

· 论 著 ·

血清卵泡刺激素和黄体生成素对克氏综合征 乳腺肿块良恶性的鉴别价值

徐莉芳¹, 童芳芳², 谭代林²

1. 武汉大学人民医院潜江医院 潜江市中心医院输血科, 湖北 潜江 433100;

2. 武汉大学人民医院潜江医院 潜江市中心医院检验科, 湖北 潜江 433100

摘要: **目的** 探讨血清卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平在克氏综合征患者乳腺肿块良恶性临床鉴别中的应用及其价值。**方法** 在潜江地区已确诊克氏综合征患者普查的基础上,2015年1月至2017年12月对68例克氏综合征患者的临床资料进行回顾性分析,以行乳腺手术治疗的23例克氏综合征乳腺癌患者作为乳腺癌组,以45例排除乳腺癌的克氏综合征患者作为对照组。比较两组患者FSH、LH、睾酮(T)和泌乳素(PRL)水平,应用ROC曲线分析其取不同截断值的诊断效能。**结果** 乳腺癌组FSH、LH和T水平显著高于对照组($P=0.000, 0.000, 0.008$),两组PRL水平无统计学差异($P=0.757$);ROC曲线显示,FSH、LH和T的AUC分别为0.944、0.746和0.738,其中FSH对乳腺癌的诊断效能均高于LH和T($P=0.002, 0.002$);约登指数提示FSH、LH和T水平诊断乳腺癌的最佳截断值分别为47.722 mIU/ml、22.731 mIU/ml和1.632 ng/ml;FSH、LH和T位于最佳截断值时,FSH诊断克氏综合征乳腺癌的准确率、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于LH和T($P<0.05$)。**结论** 在克氏综合征患者乳腺肿块良恶性的鉴别诊断中,FSH的准确率和灵敏度高,具有重要的临床意义。

关键词: 卵泡刺激素; 黄体生成素; 克氏综合征; 乳腺肿块; 乳腺癌; 鉴别

中图分类号: R 446.11 R 596 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1197-04

Differential diagnostic value of serum FSH and LH in benign and malignant breast masses of patients with Klinefelter syndrome

XU Li-fang*, TONG Fang-fang, TAN Dai-lin

*Department of Blood Transfusion, Qianjiang Central Hospital Affiliated to Wuhan University, Qianjiang, Hubei 433100, China

Corresponding author: TONG Fang-fang, E-mail: 76700613@qq.com

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels in differentiating benign masses from malignant breast masses in patients with Klinefelter syndrome (KS). **Methods** Based on the general survey of KS in Qianjiang area, 68 patients confirmed with KS treated from January 2015 to December 2017 were retrospectively studied, in whom the patients with breast cancer underwent breast surgery were designed as breast cancer group ($n=23$), and the patients (excluding breast cancer) were designed as control group ($n=45$). The levels of FSH, LH, testosterone (T) and prolactin (PRL) were compared between two groups, and their diagnostic efficacy at different truncation values were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of FSH, LH and T in breast cancer group were significantly higher than those in control group ($P=0.000, 0.000, 0.008$), but there was no significant difference in PRL level between two groups ($P=0.757$). ROC curve showed that the area under curve (AUC) of FSH, LH and T were 0.944, 0.746 and 0.738, respectively. The diagnostic efficiency of FSH for breast cancer was significantly higher than those of LH ($P=0.002$) and T ($P=0.002$). Youden's index indicated that the best cut-off points of FSH, LH and T were 47.722 mIU/ml, 22.731 mIU/ml and 1.632 ng/ml, respectively for diagnosing breast cancer, and the accuracy, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value of FSH diagnosing breast cancer with KS were significantly higher than those of LH (all $P<0.05$) at these best cut-off points. **Conclusion** FSH has high accuracy and sensitivity in differential diagnosis of benign and malignant breast masses in patients with KS and has important clinical significance.

Key words: Follicle stimulating hormone; Luteinizing hormone; Klinefelter syndrome; Breast mass; Breast cancer; Differentiate

Fund program: Hubei Health and Family Planning Commission Fund Project (WJ2016-YZ-16)

克氏综合征(Klinefelter syndrome, KS)是染色体异常的一种男性先天性疾病,患者由于体内促性腺激素增加,除引起睾丸发育不良,引起不孕不育外,其乳房女性化生长发育也是一重要体征,有进一步恶化并发乳腺癌的风险^[1]。目前,与女性乳腺癌一样,男性乳腺癌病因尚未研究清楚,由于男性乳房体积相对较小,彩超、钼靶等辅助检查的诊断价值远低于女性患者,因此找到敏感性的指标早期确诊男性乳腺癌对于患者的预后具有重要的意义。相关研究表明,克氏综合征患者血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平与乳腺癌的发生有一定的相关性^[2],但临床相关报道较少,本研究主要研究血清FSH和LH水平对克氏综合征患者乳腺肿块良恶性的鉴别价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在潜江地区已确诊克氏综合征患者普查的基础上,2015年1月至2017年12月对68例克氏综合征患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)符合中华医学会克氏综合征诊断标准;(2)年龄为18~48岁;(3)双侧乳腺肿物,需行手术治疗;(4)行乳腺超声检查提示BI-RADS分级为Ⅳ级以上。排除标准:(1)多处淋巴结肿大,已有远处转移;(2)存在严重的肝、肾功能损害;(3)患乳局部存在炎症、溃疡。以行乳腺手术治疗的23例克氏综合征乳腺癌患者作为乳腺癌组,以45例排除乳腺癌的克氏综合征患者作为对照组。两组患者基线资料无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。本研究已充分告知患者及其家属,并经本院伦理委员会审批。

1.2 检查方法 (1)两组患者空腹采集静脉血后,EDTA-K2抗凝,及时颠倒混匀,送至检验科进行检测;(2)使用电化学发光分析仪(美国罗氏公司,C6000型)检测血清FSH、LH、睾酮(T)和泌乳素

(PRL),试剂为广州标佳科技提供。

1.3 观察指标 观察两组患者FSH、LH、T和PRL水平,分析FSH、LH和T对克氏综合征患者乳腺包块是否乳腺癌的诊断效能。

1.4 统计学处理 软件采用SPSS 23.0处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验比较组间差异;计数资料采用例(%)表示,行 χ^2 检验比较组间差异;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价诊断效能,计算曲线下面积(AUC),并应用约登指数寻找最佳截断值,不同AUC的比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清性激素水平的对比 乳腺癌组FSH、LH和T水平显著高于对照组($P = 0.000, 0.000, 0.008$),两组PRL水平无统计学差异($P = 0.757$)。见表2。

2.2 FSH、LH和T表达水平诊断克氏综合征乳腺癌的ROC曲线 ROC曲线显示,与LH和T相比,FSH对乳腺癌有更高的诊断效能($P = 0.002, 0.002$),LH和T对乳腺癌的诊断效能无显著差异($P = 0.933$),其AUC分别为0.944、0.746和0.738;约登指数提示FSH、LH和T水平诊断克氏综合征乳腺癌的最佳截断值分别为47.722 mIU/ml、22.731 mIU/ml和1.632 ng/ml。见图1、表3。

2.3 乳腺癌组FSH、LH和T在最佳截断值时的诊断效能对比 当FSH、LH和T分别取最佳截断值47.722 mIU/ml、22.731 mIU/ml和1.632 ng/ml时,FSH的准确率、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值等显著高于LH和T($P < 0.05$),LH和T的上述指标相比无统计学差异($P > 0.05$)。见表4。

表1 两组患者一般资料的对比 例(%)

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	吸烟史		染色体核型	
				是	否	47XXY	46XY/47XXY
乳腺癌组	23	33.32 ± 8.64	23.64 ± 3.15	7(33.33)	8(31.48)	18(33.33)	5(31.48)
对照组	45	32.91 ± 8.23	22.92 ± 2.67	13(32.61)	18(39.13)	36(32.61)	9(39.13)
t/χ^2 值		0.191	0.989	0.018	0.175		0.028
P 值		0.849	0.326	0.895	0.675		0.867

表 2 两组性激素水平的对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	T (ng/ml)	PRL (ng/ml)
乳腺癌组	23	58.99 ± 10.63	30.84 ± 8.06	1.58 ± 0.47	5.89 ± 2.34
对照组	45	33.63 ± 12.43	22.12 ± 9.13	1.95 ± 0.56	6.09 ± 2.59
t 值		8.342	3.871	2.715	0.311
P 值		0.000	0.000	0.008	0.757

表 3 血清 FSH、LH 和 T 水平诊断乳腺癌的 AUC

变量	截断值	AUC	标准误	95% 置信区间
FSH	47.722 mIU/ml	0.944	0.0260	0.860 ~ 0.985
LH	22.731 mIU/ml	0.746	0.0618	0.626 ~ 0.844
T	1.632 ng/ml	0.738	0.0637	0.617 ~ 0.837
FSH vs LH	Z 值	3.042		
	P 值	0.002		
FSH vs T	Z 值	3.099		
	P 值	0.002		
LH vs T	Z 值	0.084		
	P 值	0.933		

表 4 乳腺癌组 FSH、LH 和 T 在最佳截断值时的诊断效能对比 (%)

各指标取最佳截断值	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	
FSH (47.722 mIU/ml)	89.71	86.96	91.11	83.33	93.18	
LH (22.731 mIU/ml)	72.06	56.52	80.00	59.09	78.26	
T (1.632 ng/ml)	70.59	60.87	75.56	56.00	79.07	
FSH vs LH	χ^2 值	6.848	5.254	2.248	3.327	4.051
	P 值	0.009	0.022	0.134	0.048	0.044
FSH vs T	χ^2 值	7.810	4.059	3.920	4.307	3.642
	P 值	0.005	0.044	0.048	0.038	0.046
LH vs T	χ^2 值	0.036	0.090	0.257	0.046	0.009
	P 值	0.850	0.765	0.612	0.831	0.926

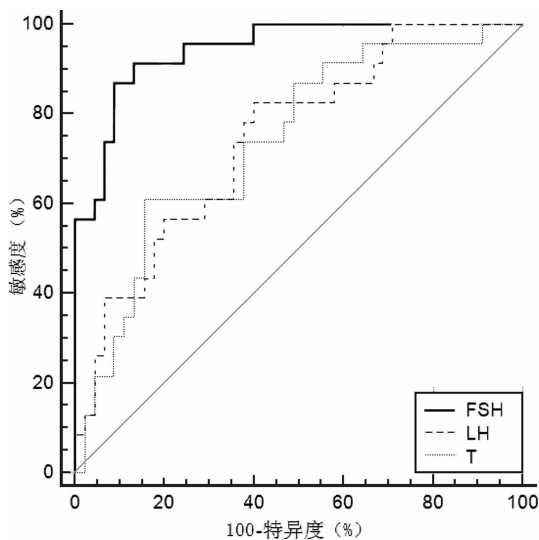


图 1 血清 FSH、LH 和 T 水平诊断乳腺癌的 ROC 曲线

3 讨论

与女性乳腺癌相比,男性乳腺癌发病率较低,是一种罕见的恶性肿瘤,相关报道其在乳腺癌中所占比例约为 1.1% [3-4],与女性乳腺癌相比,男性乳腺癌

病程长,发现率低,其早期乳房肿块无法通过有效的辅助检查发现,常常为患者所忽略,误认为一般的乳房发育症,且其恶性程度高,易早期发生淋巴结转移,而 KS 是并发乳腺癌的一个重要因素 [5],因此,对于 KS 患者早期进行乳腺癌的早期筛查诊断尤为重要。

FSH 和 LH 与男性生殖系统的生长发育和生殖活动的调控关系密切,两者的分泌受下丘脑—垂体—性腺轴的调控 [6],而睾丸支持细胞产生的抑制素对 FSH 有负反馈作用,由于睾丸内生精小管上皮细胞及间质的改变,导致其与周围血管组织的物质交换障碍,引起支持细胞发育严重障碍,导致抑制素分泌减少,FSH 水平大量增殖 [7]。而 KS 患者间质细胞发育不佳,导致 T 分泌下降,T 对促性腺激素的负反馈作用 [8] 减弱,进一步使 FSH 和 LH 的水平升高。相关研究报道,高水平的 FSH 和 LH 与男性乳腺癌发生有关 [9]。

本研究结果显示,乳腺癌组 FSH、LH 和 T 水平显著高于对照组,两组 PRL 水平无统计学差异。ROC 曲线显示,FSH、LH 和 T 的 AUC 分别为 0.944、0.746 和 0.738,其中 FSH 对乳腺癌的诊断效能均高于 LH 和 T;FSH 的准确率、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于 LH 和 T。考虑为乳腺癌组患者睾丸发育程度受限,其间质细胞分泌的 T 显著下降,降低 T 对 FSH 的负反馈作用,导致促性腺激素显著升高。而 FSH 主要是通过 FSH 的功能性受体特异性结合后发挥生理功能,通过控制肌动蛋白细胞骨架和皮质肌动蛋白聚集体和局部黏附复合物的形成来调节乳腺癌细胞的运动和侵袭 [10-11],在高浓度 FSH 的作用下,为细胞迁移提供了更大的空间。Sanchez 等 [12] 研究发现,在多种肿瘤组织内新生血管内皮细胞表面发现 FSH 受体,提示 FSH 可能参与肿瘤组织内血管的形成,促进肿瘤组织的发生发展,而 Tabatabai 等 [13] 研究发现,FSH 可以调控血管内皮生长因子增加血管内皮的信号途径,同时促进血管内皮细胞的增殖侵袭,促进新生血管的形成,导致肿瘤进一步生长。还有研究表明,FSH 有下调抑癌基因的功效 [14-15]。因此,高水平 FSH 可以作为乳腺癌的敏感性诊断指标。相关研究表明,雌激素水平增高,雄激素缺乏也是男性乳腺癌的危险因素 [16-17];KS 患者睾酮水平降低,其对雌激素的拮抗作用下降,而高水平的 LH 可以刺激雌激素的分泌,而雌激素可以增加乳腺上皮细胞的增殖率,增强乳腺癌的侵袭性,促进乳腺癌细胞的增殖 [18],同时,雌激素可以通过与雌激素受体结合,激活目的基因的转录和表达,使正常的乳腺组织转变为癌组织 [19-20],因此,高水平 LH 和低水平的 T 可以作

为乳腺癌的诊断指标,但其作用机制针对性不强,灵敏度与准确性较低。

综上所述,在克氏综合征患者乳腺肿块良恶性的鉴别诊断中,FSH 的准确率和灵敏度高,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 童芳芳,孙大华,谭代林,等. 克氏综合征患者血清性激素水平与临床意义分析[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(21):3317-3318,3333.
- [2] Hoque HMR, Kothari A, Hamed H, et al. Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome[J]. Int J Gen Med,2010,3:19-21.
- [3] 贺科文,刘兆芸,于志勇. 男性乳腺癌与男性乳房发育症的鉴别及相关研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志,2016,8(3):163-166.
- [4] Busch AS, Tüttelmann F, Zitzmann M, et al. The FSHB-211G>T variant attenuates serum FSH levels in the supraphysiological gonadotropin setting of Klinefelter syndrome[J]. Eur J Hum Genet,2015,23(5):700-703.
- [5] 季兴哲,周梁,孙建华,等. 应用 ROC 曲线评价血清 FSH、LH 及 T 在非嵌合型克氏综合征诊断中的价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(11):64-66.
- [6] Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, et al. Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia: independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval[J]. Urol J,2015,12(6):2436-2443.
- [7] 陶隆钦,朱文谋,涂刚. 30 例男性乳腺癌的临床特征及预后相关因素分析[J]. 临床外科杂志,2018,26(2):114-116.
- [8] 刘安娜,王琛. 厦门地区 107 例克氏综合征患者血清性激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(2):39-40.
- [9] 归奕飞,廖文勇,刘媛. 男性乳腺癌的临床病理特征和预后分析[J]. 癌症进展,2017,15(6):702-704,719.
- [10] 杨丹,韩秋菊,张建. 肿瘤雌激素受体信号通路及其与肿瘤免疫应答间的交互作用[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(5):748-751.
- [11] 胡春梅. 人表皮生长因子受体-2 和 Ki-67 及雌孕激素受体在男性乳腺癌中的表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(12):1213-1214.
- [12] Sanchez AM, Flamini MI, Russo E, et al. LH and FSH promote migration and invasion properties of a breast cancer cell line through regulatory actions on the actin cytoskeleton[J]. Mol Cell Endocrinol,2016,437:22-34.
- [13] Tabatabai LS, Bloom J, Stewart S, et al. FSH levels predict bone loss in premenopausal women treated for breast cancer more than one year after treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab,2016,101(3):1257-1262.
- [14] 王斌,连镇,熊健,等. 102 例男性乳腺癌临床特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志,2015,30(1):23-26.
- [15] Planeix F, Siraj MA, Bidard F, et al. Abstract 7: Assessment of FSH receptor expression in the major molecular subtypes of breast cancer[J]. Cancer Res,2014,74(19 Supplement):7.
- [16] 王翔宇,方仪,杨雪,等. 男性乳腺癌的临床病理特征及生存分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2016,21(4):340-344.
- [17] Doberauer C, Niederle N, Schmidt CG. Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide[J]. Cancer,1988,62(3):474-478.
- [18] Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, et al. Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: results of the JMTO BC08-01 phase II trial[J]. Oncol Rep,2013,29(5):1707-1713.
- [19] Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome[J]. Acta Paediatr,2014,100(6):814-818.
- [20] Akbarova GA. Comprehensive diagnostics in patients with genotype 47,XXY klinefelter syndrome[J]. Klin Med (Mosk),2016,94(3):235-238.

收稿日期:2019-01-03 修回日期:2019-03-20 编辑:石嘉莹