

· 临床检验研究论著 ·

性激素与 VEGF、bFGF 水平在乳腺增生病辨证分型中的意义

李 泉

(铜川矿务局中心医院中医外科, 陕西铜川 727000)

摘要:目的 探讨乳腺增生病不同辨证分型患者性激素与血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生成因子(bFGF)水平及其相关性。方法 选择 2011 年 1 月至 2013 年 1 月该院乳腺外科收治的良性乳腺增生患者 124 例,分为肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组,分别为 42 例、45 例、37 例,对照组选自健康女性 40 例,评估两组研究对象性激素、VEGF、bFGF 水平及其相关性。结果 肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组血清雌二醇(E2)、孕激素(P)、催乳素(PRL)水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);任冲失调组的 P 水平与肝郁气滞组、痰凝血瘀组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组 VEGF、bFGF 均显著高于对照组($P < 0.05$);任冲失调组 VEGF、bFGF 与肝郁气滞组、痰凝血瘀组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。VEGF 与 E2、PRL 呈显著正相关,VEGF 与 P 呈显著负相关;bFGF 与 E2 呈显著正相关,与 P 呈显著负相关($P < 0.05$)。结论 性激素水平失调以及 VEGF、bFGF 表达增高是乳腺增生发生的重要原因,不同的检测水平有助于对该类患者进行辨证分型。

关键词:乳腺纤维囊性病; 性腺甾类激素; 血管内皮生长因子类; 成纤维细胞生长因子 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)17-2250-02

Significance of sex hormone and VEGF, bFGF levels in the syndrome type of mammary glands hyperplasia

Li Quan

(Department of Traditional Chinese Medicine Surgery, Tongchuan Mining Centre Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China)

Abstract: Objective To study Significance of sex hormone and vascular endothelial growth factor(VEGF), basic fibroblast growth factor(bFGF) levels in the syndrome type of mammary glands hyperplasia and their correlation. **Methods** 124 patients with benign breast hyperplasia from 2011 January to 2013 January breast surgery hospital patients, divided into liver qi stagnation, phlegm and blood stasis group, Ren Chong disorder group, respectively 42 cases, 45 cases, 37 cases, control group was selected from the group consisting of 40 healthy females, two groups of subjects of sex hormone, VEGF, bFGF level evaluation and correlation. **Results** Serum estradiol(E2), progesterone(P), prolactin(PRL) levels in Liver qi stagnation group, phlegm and blood stasis group, Ren Chong disorder group compared with the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); P levels in Ren Chong disorder group compared with that in liver qi stagnation group, phlegm and blood stasis group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); Liver qi stagnation group, phlegm and blood stasis group, Ren Chong disorder group VEGF, bFGF levels were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$); VEGF, bFGF in Ren Chong disorder group compared with liver qi stagnation group, phlegm and blood stasis group, which had statistically significant. VEGF and E2, PRL had significant positive correlation), VEGF and P showed a significant negative correlation, bFGF and E2 had a significant positive correlation, and P had a significant negative correlation($P < 0.05$). **Conclusion** Disorders of sex hormone levels and VEGF, bFGF expression increased is an important cause of hyperplasia of mammary glands, and different level detection can help to identify this patient syndrome type.

Key words: fibrocystic breast disease; gonadal steroid hormones; vascular endothelial growth factors; fibroblast growth factor 2

近年来随着生活水平的提高,乳腺增生发病率明显上升,严重威胁着女性的健康^[1]。中医认为,乳腺增生是由肝郁气滞、痰凝血瘀、任冲失调引起,与女性性激素代谢紊乱和卵巢功能失调有很大的关系^[2]。由于该病存在一定的恶变率,患者乳腺组织可存在着不同程度的血管增生^[3]。血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生成因子(bFGF)在乳腺血管发生及增殖过程中起着重要作用^[4],但尚无研究对各症候分型与性激素、VEGF、bFGF 水平及其相关性进行研究。本研究对就诊于本院中医外科的乳腺增生患者进行了辨证分型及相关血清学指标检测,旨在阐明血清学检测与传统医学的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察组选择自 2011 年 1 月至 2013 年 1 月本院中医外科收治的良性乳腺增生患者 124 例,年龄 22~43 岁,患者存在不同程度的一侧及双侧乳房胀痛及乳房肿块,均符合乳腺增生的诊断标准。所有患者均根据病史、乳腺检查、彩色多普勒超声及钼靶 X 线检查明确诊断并排除恶性可能。根据中医辨证分型,分为 42 例肝郁气滞组,平均年龄(35.4±7.6)岁;45 例痰凝血瘀组,平均年龄(34.9±6.3)岁;37 例任冲失调组,平均年龄(36.1±4.9)岁。所有入选患者均无恶性肿瘤、无高血压、心脏病病史,无近期服用激素类药物史,血、尿、肝肾功能正常。同时选择同期健康查体女性 40 例为对照组,两组在

年龄构成、文化程度、工作性质等方面具有可比性($P>0.05$)。

1.2 检测方法

1.2.1 性激素检测 所有研究对象入选后与月经周期第22~24天8~9点空腹抽取静脉血5 mL,离心后取上清-80℃冻存,采用放射免疫法测定血清雌二醇(E2)、孕激素(P)、催乳素(PRL),检验由本院检验科完成,严格遵守操作规程并在有效期内使用。

1.2.2 VEGF及bFGF检测 取两组研究对象血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组研究对象血清 VEGF 及 bFGF 水平。VEGF 及 bFGF Elisa Kit 购自上海上海博哲生物科技有限公司。检验由本院检验科完成,严格遵守操作规程并在有效期内使用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组性激素水平比较 见表1。

表1 各组性激素水平比较

组别	n	E2(ng/mL)	P(pg/mL)	PRL(ng/mL)
肝郁气滞组	42	79.20±24.67*	2.03±0.64*	432.57±53.18*
痰凝血瘀组	45	73.77±17.36*	2.41±1.35*	349.82±62.73*
任冲失调组	37	71.92±12.54*	0.92±0.17*#	317.62±59.82*
对照组	40	31.63±12.52	5.39±1.48	223.98±64.89

*: $P<0.05$,与对照组比较; #: $P<0.05$,与痰凝血瘀和肝郁气滞组比较。

2.2 各组 VEGF 及 bFGF 比较 见表2。

表2 两组 VEGF 及 bFGF 比较

组别	n	VEGF(pg/mL)	bFGF(pg/mL)
肝郁气滞组	42	315.42±63.48*	56.83±14.82*
痰凝血瘀组	45	303.03±47.64*	53.28±11.24*
任冲失调组	37	265.31±58.73*#	42.78±9.68*#
对照组	40	178.46±56.93	18.97±7.14

*: $P<0.05$,与对照组比较; #: $P<0.05$,与痰凝血瘀和肝郁气滞组比较。

2.3 性激素与 VEGF 及 bFGF 相关性 见表3。

表3 性激素与 VEGF 及 bFGF 相关性分析

项目		E2	P	PRL
VEGF	r	0.603	-0.492	0.384
	P	<0.01	<0.05	<0.05
bFGF	r	0.536	-0.417	0.296
	P	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

良性乳腺增生在中医学中属乳癖、乳核范畴。该病的辨证分型主要分为肝郁气滞、痰凝血瘀、任冲失调^[5]。肝郁气滞则七情不畅,肝失条达,肝郁气滞结于肠子络则疼痛结块。痰凝血瘀则忧思恼怒,抑郁寡欢,必致肝气不畅,气机阻滞,久则由气及内,使血行不畅,经隧不利,下不能充胞宫,上不能溢乳房,

络络闭阻,气滞血瘀,凝结成块,不通则痛。思虑伤脾或肝郁气滞,横逆脾土,均可致脾失健运,痰湿内生,肾气不足,最终致任冲失调^[6]。现代医学认为,乳腺增生的发生与卵巢内分泌失调关系密切,多存在雌激素的增高、孕激素的降低以及雌孕激素比例的失调。过高的雌激素水平将导致乳腺组织无法由增殖转入复旧,进而导致乳腺导管上皮、乳腺小叶及小叶间的纤维结缔组织出现增生样表现^[7]。随着循证医学的发展,将传统中医理论与现代医学相结合具有重要意义,因此有必要将中医乳腺病的辨证分型与乳腺癌发生、发展相关的性激素水平及 VEGF、bFGF 水平进行相关研究。

由本研究可以发现,肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组 E2 均显著高于对照组,且 P 水平较对照组有不同程度下降,任冲失调组 P 较肝郁气滞组、痰凝血瘀组均有显著性差异。肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组 PRL 水平均显著高于对照组,任冲失调组 P 较肝郁气滞组差异有统计学意义($P<0.05$)。肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组 VEGF 均显著高于对照组,任冲失调组 VEGF 与肝郁气滞组、痰凝血瘀组比较差异有统计学($P<0.05$)。比较各组 bFGF 水平,肝郁气滞组、痰凝血瘀组、任冲失调组均显著高于对照组($P<0.05$)。乳腺增生具有一定的恶变率,由良性向恶性的发展常经历良性乳腺增生-不典型增生-乳腺癌发生这样一个病理生理过程^[8]。VEGF 与 bFGF 水平是促进血管增殖的重要细胞因子,VEGF、bFGF 可随乳腺增生的发展而出现高表达,对于预测乳腺增生有无恶变倾向具有重要意义^[9]。VEGF 的升高可刺激内皮细胞增殖与迁移,并可导致血管内皮细胞通透性增加。bFGF 的升高可刺激血管内皮细胞加速分裂,并能促进血纤维蛋白溶解酶原激活因子分泌增加,对新生血管形成起到关键作用^[10]。分析 VEGF 及性激素水平相关性,结果显示,VEGF 与 E2、PRL 呈显著正相关,差异具有统计学意义,VEGF 与 P 呈显著负相关。bFGF 与 E2 呈显著正相关,与 P 呈显著负相关,但与 PRL 无明显相关性。因此,性激素水平与 VEGF、bFGF 等血管生成相关因子同时检测有助于判断不同辨证分型患者乳腺增生的病变程度及发展,这对于将传统中医理论与现代医学结合具有重要意义。

综上所述,将乳腺增生的中医辨证分型与性激素及 VEGF、bFGF 相结合,有助于根据血清学指标判断不同的分型,同时与对 VEGF、bFGF 等血管生成相关因子进行监测,有助于明确不同辨证分型患者病情的进展及有无恶变的倾向。同时,有必要对该类患者进行长期的随访观察,明确疾病的转归,为中医乳腺疾病的基础和临床研究提供理论依据^[11-12]。

参考文献

- [1] Wang Y, Shen X, Ying J, et al. Pathologic analysis on hyperplasia of mammary gland with different syndromes based on infrared radiation temperature of acupoints[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(3): 382-387.
- [2] 司富春, 刘亚丽. 乳腺增生中医证型和用药分析[J]. 中医学报, 2010, 25(3): 448-450.
- [3] Yan C, Wang C, Dong M, et al. RNA interference-mediated silencing of VEGF and bFGF suppresses endostatin secretion in pancreatic carcinoma cells[J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 1031-1035.
- [4] Bai Y, Li P, Yin G, et al. BMP-2, VEGF and bFGF(下转第 2253 页)

续表 1 35 441 例抗-HCV 检测情况比较

年龄(岁)	性别	n	阳性率 [n(%)]	占本年龄段 人数率(%)	占男女总阳 性数率(%)	占总 人数率(%)
≥70	男	3 001	36(1.19)	0.71	5.09	8.47
	女	2 060	30(1.46)	0.59	4.24	5.81
合计	男	16 492	370(2.24)*	1.04	52.33	46.53
	女	18 949	337(1.78)	0.95	47.67	53.47

*: $P < 0.05$, 与女性总阳性率比较。

2.2 各年龄段阳性率比较 0~<30 岁年龄段共检测 8 541 例, 阳性率为[85(0.99%)]；30~<60 岁年龄段共检测 16 707 例, 阳性率为[466(2.79%)]；大于或等于 60 岁年龄段, 共检测 10 183 例, 阳性率为[156(1.53%)]。三个年龄段的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

本研究对就诊的 35 441 例各类人群所作的抗-HCV 血清学检测进行了回顾分析。研究结果显示各类人群检出抗-HCV 阳性 707 例, 感染率为 1.99%, 比海南万宁市人民医院^[4]9.8%和西南地区川北医学院^[5]12.18%以及广东湛江地区的^[6]感染率低, 比广东省深圳市宝安区中心血站^[7]0.36%~1.20%高, 与我国一般人群感染率^[8]3.2%接近。笔者认为本地 HCV 感染情况较国内其他地区低, 但情况同样是很严峻, 因为 HCV 感染后至 HCV 抗体产生的时间“窗口期”平均为 82 d^[9], 有造成统计阳性率偏低的因素。

本次统计 35 441 例, 30~<60 岁年龄段共检测 16 707 例, 阳性率为[466(2.79%)]，高于其他年龄段检测者阳性率。HCV 是全世界流行的传染病, 据 WHO 报道全球约有 1.7 亿感染者(流行为 3%)。我国感染者约为 4100 万, HCV 主要是通过污染的血液和血液制品传播, 传播途径主要有输血、静脉注射毒品、性行为、不洁医疗仪器的应用、纹身、母婴等途径传播^[10]。由此可以说明中间年龄人群由于社会交往频繁, 活动范围广, 感染传染病的机率增大。

感染 HCV 后约 50%~58% 的患者演变的慢性丙肝, 而慢性丙肝如得不到及时, 正确、合理的治疗, 有 10%~30% 可能发展为肝硬化, 而肝硬化患者中又约有 3%~10% 可演化为肝

细胞癌。大多数患者在感染丙肝病毒后, 往往无明显的临床症状, 因而, 丙肝病毒被视为“沉默”的杀手, 经过 10~30 年后就转变为严重的肝病, 出现肝功能失去代偿, 此时已错过了治疗的最佳时期^[5]。目前尚没有预防 HCV 的疫苗, 也没有最佳治疗方案。因此人们应高度重视对 HCV 的预防, 作为医疗单位应该把好血液制品关, 并广泛向人民群众宣传预防丙型肝炎的知识。作为个人若自己未受感染则时刻提高警惕, 预防丙肝病毒的传染, 同时向周围人群宣传丙肝的危害性, 若已经受到感染则积极、及早治疗。

参考文献

- [1] Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus[J]. J Hepatol, 2011, 54(6): 1273-1285.
- [2] 蔡倩. 亚太地区丙型肝炎治疗的近况[J]. 国外医学: 流行病学传染病学分册, 2000, 27(2): 83.
- [3] Myers RP, Messous D, Poynard T, et al. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C[J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21(5): 289-294.
- [4] 吴香敏. 三种不同分型方法检测丙型肝炎病毒结果比较[J]. 现代医药卫生, 2003, 19(12): 1538-1539.
- [5] 李小平, 李红霞. 输血前检测丙肝病毒核心抗原临床意义探索[J]. 现代预防医学, 2009, 36(11): 2164.
- [6] 朱正洪, 冯小金, 胡艳. 2 013 例受血者输血前检查结果分析[J]. 中华全科医学, 2011, 9(7): 1129-1130.
- [7] 欧阳玲, 黄建国, 谢秀华, 等. 无偿献血人群 HCV 感染的检测和输血残余风险分析[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(4): 344-346.
- [8] 陈旭, 王玉梅. 对我国《丙型肝炎防治指南》的解读[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2007, 14(2): 49-51.
- [9] Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA[J]. Vox Sang, 1995, 68(1): 15-18.
- [10] Verbeeck J, Maes P, Lemey P, et al. Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a[J]. J Virol, 2006, 80(9): 4220-4226.

(收稿日期: 2013-02-23)

(上接第 2251 页)

synergistically promote the osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Biotechnol Lett, 2013, 35(3): 301-308.

- [5] 司银套, 申贝贝, 常宁甫. 乳腺增生病中医发病机制与防治思路浅探[J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 3-5.
- [6] Lee S H, Lee J, Jung M H, et al. Glyceollins, a novel class of soy phytoalexins, inhibit angiogenesis by blocking the VEGF and bFGF signaling pathways[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(2): 225-234.
- [7] Li Y, Yi H, Yao Y, et al. The cytoplasmic domain of MUC1 induces hyperplasia in the mammary gland and correlates with nuclear accumulation of beta-catenin[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19102.
- [8] Liu L, Gao J, Yuan Y, et al. Hypoxia preconditioned human adipose derived mesenchymal stem cells enhance angiogenic potential

via secretion of increased VEGF and Bfgf[J]. Cell Biol Int, 2013, 37(6): 551-560.

- [9] Tikoo A, Roh V, Montgomery K G, et al. Physiological levels of Pik3ca(H1047R) mutation in the mouse mammary gland results in ductal hyperplasia and formation of ERalpha-positive tumors[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36924.
- [10] Wrobel T, Mazur G, Dzietczenia J, et al. VEGF and bFGF gene polymorphisms in Polish patients with B-CLL[J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 456.
- [11] 刘琴, 李莉, 陈光亮. 乳腺增生病的辨证论治研究概况[J]. 安徽医药, 2012, 16(12): 1882-1884.
- [12] 黄婉文, 杨延斌, 陶世明, 等. 乳腺增生病中医辨证分型与性激素水平的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(8): 88-90.

(收稿日期: 2013-05-08)