negative	Positive			
Ductal epithelial hyperplasia disease	40	18	22	55.00	9.506	0.002
Breast cancer	208	146	62	29.81		

2.2 PEDF 在不同类型的乳腺癌病灶中的表达

浸润性导管癌、浸润性小叶癌、黏液癌+浸润性筛状癌 PEDF 蛋白阳性表达率分别为 26.86%、47.37%和 57.14%,三组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 2)。

2.3 PEDF 在不同彩色多普勒血流分级的乳腺癌病灶中的表达情况

彩色多普勒血流分级 0 级、I 级、II 级、III 级 PEDF 蛋白表达阳性率分别为 46.88%、31.82%、

31.48%、13.95%，各组间比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）（Table 3）。

2.4 PEDF 的表达与乳腺癌超声图像特征的关系

肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 的病灶中

PEDF 蛋白表达阳性率(44.63%)显著高于肿瘤直径 $>2\text{cm}$ 者(14.94%)，差异有统计学意义($P<0.05$)；不同边界、形状、纵横比、后方回声、内部钙化和 BI-RADS 分级组 PEDF 蛋白表达阳性率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 4)。

3 讨论

本研究发现，导管上皮增生性疾病中 PEDF 蛋白阳性表达性率(55.00%)显著高于乳腺癌患者(29.81%)，Zhou 等^[4]研究发现，乳腺癌患者 PEDF 蛋白阳性表达性率明显低于正常组织，可见，乳腺癌患者 PEDF 蛋白阳性表达性率明显低于正常组织和导管上皮增生性疾病，提示 PEDF 在乳腺癌的发病过程中可能具有重要作用。从组织类型来看，浸润性导管癌、浸润性小叶癌、黏液癌+浸润性筛状癌 PEDF 蛋白阳性表达率分别为 26.86%、47.37%和 57.14%，三组比较具有统计学差异，提示浸润性导管癌 PEDF 蛋白阳性表达率最低，PEDF 的低表达可能与乳腺癌的组织分型相关。

本研究发现，彩色多普勒血流分级 0 级、I 级、II 级、III 级 PEDF 蛋白表达阳性率分别为 46.88%、31.82%、31.48%、13.95%，即乳腺癌组织血流越丰富，PEDF 蛋白表达阳性率越低。肿瘤微血管密度已成为定量分析肿瘤血管生成的新指标，它可以较精确地反映肿瘤内的血管状态，是反映肿瘤诱导血管生成能力的重要指标^[6]。Zhou 等^[4]研究发现，乳腺癌组织 PEDF 表达与其微血管密度负相关，即乳腺癌微观血流越丰富，PEDF 表达阳性率越低。本研究在既往研究基础上，证实了 PEDF 表达可以从微观上和从 B 超可见的宏观影像上反映乳腺癌组织血流

Table 2 The expression of PEDF in different types of breast cancer

Tissue types	N	PEDF expression		Positive rate(%)	χ^2	P
		Negative	Positive			
Infiltrating ductal carcinoma	175	138	47	26.86	9.577	0.008
Invasive lobular carcinoma	19	10	9	47.37		
Mucinous carcinoma and invasive cribriform carcinoma	14	6	8	57.14		

Table 3 The expression of PEDF in different color Doppler blood flow grading of breast cancer lesions

Flow classification	N	PEDF expression		Positive rate(%)	χ^2	P
		Negative	Positive			
0	64	34	30	46.88	15.360	0.002
I	44	30	14	31.82		
II	54	37	17	31.48		
III	46	43	6	13.95		

Table 4 The relationship between PEDF expression and breast cancer ultrasound image features

The ultrasonic image characteristics	N	PEDF expression		Positive rate(%)	χ^2	P
		Negative	Positive			
Size(cm)					20.425	0.000
≤ 2	121	67	54	44.63		
> 2	87	74	13	14.94	2.472	0.116
Boundary						
Burr	101	77	24	23.76		
No burr	107	71	36	33.64	1.995	0.162
Shape						
Regular	43	26	17	39.53		
Irregular	165	118	47	28.48	0.303	0.582
Aspect ratio						
< 1	135	95	40	29.63	0.646	0.422
≥ 1	73	54	19	26.03		
Back echo					0.638	0.425
Attenuation	53	40	13	24.53		
No attenuation	155	108	47	30.32	2.725	0.099
Internal calcification						
Yes	101	74	27	26.73		
No	107	73	34	31.78	2.725	0.099
BI-RADS						
II ~ III	43	26	17	39.53		
IV ~ V	165	121	44	26.67		

情况，进一步阐释了 PEDF 可能为反映肿瘤组织血流情况的有用指标，为阐释肿瘤发病机制提供参考。

本研究结果显示，B 超所示的肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 的病灶中 PEDF 蛋白表达阳性率(44.63%)显著高于肿瘤直径 $>2\text{cm}$ 者(14.94%)，这提示较大的病灶内 PEDF 表达水平较低，可能因为 PEDF 表达较低导致肿瘤内血管丰富，为肿瘤生长提供了充足的养分，导

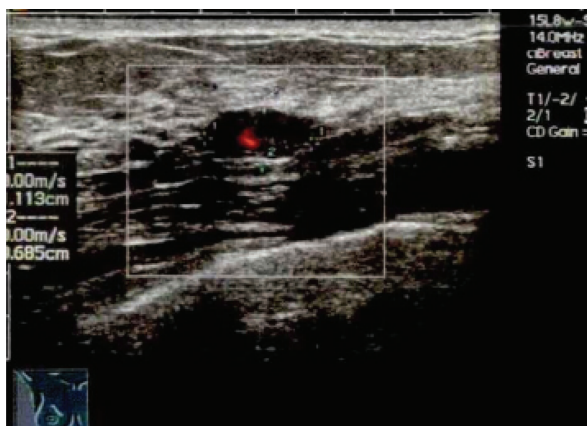


Figure 1 Color Doppler ultrasound image of breast cancer lesions

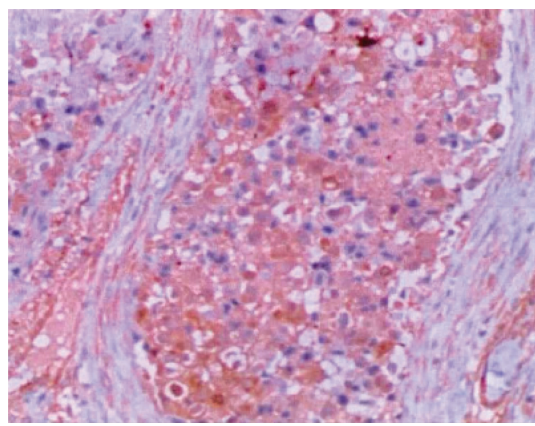


Figure 2 PEDF expression in breast infiltrative ductal carcinoma

致肿瘤得以迅速生长。肿瘤体积较大者 PEDF 表达较低这一发现,为以后研究 PEDF 与乳腺癌的关系提供了思路,如果在瘤体内注入 PEDF 能否抑制肿瘤生长?这需要日后研究进一步证实。本研究未发现其他 B 超征象(边界、形状、纵横比、后方回声、内部钙化和 BI-RADS 分级)与乳腺癌组织 PEDF 表达的相关性。众所周知,肿块边界不规则、形状有毛刺、纵横比 >1 、内部钙化均提示为恶性病变,本研究未发现上述指标与 PEDF 相关,提示 PEDF 表达与这些宏观可见的超声征象可能无关,这可能因为 PEDF 主要与肿瘤的微观血流相关,而这些超声征象可能与微观血流关系不大。对于超声所见的后方回声衰减,很多学者认为是由于肿瘤间质的胶原纤维成分增多,排列紊乱,对声能的吸收增强所致^[7],而 PEDF 主要与肿瘤的微观血流相关,故 PEDF 与后方回声衰减无相关性。根据 BI-RADS 分级,Ⅳ~Ⅴ级恶性可能性大,而Ⅱ~Ⅲ级良性可能性大,本研究未发现 BI-RADS 分级与 PEDF 存在相关性,提示 PEDF 可能无法预测肿瘤的良恶性,可能因为肿瘤生长是多因素共同参与的结果。

综上所述,本研究提示 PEDF 在乳腺癌患者中表达明显下降,浸润性导管癌患者 PEDF 表达阳性率最低,PEDF 表达与超声可见的宏观影像表现具有相关性。然而,本研究为单中心研究,病例数不多,仍需多中心、大样本的研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Liu ZB,Shu J. Influences of expression of vascular en-

dothelial growth factor and pigment epithelium Derived factor in non-small cell lung cancer on the prognosis[J]. Journal of Medical University of Anhui,2013,48(6):604-607. [刘正兵,束军.色素上皮衍生因子对非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞增殖和凋亡的影响[J].安徽医科大学学报,2013,48(6):604-607.]

- [2] Fitzgerald DP,Subramanian P,Deshpande M,et al. Opposing effects of pigment epithelium-derived factor on breast cancer cell versus neuronal survival: implication for brain metastasis and metastasis-induced brain damage[J]. Cancer Res,2012,72(1):144-153.
- [3] Jan R,Huang M,Lewis-Wambi J. Loss of pigment epithelium-derived factor;a novel mechanism for the development of endocrine resistance in breast cancer [J]. Breast Cancer Res,2012,14(6):146-148.
- [4] Zhou D,Cheng SQ,ji HF,et al. Evaluation of protein pigment epithelium-derived factor (PEDF) and microvessel density (MVD) as prognostic indicators in breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2010,136(11):1719-1727.
- [5] Feng ZC,Mao XH,Ma WY,et al. The expression of pigment epithelium derived factor in basal cell carcinoma of skin [J]. Chinese Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2013,29(4):250-251. [冯子超,毛新荷,马伟元,等.色素上皮衍生因子在皮肤基底细胞癌中的表达[J].中国麻风皮肤病杂志,2013,29(4):250-251.]
- [6] Liu M,Song WJ,Wu XZ,et al.The expression and significance of pigment epithelium derived factor in nephroblastoma[J]. Chinese Journal of General Practice,2012,10(10):1581-1582.[刘敏,宋文静,吴秀贞,等.色素上皮衍生因子在肾母细胞瘤中的表达及其意义[J].中华全科医学,2012,10(10):1581-1582.]
- [7] Li YN,Li ZX,Liao XH,et al.Correlation of the posterior echo attenuation on ultrasonograph,fibrous/cellular ratio and histopathology grade with infiltrating ductal carcinoma of the breast [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2011,28(2):225-228. [李艳宁,李智贤,廖新红,等.乳腺浸润性导管癌衰减超声征象与病理组织学分级相关性研究[J].广西医科大学学报,2011,28(2):225-228.]