

PCDGF 在乳腺癌中的表达

宋海平, 石 岚, 刘春萍, 黄 韬

Expression of PCDGF in Breast Cancer

SONG Hai-ping, SHI Lan, LIU Chun-ping, HUANG Tao

Thyroid and Breast Surgical Center Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding Author: HUANG Tao, E-mail: huangtaowh@163.com

Abstract :Objective To evaluate the expression of PCDGF in breast cancer and breast adenofibroma and to compare with other commonly used clinical pathological index, and then to investigate the diagnostic and targeted therapeutic purpose of PCDGF in breast cancer tissues. **Methods** We detected the expression of PCDGF, p53 and cerbB-2 in breast cancer tissue and the expression of PCDGF in breast adenofibroma tissue by immunohistochemical method, and took statistics to analyze the association between them. **Results** PCDGF expressed in most breast cancer tissues, but there was no expression in breast adenofibroma tissue almostly, and the expression of PCDGF was related with tumor's pathological category and expression of ER/PR and p53, but there was no statistical dependence between PCDGF and cerbB-2. **Conclusion** PCDGF might be a marker in assistant diagnosis of breast cancer. It might participate in the generation and differentiation of breast cancer cell, and could come to be an effect therapy target in breast cancer.

Key words: Growth factor; Breast carcinoma; Tumor markers

摘 要:目的 通过检测 PCDGF 在乳腺癌、乳腺纤维瘤中的表达及其与常用临床病理学指标的相关性,初步探索 PCDGF 在乳腺癌的诊断和生物靶向治疗中的意义。方法 免疫组化法检测 PCDGF 在乳腺癌、乳腺纤维瘤中的表达及 p53、c-erbB-2 在乳腺癌中的表达,统计学检验其相关性。结果 PCDGF 表达于大多数乳腺癌组织而在乳腺纤维瘤中几乎不表达,PCDGF 的表达与肿瘤病理类型、p53、ER/PR 表达相关,而与 c-erbB-2 的表达无明显相关性。结论 PCDGF 可作为协助诊断乳腺癌的标记物之一,并参与乳腺癌的增殖和分化,有可能是乳腺癌生物靶向治疗的有效靶点。

关键词:生长因子;乳腺癌;肿瘤标记物

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)08-0566-03

0 引言

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤,随着生活水平的提高,其发病率以 3% 的速率逐年升高,在上海,乳腺癌的发病率已超过欧美等国家。如何早期诊断和治疗乳腺癌对提高乳腺癌的长期存活至关重要。

乳腺癌细胞的发生和发展与一系列调控细胞生长和分化生长因子的作用密切相关^[1],尤其是 IGF、EGF 等在乳腺癌的发生和发展中扮演着自分泌的角色,促进肿瘤的浸润和转移。PCDGF (PC-cell-derived growth factor, progranulin) 是一种肿瘤细胞自分泌的分子量为 88kD 的富含半胱氨酸的生长

因子,可与 IGFR 结合促进肿瘤的浸润和转移,更为引人注意的是当部分肿瘤细胞在缺乏 IGFR 时,如果存在 PCDGF、缺乏 IGF 等其他生长因子时肿瘤细胞的生长不受影响,而在缺乏 PCDGF 时即使 IGFR 不缺乏,肿瘤细胞亦不能生长^[2]。因此 PCDGF 作为一种肿瘤自分泌的生长因子是肿瘤生长和增殖不可缺少的。在乳腺癌,PCDGF 还介导雌激素对 ER(+) 乳腺癌细胞有丝分裂活动和他莫西酚的耐药^[3]。因此,PCDGF 可能是乳腺癌生物靶向治疗的有效靶点。

本文就 PCDGF 在乳腺癌中的表达及与常用的临床病理指标结合分析 PCDGF 在乳腺癌中的表达,探讨对乳腺癌的生物学行为的影响及作为生物靶向治疗靶点的可能性。

1 资料与方法

1.1 资料

119 例乳腺癌患者及乳腺纤维瘤患者均为我院

收稿日期:2007-08-17;修回日期:2008-01-21

作者单位:430022 武汉,华中科技大学附属协和医院乳腺甲状腺外科中心

通讯作者:黄韬, E-mail: huangtaowh@163.com

作者简介:宋海平(1976-),男,博士,讲师,主要从事肿瘤体外药物敏感性实验及肿瘤分子表型的研究

2004 年 1 月~12 月的手术病人,取 10 例乳腺纤维瘤以外的乳腺组织作为正常乳腺组织对照,均为女性,年龄 27~59 岁,术后经病理切片证实并已检测 ER、PR。

1.2 SP 免疫组化检测 PCDGF、p53、c-erbB-2 的表达

同一病例做 3 张切片分别检测 3 个指标。抗体 acrogranin (N-19) 为 Santa Cruz 产品,p53 和 c-erbB-2 的一抗均由同济医学院免疫组化教研室提供。采用北京中山公司提供的链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶法 (SP) 染色试剂盒,染色方法参照其说明书严格进行,抗体工作浓度为 1:200。使用微波抗原热修复,抗原修复液为 pH 6.0 的柠檬酸缓冲液,PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照,经 DAB 显色,苏木精对比染色后,中性树胶封片。

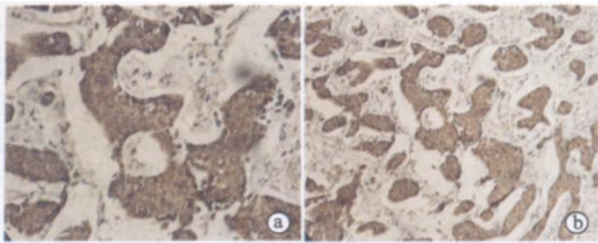
1.3 统计学方法

采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCDGF 在乳腺癌中和乳腺纤维瘤及正常乳腺组织中的表达

观察 119 例乳腺癌和 20 例乳腺纤维瘤病人 PCDGF 的表达,其结果显示 PCDGF 表达于大多数乳腺癌患者 (75.63%),见图 1。而在乳腺纤维瘤患者中只有 1 例表达,正常乳腺组织均无 PCDGF 的表达,乳腺癌中 PCDGF 的表达显著高于乳腺纤维瘤和乳腺正常组织。



a: $\times 200$; b: $\times 100$,PCDGF were mainly expressed in endochylema

图 1 免疫组化法检测 PCDGF 在乳腺癌中的表达

Fig 1 Expression of PCDGF in breast cancer by immunohistochemical method

2.2 PCDGF 的表达与乳腺癌病理类型的相关性

根据肿瘤病理类型选取 102 例浸润性导管癌和 17 例小叶癌,分别检测 PCDGF 的表达,结果显示在浸润性导管癌病例中其阳性表达率 (79.41%) 高于小叶癌的阳性表达率 (52.94%)。

2.3 PCDGF 的表达与 p53 的表达

分别检测同一病例的切片 PCDGF 和 p53 的表达,结果显示在 p53 阳性表达病例其 PCDGF 表达率 (84.62%) 高于 p53 阴性组 (68.66%),见表 1。

2.4 PCDGF 的表达与 c-erbB-2 的表达

分析 PCDGF 的表达和 c-erbB-2 的表达之间的相关性结果显示两者之间差异无统计学意义,见表 1。

2.5 PCDGF 的表达与 ER、PR 的表达:

根据病理科提供 ER、PR 结果分析不同 ER/PR 病例的 PCDGF 表达情况,结果显示 ER/PR 阴性组 PCDGF 高于阳性组,见表 1。

表 1 PCDGF 在乳腺癌中的表达及与常用病理学指标的相关性

Tab 1 Relationship of expression between PCDGF and other commonly used pathobiology markers in breast cancer

Pathological date	Expression of PCDGF		<i>P</i>
	(-)	(+)	
Tissue category			
Breast cancer	29	90	< 0.05
Breast fibroma	19	1	
Normal breast tissue	9	0	
Pathological category			
Infiltrating ductal carcinoma (IDC)	21	81	< 0.05
Invasive lobular carcinoma (ILC)	8	9	
Expression of p53			
p53 (-)	21	46	< 0.05
p53 (+)	8	44	
Expression of c-erbB-2			
c-erbB-2 (-)	18	52	> 0.05
c-erbB-2 (+)	11	38	
Expression of ER/ PR			
ER (-) PR (-)	10	54	< 0.05
ER (+) PR (-)	6	18	
ER (+) PR (+)	13	18	

3 讨论

3.1 评价 PCDGF 作为乳腺癌诊断和判断预后的检测指标的应用价值

本研究结果显示在乳腺癌患者 PCDGF 明显高表达,因此对于病理上难以诊断的病人,检测 PCDGF 的表达对于乳腺癌患者的定性诊断十分有帮助。但 PCDGF 在血清中表达甚低,多数检测不出来。因而难以作为乳腺癌筛选和早期诊断的指标。联合检测 PCDGF 和常用的乳腺癌生物学检测指标将有助于定性诊断和判断预后。本研究结果也显示 PCDGF 的表达与乳腺癌的病例类型、凋亡、激素依赖型相关。因此 PCDGF 不失为一个较好的乳腺癌定性诊断和判断预后的指标。

3.2 PCDGF 对乳腺癌生物学形状的影响

影响乳腺癌的增殖、分化、侵袭和转移。

在乳腺癌中,雌激素受体水平、p53、c-erbB-2 是评价乳腺癌生物学行为重要的生物学指标。有研究

表明,ER、PR 阴性乳腺癌具有较高的增殖活性^[4],本研究显示 PCDGF 的表达与 ER、PR 的表达呈负相关,在细胞系中的结果也符合这一规律^[5]。因此推测,PCDGF 的表达可能与乳腺癌的增殖活性呈正相关。p53 基因变异是评价乳腺癌恶性程度和判断预后的一个重要指标,而 PCDGF 的表达与 p53 基因的表达呈正相关。PCDGF 的表达与乳腺癌的恶性程度有无内在联系尚待进一步证实,但 PCDGF 至少可作为评价乳腺癌恶性程度和判断预后的一个指标。

3.3 PCDGF 可作为生物靶向治疗的靶点

生物靶向治疗是未来肿瘤治疗的新方向,也是当今研究的热点之一。然而目前生物靶向治疗的效果并不理想,生物治疗的靶点选择是提高治疗效果的关键。肿瘤的形成是一个多环节多步骤的调控异常的结果,选取诸多环节中的一个位点并不能阻断肿瘤的生长。近年来,越来越多的学者注意到从生长因子入手,选择有效的靶点,调节肿瘤的生长,其中研究最多的是 EGFR-1^[6,7]。PCDGF 可与 EGFR-1 结合促进肿瘤细胞的生长,但 EGFR-1 不是 PCDGF 唯一的受体。据此,我们推测:PCDGF 可能是调节肿瘤细胞生长的源头环节或独立环节。因

此 PCDGF 可能是治疗乳腺癌的新的有效的生物治疗靶点。

参考文献:

- [1] Hoskins K, Weber BL. The biology of breast cancer[J]. Curr Opin Oncol, 1994, 6(6): 554-559.
- [2] Talngkeangsirisin W, Serrero G. PC cell-derived growth factor (PCDGF/ GP88, progranulin) stimulates migration, invasiveness and VEGF expression in breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2004, 25(9): 1587-1592.
- [3] Tangkeangsirisin W, Hayashi J, Serrero G. PC cell-derived growth factor mediates tamoxifen resistance and promotes tumor growth of human breast cancer cells[J]. Can Res, 2004, 64(5): 1737-1743.
- [4] Veronese SM, Gambacorta M. Detection of Ki-67 proliferation rate in breast cancer. Correlation with clinical and pathologic features[J]. Am J Clin Pathol, 1991 (95): 30-34.
- [5] Runqing Lu, Gnette S. Inhibition of PC cell-derived growth factor (PCDGF, epithelinygranulin precursor) expression by antisense PCDGF cDNA transfection inhibits tumorigenicity of the human breast carcinoma cell line MDA-MB-468 [J]. PNAS, 2000, 97 (8): 3993-3998.
- [6] Fred R, Hirscha, Giorgio V, et al. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies[J]. Lung Can, 2003 (41): S29-S42.
- [7] Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer[J]. Am J Surg, 2003, 186(3): 264-268.

[编辑:贺文;校对:刘红武]

· 简讯 ·

欢迎订阅 2009 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系国家一级学会——中国药理学会等联合主办的医药专业期刊,经国家新闻出版总署批准面向国内外公开发行人。是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)和俄罗斯《文摘杂志》(AJ)收录。还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库等国内多家大型检索数据库收录。设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药学进展”“用药指南”“药品质量控制”“新药介绍”“药物制剂”“药物不良反应”“药事管理”“作者·编者·读者”等栏目,每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营者。

《医药导报》1982 年创刊,始终坚持刊物的科学性、实用性、信息性,以普及、运用、服务为宗旨,及时报道国内外医药研究新成果、新技术、新方法,指导临床合理用药,在用药科研、生产、经营、使用间发挥纽带和桥梁作用。该刊已于 2006 年 7 月开通网站(<http://www.yybdzz.com> 或 www.yydb.cn),作者、读者可通过网站首页作者投稿系统和作者查稿系统实现在线投稿、查稿,通过过刊浏览目免费阅读和下载《医药导报》过刊文章,通过新闻公告栏目了解国内外最新医药动态和编辑部有关信息,通过编读往来栏目与编者互动交流更方便、更快捷。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。

《医药导报》杂志月刊,每月 1 日出版,每期 10.00 元,全年 120.00 元(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向该刊编辑部邮订。地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院内《医药导报》编辑部,邮政编码:430030, E-mail: y198203 @public. wh. hb. cn。电话及传真: (027) 83643083, 83666619。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局。邮发代号 38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号:CN42-1293/R,国际标准出版物号:ISSN1004-0781。广告许可证:武工商 0620 号。