

- via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2005, 78(2):123.
- [4] Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor lymphangiogenesis of prostate cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20Pt1):6012.
- [5] Garvin S, Dabrosin C. In vivo measurement of tumor estradiol and vascular endothelial growth factor in breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:73.
- [6] Mylona E, Alexandrou P, Mpakali A, et al. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(3):294.
- [7] Zhang GH, Zeng Y, Yang WT, et al. Study of mRNA expression of vascular endothelial growth factor-(A, C, D) genes and its effect on prognosis of breast cancer[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2006, 35(8):473.
- [8] Fu JM, Shi J, Zhou J. Correlation analysis of vascular endothelial growth factor-C expression and clinicopathology in breast cancer[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009, 29(11):2266.
- [9] Watanabe O, Kinoshita J, Shimizu T, et al. Expression of a CD44 variant and VEGF-C and the implications for lymphatic metastasis and long-term prognosis of human breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2005, 24(1):75.
- [10] Timoshenko AV, Chakraborty C, Wagner GF, et al. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(8):1154.
- [11] Nagasaki S, Suzuki T, Miki Y, et al. Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II in human breast carcinoma: possible regulator of lymphangiogenesis via vascular endothelial growth factor-C expression[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(4):639.
- [12] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Nitric oxide in breast cancer: induction of vascular endothelial growth factor-C and correlation with metastasis and poor prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4):1201.
- [13] Schoppmann SF, Fenzl A, Schindl M, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha correlates with VEGF-C expression and lymphangiogenesis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 99(2):135.
- [14] Teramoto S, Arihiro K, Koseki M, et al. Role of vascular endothelial growth factor-C and -D mRNA in breast cancer[J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2008, 57(2):73.
- [15] Schoppmann SF, Tamandl D, Roberts L, et al. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 25:176.
- [16] Huang JH, Li Y, Liu L, et al. Lymphangiogenesis and location of tumor lymphatic vessels induced by VEGF-C in primary breast cancer[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006, 31(1):36.
- [17] Li YS, Kaneko M, Amatya VJ, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Pathol Int*, 2006, 56(5):256.
- [18] Hu SE, Zhang YJ, Cui YM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor A and C in human breast cancer and their significance[J]. *Ai Zheng*, 2005, 24(9):1076.
- [19] Schoppmann SF, Fenzl A, Nagy K, et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival[J]. *Surgery*, 2006, 139(6):839.
- [20] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(2):125.
- [21] Longatto FA, Martins A, Costa SM, et al. VEGFR-3 expression in breast cancer tissue is not restricted to lymphatic vessels[J]. *Pathol Res Pract*, 2005, 201(2):93.
- [22] Nakaya H, Kawashiri S, Tanaka A, et al. Influences of angiogenesis and lymphangiogenesis on cancerous invasion in experimentally induced tongue carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2005, 34(2):87.

(收稿日期:2009-09-23 修回日期:2009-12-23)

• 综 述 •

## 血小板活化因子在乳腺癌中的研究进展\*

王 宏 综述, 孙治君<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺胰腺外科 400010)

关键词: 血小板活化因子; 乳腺癌

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)07-0821-03

乳腺癌发病率不断增高, 已经成为女性最常见的恶性肿瘤之一, 乳腺癌的转移是病死率增加的重要原因, 而肿瘤血管的形成是肿瘤发展、肿瘤转移首要条件。血小板活化因子(plate-

let activating factor, PAF, 1-烷-2-乙酰基-SN-甘油-3 磷酸胆碱), 是一种具有生物活性的脂质递质, 1972 年由 Battlor 等人发现<sup>[1]</sup>。最初被认为与血小板的聚集和分泌有关, 其诱导的血

\* 基金项目: 重庆市科学技术委员会科技攻关资助项目(CSCT, 2008AC5082)。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: sunzhijun888@sina.com。

小板聚集过程不依赖于腺苷二磷酸(ADP)或花生四烯酸(AA)的代谢产物血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>)<sup>[2]</sup>。后来有研究发现 PAF 与多种疾病的发生、发展及预后都有关系。如银屑病、胃溃疡、休克、肝硬化、艾滋病、急性胰腺炎、心血管与肾脏疾病、部分肿瘤等密切相关<sup>[3]</sup>。所以, PAF 的研究日趋受到人们的重视。本文就对 PAF 在乳腺癌中的作用作一综述。

## 1 PAF 的结构、产生、合成途径及作用方式

**1.1 PAF 的结构** PAF 是一种对磷脂酸  $A_2$  敏感的、与花生四烯酸(AA)代谢密切相关的脂质递质, 分子量为 1 100, 是一种 1 位以醚链连接长碳链, 2 位连接乙酰基, 3 位连接磷酸胆碱的甘油酯, 化学名为 1-烷基-2-乙酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱<sup>[4]</sup>。

**1.2 PAF 的合成** PAF 的合成有 2 条酶促途径:(1)在磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)和乙酰辅酶 A 作用下生成 PAF, 称再修饰(re-modeling)途径, 是一种可逆性的病理过程;(2)从烷基甘油磷酸开始, 经乙酰转移酶、磷酸胆碱转移酶等作用, 最终合成 PAF, 称为新生(Denovo)途径, 为体内的正常合成途径, 这条途径是在生理条件下产生 PAF 的主要途径<sup>[5-7]</sup>。

**1.3 PAF 的作用方式** PAF 发挥生物学效应主要是通过细胞膜表面的 PAF 受体(PAF-R)介导, PAF 通过与 G 蛋白耦联, 激活磷脂酶 C, 引起储存池中  $Ca^{2+}$  释放和血小板细胞骨架重组, 使血小板活化, 导致血管收缩, 通透性增高, 微循环障碍及炎症反应; PAF 还可促进 AA 代谢产生 TXA<sub>2</sub>, 促进颗粒释放 ADP、5-羟色胺(5-HT)等, 进一步增强炎症反应和血小板聚集<sup>[8-9]</sup>。

**1.4 PAF 的生物学特征** PAF 具有广泛的生物学作用:(1)可使血小板发生变形、聚集和释放反应, 是迄今发现的最有效的小血小板激活剂;(2)激活中性粒细胞, 使中性粒细胞聚集, 释放氧自由基等物质;(3)作用于血管内皮细胞, 使微血管壁通透性大大增强, 作用比组胺大 1 000~10 000 倍;(4)使支气管平滑肌产生急性收缩反应并使其反应性增高;(5)PAF 还可通过很多炎症介质, 如胺类(组胺、5-HT、儿茶酚胺等)、花生四烯酸类代谢产物以及其他活化的体液和细胞产物(氧自由基、溶菌酶、细胞因子等)发挥作用。因此, 尽管 PAF 在体内的半衰期仅约 30 s, 但作用却可维持几天, 甚至几周。

**1.5 PAF 的来源** PAF 的来源非常广泛, 有中性粒细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞、血小板、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、肿瘤细胞和血管内皮细胞等, 这些细胞被适当的刺激源(如内毒素、凝血酶、钙离子载体、细胞因子等)刺激时, 均能通过对细胞膜上的甘油磷酸胆碱作用合成 PAF。PAF 并不储存于细胞内, 而是以前体形式存在上述细胞, 当受到适当刺激后, 很快发生反应, 合成并释放 PAF, PAF 合成量的多少则与上述刺激因子的浓度和刺激持续时间有关。

## 2 PAF 检测方法

为充分了解 PAF 的病理和生理作用, 需要特异且敏感的检测 PAF 的方法, 目前报道的方法有 3 大类。

**2.1 生物检测法** 生物检测法是最早应用于 PAF 的检测方法, 其原理是利用 PAF 具有强烈的促血小板聚集和 5-羟色胺的作用, 可检测出浓度为 10~100 mol/L 的 PAF。血小板聚集仪可测定 PAF 产生的聚集率, 根据 PAF 标准品所致血小板聚集的标准曲线计算出样品的 PAF 含量。生物法可检测多种标本, 如血浆、大便、尿、羊水、脑脊液等。因 PAF 以外的其他物质亦可激活血小板或抑制 PAF 对血小板的作用, 所以, 其特异性较差, 若测定前对样本进行纯化处理, 可使结果较为准确<sup>[10]</sup>。

**2.2 物理化学法** 包括高效液相色谱法(HPLC)、质谱法(MS)和气相色谱/质谱联用(GC/MS)等方法<sup>[11]</sup>, 特别是 GC/MS 法应用于检测 PAF, 敏感性高、特异性强, 明显优于生物法, 但该方法操作繁琐, 所需设备昂贵, 从而影响该法的推广应用。

**2.3 放射免疫法(RIA)** RIA 法敏感、操作简便, 但 PAF 的特异性标本不易获得。现已有商品化 125 I2PAFR 试剂盒可以购买。Matsumoto 等对该法的操作进行了详细报道, 试剂盒提供的标准品浓度范围为 300~3 000 pg/mL, 即该法可检测的最低 PAF 含量为 300 pg/mL, 在进行 RIA 之前, 通常需用薄层色谱法对标本进行分离纯化<sup>[12]</sup>。

## 3 PAF 在乳腺癌中的研究

实验证明肿瘤在生长、发展过程中必须要有新生血管形成, 肿瘤血管的形成有助于肿瘤细胞进入血液循环而发生远处转移。且肿瘤血管的形成对于实体瘤的生长是极为重要的, 如果没有肿瘤血管的形成, 肿瘤生长不会超过 2~3 mm(直径), 因此, 肿瘤血管是肿瘤生长的必须, 肿瘤内微血管的密度和肿瘤的侵袭力和转移有关。研究表明 PAF 在体内直接刺激内皮细胞的迁移和血管的形成。Giuseppe 等研究显示: PAF 在原发性乳腺癌中的含量比在正常乳腺组织中的含量高。他们采用了 18 例原发性乳腺癌组织和 20 例正常乳腺组织, 用荧光免疫分析发现在乳腺癌组织中高表达几种活性 PAF, 包括: C16-烷基 PAF(C16-alkyl PAF)、溶血卵磷脂(LPC)、C16-LPC、前体 PAF(lyso-PAF)和 C16-酰基 PAF(C16-acyl PAF), 而 these 有活性的 PAF 是从 CD-34 和 CD-31 阳性且有血管形成的人乳腺癌细胞中提取。而且实验证明在小鼠乳腺癌模型中, 如果 PAF 浓度增加, 会导致肿瘤微血管密度增加。所以, PAF 对人乳腺癌的新生血管形成有重要作用。Benedetta 等<sup>[13]</sup>研究显示: PAF 可以由乳腺癌细胞产生, 它能够通过增加肿瘤细胞的侵袭力、增殖力和激活血管生成因子的反应来加快肿瘤的发展。在人乳腺癌中, 几种介质在肿瘤血管形成中已经是公认的, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ )、原成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和组织因子(tissue factor)。这些介质可能是由肿瘤细胞或附近的炎症浸润细胞(如肥大细胞、巨噬细胞等)产生。此外, 乳腺癌细胞通过自分泌和旁分泌的形式释放生长因子及受体, 来刺激癌细胞的增殖和血管的形成。有研究发现: PAF 可以激发乳腺癌的血管生成, 而且使肿瘤微血管密度增加, 这种作用主要是在病理条件下通过 PAF 和其受体(PAF-R)结合而产生作用。在转基因小鼠体内过表达 PAF-R 可自发皮肤癌; 在小鼠黑色素瘤模型中, PAF 在黑色素瘤裸鼠模型中和促进肺转移有关, 且 PAF 可以调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-1 $\alpha$ , 阻断 PAF-R, 发现黑色素瘤细胞的肺转移减少。研究还发现: 人乳腺癌雌激素依赖型和非依赖型细胞株均可产生 PAF, 但都是在促血管生成因子和促炎因子(如 VEGF、bFGF、HGF、TNF、凝血酶等)刺激下产生, MDA-MB-231 细胞中的 VEGF 和 bFGF 是更有效的刺激。PAF 与乳腺癌中的微血管密度呈正相关。实验证明在 MDA-MB-231 裸鼠模型上注射 PAF 后有助于肿瘤血管的形成, 应用 WEB2170 和 CV3988(两种 PAF-R 阻断剂)后, 肿瘤血管密度明显减少<sup>[13]</sup>。

## 4 结 语

乳腺癌的发生、发展及转移机制非常复杂, 在这个过程中

PAF 在肿瘤血管生成及转移中发挥了重要作用,研究 PAF 及 PAF-R 在乳腺癌中的作用有重要意义,通过对 PAF 及 PAF-R 的分布以及量的研究对乳腺癌早期诊断、治疗、预后以及术后愈合都有重要的意义。使我们进一步明确乳腺癌的发生与发展,进一步提高对乳腺癌的预防与诊治,为乳腺癌的治疗提供一条新思路。

#### 参考文献:

- [1] Battler B, Mulle C. Neurotransmitter receptors AMPA and Kainate receptors[J]. Neuropharmacology, 2005, 34(2):123.
- [2] Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2006, 215:2629.
- [3] Seuningen IV, Piguy P, Perrais M, et al. Transcriptional regulation of the hsp15 mucin genes, towards new biological tools in human therapy, in inflammatory diseases and cancer[J]. Front Biosci, 2001, 6:1216.
- [4] 王志彬, 张继平. 血小板活化因子研究进展[J]. Pub Health and Prev Med, 2008, 12(1):46.
- [5] Pullian L. Differential modulation of cell death proteins in human brain cells by tumor necrosis factor alpha and platelet activating factor[J]. J Neurosci Res, 2008, 54(4):530.
- [6] Cynthia B, Fanny B, Paula B, et al. Platelet activating factor induced apoptosis is inhibited by ectopic expression of the platelet activating factor G2 protein coupled receptor[J]. Journal of Neurochemistry, 2006, 82:1502.
- [7] Ann G, Sean D, Donevan. Characterization of the AMPA2 Actin2 vated Receptors Present on Motoneurons[J]. Journal of Neurochemistry, 2007, 74(1):179.
- [8] Wang H, Tan MD, Chang H, et al. Regulation of platelet activating factor receptor gene expression in vivo by endotoxin, platelet activating factor and endogenous tumor necrosis factor[J]. Biochem, 2005, 32(2):603.
- [9] Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, et al. Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons; regulation by synaptic activity and glucocorticoids[J]. Neuron, 2003, 11(2):371.
- [10] Seebury PH, Higuchi M, Sprengel R. RNA editing of brain glutamate receptor channels; mechanism and physiology[J]. Brain Res Rev, 2008, 26(2):217.
- [11] Liu H, Chao W, Olson MS. Regulation of the surface expression of the platelet activating factor receptor in IC-21 eritoneal macrophages[J]. Biol Chem, 2005, 267(29):20811.
- [12] Chao W, Liu H, Olson MS, et al. Regulation of platelet activating factor receptor and PAF receptor mediated arachidonic acid release by protein kinase C activation in rat Kupffer cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2005, 282(1):188.
- [13] Benedetta B, Biancone LG, Paola C, et al. PAF produced by human breast cancer cells promotes migration and proliferation of tumor cells and neoangiogenesis[J]. American of Pathology, 2000, 21(11):1713.

(收稿日期:2009-09-23 修回日期:2009-12-23)

#### • 综 述 •

## 三阴性乳腺癌的研究进展

杨 渊 综述, 刘胜春 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 400016)

**关键词:**三阴性乳腺癌;生物学特征;新辅助化疗;靶向治疗

**中图分类号:**R737.9;R730.55

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)07-0823-04

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。TNBC 恶性程度高,侵袭性强、易远处转移、预后差,对内分泌治疗及靶向治疗效果均欠佳。目前,对其生物学特征、临床特征及诊断治疗的研究颇多。本文就对 TNBC 的研究进展作一综述。

### 1 生物学特征

Perou 等通过 cDNA 微阵列技术分析乳腺癌基因表达特征,将乳腺癌分为 5 个亚型:导管 A 型(luminal A)、导管 B 型(luminal B)、HER-2 过度表达型(HER-2 overexpression)、基底样型(basal-like, BLBC)和正常型(normal-like)。BLBC 最理想的免疫组化指标是 Nielsen 等提出的:ER、PR 和 HER-2 三者均阴性,细胞角蛋白(cytokeratin, CK56)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR 或 HER1)二者均

阳性,具有 100%的特异性和 76%的敏感性,并且将 PR(-)、ER(-)、HER-2(-)作为 BLBC 的一个基本特征,于是提出 TNBC 这一概念。内分泌治疗及单抗靶向治疗分别对激素受体阳性和 HER-2 阳性的乳腺癌有较好的作用,故 BLBC 的疗效和预后最差。

TNBC 是一种侵袭性强、转移早、易复发的特殊乳腺癌类型。好发于绝经前女性,约占乳腺癌 16.8%。TNBC 的临床分期多为 II~III 期,分期偏晚,Trivers 等<sup>[1]</sup>分析了 476 例乳腺癌患者,其中 TNBC 有 135 例,分期为 II 期的有 73 例,约占 54%,该研究表明 TNBC 的发生与种族、初育年龄、近期有生育及肥胖等因素相关,而且 TNBC 更易致肥胖。Rakha 等<sup>[2]</sup>对 1 944 例浸润性乳腺癌研究发现其中 TNBC 以 III 期为主。还有研究表明口服避孕药是 TNBC 发生的一个重要危险因素<sup>[3]</sup>。

Young 等<sup>[4]</sup>筛选出 54 例没有乳腺癌及卵巢癌家族史,且