

血浆催乳素水平与绝经前乳腺癌危险性的关系评估

马瑞兰, 李国权, 徐晓颖, 邹丽娟

[摘要] **目的:** 评估血浆催乳素(PRL)水平与绝经前女性乳腺癌危险性的关系。**方法:** 采用放射免疫法测定 65 例绝经前女性乳腺癌患者(病例组)和 65 例匹配对照者(对照组)的血浆 PRL 水平, 条件 logistic 回归分析血浆 PRL 水平与绝经前乳腺癌危险性的关系。根据肿瘤的临床病理特征对病例组再进行分组, 评价血浆 PRL 水平与乳腺癌各亚组危险性的关系。**结果:** 病例组血浆 PRL 水平显著高于对照组($P < 0.01$)。血浆 PRL 水平上四分位数相比下四分位数的调整 OR(95% CI) 为 1.54(0.84 ~ 4.07), 趋势 $P = 0.031$; PRL 与绝经前乳腺癌危险性的关系在雌激素受体阳性的肿瘤中稍增强, 但不随肿瘤大小、病理类型、肿瘤分级、淋巴结转移情况而变化。**结论:** 血浆 PRL 水平与绝经前女性乳腺癌的危险性呈正相关, 尤其是雌激素受体阳性的乳腺癌患者。

[关键词] 乳腺肿瘤; 危险因素; 催乳素; 绝经前

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.01.021

Relationship between plasma prolactin concentration and risk of breast cancer among premenopausal women

MA Rui-lan, LI Guo-quan, XU Xiao-ying, ZOU Li-juan

(Department of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116023, China)

[Abstract] **Objective:** To estimate the association of plasma prolactin(PRL) concentration with the risks of breast cancer among premenopausal women. **Methods:** The concentration of plasma PRL was measured in 65 premenopausal women with breast cancer and 65 matched control subjects by radioimmunoassay. The relations between the plasma PRL concentration and the breast cancer in premenopausal women were observed using conditional logistic regression analysis. All the cases were grouped according to the pathological features; the association of the level of PRL and the risk of breast cancer for different sub-groups were evaluated. **Results:** The plasma PRL concentration of the case group was significantly higher than that of the control group. Increased risk of breast cancer was positively related with the elevated plasma concentration of PRL (adjusted odds ratio [OR] for the highest versus the lowest quartile = 1.54, 95% confidence interval [95% CI] = 0.84 - 4.07, Ptrend = 0.031). The concentration of plasma PRL increased modestly in estrogen receptor positive carcinomas but did not change with the tumor size, grade or lymph node status. **Conclusions:** The results suggest that high plasma concentration of PRL is positively related with the breast cancer, especially estrogen receptor positive carcinomas among premenopausal women.

[Key words] breast neoplasms; risk factor; prolactin; premenopausal

催乳素(PRL)是人体一种重要的多肽类生长激素,它参与正常乳腺上皮的增生和分化,而且高水平的泌乳素对刺激泌乳是必要的^[1]。实验室和体外研究^[2]数据亦提示 PRL 在乳腺癌变过程中发挥重

要作用,因此,许多流行病学研究检测了其乳腺癌危险性的关系,其结果不甚一致。本研究测定了绝经前乳腺癌患者及正常对照者的血浆 PRL 水平,评估其与乳腺癌危险性的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院 2010 年 1 月至 2013 年 1 月住院和门诊就诊的绝经前女性乳腺癌患者 65

[收稿日期] 2013-11-27

[作者单位] 大连医科大学附属第二医院 肿瘤放疗科,辽宁 大连 116023

[作者简介] 马瑞兰(1981-),女,硕士,主治医师。

[4] 张曼丽,陈卫东,杨萍,等. MCP-1、ICAM-1 在糖尿病肾病大鼠肾脏损害中作用及坎地沙坦干预的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(12):1040-1043.

[5] 张丽. 晨尿尿蛋白/尿肌酐比值和 24 h 尿蛋白定量检测在糖尿病肾病中的应用[J]. 检验医学,2013,28(7):605.

[6] 吴淮,黄薇,邢金春,等. 血管紧张素 II 受体基因多态性与醛固

酮腺瘤患者术后血压恢复的关系[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(11):2441-2443.

[7] 庄红梅. 不同剂量坎地沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 当代医学,2011,17(31):132-133.

例(病例组),年龄 25~55 岁;健康查体者 65 名(对照组),年龄 24~56 岁。病例组均经术后病理证实。入选对象均无肝肾、内分泌疾病及既往癌症病史,2 年内未应用激素类药物。2 组在年龄(± 2 岁)、抽血时间(± 2 个月)、抽血时间点(± 2 h)、禁食状态(禁食 ≥ 10 h 和 8~10 h)方面进行匹配。

1.2 调查内容 2 组研究对象均在卵泡期(月经周期的第 5~9 天)清晨 7:00~9:00 空腹采血,病例组采血前未行任何临床治疗。采用放射免疫法测定血浆 PRL 水平。收集 2 组身高、体质量、月经初潮年龄、初产年龄、产次、乳腺癌家族史、乳腺良性疾病史、吸烟饮酒史等与乳腺癌相关的危险因素信息及病例组的临床病理资料,如病理类型、肿瘤大小、雌激素受体(ER)状态、肿瘤分级、淋巴结转移情况等。

1.3 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验;以四分位

数对 PRL 水平进行分级, P_{25} 为非暴露参考,条件 logistic 回归估计危险度(OR)及其 95% CI,不同暴露水平进行 χ^2 趋势检验;应用非条件 logistic 回归对匹配因素调整后评估不同的乳腺癌亚组中(导管癌和小叶癌、肿瘤最大径 ≤ 2 cm 和 > 2 cm、ER 阳性和 ER 阴性、I~II 级和 III 级、淋巴结阴性和淋巴结阳性)PRL 上四分位数相比下四分位数的 OR 和 95% CI;应用多项反应非条件 logistic 回归来比较不同的乳腺癌亚组间的 OR 差异有无统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床特征比较 2 组年龄、体质量指数(BMI)、月经初潮年龄、初产年龄、产次、乳腺癌家族史、乳腺良性疾病史、吸烟和饮酒史差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 2 组临床特征比较

分组	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/ (kg/m ²)	月经初潮 年龄/岁	初产 年龄/岁	产次/ 次	乳腺癌 家族史	乳腺良性 疾病史	吸烟	饮酒
病例组	65	42.1 \pm 5.2	22.8 \pm 3.9	12.8 \pm 3.2	25.2 \pm 6.5	1.4 \pm 2.1	7	10	4	6
对照组	65	42.3 \pm 5.5	22.3 \pm 4.3	14.0 \pm 3.7	24.8 \pm 7.0	1.3 \pm 1.9	3	6	5	8
<i>t</i>	—	0.21	0.69	1.98	0.34	0.28	1.73 ^Δ	1.14 ^Δ	0.00 ^Δ	0.32 ^Δ
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Δ 示 χ^2 值

2.2 2 组血浆 PRL 水平的比较 病例组的 PRL 水平为(17.3 \pm 7.3) ng/ml,显著高于对照组的(12.5 \pm 6.0) ng/ml($t=4.10, P < 0.01$)。

2.3 血浆 PRL 水平与乳腺癌危险性的关系 结果显示,血浆 PRL 水平与绝经前乳腺癌危险性呈正相关关系(上四分位数与下四分位数的 OR = 1.51, 95% CI: 0.61~3.52, 趋势 $P = 0.028$)。在调整 BMI、月经初潮年龄、初产年龄等因素后两者间的关系均无明显变化(上四分位数与下四分位数的 OR = 1.54, 95% CI: 0.84~4.07, 趋势 $P = 0.031$)。

血浆 PRL 水平与乳腺癌危险性的关系不随病理类型[导管癌和小叶癌,异质性检验 P 值($P_{\text{heterogeneity}}$) = 0.329]、肿瘤大小(长径 ≤ 2 cm 和 > 2 cm, $P_{\text{heterogeneity}}$ = 0.163)、肿瘤分级(1~2 级和 3 级, $P_{\text{heterogeneity}}$ = 0.537)、淋巴结转移情况(淋巴结阳性和淋巴结阴性, $P_{\text{heterogeneity}}$ = 0.249)而变化,但随 ER 状态不同而有所不同($P_{\text{heterogeneity}}$ = 0.024)。两者之间的关系在 ER 阳性的肿瘤中有所增强(上四分位数与下四分位数的 OR = 2.23, 95% CI: 1.16~4.67, 趋势 $P = 0.017$),但对于 ER 阴性的肿瘤两者无阳性关系(上四分位数与下四分位数的 OR = 1.27, 95% CI: 0.76~2.97, 趋势 $P = 0.604$)(见表 2)。

3 讨论

本研究是回顾性病例-对照研究,我们探讨了血浆 PRL 水平与绝经前乳腺癌危险性的关系,并且评估了 PRL 与不同特征的乳腺癌危险性的关系。结果发现,PRL 与绝经前乳腺癌危险性呈正相关关系,ER 阳性的肿瘤中两者之间的关系更强些。这一结果与既往大规模前瞻性研究^[3-4]结果一致。但一项更大规模的前瞻性研究并未观察到 PRL 与绝经前乳腺癌危险性相关^[5]。近期一项研究^[6]发现,PRL 与绝经前乳腺癌危险性呈负相关,但差异无统计学意义。因此需要进一步的研究证实。

动物及体外试验均提示了 PRL 在乳腺癌致癌作用中的生物学基础。有研究^[7]报道乳腺癌细胞/组织表达 PRL 和 PRL 受体。虽然正常组织也表达 PRL 受体,但肿瘤组织中 PRL 受体的表达更高^[8-9]。在小鼠模型中,PRL 可诱导肿瘤形成,增加肿瘤的生长速度和 S 期细胞的数量^[10]。在乳腺癌细胞系中,PRL 可提高细胞增殖速率,增加周期蛋白 D1 的水平^[11]。

我们的研究发现 PRL 与 ER 阳性乳腺癌危险性的关系更强些(OR = 2.23, 95% CI: 1.16~4.67)。

表2 PRL水平与乳腺癌危险性的关系[OR(95%CI)]

	OR(95%CI)				P	P _{heterogeneity}
	≤P ₂₅	>P ₂₅ ~P ₅₀	>P ₅₀ ~P ₇₅	>P ₇₅		
未调整OR	1.00	1.27(0.83~2.09)	1.34(0.77~3.91)	1.51(0.61~3.52)	0.028	
调整OR*	1.00	1.23(0.57~2.30)	1.45(0.65~4.65)	1.54(0.84~4.07)	0.031	
导管癌	1.00	0.90(0.42~1.79)	1.54(0.77~3.39)	1.56(0.84~2.93)	0.014	0.329
小叶癌	1.00	1.35(0.71~2.53)	1.24(0.46~3.04)	1.67(0.80~3.23)	0.075	
长径≤2cm	1.00	1.08(0.75~1.72)	1.26(0.43~3.43)	1.41(0.36~3.80)	0.029	0.163
长径>2cm	1.00	0.88(0.46~1.82)	1.89(0.96~3.85)	1.60(0.51~3.33)	0.033	
ER阳性	1.00	1.37(0.62~2.97)	1.24(0.69~3.38)	2.23(1.16~4.67)	0.017	0.024
ER阴性	1.00	0.77(0.38~1.80)	1.46(0.73~3.09)	1.27(0.76~2.97)	0.604	
1~2级	1.00	1.60(0.92~3.45)	1.36(0.81~2.60)	1.48(0.87~3.29)	0.026	0.537
3级	1.00	1.06(0.70~2.96)	1.25(0.79~3.61)	1.57(0.62~3.03)	0.038	
淋巴结阳性	1.00	0.95(0.53~1.97)	1.46(0.61~3.48)	1.73(1.01~4.01)	0.012	0.249
淋巴结阴性	1.00	1.21(0.95~2.42)	0.97(0.45~2.13)	1.44(0.90~2.53)	0.041	

*调整因素包括: BMI(≤22 kg/m²、>22 kg/m²)、月经初潮年龄(≤12岁、>12岁)、初产年龄(≥30岁、<30岁)、产次(0、1~2、>2)、乳腺癌家族史(有、无)、乳腺良性疾病史(有、无)、吸烟(有、无)、饮酒(有、无)

既往研究^[11]表明,长期的PRL暴露可增加乳腺癌细胞系中ER的表达,并增加细胞对ER的反应。Rose-Hellekant等^[10]报道持续表达PRL的转基因小鼠可发展成ER阳性的乳腺癌,尽管ER阳性乳腺癌在这种小鼠模型中极其罕见。生物数据提示雌二醇和PRL对细胞增殖具有协同作用^[11-12]。并且,PRL可以不依赖配体激活ER活性来促进乳腺增生^[13]。总之,流行病学及生物学研究强烈提示PRL主要参与ER阳性乳腺癌的发病。

本研究存在以下局限:首先,在诊断乳腺癌后测定血浆PRL水平,乳腺癌本身及诊断乳腺癌后患者心理应激可能会影响血浆PRL的水平,从而影响PRL水平与乳腺癌关系的判定。其次,单次的血浆PRL水平测定不能准确地代表长期的PRL暴露水平。并且血浆PRL水平是乳腺对PRL的间接暴露标志,因为有数据表明乳腺组织可通过自分泌产生PRL^[1]。总之,本研究表明PRL在绝经前乳腺癌病因学中发挥重要作用,但仍需要其他研究来进一步证实。

[参考文献]

- [1] Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, *et al.* The role of prolactin in mammary carcinoma[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 1-27.
- [2] Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer risk[J]. *Cancer Lett*, 2006, 243(2): 160-169.
- [3] Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2476-2482.
- [4] Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, *et al.* A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and

postmenopausal breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1482-1488.

- [5] Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang XH, *et al.* A 20-Year Prospective Study of Plasma Prolactin as a Risk Marker of Breast Cancer Development[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(5): 4810-4819.
- [6] Tikik K, Sookthai D, Johnson T, *et al.* Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1422-1428.
- [7] Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, *et al.* Prolactin as a local growth promoter in patients with breast cancer: GCRI experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(6): 540-547.
- [8] Llovera M, Touraine P, Kelly PA, *et al.* Involvement of prolactin in breast cancer: redefining the molecular targets[J]. *Exp Gerontol*, 2000, 35(1): 41-51.
- [9] 李志杰, 杜昌国. 乳腺良恶性疾病患者血清催乳素、雌二醇水平的比较及其临床意义[J]. *蚌埠医学院学报*, 2013, 38(8): 1005-1006.
- [10] Rose-Hellekant TA, Arendt LM, Schroeder MD, *et al.* Prolactin induces ERalpha-positive and ERalpha-negative mammary cancer in transgenic mice[J]. *Oncogene*, 2003, 22(30): 4664-4674.
- [11] Gutzman JH, Miller KK, Schuler LA. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor alpha and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 88(1): 69-77.
- [12] Rasmussen LM, Frederiksen KS, Din N, *et al.* Prolactin and oestrogen synergistically regulate gene expression and proliferation of breast cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(3): 809-822.
- [13] O'Leary KA, Jallow F, Rugowski DE, *et al.* Prolactin activates ERα in the absence of ligand in female mammary development and carcinogenesis *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4483-4492.