

绝经前乳腺疾病患者性腺轴系激素水平 量化分析及其临床意义

陈承祺¹, 吉国力², 陈舒婷², 林丞², 李健³, 林玉斌³

1. 厦门第一医院肿瘤外科, 福建 厦门 361003

2. 厦门大学(自动化系: 吉国力, 陈舒婷; 化学化工学院: 林丞), 福建 厦门 361005

3. 厦门市妇幼医院(妇科: 李健; 放射科: 林玉斌), 福建 厦门 361003

Gonad shafting hormone level quantitative analysis and clinical significance for the patients with premenopausal breast disease

CHEN Cheng-qi¹, JI Guo-li², CHEN Shu-ting², LIN Cheng², LI Jian³, LIN Yu-bin³

1. Department of Oncology Surgery, Xiamen First Hospital, Xiamen 361003, P. R. China

2. Xiamen University, Xiamen 361005, P. R. China

3. Xiamen Women and Children Hospital, Xiamen 361003, P. R. China

【摘要】 目的: 研究绝经前(滤泡期或称卵泡前期)的女性乳腺增生和乳腺癌患者HPO轴系激素表达, 包括激素雌二醇(E₂)、促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、孕酮(P)、睾酮(T)和促催乳素(PRL)6种, 为乳腺增生和乳腺癌提供诊断依据。方法: 采用放射免疫法检测正常人、乳腺增生和乳腺癌患者各62例血浆E₂、FSH、P、T和PRL水平(E₂、P和T单位为μg/L, FSH和LH单位为IU/L, PRL单位为g/L), 并应用逻辑回归与判别分析等方法进行统计分析。结果: 乳腺癌、乳腺增生症和正常人3组人群的激素分布不同, 乳腺癌患者的E₂(192.59)、FSH水平增高(24.25), LH(30.2353)与E₂、FSH存在协同性增高, Logistic回归分析和聚类分析发现, T水平乳腺癌组低于乳腺增生与正常人群组, 差异有统计学意义, P<0.05。P和PRL水平越高, 患乳腺癌的危险度上升。结论: 通过回归分析和聚类分析, 可能提高临床应用性激素检测判别疾病的能力及危险度预测, 判别准确率为91.2%。

中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(18): 1404-1407

【ABSTRACT】 OBJECTIVE: To investigate the HPO shafting including E₂, FSH, LH, P, T and PRL in the mammary gland hyperplasia and breast cancer of premenopausal (follicle period or prophase) female patients, and provide bases for mammary gland hyperplasia and breast cancer diagnosis. **METHODS:** By the radiative immune method, the blood levels of E₂, FSH, LH, P, T and PRL (the unit of E₂, P and T was μg/L, the unit of FSH and LH was IU/L, and the unit of PRL was g/L) were detected in 62 normal persons, 62 patients with mammary gland hyperplasia and 62 patients with breast cancer. Logistic regression analysis and discriminant methods were used for the identification of the results. **RESULTS:** The hormone distributions in the mammary gland hyperplasia patients, breast cancer patients and normal people were different. By logical regression analysis and discriminant methods, the levels of E₂(192.59) and FSH(24.25) in the breast cancer group increased, while LH(30.2353) increased cooperatively with the increase of E₂ and FSH. The level of T hormone in the breast cancer group was significantly lower than that in the mammary gland hyperplasia group and the normal people group, P<0.05. The higher of P and PRL levels were, the higher the breast cancer risk was. **CONCLUSION:** The use of logistic regression and distinguish analysis are favorable methods in the diagnosis of mammary gland hyperplasia and breast cancer. The total accuracy is 91.2%.

Chin J Cancer Prev Treat, 2008, 15(18): 1404-1407

【关键词】 乳腺纤维囊性病; 乳腺肿瘤; 激素类; 判别分析

【KEYWORDS】 fibrocystic breast disease; breast neoplasms; hormones; discriminant analysis

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2008)18-1407-04

【基金项目】 厦门市科技社会发展计划基金(3502Z20044003)

【通讯作者简介】 陈承祺, 男, 福建厦门人, 主治医师, 主要从事肿瘤外科、乳腺癌与乳腺增生症及内分泌激素变化的研究工作。

Tel: 86-592-8879563 E-mail: chenchengqi@peoplemail.com.cn

乳腺癌病因涉及到遗传基因缺损、环境 HPV 病毒感染、内源性(HPO 轴系)性激素-免疫激素-细胞基因受体的生理和病理改变等因素,内源性激素〔促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)〕长时间暴露、持续增高促使乳腺局部 E₂ 的合成增多, E₂ 具有基因毒性刺激乳腺导管上皮细胞增生、间质组织突变的癌变过程。本研究应用秩和检验、逻辑回归和判别分析等统计分析方法,通过对未绝经期乳腺癌、乳腺增生症患者滤泡期〔HPO 轴系包括 E₂、FSH、促黄体激素(LH)、孕酮(P)、睾酮(T)和促催乳素(PRL)〕6 种内分泌激素水平的研究(E₂、P 和 T 单位为 μg/L, FSH 和 LH 单位为 IU/L, PRL 单位为 g/L), 计算出一个可以通过激素水平判别乳腺肿瘤类型的方程, 经过激素与受体确诊的新数据检验, 判别正确率 > 90%, 具有临床意义。

1 对象与方法

1.1 病例选择及一般资料

2000-01- 2005-01 厦门第一医院肿瘤外科就诊患者, 经穿刺或手术活检确诊为乳腺疾病或正常小叶增生, 乳腺疾病包括乳腺癌和纤维囊性乳腺病(又称乳腺增生症)。乳腺癌患者 62 例, 年龄 22~ 49 岁, 平均年龄 38.7 岁, 中位年龄 38.5 岁。正常人群或正常小叶增生人群和乳腺增生症患者各 62 例(124 例), 年龄 19~ 46 岁, 平均年龄 33.1 岁, 中位年龄 28.5 岁, 3 组人群年龄相差 ±4 岁, 排除其他伴随疾病(垂体、肾上腺亚临床微腺瘤、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肝胆胆疾病和子宫卵巢疾病史), 1 年来未使用激素药物、无人工流产及哺乳史。

1.2 方法

在滤泡期(滤泡期或称卵泡前期指来月经期间第 3、4 和 5 天)上午空腹于治疗前采取血样检测 HPO 轴系激素水平, 包括 FSH、LH 和 PRL 垂体激素 3 项; E₂、P 和 T 性类固醇激素 3 项。激素水平由厦门市第

一医院放射中心检测, 应用美国康仁公司生产的 ACS/180SE 化学发光仪提供配套检测试剂。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件将相关测定结果, 以中位数 Median(P25~ P75)表示^[1]; 秩和检验进行组间比较; 用相关分析判断激素之间的密切程度^[2]; 逐步回归分析与判别分析建立判别方程。

2 结果

2.1 滤泡期激素水平单因素和多因素分析

由平均值与中位数(P25~ P75)分布可以看出(表 1, 表 2), 乳腺癌患者 E₂ 的下 4 分位值是 101.355 0, 上 4 分位值是 246.800 0, 激素范围跨度较大, 且 75% 以上 > 100。而乳腺增生症患者 E₂ 分布范围跨度较小, 绝大多数值分布在最大正常值(57~ 114)。同样, 乳腺癌患者 FSH 的下 4 分位值是 14.235 0, 上 4 分位值是 34.915 0, 激素范围跨度较大, 且 75% 以上 > 14。乳腺增生症患者的 FSH 分布跨度较小, 平均值比正常人群稍大, 差异有统计学意义。由平均值与中位数(P25~ P75)分布可以看出, 乳腺癌患者 LH 的下 4 分位值是 10.535 0, 上 4 分位值是 43.460 0, 激素范围跨度较大, 且 75% 以上 > 10.5。而乳腺增生症患者 LH 分布范围跨度较小, 差异有统计学意义。

表 1 乳腺癌和乳腺增生症及正常人群 HPO 轴系激素的平均值比较($\bar{x} \pm s$)

激素名称	乳腺癌	乳腺增生症	正常人群
E ₂	192.591 1	79.573 5	48.868 4
FSH	24.249 6	7.377 9	6.318 2
LH	30.235 3	8.082 8	7.046 6
P	0.995 5	1.022 4	0.540 5
T	50.517 5	69.416 1	55.120 5
PRL	16.823 0	19.032 7	15.253 7

表 2 乳腺癌和乳腺增生症及正常人群 HPO 轴系激素的中位数(P25~ P75) * 比较

激素名称	乳腺癌	乳腺增生症	正常人群
E ₂	167.71(101.36~ 246.80)	60.00(68.29~ 88.64)	49.530 0(43.590 0~ 53.580 0)
FSH	18.88(14.24~ 34.92)	7.44(4.95~ 9.59)	6.160 0(5.347 5~ 7.340 0)
LH	23.24(10.54~ 43.46)	7.60(6.64~ 9.25)	6.730 0(6.1900~ 7.970 0)
P	0.56(0.32~ 1.22)	0.49(0.27~ 0.78)	0.380 0(0.197 5~ 0.740 0)
T	48.19(33.56~ 65.22)	64.43(43.51~ 92.22)	52.210 0(37.590 0~ 72.195 0)
PRL	11.59(7.81~ 17.15)	15.70(8.79~ 26.98)	13.755 0(8.100 0~ 19.145 0)

* P25 代表上 4 分位, P75 代表下 4 分位

2.2 秩和检验

秩和检验组间比较, 结果显示乳腺癌组 E₂、FSH 和 LH 水平高于乳腺增生症组, 差异有统计学意义,

P= 0.000; 乳腺癌组 T 水平低于乳腺增生症组, 差异有统计学意义, P= 0.197; 乳腺增生症、乳腺癌的 P 和 PRL 水平差异无统计学意义; 乳腺癌 E₂、FSH 和 LH

水平高于正常人群组, 差异有统计学意义, $P=0.000$; 乳腺癌的 P 水平高于正常人群组, 差异有统计学意义, $P=0.14$; 正常人群组与乳腺癌组的 T 和 PRL 水平差异无统计学意义, P 值分别为 0.197 和 0.559 ; 乳腺增生症 E_2 、 FSH 和 LH 水平高于正常人群组, 差异有统计学意义, P 值分别为 0.000 、 0.004 和 0.001 ; 乳腺增生症与正常人群组的 P 和 PRL 水平差异无统计学意义, P 值分别为 0.185 和 0.278 。乳腺增生症的 T 水平高于正常人群组, 差异有统计学意义, $P=0.019$ 。

2.3 激素间的相关分析

对 E_2 、 FSH 、 LH 、 P 、 T 和 PRL 6 种激素水平进行相关分析, 结果显示激素相互之间关系密切。如 E_2 与 FSH 、 E_2 与 LH 、 FSH 与 LH , 相关因子差异有统计学意义, 且为正值(分别为 0.417 、 0.574 和 0.663), 表明存在正的线性相关关系。

2.4 逐步回归分析

将乳腺增生症和乳腺癌分别赋值为 0 和 1 , 用前进法进行逐步回归分析, 得回归方程。

$$Y1 = -17.545 + 0.15E_2 + 0.105FSH + 0.076T + 0.118PRL + 0.740Age(\text{年龄})$$

$$Y2 = -26.595 + 0.033E_2 + 0.244FSH + 0.053T + 0.158PRL + 0.881Age$$

最后保留在方程中的变量为 E_2 、 FSH 、 T 、 PRL 和 Age 。由上面的秩和检验分析结果, 因为激素 P 检验显示组间区别无统计学意义, 而 LH 虽然秩和检验分析显示差异有统计学意义, 但相关分析显示 LH 与 E_2 和 FSH 存在正线性相关关系, 即存在协同作用, 故这 2 个激素均没有入选回归方程。回归方程 LH 虽然在秩和检验分析显示区别有统计学意义, 但相关分析显示 LH 与 E_2 和 FSH 存在正线性相关关系, 存在协同作用, 呈负相关。 T 水平在乳腺癌组低于乳腺增生症组, P 和 PRL 水平差异无统计学意义。

2.5 模糊聚类判别分析

以回归方程入选的 E_2 、 FSH 、 T 、 PRL 和 Age 5 个元素, 用 Fisher 进行判别分析(图 1, 表 3)。横坐标代表 E_2 、 FSH 、 LH 和 P , 纵坐标代表 T 、 PRL 和 Age , 表 3 显示, 在横坐标方向上, 3 组数据差异比较明显, 说明 E_2 、 FSH 、 LH 和 P 这几个激素的影响效果比较大。

2.6 回代检验

采用 Fisher 判别回代检验对乳腺癌的判别准确率为 80.6% , 对乳腺增生症的判别准确率为 62.9% , 对正常乳腺的准确率为 79% 。

2.7 LOGISTIC 回归分析

根据激素的危险度(OR), 算出各个 OR 在对应的组里所占的比例大小, 推断出 E_2 、 FSH 和 LH 范围, 得到对乳腺癌, 乳腺增生疾病的可能程度推断。 E_2 、

FSH 、 LH 、 P 和 PRL 的 OR 值均 > 1 , 说明各个数据项随着数值的增加, 患病可能性增加。 E_2 、 FSH 、 LH 、 P 和 PRL 的似然估计均为正数, 说明这 5 种激素与相应疾病呈正相关关系, 即该项数值越高, 患病的可能性也越大, 为危险因素。而 T 的似然估计为负数, 说明其与疾病呈负相关, 即该数值越大, 患病的可能性也越小。 E_2 和 FSH 的危险度 OR 分别为 2.164 和 3.504 , 显示 E_2 和 FSH 对因变量有较强的危险作用。 E_2 值 > 169.73 后, 患乳腺癌的可能性非常大; 在 $93.56 \sim 169.73$ 的范围内, 患乳腺增生症和乳腺癌的可能性相当。乳腺癌患者的 FSH 值较乳腺增生症高, 且当 $FSH > 18.83$ 时, 危险度显著增大。在 $LH < 22.96$ 时, 乳腺癌与乳腺增生症的 LH 值的分布差异无统计学意义, 在 $LH > 22.96$ 时, 患乳腺癌的危险度增加。 P 的 4 分位危险度显示随着 P 水平的上升, 患乳腺癌的概率比乳腺增生症大。 T 的危险度分析显示 T 水平对乳腺癌的影响小。 PRL 值越高, 患乳腺癌的概率越大。据此危险度相乘的原理, 算出 E_2 、 FSH 和 LH 处于不同 4 分位值的各种组合情况。(根据排列组合原理, 共有 64 组合), 算出每种组合的危险度, 并按从小到大的顺序, 因此可得到不同情况下乳腺疾病激素的分布范围关系预测(见表 3)。

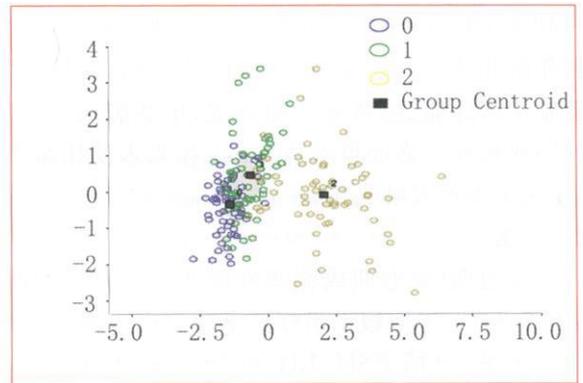


图 1 E_2 、 FSH 、 T 和 PRL 及 Age 的水平 Fisher 判别分析

表 3 滤泡期激素与乳腺疾病激素范围危险度预测

激素名称	乳腺癌	乳腺增生症	正常人群
E_2	> 169.73	$< 169.73 \sim 79.9$	< 79.9
FSH	> 18.83	$< 18.83 \sim 8.70$	< 8.70
LH	> 22.96	$< 22.96 \sim 8.53$	< 8.53

2.8 激素水平的数据挖掘

为取得更准确的临床价值, 利用建模中的关联规则挖掘算法, 比较结果, 可以大致归纳出: E_2 、 FSH 和 LH 的值高于正常范围的情况下, 患有乳腺癌的可能性较大; 另外, 数据显示当 T 小于正常范围时, 也有患有乳腺癌的可能性; E_2 或 LH 的值高于正常范围的情况下, 患有乳腺增生症的可能性较大。为了测试规则

的有效性,将所得数据进行测试,同时将其与逻辑回归分析产生的激素水平推断结果进行比较(表 4)。

表 4 HPO 轴系激素关联规律与统计结果比较

类别	确诊准确率(%)		误诊率(%)	
	增生	癌	增生	癌
关联规律方法	93.6	88.7	0	11
统计学方法	87.2	77.4	15.2	2

3 讨论

本研究对乳腺癌组与乳腺增生症组和正常人群组的激素水平检测进行统计学论证研究,使用逻辑回归与判别分析,发现乳腺癌和乳腺增生症与正常人群组的激素分布不同,乳腺癌人群的 E₂、FSH 激素浓度增高, LH 与 E₂ 和 FSH 存在协同性增高^[3]。Logistic 回归分析和聚类分析(Spearman 秩相关系数法) T 水平在乳腺癌组低于乳腺增生症患者群与正常人群组,表现乳腺癌患低睾酮性贫血症状,差异有统计学意义。Logistic 回归分析和聚类分析(Spearman 秩相关系数法), P 和 PRL 水平数值越高,患乳腺癌的危险度越高。

乳腺小叶增生的 FSH、LH、E₂、T、P 和 PRL 水平在正常值范围,与正常人群的激素水平相符,仅有性腺类固醇激素 E₂、T 和 P 水平改变。危险度预测 Logistic 回归分析和中位数 Median(P25~ P75) 论证,亚临床疾病 FSH 和 E₂ 增高 ≥ 2 倍^[4]。单因素和多因素分析危险度预测论证,中、重度乳腺增生症和乳腺癌的 E₂、FSH 和 LH 水平比正常乳腺或正常小叶增生人群

明显增高,乳腺癌患者的 T 水平极度降低和 P 水平极度降低。Spearman 秩相关系数法进行危险度分析中, P 水平增高患乳腺癌的危险比乳腺增生症大^[5]; PRL 值越高,患乳腺癌的危险越大,提示 PRL 对乳腺癌的发生有促进作用, T 水平对乳腺癌的发生具有保护作用。通过回归分析和聚类分析,可能提高临床应用性激素检查判别疾病的能力及危险度预测能力。

志谢:本课题得到厦门市第一医院核医学科俞丹副主任、院病理科张海萍主任;厦门市妇幼保健院钱浩勇、吴冬梅主治医师;厦门大学自动化系周笋博士、郑澜老师、张延坤、兀卫东硕士、林培贤硕士、何旭华硕士、王园硕士和熊兆贤老师的大力协助和参与,特此感谢。

【参考文献】

- [1] 盘鹰,何小英.食管癌高低发区饮用水微量元素谱的多元分析[J].癌变·畸变·突变,2005,17(6):357.
- [2] 谭文,齐军,邢德印,等.雌激素代谢基因 COMT 和 CYP17 单核苷酸多态与女性乳腺癌风险的关系[J].中华肿瘤杂志,2003,25(5):453-456.
- [3] 黄焰,赵惠斌,李国民,等.乳腺良性病变和乳腺癌临床病理特征及相关性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14(9):673-675.
- [4] James D, Yager P H D, Nancy E, et al. Estrogen Carcinogenesis in Breast cancer[J]. Nengl T Med, 2006, 354: 270-282.
- [5] 陈承祺,俞丹,林玉斌.乳腺癌与乳腺增生症某些内分泌激素的差异及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2005,3(6):772-774.

收稿日期:2008-01-20 修回日期:2008-05-10

(编辑:刘翠玲)