

• 临床研究 •

三阴性乳腺癌患者血清白细胞介素 8 和 环氧化酶 2 的含量及临床意义

李庆 陈守华 顾禾 张丽丽

【摘要】 目的 探讨三阴性乳腺癌患者手术前、后血清白细胞介素 8(IL-8)、环氧化酶 2(COX-2)表达变化及临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附测定-双抗体夹心法(enzyme linked immunosorbent assay sandwich technique, ELISA)检测手术前、后 72 例乳腺癌患者(乳腺癌组)和 54 例良性乳腺肿物患者(对照组)血清 IL-8、COX-2 的表达。血清 IL-8、COX-2 含量在两组间比较采用 t 检验。术前与术后比较和术后与术后 1 年比较采用配对 t 检验。**结果** 手术前乳腺癌组血清 IL-8、COX-2 表达明显高于对照组(P 值均是 0.000)。手术后乳腺癌组与对照组比较血清 IL-8、COX-2 表达差异均无统计学意义($P>0.050$)。乳腺癌组手术前血清 IL-8、COX-2 表达明显高于手术后(P 值均是 0.000)。72 例乳腺癌患者中术后 1 年内复发 4 例;4 例复发患者术后和术后 1 年血清 IL-8、COX-2 水平均高于无复发患者(P 值均 <0.050)。**结论** 乳腺癌患者手术前、后 IL-8 和 COX-2 水平变化显著,可能对判断治疗效果有一定的参考意义。

【关键词】 乳腺肿瘤;白细胞介素 8;环氧化酶 2;酶联免疫吸附测定

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Expressions of serum IL-8 and COX-2 in triple negative breast cancer patients and clinical significance LI Qing, CHEN Shou-hua, GU He, ZHANG Li-li. Department of General Surgery, Qianfoshan Hospital, Shandong University, Jinan 250014, China

【Abstract】 Objective To explore the expressions of serum interleukin-8 (IL-8) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in triple negative breast cancer patients before and after surgery and their clinical significance. **Methods** Specimens from 72 triple negative breast cancer patients (the breast cancer group) and 54 patients with benign breast mass (the control group) before and after operation were selected. The expressions of IL-8 and COX-2 in both groups before and after surgery were assessed using enzyme linked immunosorbent assay-sandwich technique (ELISA). Student's t test was used for the comparison of the expressions of IL-8 and COX-2 between the two groups, and paired t test was used for the comparison between pre-operation and post-operation. **Results** Before surgery the expression levels of IL-8 and COX-2 in the breast cancer group was markedly higher than in the control group (both $P=0.000$), but after operation there was no statistical difference between the two groups (both $P>0.050$). The expression levels of IL-8 and COX-2 before operation were higher than after operation in the breast cancer group (both $P=0.000$). Among the 72

breast cancer patients, postoperative recurrence occurred in 4, and their IL-8 and COX-2 expression levels were higher than those of the nonrecurrence patients (both $P>0.050$). **Conclusions** The changes of the expressions of IL-8 and COX-2 in triple negative breast cancer patients before and after operation are obvious and may be helpful to judge therapeutic effect.

【Key words】 Breast neoplasms; IL-8; COX-2; Enzyme linked immunosorbent assay

研究显示白细胞介素 8(IL-8)和环氧化酶 2(COX-2)在乳腺肿瘤发生、发展过程中起着重要作用^[1-3]。本研究检测手术前、后的乳腺良恶性疾病患者血清 IL-8、COX-2 的变化情况,探讨 IL-8、COX-2 表达对乳腺癌患者预后的意义。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集 2006 年 6 月~2008 年 10 月山东省千佛山医院收治的 72 例三阴性乳腺癌患者,均为女性,年龄 27~69 岁,平均年龄(58 ± 4.6)岁。根据美国 AJCC 第 4 版:临床 I 期患者 26 例(36.1%),II 期 39 例(54.2%),III 期 7 例(9.7%)。26 例患者腋窝可触及肿大淋巴结。每例患者行术前常规检查包括血清钙、碱性磷酸酶、肝功能、腹部超声检查、胸部 X 线检查及全身同位素骨扫描,均未发现远处转移灶。全部患者在全麻下实施乳腺癌改良根治术,术后由病理科对肿瘤大小、性质及淋巴结状态行常规病理检查。病理类型为浸润性导管癌 58 例(80.6%),髓样癌(无大量淋巴细胞浸润)6 例(8.3%),浸润性小叶癌 3 例(4.2%),单纯癌 3 例(4.2%),乳头状癌 2 例(2.7%);35 例(48.6%)患者淋巴结病理检查阳性。所有患者术后随访,1 年内发现转移 4 例,到投稿时无死亡病例。

对照组 54 例,均为女性,年龄 21~42 岁,平均年龄(32 ± 7.2)岁,均为本院同期手术良性疾病患者,均由病理组织学检查确诊。所有患者术前经全面检查无手术禁忌症。患者在局麻下行肿物或小叶切除并送快速冰冻切片再次证实为良性病变。患者术后均恢复良好。

1.2 测定方法

两组均在术前及手术后第 3 天清晨空腹静脉采血 5 ml,新鲜分离血清后置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测,血清无溶血、脂浊。测血清 IL-8 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测;COX-2 含量测定同 IL-8;所有标本均采用晶美公司提供的试剂盒进行检测,严格按说明书进行操作,分别测定患者手术前、后

的血清 IL-8、COX-2 的含量。

1.3 统计学处理

统计学处理应用 SPSS10.0 统计软件。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较两组间 IL-8、COX-2 含量,术前与术后比较和术后与术后 1 年比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后两组患者血清 IL-8、COX-2 水平的变化情况

手术前乳腺癌组患者血清 IL-8、COX-2 水平明显高于对照组 (P 均 = 0.000)。手术后乳腺癌组患者血清 IL-8、COX-2 水平明显下降,较术前差异有统计学意义 (P 均 = 0.000),与对照组比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.050)。对照组患者血清 IL-8、COX-2 水平手术前与手术后比较无统计学意义上的差异 (P 均 > 0.050 ,表 1)。

2.2 乳腺癌复发与无复发患者术后与术后 1 年血清 IL-8 和 COX-2 的变化

72 例乳腺癌患者中术后 1 年内复发 4 例,无复发 68 例。复发和无复发患者术后与术后 1 年血清 IL-8、COX-2 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.050$);复发患者术后与术后 1 年比较血清 IL-8、COX-2 水平差异有统计学意义 ($P < 0.050$);无复发患者术后与术后 1 年比较血清 IL-8、COX-2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.050$),见表 2。

表 1 两组患者手术前、后血清 IL-8、COX-2 的含量变化

分组	例数	术前		术后	
		IL-8(pg/mL)	COX-2(ng/mL)	IL-8(pg/mL)	COX-2(ng/mL)
乳腺癌 ^a	72	120.15 ± 8.76	15.34 ± 0.71	52.61 ± 4.25	6.20 ± 1.19
对照组 ^b	54	55.38 ± 8.56	6.12 ± 1.32	55.03 ± 8.73	6.08 ± 1.24
t 值		41.47	46.65	1.875	0.534
P 值		0.000	0.000	0.065	0.594

两组数据经正态性检验均是正态分布 ($P > 0.05$)。IL-8:白细胞介素 8;COX-2:环氧化酶 2;a:乳腺癌组术前与术后比较采用配对 t 检验 (IL-8: $t = 74.22$, $P = 0.000$; COX-2: $t = 103.75$, $P = 0.000$);b:对照组术前与术后比较采用配对 t 检验 (IL-8: $t = 1.79$, $P = 0.080$; COX-2: $t = 1.30$, $P = 0.200$;)。

表 2 复发与无复发患者术后和术后 1 年血清 IL-8、COX-2 的含量

患者	术后		术后 1 年	
	IL-8(pg/ml)	COX-2(ng/ml)	IL-8(pg/ml)	COX-2(ng/ml)
复发 ^a ($n = 4$)	58.80 ± 5.01	7.75 ± 1.17	140.20 ± 11.42	19.43 ± 3.69
无复发 ^b ($n = 68$)	52.25 ± 4.08	6.11 ± 1.14	52.40 ± 3.81	6.07 ± 1.05
t 值	3.18	2.81	15.32	7.23
P 值	0.002	0.006	0.001	0.005

两组数据经正态性检验均符合正态分布 ($P > 0.05$)。IL-8:白细胞介素 8;COX-2:环氧化酶 2;a:复发患者术后与术后 1 年比较 (IL-8: $t = 13.88$, $P = 0.001$; COX-2: $t = 8.90$, $P = 0.003$; 配对 t 检验);b:无复发患者术后与术后 1 年比较 (IL-8: $t = 1.85$, $P = 0.068$; COX-2: $t = 1.16$, $P = 0.249$; 配对 t 检验)。

3 讨论

研究报道白细胞介素(IL)是一个多功能、多细胞来源的趋化性细胞因子,可刺激肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞移动,并且与受体结合后能促进癌细胞增殖,促进血管生长,作为肿瘤血管发生因子,加速新生血管的形成,进而促进肿瘤的发生发展^[4]。

本研究发现,三阴性乳腺癌患者血清 IL-8 呈高表达状态,术前血清 IL-8 水平明显高于对照组 ($P=0.000$),并且手术前与手术后血清 IL-8 的表达有显著的统计学差异($P=0.000$);对照组手术前与手术后血清 IL-8 的表达无统计学差异;手术后乳腺癌组血清 IL-8 的表达与对照组比较,差异无统计学意义($P<0.050$)。该结果提示 IL-8 参与三阴性乳腺癌的发生、发展过程,对于 IL-8 的检测有利于三阴性乳腺癌的诊治。同时,通过对手术后两组血清 IL-8 的检测,发现三阴性乳腺癌患者行改良根治术后,血清 IL-8 表达下降并且接近对照组血清 IL-8 表达值。这提示我们,三阴性乳腺癌患者血清中 IL-8 的表达情况可以反映外科手术的治疗效果。定期检测 IL-8 的含量有利于指导对三阴性乳腺癌患者的治疗。

环氧化酶(COX)是前列腺素合成过程中的限速酶,分为 COX-1 和 COX-2 两个亚型。COX-1 也称结构酶,机体各组织均能表达,可在许多正常生理过程中发挥作用。COX-2 为诱导型酶,静息时不表达,只有在炎症因子、肿瘤诱导剂等诱导下才迅速合成,参与炎症过程及肿瘤的发生、发展过程。作为重要的生化调节因子,COX-2 可参与体内包括炎症反应和肿瘤发生发展等在内的多个生理病理过程。在肿瘤脉管生成方面,Tsuji 等^[5]用 COX-2 基因转染人结肠癌细胞株,发现在 COX-2 高表达的肿瘤细胞培养系统内,能促进肿瘤的发生。Su 等^[6]在人肺腺癌细胞中发现,COX-2 表达可激活 HER-2/neu 酪氨酸激酶受体,影响肿瘤的发展。Kyzas 等^[7]通过对头颈部鳞状上皮癌组织中 COX-2 表达的观察,也得出相同的结论。

Singh^[3]研究发现在乳腺癌的骨转移中 COX-2 和 IL-8 的相互作用具有重要意义。COX-2 通过质粒转染进入 MCF-7 细胞,形成具有更强浸润性的 MCF-7/COX-2 细胞,促进 IL-8 的高表达,此外 COX-2 还促进 MCF-10A 细胞的表达,进一步促进 IL-8 的高表达。这说明两者可在乳腺癌的发生、发展中存在相互作用。

本研究中三阴性乳腺癌组患者术前血清 COX-2 的表达水平明显高于对照组($P=0.000$),与其他文献^[7]相符。通过检测三阴性乳腺癌患者手术前、后血清中 COX-2 的表达变化,发现手术前血清中 COX-2 为 (15.34 ± 0.71) ng/ml,手

术后降为 (6.20 ± 1.19) ng/ml, 差异有显著的统计学意义($P=0.000$); 手术后血清中 COX-2 表达与对照组比较, 差异无统计学意义($P<0.050$)。这可为判断手术治疗三阴性乳腺癌的价值提供一个依据。同时本研究还发现, 复发患者术后血清 IL-8、COX-2 水平较术后 1 年明显升高, 接近甚至超过术前水平, 说明 IL-8、COX-2 对于三阴性乳腺癌术后复发转移具有一定的提示作用, 可以作为术后复查的指标。

本研究结果显示三阴性乳腺癌患者 IL-8、COX-2 手术前与手术后水平变化显著, 可能对预后有一定的预测价值。笔者将进一步随访患者, 观察术后 IL-8 和 COX-2 的变化与生活情况, 以期提供更加全面的理论依据。

参考文献

- [1] Simeone AM, Nieves-Alicea R, McMurtry VC, et al. Cyclooxygenase-2 uses the protein kinase C/interleukin-8/urokinase-type plasminogen activator pathway to increase the invasiveness of breast cancer cells. *Int J Oncol*, 2007, 30:785-792.
- [2] Lin Y, Huang R, Chen L, et al. Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays. *Int J Cancer*, 2004, 109:507-515.
- [3] Singh B, Berry JA, Vincent LE, et al. Involvement of IL-8 in COX-2 mediated bone metastasis from breast cancer. *J Surg Res*, 2006, 134:44-51.
- [4] 李铁芬, Tilton B, 袁永辉, 等. IL-8 在食管癌中表达对肿瘤血管形成及患者预后的影响. *华中科技大学学报(医学版)*, 2005, 34:451-453.
- [5] Tsuji M, Kaman S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 1998, 93:705-716.
- [6] Su JL, Shih JY, Yen ML, et al. Cyclooxygenase-2 induces EPl- and HER-2/Neu-dependent vascular endothelial growth factor-C up-regulation; a novel mechanism of lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2004, 64:554-564.
- [7] Kyzas PA, Stefanou D, Agnaatis NJ. COX-2 expression correlates with VEGF-C and lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 2005, 18:153-160.

(收稿日期: 2009-07-13)

(本文编辑: 赵彬)

李庆, 陈守华, 顾禾, 等. 三阴性乳腺癌患者血清白细胞介素 8 和环氧化酶 2 的含量及临床意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2010, 4(6):729-733.