

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.05.016

不同分子分型乳腺癌患者血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平 及其与骨转移、预后的相关性*

徐金翔¹ 朱 滢² 唐 莉³ 张平弟¹ 韦 达^{2Δ}(1 东南大学附属中大医院江北院区普外科 江苏 南京 210048; 2 南京医科大学附属肿瘤医院普外科 江苏 南京 210009;
3 南京医科大学附属肿瘤医院检验科 江苏 南京 210009)

摘要 目的:分析不同分子分型乳腺癌患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、生成素蛋白 2(Angptl-2)表达水平及其与骨转移、预后的相关性。**方法:**选取 2018 年 3 月-2021 年 3 月东南大学附属中大医院收治的 128 例乳腺癌骨转移患者进行研究,其中包括 Luminal A 型 50 例、42 例 Luminal B 型(HER-2 阴性)42 例、HER-2 过表达型 16 例、三阴性乳腺癌(TNBC)20 例,并分析 4 种分子分型乳腺癌的临床病理特征,同时采用酶联免疫吸附法检测其血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平;随访 24 个月后记录两组患者的预后情况,并采用多因素 Logistic 模型分析影响 4 种分子分型乳腺癌骨转移患者预后的独立危险因素,以及血清 IGFBP-3、Angptl-2 与不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的相关性。**结果:**Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型 TNM 分期、淋巴结转移比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 Luminal A 型、Luminal B 型、TNBC 型乳腺癌骨转移患者相比,HER-2 过表达型乳腺癌骨转移患者的血清 IGFBP-3 表达水平较低,Angptl-2 表达水平较高 ($P<0.05$)。Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型乳腺癌骨转移患者的死亡率分别为 13.46%、38.46%、23.08%、25.00%。多因素 Logistic 结果显示, TNM 分期、淋巴结转移、血清 IGFBP-3、Angptl-2 均是影响不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。血清 IGFBP-3 异常高表达提示 4 种分子分型乳腺癌骨转移患者的不良预后,而 Angptl-2 表达水平与 4 种分子分型乳腺癌的预后呈正相关性 ($P<0.05$)。针对不同分子分型乳腺癌骨转移患者的预后预测中,血清 IGFBP-3、Angptl-2、IGFBP-3+Angptl-2 均呈现 AUC>0.75。**结论:**血清 IGFBP-3、Angptl-2 可作为 HER-2 过表达乳腺癌骨转移患者的潜在生物标志物;同时还可根据血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平预测不同分子分型乳腺癌骨转移患者的预后。

关键词:乳腺癌;不同分子分型;IGFBP-3;Angptl-2;骨转移;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)05-892-06

The Expression Levels of Serum IGFBP-3 and Angptl-2 in Patients with Different Molecular Types of Breast Cancer and Their Correlation with Bone Metastasis and Prognosis*

XU Jin-xiang¹, ZHU Ying², TANG Li³, ZHANG Ping-di¹, WEI Da^{2Δ}

(1 Department of General Surgery, Zhongda Hospital Southeast University(Jiangbei), Nanjing, Jiangsu, 210048, China;

2 Department of General Surgery, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China;

3 Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the expression levels of serum insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) and angiopoietin 2 (Angptl-2) and their correlation with bone metastasis and prognosis in patients with different molecularly typed breast cancer. **Methods:** One hundred and twenty-eight patients with breast cancer bone metastases admitted to Zhongda Hospital Southeast University (Jiangbei) from March 2018 to March 2021 were selected for the study, including 50 cases of Luminal A, 42 cases of Luminal B (HER-2 negative), 42 cases of HER-2 overexpression, 16 cases of triple-negative breast cancer (TNBC), 20 cases of TNBC, and analyzed the four molecular subtypes of breast cancer. The clinicopathological characteristics of the four molecular subtypes of breast cancer were analyzed, and the expression levels of serum IGFBP-3 and Angptl-2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the prognosis of the two groups of patients was recorded after 24 months of follow-up, and a multifactorial logistic model was used to analyze the independent risk factors that affect the prognosis of patients with bone metastases of the four molecular subtypes of breast cancer and the correlation between serum IGFBP-3 and Angptl-2 and the prognosis of patients with bone metastases of different molecular subtypes of breast cancer. **Results:** Luminal A type, Luminal B type, HER-2 overexpression type, and TNBC type TNM staging and lymph node metastasis were compared,

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20181090)

作者简介:徐金翔(1970-),男,本科,副主任医师,研究方向:乳腺肿瘤, E-mail:QWE197007666@163.com

Δ 通讯作者:韦达(1973-),男,本科,主任医师,研究方向:乳腺肿瘤临床和科研, E-mail:QWE197007666@163.com

(收稿日期:2023-08-04 接受日期:2023-09-05)

and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with patients with breast cancer bone metastasis of Luminal A type, Luminal B type, and TNBC type, patients with breast cancer bone metastasis of HER-2 overexpression type had lower serum IGFBP-3 expression levels and higher Angptl-2 expression levels ($P<0.05$). Luminal A type, Luminal B type, HER-2 overexpression type, and TNBC type The mortality rates of patients with breast cancer bone metastases were 13.46%, 38.46%, 23.08%, and 25.00%, respectively. Multifactorial Logistic results showed that TNM stage, lymph node metastasis, serum IGFBP-3, and Angptl-2 were all independent risk factors affecting the prognosis of patients with bone metastasis from different molecular staging of breast cancer ($P<0.05$). Abnormally high expression of serum IGFBP-3 suggested poor prognosis in patients with bone metastases of the four molecular staging breast cancers, while the expression level of Angptl-2 was positively correlated with the prognosis of the four molecular staging breast cancers ($P<0.05$). For the prognostic prediction of patients with bone metastasis of different molecular typing breast cancer, serum IGFBP-3, Angptl-2, and IGFBP-3+Angptl-2 all showed $AUC>0.75$. **Conclusion:** Serum IGFBP-3 and Angptl-2 can be used as potential biomarkers for patients with HER-2 overexpression of breast cancer bone metastases; meanwhile, they can also be used to predict the prognosis of patients with breast cancer bone metastases of different molecular staging based on the expression levels of serum IGFBP-3 and Angptl-2.

Key words: Breast cancer; Different molecular typing; IGFBP-3; Angptl-2; Bone metastasis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)05-892-06

前言

乳腺癌作为一种高度异质性肿瘤,发病率现已跃居全球首位,其具有起病隐匿、无典型性临床症状等特点,部分患者确诊时病情已达到中晚期,对女性生命安全造成的危害较大^[1]。目前,根据 St.Gallen 乳腺癌国际共识会议专家共识提出的定义,临床上将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)过表达型和三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)型 4 种分子分型^[2]。这 4 种分子分型一般根据免疫组化检测的雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Her-2 和 Ki-67 表达水平区分。随着临床对乳腺癌研究的不断深入,有学者发现不同分子分型乳腺癌的分子生物学和临床病理特征不同,转移行为也有所不同^[3]。骨转移是晚期乳腺癌患者最常见的转移部位,占晚期患者的 70%。一般来说,骨转移的亚临床病灶早已出现,而影像学上的检出相对滞后^[4]。因此,挖掘不同分子分型乳腺癌骨转移的有效预测生物标志物,对改善预后具有重要意义^[5]。血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3(Insulin-like growth factor binding protein3, IGFBP-3)为循环中胰岛素样生长因子的主要结合蛋白,可通过调节其生物利用度的方式影响细胞增殖,并直接参与到肿瘤的发生、发展当中^[6]。血清生成素样蛋白 2(Angiogenin-like protein 2, Angptl-2)为细胞外基质蛋白,是近几年临床新发现肿瘤治疗新靶点,已被证实在肿瘤发生、发展中可发挥出重要作用^[7]。基于此,本文就不同分子分型乳腺癌骨转移患者血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平及其与骨转移、预后的相关性进行分析,报告如下。

1 材料与方法

1.1 纳入对象

本研究内容均与医学伦理委员会要求相符。入选标准:(1)纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》^[8]相关诊断标准;②病理学确诊为乳腺癌;③MRI、骨扫描检查明确具有骨转移病灶;④⑤所有患者均接受手术或系统性治疗;⑥遵循自愿参与原则。(2)排除标准:①因其他疾病诱

发的继发性乳腺癌;②合并其他严重内科疾病;③双侧乳腺癌;④合并其他恶性肿瘤;⑤临床资料和影像学资料不全;⑥近 3 个月接受抗肿瘤药物治疗。

1.2 一般资料

选取 2018 年 3 月~2021 年 3 月在东南大学附属中大医院收治的 128 例乳腺癌患者作为研究对象,年龄 26~76 岁,平均(48.58±5.65)岁;低分化 26 例,中分化 40 例,高分化 62 例;TNM 分期 I 期 52 例,II 期 36 例,III 期 28 例,IV 期 12 例;单发骨转移 82 例,多发骨转移 46 例。Luminal A 型 50 例, Luminal B 型(HER-2 阴性)42 例,HER-2 过表达型 16 例, TNBC 型 20 例。

1.3 血清学检验

所有患者入院当天采集其 4 mL 空腹静脉血,于 4℃环境中过夜后离心(3000 r/min, 20 min)取上清液,置于 -30℃冰箱保存待用。均采用酶联免疫吸附法检测 IGFBP-3、Angptl-2,试剂盒购于上海博硕生物公司。于 10 孔酶标包被板标准孔加入标准品稀释(稀释浓度梯度:48 ng/mL、32 ng/mL、16 ng/mL、8 ng/mL、4 ng/mL);随后于各孔加入 40 μL 样品稀释液,并依次在待测孔中加入 10 μL 待检测血清,封酶标板(一次性封板膜),置于 37℃温箱温育 30 min,洗板 5 次;各孔依次加入 50 μL 酶标试剂,温育 30 min,洗板 5 次;氧化二氨基联苯胺显色(试剂盒购于武汉博士德生物技术有限公司),37℃避光显色 15 min;各孔枪加 50 μL 终止液,15 min 后置于酶标仪内,450 nm 波长下对各孔吸光度(OD 值)进行测定,参照标准曲线计算相应浓度值。

1.4 随访

通过门诊复诊、上门、电话或微信等方式于 2018 年 5 月开始随访至 2023 年 3 月,各患者中位随访时间为 12(2~24)个月。

1.5 评价指标

(1)比较不同分子分型乳腺癌患者年龄(<50 岁、≥50 岁)、分化程度(低、中、高)、TNM 分期(I/II 期、III/IV 期)、肿瘤直径(<2 cm、≥2 cm)、有无淋巴结转移和骨转移数目(单发、多发)。

(2) 比较 4 种分子分型乳腺癌骨转移患者的血清 IGF-BP-3、Angptl-2 表达水平。

(3) 随访期间记录 4 种分子分型乳腺癌骨转移患者的死亡率。

(4) 建立多因素 Logistic 模型, 分析影响 4 种分子分型乳腺癌骨转移患者预后的独立危险因素。

(5) 采用双变量 Spearman 相关性检验血清 IGFBP-3、Angptl-2 与不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的相关性。

(6) 计算血清 IGFBP-3、Angptl-2 在不同分子分型乳腺癌预后预测中的灵敏性和特异性。设 A 表示真阳性、B 表示真阴性、C 表示漏诊、D 表示误诊, 灵敏度 = $A / (A + C) \times 100\%$; 特异性 = $D / (B + D) \times 100\%$ 。

1.6 统计学分析

采用统计学软件(SPSS 23.0)进行组间检验运算, 计量资料($\bar{x} \pm s$)和计数资料(n)%经 t 检验(多组间经 F 检验)和 χ^2 检验; 另采用双变量 Spearman 相关性检验分析相关性, 并建立多因素 Logistic 模型分析影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分子分型乳腺癌骨转移患者的临床特征

不同分子分型乳腺癌患者的年龄、肿瘤分化程度、肿瘤直径、单发骨转移 / 多发骨转移比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 Luminal A 型和 Luminal B 型 TNM 分期较早, 淋巴结转移较少, HER-2 过表达型和 TNBC 型 TNM 分期显著较晚、淋巴结转移较多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 不同分子分型乳腺癌骨转移患者的临床特征[n(%)]

Table 1 Clinical characteristics of breast cancer patients with bone metastasis of different molecular subtypes[n(%)]

Clinical features	n	Luminal A (n=50)	Luminal B(n=42)	HER-2 overexpression (n=16)	TNBC(n=20)	χ^2	P
Age	-	-	-	-	-	-	-
< 50	52	22(42.31)	20(38.46)	5(9.62)	5(9.62)	3.695	0.296
≥ 50	76	28(36.84)	22(28.95)	11(14.47)	15(19.74)		
Differentiation extent	-	-	-	-	-	-	-
Low	26	8(30.77)	8(30.77)	4(15.38)	6(23.08)	1.993	0.574
High/medium	102	42(41.18)	34(33.33)	12(11.76)	14(13.73)		
TNM	-	-	-	-	-	-	-
I / II	88	39(44.32)	35(39.77)	4(4.55)	10(11.36)	23.676	<0.001
III/IV	40	11(27.50)	7(17.50)	12(30.00)	10(25.00)		
Tumor diameter	-	-	-	-	-	-	-
< 2 cm	80	31(38.75)	29(36.25)	8(10.00)	12(15.00)	1.894	0.595
≥ 2 cm	48	19(38.78)	13(26.53)	8(16.33)	8(16.33)		
Lymphatic metastasis	-	-	-	-	-	-	-
Yes	32	7(21.88)	5(15.63)	12(37.50)	8(25.00)	30.801	<0.001
No	96	43(44.79)	37(38.54)	4(4.17)	12(12.50)		
Number of bone metastases	-	-	-	-	-	-	-
Single	82	32(39.02)	30(36.59)	9(10.98)	11(13.41)	2.128	0.546
Multiple	46	18(39.13)	12(26.09)	7(15.22)	9(19.57)		

2.2 不同分子分型乳腺癌骨转移患者的血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平

与 Luminal A 型、Luminal B 型、TNBC 型乳腺癌骨转移患者相比, HER-2 过表达型乳腺癌骨转移患者的血清 IGFBP-3 表达水平较低, Angptl-2 表达水平较高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不同分子分型乳腺癌骨转移患者的生存情况

截止至 2023 年 3 月, 128 例乳腺癌骨转移患者共 52 例死亡, 76 例存活; 其中 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型死亡率分别为 13.46% (7/52)、38.46% (20/52)、23.08% (12/52)、25.00% (13/52)。

2.4 影响不同分子分型乳腺癌预后的回归分析

将预后(死亡 = 1, 存活 = 0)作为因变量, 另将年龄、分化程度、TNM 分期、肿瘤直径、淋巴结转移、血清 IGFBP-3、血清 Angptl-2 作为自变量(变量赋值见表 3)进行多因素 Logistic 分析, 结果显示, TNM 分期、淋巴结转移、血清 IGFBP-3、Angptl-2 均是影响不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 血清 IGFBP-3、Angptl-2 与不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的相关性

Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型乳

腺癌骨转移预后与血清 IGFBP-3 表达水平呈负相关性($r=-0.851$ 、 -0.869 、 -0.916 、 -0.864 , $P<0.05$), 与 Angptl-2 表达水平呈正相关性($r=0.847$ 、 0.857 、 0.914 、 0.868 , $P<0.05$)。

表 2 不同分子分型乳腺癌骨转移患者的血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum IGFBP-3 and Angptl-2 expression levels in patients with different molecular types of breast cancer bone metastasis($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IGFBP-3(pg/mL)	Angptl-2(μ g/L)
Luminal A	50	681.25 $\pm$ 50.68	27.12 $\pm$ 3.54
Luminal B	42	679.84 $\pm$ 50.14	27.87 $\pm$ 3.26
HER-2 overexpression	16	620.46 $\pm$ 50.15	31.78 $\pm$ 3.42
TNBC	20	636.84 $\pm$ 50.24	28.16 $\pm$ 3.12
<i>F</i>	-	8.872	11.215
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

Variable	Assignment	Prognosis		
		OR	95%CI	<i>P</i>
Age	<50 yearsold=0, ≥ 50 yearsold=1	0.846	0.568~1.458	>0.05
Differentiation extent	High=0, medium=1, low=2	0.783	0.512~1.268	>0.05
TNM	I / II =1, III/IV=2	0.794	0.565~1.354	>0.05
Tumor diameter	≥ 2 cm=1, <2 cm=0	1.787	1.264~2.684	<0.001
Lymphatic metastasis	Have=1, no=0	1.354	0.684~1.684	>0.05
Number of bone metastases	Single=1, multiple=2	1.654	1.158~1.987	<0.001
IGFBP-3	Original value input	0.845	0.125~0.987	<0.001
Angptl-2	Original value input	1.984	1.214~2.687	<0.001

2.6 血清 IGFBP-3、Angptl-2 对不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的预测价值

血清 IGFBP-3、Angptl-2、IGFBP-3+Angptl-2 在不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后预测中的 AUC 均>0.75; 血清 IGF-BP-3、Angptl-2 Cut 值分别为 585.55 pg/mL、26.45 μ g/L, 各指标灵敏度、特异度见表 5。

3 讨论

乳腺癌的发生、发展、转移及预后是一种涉及多基因、多蛋白的复杂生物学过程, 临床病理诊断中联合检测多种生物学指标对乳腺癌远处转移的判断、及其预后预测中均具有重要意义^[9]。骨骼是乳腺癌最为常见的转移部位, 其转移过程复杂且精细, 一般在肿瘤原发部位生长、增殖、获取转移特征, 随后直接突破基底膜向细胞外基质侵袭, 进而通过血管形成微转移, 于骨骼定植并克隆增殖, 最终形成骨转移灶^[10]。由于不同分子分型乳腺癌的分子生物学特征不同, 骨转移风险存在较大差异, 预后也不尽相同^[11]。因此目前临床急需找出可区分乳腺癌分子分型且有效评估其骨转移风险及其预后的生物学指标, 以为乳腺癌诊断、病情监测及指导治疗提供参考^[12,13]。

IGFBP-3 作为 IGFBPs 家族的成员之一, 可通过竞争性 IGF-1 受体相结合的方式对局部 IGF 浓度进行调节而起作用,

不仅能调节 IGF 促有丝分裂功能, 还能抑制 IGF 抗凋亡作用, 在肿瘤组织中过表达可诱导肿瘤细胞凋亡^[14,15]。血清 Angptl-2 被认为与炎症疾病、代谢性疾病和肿瘤的发生发展中均能发挥出重要作用, 目前也有研究证实 Angptl-2 在胰腺癌中均存在异常表达上调的情况, 其高表达与肿瘤的发生、发展有关^[16,17]。此外, Angptl-2 作为一种分泌性糖蛋白, 在肿瘤血管调节中可发挥出至关重要的作用, 不仅能加快肿瘤血管生成和上皮与间充质的转换, 加速肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力, 还能引发严重预后不佳, 可作为判断恶性肿瘤远处转移、预后的潜在标记物^[18,19]。本次研究结果显示, 不同分子分型乳腺癌的 TNM 分期、淋巴结转移比较存在显著差异; 与王艳辉^[20]、欧阳长理^[21]、秦雯^[22]等团队的研究相似, 王艳辉团队也认为 HER-2 过表达型最早出现骨转移; 欧阳长理团队认为 IGFBP-3 水平与恶性肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、局部侵犯有关; 秦雯团队则认为 Angptl-2 与恶性肿瘤临床病理特征密切相关。此外, 与 Luminal A 型、Luminal B 型、TNBC 型乳腺癌骨转移患者比较, HER-2 过表达型血清 IGFBP-3 表达水平较低, Angptl-2 表达水平较高。提示血清 IGFBP-3、Angptl-2 与不同分子分型乳腺癌骨转移患者的疾病严重程度均存在一定关联。推测可能是因为, 血清 IGFBP-3 可通过结合 IGF-1 的方式形成复合物, 促使 IGF 失活, 进而阻断 IGF 与其 IGF 结合后抑制肿瘤细胞凋亡,

表 4 Logistic 多因素分析
Table 4 Logistic multivariate analysis

Variable	α	SE(α)	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Luminal A	-	-	-	-	-	-
TNM	0.164	0.755	1.845	1.584	1.126~1.846	<0.05
lymphatic metastasis	0.184	0.846	1.864	1.568	1.154~1.895	<0.05
IGFBP-3	0.168	0.795	1.825	0.854	0.142~0.984	<0.05
Angptl-2	0.193	0.894	1.868	1.847	1.256~2.684	<0.05
Luminal B	-	-	-	-	-	-
TNM	0.182	0.769	1.958	1.684	1.264~1.968	<0.05
lymphatic metastasis	0.174	0.725	1.874	1.683	1.212~1.935	<0.05
IGFBP-3	0.169	0.741	1.896	0.787	0.584~0.989	<0.05
Angptl-2	0.178	0.729	1.836	1.798	1.521~2.635	<0.05
HER-2 overexpression	-	-	-	-	-	-
TNM	0.172	0.711	2.384	1.635	1.125~1.846	<0.05
Lymphatic metastasis	0.175	0.764	2.698	1.638	1.126~1.997	<0.05
IGFBP-3	0.196	0.751	3.845	0.768	0.254~0.985	<0.05
Angptl-2	0.188	0.779	3.896	1.792	1.234~2.394	<0.05
TNBC	-	-	-	-	-	-
TNM	0.171	0.758	1.846	1.696	1.126~1.984	<0.05
Lymphatic metastasis	0.169	0.722	1.935	1.687	1.136~1.934	<0.05
IGFBP-3	0.183	0.732	2.842	0.788	0.118~0.965	<0.05
Angptl-2	0.186	0.754	2.825	1.769	1.128~2.166	<0.05

表 5 血清 IGFBP-3、Angptl-2 对不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的预测价值
Table 5 Prognostic value of serum IGFBP-3 and Angptl-2 in patients with different molecular types of breast cancer with bone metastasis

Index	AUC	95%CI	Sensitivity	Specificity
Luminal A	-	-	-	-
IGFBP-3	0.756	0.264~0.924	85.71	90.70
Angptl-2	0.768	0.268~0.934	85.71	93.02
IGFBP-3+Angptl-2	0.825	0.315~0.984	100.00	97.67
Luminal B	-	-	-	-
IGFBP-3	0.758	0.284~0.918	90.00	90.91
Angptl-2	0.754	0.291~0.912	85.00	90.91
IGFBP-3+Angptl-2	0.814	0.328~0.974	95.00	95.45
HER-2 overexpression	-	-	-	-
IGFBP-3	0.771	0.241~0.938	83.33	75.00
Angptl-2	0.765	0.228~0.925	83.33	75.00
IGFBP-3+Angptl-2	0.862	0.325~0.987	91.67	100.00
TNBC	-	-	-	-
IGFBP-3	0.785	0.211~0.935	84.62	71.43
Angptl-2	0.769	0.217~0.931	84.62	85.71
IGFBP-3+Angptl-2	0.864	0.364~0.988	92.31	100.00

一旦 IGFBP-3 下调,IGF 将会促进肿瘤细胞增殖、转移^[23, 24]。Angptl-2 可促进肿瘤血管生成,而大量血管新生是肿瘤侵袭和转移的第一路径,Angptl-2 表达水平越高,肿瘤进展速度就越快,转移风险也会随之加大^[25, 26]。但目前临床对于血清 IGF-BP-3、Angptl-2 在乳腺癌不同分子分型诊断中的研究较少,缺乏权威文献证实,研究结果可能存在一定偏倚。本次研究还发现,与 Luminal A 型、Luminal B 型、TNBC 型乳腺癌比较,HER-2 过表达型乳腺癌中位 OS、PFS 较短;在建立多因素 Logistic 模型后发现 TNM 分期、淋巴结转移、血清 IGFBP-3、Angptl-2 均是影响不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的独立危险因素;Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型乳腺癌骨转移患者预后与血清 IGFBP-3 表达水平呈负相关性,与血清 Angptl-2 表达水平呈正相关性;且血清 IGF-BP-3 和 Angptl-2 在不同分子分型乳腺癌骨转移患者预后的预测中 AUC 均>0.75,这提示乳腺癌骨转移患者分期、淋巴结转移与血清 IGFBP-3、Angptl-2 异常表达均存在一定关联,可根据血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平异常情况预测乳腺癌患者的预后不良风险,且联合检测还能进一步提高对疾病预后评价的准确性。其分子机制可能在于 IGFBP-3、Angptl-2 直接参与肿瘤细胞增殖和转移过程,其表达水平随着肿瘤细胞生物学状态的改变而改变,不同分子分型乳腺癌骨转移患者的血清 IGFBP-3 表达水平下调和 Angptl-2 表达水平上调情况预示着疾病的不利预后,且联合检测还具有协同效果,有利于进一步改善预测的准确性^[27, 28]。本次研究的不足之处:① 纳入样本量有限;② 未比较乳腺癌骨转移患者与良性乳腺疾病患者的血清 IGFBP-3、Angptl-2 表达水平;③ 随访时间较短,后续将继续随访,进一步探索血清 IGFBP-3、Angptl-2 在乳腺癌骨转移中的功能和分子机制。

综上所述,血清 IGFBP-3、Angptl-2 在 HER-2 过表达型乳腺癌患者中对骨转移的发生具有一定的预测作用,并且可能作为其他分子分型乳腺癌骨转移患者预后的潜在生物标记物,有利于指导临床治疗方案的选择。

参考文献(References)

- [1] Liu Q, Peng F, Chen J. The role of exosomal microRNAs in the tumor microenvironment of breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3884.
- [2] Pellegrino B, Hlavata Z, Migali C, et al. Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression [J]. *Mol Diagn Ther*, 2021, 25(4): 409-424.
- [3] 康佳,吴桐,张蕾,等.不同分子分型乳腺癌的多模态超声特征和临床病理对照研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29(4): 330-336.
- [4] Venetis K, Piciotti R, Sajjadi E, et al. Breast Cancer with Bone Metastasis: Molecular Insights and Clinical Management [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1377.
- [5] Sun J, Huang J, Lan J, et al. Overexpression of CENPF correlates with poor prognosis and tumor bone metastasis in breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 1-11.
- [6] Zielinska H A, Daly C S, Alghamdi A, et al. Interaction between GRP78 and IGFBP-3 affects tumourigenesis and prognosis in breast cancer Patients[J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3821.
- [7] Horiguchi H, Kadomatsu T, Kurahashi R, et al. Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity[J]. *Genes Dev*, 2019, 33(23-24): 1641-1656.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-679.
- [9] Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60(15): 14-27.
- [10] Yang M, Liu C, Yu X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status [J]. *Discov Med*, 2019, 27(149): 211-220.
- [11] Cai WL, Huang WD, Li B, et al. microRNA-124 inhibits bone metastasis of breast cancer by repressing Interleukin-11 [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 9.
- [12] Mohammadi Ghahhari N, Sznurkowska MK, et al. Cooperative interaction between ER α and the EMT-inducer ZEB1 reprograms breast cancer cells for bone metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2104.
- [13] Sanjeev G, Pranavkrishna S, Akshaya RL, et al. Regulation of bone metastasis and metastasis suppressors by non-coding RNAs in breast cancer[J]. *Biochimie*, 2021, 187(5): 14-24.
- [14] Endo M. The roles of ANGPTL families in cancer progression [J]. *J UOEH*, 2019, 41(3): 317-325.
- [15] Kenawy MZ, Sabry JH, Akl EM, et al. Angiopoietin-like protein 2 in psoriasis: a new linkage with metabolic syndrome [J]. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020, 37(1): 86-91.
- [16] Osumi H, Horiguchi H, Kadomatsu T, et al. Tumor cell derived angiopoietin like protein 2 establishes a preference for glycolytic metabolism in lung cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1241-1253.
- [17] Liu P I, Jiang Y J, Chang A C, et al. ANGPTL2 promotes VEGF-A synthesis in human lung cancer and facilitates lymphangiogenesis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(5): 1652.
- [18] Zajkowska M, Mroczko B. Angiopoietin-like Proteins in Colorectal Cancer-A Literature Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8439.
- [19] 胡艳石, 潘晴. Ang-2、Vav1 蛋白联合肿瘤标志物检测在胃癌中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(3): 333-335.
- [20] 王艳辉,李建华,柳雅慧,等.不同分子亚型乳腺癌首发骨转移患者的临床特征和预后分析[J]. *天津医药*, 2021, 49(5): 499-504.
- [21] 欧阳长理,李智勇,李洪春. IGF-1、IGFBP-3 在非小细胞肺癌血清和组织中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(6): 522-526.
- [22] 秦雯,陈泰文,郑海平,等.血清 ANGPTL2 与胰腺癌临床病理特征的关系及其在胰腺癌诊断中的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(3): 254-260.
- [23] Scully T, Scott C D, Firth S M, et al. Contrasting effects of IGF binding protein-3 expression in mammary tumor cells and the tumor microenvironment[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 38-45.
- [24] Al Khashali H, Wareham J, Ray R, et al. Opposing roles of IGFBP-3 and heparanase in regulating A549 lung cancer cell survival[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3533.
- [25] Yang L, Sun R, Wang Y, et al. Expression of ANGPTL2 and its impact on papillary thyroid cancer [J]. *Cancer Cell International*, 2019, 19(1): 1-10.
- [26] Hernández J L, Ocejó-Vinyals J G, Renuncio-García M, et al. Angiopoietin-like 2 Protein and Hidradenitis Suppurativa: A New Biomarker for Disease Severity[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1204.