

胰岛素样生长因子-1、生长激素与乳腺癌相关性研究

刘保华¹, 万舰², 余婉燕¹, 朱彩霞², 王琼¹, 黎金钱¹, 陈书恩¹, 韩晖³

1. 深圳市罗湖区妇幼保健院, 518019; 2. 广东省妇幼保健院, 广州 511400;
3. 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心, 北京 100081

摘要:目的 通过了解乳腺癌患者的生长激素、胰岛素样生长因子-1 水平, 探讨胰岛素样生长因子-1 与乳腺癌的关系。
方法 采用病例对照研究, 以年龄进行 1:1 配比乳腺癌患者和对照组各 197 例, 分析两组一般情况、生长激素、胰岛素样生长因子-1 水平与乳腺癌发生的关系。**结果** 生长激素水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 50 岁以下女性胰岛素样生长因子-1 病例组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 50 岁以上组比较差异无统计学意义 ($P > 0.01$); 用 1:1 匹配条件 Logistic 回归分析显示, $\beta = 0.137$, $OR = 1.147$ ($P < 0.01$)。**结论** 胰岛素样生长因子-1 水平增高是乳腺癌的危险因素, 可作为乳腺癌筛查的指标之一。

关键词: 乳腺癌; 危险因素; 胰岛素样生长因子-1

Study on the relationship between growth hormone、insulin-like growth factor 1 and breast cancer

LIU Bao Hua¹, WAN Jian², YU Wan Yan¹, ZHU Cai Xia², WANG Qiong¹, LI Jin Qian¹, CHEN Shu En

Luohu District Maternal and Children's Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong Province 518019, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between insulin-like growth factor 1 and breast cancer by understanding the level of human Growth Hormone and insulin like growth factor 1 (IGF 1) of breast cancer patients. **Methods** A 1:1 age matched case-control study was used. In all, 197 breast cancer patients and 197 control women were collected. The general information, growth hormone, and insulin-like growth factor 1 levels of the two groups were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in the growth hormone levels between the two groups ($P > 0.05$). There was a statistically significant difference in the insulin-like growth factor 1 of women under 50 years old between the breast patients and the control group ($P < 0.01$), and there was no statistically significant difference in that of women over 50 years old between the two groups ($P > 0.01$). The results of Logistic regression analysis showed that $\beta = 0.137$, $OR = 1.147$ ($P < 0.01$). **Conclusion** The higher level of insulin-like growth factor 1 is a risk factor for breast cancer. It may be used as one of the indicators of breast cancer screening.

Key words: breast cancer; risk factors; insulin-like growth factor 1

我国自 2009 年开始两癌(乳腺癌、宫颈癌)筛查项目, 乳腺癌筛查工作开展相对发达国家较迟。早期治疗是提高乳腺癌治疗效果, 降低复发率、死亡率的关键, 而早期治疗有赖于早发现、早诊断。然而由于大部分女性尤其是偏远地区女性对乳腺癌筛查不够重视, 且受筛查成本、设备及技术力量的限制, 群体筛查率低。本文通过调查乳腺癌患者与正常对照组一般情况及生长激素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平等并进行对比分析, 探讨 IGF-1

水平乳腺癌相关性及其在乳腺癌筛查中的预测价值。

1 对象和方法

1.1 对象

采用病例对照研究方法。所有研究对象均为女性, 病例组来自广东省妇幼保健院 2015 年 10 月-2016 年 6 月, 术后病理结果确诊为乳腺癌的患者 197 例; 对照组来自 2016 年 1-12 月期间在罗湖

基金项目: 深圳市科技创新项目 (JCYJ20150403142731428), 深科技创新 [92015]170 号

通信作者: 韩晖, Email: hanhui@chinawch.org.cn

收稿日期: 2017-09-27

区妇幼保健院进行体检的健康女性 197 例。病例组与对照组按年龄 1:1 配对。

纳入标准:本次乳腺彩超结果—乳腺影像报告和数据库系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 分级 1 ~ 2 级。

排除标准:经全面体检,乳腺增生、乳腺纤维瘤等乳腺良性病变或患有其他肿瘤者排除在外,两组在年龄、母乳喂养情况、饮酒等生活方式、用药、体重指数等方面差异无统计学意义。

1.2 方法

采用问卷调查,调查问卷参考相关文献设计。调查内容包括一般情况 (年龄、身高、体重、职业、饮酒、文化程度、民族等)、月经、婚育史、是否母乳喂养、雌激素补充治疗史、乳腺癌家族史、是否定期乳腺体检等一般情况;彩超结果、病理结果 (病例组)、生长激素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平检测。

病例组由指定医务人员进行面对面调查、通过住院病历记录彩超结果、病理结果,对照组由体检科人员面对面或电话访问进行调查和记录彩超结果。

1.3 检验方法

采用无抗凝剂干燥试管采集患者外周静脉血,分离后留存血清,采用 Magellan F50 酶标仪运用

Elisa 方法,运用联科生物生产试剂盒测定血清生长激素、IGF-1 水平。

1.4 定义

雌激素补充治疗是针对绝经相关健康问题而采取的一种医疗措施^[1],本研究选定连续用药超过 1 年为有用药史;乳腺良性疾病包括单纯乳腺增生、乳腺纤维腺瘤、乳腺导管内或囊内乳头状瘤;乳腺癌家族史是指调查者对象的一级或二级亲属中有确诊乳腺癌患者;体质指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²),判断标准: BMI < 18.5 属于偏瘦, BMI 18.5 ~ 22.9 正常, BMI 23 ~ 24.9 超重, BMI > 25 肥胖^[2]。

1.5 统计学分析

采用 EpiData 3.0 建立数据库,数据录入采用双录入核查比对。采用 SAS9.1.3 统计软件包进行数据处理与分析,计量资料统计描述采用 (均值 ± 标准差),计数资料的统计描述采用率或构成比;运用 Logistic 回归分析模型分析 IGF-1 的危险性。

2 结果

2.1 病例组与对照组基本人口学特征分析

病例组与对照组各 197 例,两组不同人口学特征差异均无统计学意义 (*P* 值均 > 0.05)。见表 1。

表 1 调查对象基本情况

变量	变量值	人数	病例组 (%)	对照组 (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
是否饮酒	否	381	190 (96.45)	191 (96.95)	0.079 5	0.778
	是	13	7 (3.55)	6 (3.05)		
	未婚	13	5 (2.54)	8 (4.06)		
婚姻状况	已婚	369	188 (95.43)	181 (91.88)	2.158 4	0.340
	其他	12	4 (2.03)	8 (4.06)		
	< 12	9	5 (2.54)	4 (2.03)		
初潮年龄 (岁)	> 12	385	192 (97.46)	193 (97.97)	Fisher	1.000
	事业单位	119	54 (27.41)	65 (32.99)		
	企业	26	15 (7.61)	11 (5.58)		
职业	服务人员	43	19 (9.64)	24 (12.18)	2.912 6	0.405
	其他	206	109 (55.33)	97 (49.24)		
	大专及以上学历	99	46 (23.35)	53 (26.9)		
文化程度	高中或中专	105	48 (24.37)	57 (28.93)	2.613 7	0.271
	初中及以下	190	103 (52.28)	87 (44.16)		
	否	77	33 (16.75)	44 (22.34)		
母乳喂养	是	317	164 (83.25)	153 (77.66)	1.953 1	0.162
	否	225	115 (58.38)	110 (55.84)		
	是	169	82 (41.62)	87 (44.16)		
是否绝经	否	384	190 (96.45)	194 (98.48)	1.641 7	0.200
	是	10	7 (3.55)	3 (1.52)		
	偏瘦	21	11 (5.58)	10 (5.08)		
BMI	正常	241	115 (58.38)	126 (63.96)	2.492 6	0.477
	超重	112	58 (29.44)	54 (27.41)		
	肥胖	20	13 (6.60)	7 (3.55)		

注: () 内数字为构成比

2.2 病例组与对照组两种激素水平比较

病例组 IGF-1 水平为(41.36 ± 9.92) ng/mL, 对照组 IGF-1 水平为(35.35 ± 8.00) ng/mL, 差异有统计学意义($t = 1.59, P < 0.01$)。病例组生长激素水平为(115.04 ± 13.41) pg/mL, 对照组 IGF-1 水平为(117.03 ± 11.37) pg/mL, 差异无统计学意义($t = -2.39, P = 0.112$)。见表 2。

表 2 病例组与对照组生长激素及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平比较

变量	病例组		对照组		t 值	P 值
	样本量	均数 ± 标准差	样本量	均数 ± 标准差		
生长激素 (pg/mL)	197	115.04 ± 13.41	197	117.03 ± 11.37	-2.39	0.112
IGF-1 (ng/mL)	197	41.36 ± 9.92	197	35.35 ± 8.00	1.59	<0.01

2.3 病例组与对照组不同年龄段生长激素水平比较

不同年龄段生长激素水平差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。见表 3。

表 3 不同年龄段的病例组与对照组生长激素 (pg/mL) 水平比较

年龄组 (岁)	病例组		对照组		t 值	P 值
	样本量	均数 ± 标准差	样本量	均数 ± 标准差		
< 35	18	116.18 ± 15.29	18	119.02 ± 12.27	-0.61	0.543
35 ~ 40	22	118.93 ± 15.4	22	119.2 ± 16.61	-0.06	0.956
40 ~ 45	44	113.24 ± 12.62	44	116.44 ± 10.04	-1.32	0.192
45 ~ 50	47	113.58 ± 13.3	47	117.52 ± 10.44	-1.60	0.114
50 ~ 55	34	116.66 ± 12	34	114.39 ± 10.47	0.83	0.410
> 55	32	114.6 ± 13.76	32	117.34 ± 10.72	-0.89	0.378

2.4 病例组与对照组不同年龄段 IGF-1 水平比较

病例组 50 岁以下女性 IGF-1 水平与同年龄段对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 50 岁以上组差异无统计学意义。见表 4。

表 4 不同年龄段的病例组与对照组胰岛素样生长因子-1(IGF-1) (ng/mL) 水平比较

年龄组 (岁)	病例组		对照组		t 值	P 值
	样本量	均数 ± 标准差	样本量	均数 ± 标准差		
< 35	18	51.05 ± 10.95	18	39.44 ± 8.18	3.60	0.001
35 ~ 40	22	50.51 ± 8.66	22	35.62 ± 6.23	6.54	<0.001
40 ~ 45	44	44.28 ± 7.06	44	40 ± 6.75	2.90	0.005
45 ~ 50	47	41.91 ± 6.75	47	35.58 ± 6.47	4.64	<0.001
50 ~ 55	34	34.08 ± 7.47	34	32.42 ± 8.22	0.87	0.387
> 55	32	32.52 ± 6.6	32	29.23 ± 7.48	1.86	0.067

2.5 病例组生长激素与 IGF-1 水平相关性分析

采用 Pearson 相关分析病例组生长激素与 IGF-1 水平相关性, $r = 0.03$, 差异无统计学意义($P = 0.640$)。

2.6 IGF-1 与乳腺癌条件 Logistic 回归分析

通过查阅相关资料, 考虑年龄为本次研究的主

要混杂因素, 为控制混杂因素, 各研究对象按年龄 1:1 配对。采用 1:1 匹配条件 Logistic 回归分析示, $\beta = 0.137, OR = 1.147$, 该模型差异有统计意义($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 IGF-1 血清水平与乳腺癌 1:1 匹配条件 Logistic 回归分析

变量	β 值	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
IGF-1	0.1369	0.0219	39.076	<0.001	1.147	1.099 ~ 1.197

3 讨论

乳腺癌是女性恶性肿瘤中最常见的类型之一,全球以每年至少 10 万新增病例快速发展;乳腺癌筛查方法^[3]包括乳腺自我检查、乳腺临床检查、乳腺 X 线检查、乳腺超声检查、乳腺磁共振检查 5 种。近年来,由于乳腺筛查制度的推广,全世界乳腺癌死亡率与 20 世纪 70 年代相比下降了近 30%,而在美国,由于实行乳腺癌筛查,乳腺癌的死亡率甚至下降了 63%^[4]。血清 IGF-1 水平检测对人员、设备等要求相对较低,可大幅节省筛查成本,具有较好的成本-效果比。且无放射污染,不受被检对象肝肾功能、是否妊娠的限制,适用于大规模的人群筛查,适合现代人快节奏的生活方式,也适合边远地区适龄女性的大规模筛查。从而提高乳腺癌群体筛查率,对乳腺癌起到更早的预警作用,真正达到早发现、早诊断、早治疗的目的,提高患者生活质量,减轻社会和家庭的经济负担,有效降低乳腺癌的死亡率,创造巨大的社会效益和经济效益。本文通过病例对照研究,探讨 IGF-1 在乳腺癌筛查中的应用可能性。

本研究显示,生长激素水平与乳腺癌患病没有相关性—在统计学水平差异无显著性($P > 0.05$); IGF-1 水平与乳腺癌患病有相关性[在统计学水平差异(表 2, $P < 0.05$)],通过进一步对不同年龄段的 IGF-1 水平分析,病例组 50 岁以下女性 IGF-1 水平与同年龄段对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)、50 岁以上组差异无统计学意义;用 1:1 匹配 IGF-1 与乳腺癌条件 Logistic 回归分析示, $\beta = 0.137$, $OR = 1.147$ ($P < 0.01$),提示患乳腺癌的概率随 IGF-1 水平的增加而增大。本文重点就 IGF-1 与乳腺癌的相关性进行分析,查阅相关文献有 IGF-1 与乳腺癌发生、发展相关性的报道。

IGF-1 乳腺发育:出生时乳腺由脂肪垫组成,垂体分泌的生长激素促进乳腺间质分泌 IGF-1。女性乳腺发育始于青春期,雌激素、泌乳素、生长激素等都参与了乳腺的发育过程,但 Ruan 等^[5]发现在垂体切除的动物中给予 IGF-1 能直接刺激乳腺发育,并进一步在 IGF-1 切除的雌性小鼠中发现生长激素不能直接刺激乳腺组织末端乳芽形成,可见生长激素对乳腺组织末端的形成没有直接的作用,必须通过 IGF-1 的介导。如果缺少 IGF-1,单纯的雌激素、生长激素也不能促使乳腺管的形态发生,但是如果缺少雌激素、孕酮、生长激素,单纯给予 IGF-1 能够

在一定程度上促进乳腺管分支形成。动物实验证实不论缺少 IGF-1 还是生长激素,即使有充足的雌激素仍然不能启动乳腺发育,因此,IGF-1 在乳腺发育中的作用举足轻重。

IGF-1 与乳腺癌:动物实验发现生长激素和 IGF-1 过表达促进了乳腺癌的发生,相反,IGF-1 缺陷小鼠乳癌发生风险低,均提示 IGF-1 与乳腺癌的发生存在相关性。流行病学研究也发现,血清中的 IGF-1 水平的增高与乳腺癌的发病风险密切相关。Zatelli 等^[6]研究发现 IGF-1 可以与雌激素发生协同作用,促进乳腺癌的发生。Canzlan 等^[7]研究表明 IGF-1 可以增高机体对致癌因素的敏感性,高表达 IGF-1 的转基因鼠中可见到包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的发生,癌症发生率较同窝非转基因鼠增高。此外,Tang 等^[8]通过诱导人乳癌 MCF-7 细胞中低氧诱导因子-1 受体蛋白的集聚和血管内皮生长因子的表达,提出 IGF-1 还可以促进新生血管的形成。IGF-1 在肿瘤细胞的迁移中也发挥重要作用。Shang 等^[9]研究发现,IGF-1 对应抗体及其反义核酸均能抑制裸鼠乳腺癌细胞的移植性生长,表明阻断 IGF-1 受体可以抑制乳腺癌细胞迁移。Rollison 等^[10]选取美国西南部女性 184 例乳腺癌患者和 522 例健康对照组进行病例对照研究,结果显示,不论绝经前还是绝经后的女性,其血清中 IGF-1 水平与乳腺癌发病风险呈正相关。英国内源性激素和乳腺癌研究小组也有报道,血清 IGF-1 水平与乳腺癌发病风险呈正相关,可能局限于雌激素受体阳性的肿瘤患者并与女性绝经状态无关。研究表明,IGF-1 介导的信号通路在乳腺癌的发生发展、侵袭转移等过程中起了重要作用^[11],乳腺癌患者血清 IGF-1 水平较正常人群增高,或可作为乳腺癌早期比较特异和灵敏的生化标志物,其水平的高低或可作为乳腺癌治疗效果及预后的评估参考指标。或可作为早期乳腺癌群体筛查方法之一。

早期治疗是提高乳腺癌治疗效果,降低复发率、死亡率的关键,而早期治疗有赖于早发现、早诊断。然而由于大部分女性尤其是偏远地区女性对乳腺癌筛查不够重视,且受筛查成本、设备及技术力量的限制,群体筛查率低。因此,探求一种简便、有效、可持续的乳腺癌群体筛查方法显得尤为迫切。近年来,有大量研究报道,IGF-1 参与正常乳腺的发育并在乳腺癌的发生、发展中有重要作用,与乳腺癌的预后密切相关,或可作为早期乳腺癌群体筛查指标之一。

本文研究提示,IGF-1 对乳腺癌的预测有一定意义,为开展乳腺癌筛查提供一个操作简便、便于推广应用的一种思路,具有一定的学术价值;但由于样本量较小,一种新的方法的应用需要不同研究者的研究论证,因此方法的推广应用尚需要大规模的、多中心的研究进一步认证。

参考文献

[1] 薛敏.实用妇科内分泌诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2015:132-137.

[2] 孙长颖.营养与食品卫生学[M].北京:人民卫生出版社,2011:184.

[3] 唐玮,杨华伟.乳腺癌筛查方法及模式的研究进展[J].中国癌症防治杂志,2014,6(4):411-414.

[4] Garter D.New global survey shows an increasing cancer burden[J]. Am J Nurs,2014,114(3):17.

[5] Ruan W,Monaco ME,Kleinberg DL. Progesterone stimulates mammary gland ductal morphogenesis by synergizing with and enhancing insulin-like growth factor-1action [J]. Endocrinology, 2005,146(3):1170-1178.

[6] Zatelli MC,Minoia M,Mole D,et al. Growth hormone excess promotes breast cancer chemoresistance[J]. J Clin Endocrinol Metab,2009,94(10):3931-3938.

[7] Canzlan F,Cox IX,Setiawan VW,et al. Comprehensive analysis of common genetic variation in 61 genes related to steroid hormone and insulin-like growth factor-1 metabolism and breast cancer risk in the NCI breast and prostate cancer cohort congortium[J]. HumMol Genet, 2010,19(19):3873-3884.

[8] Tang X, Zhang Q, Shi S, et al. Bisphosphonares suppress insulin-like growth factor-1 induced angiogenesis via the HIF-1alpha/VEGF signaling pathways in human breast cancer cells[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 90-103.

[9] Shang Y, MaoY, Batson J,et al. Antixenograft tumor activity of a humanized anti-insulin-like growth factor-1 receptormonodonal anti-body is associated with decreased AKT activation and oucoseuptake [J]. Mol Cancer Ther, 2008,7(9):2599-2608.

[10] Rollison DE, Giuliano AR, Risendal BC, et al. Serum-insulinlike growth factor(IGF)-1 and IGF binding protein-3 in relation to breast cancer among Hispanic and white,non-Hispanic women in the US Southwest[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010,121(3):661-669.

[11] 戴晓晓,陈同钰.浸润性乳腺癌中 IGF-1 的表达及其意义[J].中外医疗,2010(7):43-44.