

论著·临床研究

CEA、sICAM-1、sE-cadherin 在乳腺癌早期诊断中的意义 及与病情的相关性研究

万红¹, 杨平¹, 王明霜²

(西南医科大学附属医院:1. 检验科;2. 核医学科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 研究癌胚抗原(CEA)、血清可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)联合可溶性上皮钙黏素(sE-cadherin)与乳腺癌早期诊断及病情的相关性。方法 选取 2015 年 9 月至 2017 年 9 月收治的 80 例经手术病理证实为乳腺癌的患者作为观察组,选取乳腺肿块良性病变患者 80 例作为对照组。检测所有患者的血清 CEA、sICAM-1、sE-cadherin,并且探讨 CEA、sICAM-1、sE-cadherin 单项检测与联合检测对乳腺癌的诊断价值。结果 通过检测,与对照组相比,观察组患者的血清 sICAM-1、sE-cadherin、CEA 水平差异差异有统计学意义($P<0.01$),同时观察组患者的 sICAM-1、sE-cadherin、CEA 阳性率分别为 33.75%、31.25%、37.5%,显著高于对照组($P<0.01$)。处于Ⅲ、Ⅳ期的乳腺癌患者 sE-cadherin、CEA、sICAM-1 水平明显高于Ⅰ、Ⅱ期的乳腺癌患者($P<0.01$)。联合检测的准确度为 0.84,其灵敏度为 0.92,显著高于单项检测($P<0.05$),阳性预测值与阴性预测值均在 80%以上,除特异度外,其余指标均高于单项检测。结论 在乳腺癌的早期诊断中,检测单项肿瘤标志物应用价值不高,CEA、sICAM-1 联合 sE-cadherin 有助于鉴别诊断乳腺良性病变和乳腺癌的,值得在临床推广应用。

关键词:联合检测; 乳腺癌; 可溶性上皮钙黏素; 可溶性细胞间黏附分子 1; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.023 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2019)18-2268-04 **文献标识码:**A

Study on the significance of CEA, sICAM-1 and sE-cadherin in early diagnosis and condition of breast cancer

WAN Hong¹, YANG Ping¹, WANG Mingshuang²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nuclear Medicine, Affiliated
Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To study arcinoembryonic antigen (CEA), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1), soluble E-cadherin (sE-cadherin) in early diagnosis and their correlation with the condition of breast cancer. **Methods** Eighty patients with breast cancer confirmed by surgery and pathology from September 2015 to September 2017 were selected as observation group, and 80 patients with benign breast lesions were selected as the control group. Serum CEA, sICAM-1 and sE-cadherin were detected in all patients, and the single and combined detection of CEA, sICAM-1 and sE-cadherin for the diagnosis of breast cancer were discussed. **Results** Compared with the control group, the serum sICAM-1, sE-cadherin and CEA in the observation group were significantly different ($P<0.01$). The positive rates of sICAM-1, sE-cadherin and CEA in the observation group were 33.75%, 31.25% and 37.5% respectively, which were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). The results also showed that the serum levels of sE-cadherin, CEA and sICAM-1 in patients with breast cancer of stage Ⅲ and Ⅳ were significantly higher than those in patients with breast cancer of stage Ⅰ and Ⅱ ($P<0.01$). The accuracy of combined detection was 0.84, and its sensitivity was 0.92, which was significantly higher than that of single detection ($P<0.05$). The positive predictive value and negative predictive value were both above 80%. Except for specificity, the other indicators were higher than that of single detection. **Conclusion** In the early diagnosis of breast cancer, detection of single tumor markers is of low value. CEA, sICAM-1 and sE-cadherin are helpful in differential diagnosis of breast benign lesions and breast cancer, and are worthy of clinical application.

Key words: joint detection; breast cancer; soluble E-cadherin; soluble intercellular adhesion mole-

作者简介:万红,女,技师,主要从事临床医学检验的相关研究。

本文引用格式:万红,杨平,王明霜. CEA、sICAM-1、sE-cadherin 在乳腺癌早期诊断中的意义及与病情的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2268-2270.

cule 1; carcinoembryonic antigen

乳腺癌是女性较常见的恶性肿瘤之一,目前我国女性乳腺癌的发病率逐年增加^[1]。为改善乳腺癌患者的生活质量,降低病死率的重要放法就是通过检测患者血液中与乳腺癌相关的肿瘤标志物,早期确诊乳腺恶性病变并进行治疗乳腺癌。这样做可以显著提高患者的五年生存期^[2-3]。在肿瘤早期诊断、及预后,生物性的标志物有显著作用。研究证实可溶性上皮钙黏素(sE-cadherin)对肿瘤早期的诊断、评估病情的进展有比较重要作用^[4]。国外已有相关文献描报道患者血清中腺癌患者血清可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)浓度与乳腺癌的严重性相关^[5]。癌胚抗原(CEA)是广谱的肿瘤标志物,对乳腺癌的疗效、病情和预后估计是较好的标志物^[6-7]。目前,临床上关于乳腺癌的最佳肿瘤标志物组合暂无报道。本文通过采用联合检测乳腺癌患者血清中 CEA、sICAM-1 联合 sE-cadherin,探讨该模式在乳腺癌早期诊断中的价值,以期对乳腺癌的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2017 年 10 月在本院就诊的 80 例乳腺癌患者作为观察组,临床检查高度怀疑恶性,在做好根治性手术准备的情况下,切除肿瘤、周围部分正常组织,送快速冰冻活检。观察组中所有患者经手术病理证实为乳腺癌。乳腺癌的分期标准:0 期,患者同侧的腋窝未见淋巴结,直径小于 2 cm;Ⅰ期,同侧的腋窝无活动淋巴结,有或者无转移,肿瘤直径 2~5 cm;Ⅱ期,同侧的腋窝淋巴结融合与其他组织粘连,肿瘤直径大于 5 cm;Ⅲ期,同侧锁骨上、下,腋窝的淋巴结内转移,上肢水肿;Ⅳ期,远处的其他部位有转移。同时纳入同期在本院就诊的乳腺肿块良性病变患者 80 例,作为对照组。其中观察组年龄 17~65 岁,平均年龄(43.21±12.13)岁;已婚 62 例,未婚 18 例;Ⅰ期患者有 22 例,Ⅱ期患者有 28 例,Ⅲ期有 16 例,Ⅳ期有 14 例。对照组年龄 18~64 岁,平均年龄(42.21±11.13)岁;已婚 63 例,未婚 17 例;55 例患者肿块直径≥2 cm,25 例患者肿块直径<2 cm。两组所有患者的职业、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得本院伦理委员会批准,且患者知情同意此次的临床研究。纳入标准^[8]:(1)细胞学或病理诊断确诊;(2)首次发现肿瘤,未放疗或化疗,无其他恶性肿瘤;(3)观察组的患者癌细胞未转移;排除标准:(1)排除伴有心脏、糖尿病、感染肝肾功能障碍者;(2)排除伴有妇科炎症的患者;(3)排除免疫性疾病、炎症等有关的疾病。

1.2 血清 sE-cadherin、sICAM-1 与 CEA 检测方法 所有患者在清晨空腹抽取 5 mL 静脉血,置于无添加抗凝剂的试管中,静置 2 h 后离心,吸取上清液于 1.5 mL 的 EP 管后,在-80℃保存。(1)检测血清

sE-cadherin 采用酶联免疫吸附法(ELISA,美国 R&D Systems 公司)试剂盒。正常值参考范围:sE-cadherin<21.27 ng/mL,大于上限为阳性。(2)采用 ELISA 双抗体夹心法测定检测血清 sICAM-1,采用 sICAM-1 试剂盒(CUSABIO 公司)。正常值参考范围:sICAM-1<1 007.12 ng/mL,大于上限为阳性。(3)采用全自动发光仪(日本东曹 TOSOH AIA-2000)检测 CEA 的水平。正常参考值范围:CEA<5 ng/mL,大于上限为阳性。以三项检测中任意两项阳性为联合诊断阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料用百分率表示,组间比较采用秩和检验或 χ^2 检验。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组间比较用 t 检验, $P<0.05$ 时视为差异具有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价联合诊断价值。

2 结果

2.1 血清 sE-cadherin、sICAM-1 与 CEA 表达情况

观察组的血清 sE-cadherin、sICAM-1 与 CEA 均显著高于对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组血清 sE-cadherin、sICAM-1 与 CEA 水平的比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)				
分组	<i>n</i>	sE-cadherin	sICAM-1	CEA
观察组	80	26.32±2.92	1314.63±4.92	16.23±2.92
对照组	80	19.62±10.15	772.32±2.72	1.36±0.92
<i>t</i>		5.674	862.812	10.12
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 阳性率 观察组的 sE-cadherin(31.25%)、sICAM-1(33.75%)阳性率显著高于对照组($P<0.01$)。对照组 2 例 CEA 阳性,阳性率为 2.5%(2/80);观察组 30 例 CEA 阳性,阳性率为 37.5%(30/80);两组三个指标的阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 阳性率 [<i>n</i> (%)]				
分组	<i>n</i>	sE-cadherin	sICAM-1	CEA
观察组	80	25(31.25)	27(33.75)	30(37.5)
对照组	80	2(2.5)	2(2.5)	2(2.5)
χ^2		17.02	18.57	20.86
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 3 乳腺癌不同临床分期 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 检测 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)				
分组	<i>n</i>	sE-cadherin	sICAM-1	CEA
乳腺癌Ⅰ~Ⅱ期	50	10.31±1.92	927.33±5.92	10.37±1.52
乳腺癌Ⅲ~Ⅳ期	30	36.32±2.92	1414.63±4.92	32.50±3.92
<i>t</i>		43.474	378.881	29.614
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 乳腺癌不同临床分期 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 检测结果 Ⅲ、Ⅳ期乳癌患者的 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 水平明显高于 I、Ⅱ期乳癌患者,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.4 单项检测与联合检测诊断价值 分别绘制血清 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 单独和三项联合检测用于乳腺癌诊断的 ROC 曲线图,其 ROC 曲线下面积分别为 0.818、0.631、0.557、0.881,血清 sE-cadherin、sICAM-1 的诊断临界值分别为 0.35、0.24 ng/mL;联合检测灵敏度(0.92)准确度(0.84)高于单项检测($P<0.05$),特异度为 0.90,与单项检测相比差异无统计学意义($P>0.05$);阳性预测值与阴性预测值均

在 80%以上。

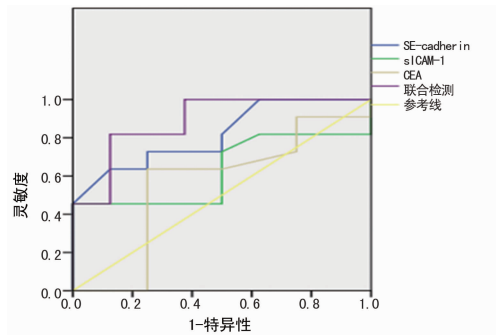


图 1 单项检测和联合检测 ROC 曲线图

表 4 单项检测和联合检测 ROC 曲线下面积比较

指标	曲线下面积	标准误	95%可信区间	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
sE-cadherin	0.62	0.032	0.563~0.801	77.12	89.52	83.12	90.52	75.12
sICAM-1	0.70	0.031	0.612~0.856	53.15	85.45	65.78	85.45	56.78
CEA	0.68	0.030	0.602~0.712	55.12	82.12	81.23	82.12	60.12
三项联合检测	0.91	0.023	0.821~0.912	92.16	90.56	84.23	80.56	80.23

3 讨 论

女性中发病率第一的肿瘤是乳腺癌。乳腺癌对女性造成的精神压力较大,严重危害患者的健康。早期的诊断对于治疗乳腺癌以及预后有很重要的意义。诊断乳腺癌的主要方法包括病理活检、超声等。对于早期乳腺癌患者,会有漏诊情况。血清肿瘤标志物的浓度发生变化,早期诊断以血清的肿瘤标志物作为指标^[8]。近年,血清学的诊断研究逐渐开展于临床上,如果将其用于诊断乳腺癌的中,必定能取得重要的进步^[3]。

CEA 作为广谱的肿瘤标志物,在多种疾病中已检测到异常。有学者发现,乳腺癌患者的血清中 CEA 水平明显高于对照组,与乳腺癌疾病相关。其他研究发现,CEA 对于乳腺癌的病情评估、预后的预测等具有重要的价值,灵敏度低,特异度差,将其只作为乳腺癌疾病的诊断指标是不完全准确的^[9-10]。本研究结果表明观察组的血清 CEA 均显著高于对照组;对照组 2 例 CEA 阳性,阳性率为 2.5%;观察组 30 例 CEA 阳性,阳性率为 37.5%;两组阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),但是灵敏度和特异度较低。

一些研究报道血清 sE-cadherin 的水平因细胞因子的产生、肿瘤的发生而升高,在乳腺癌患者的血清中 sE-cadherin 的水平会显著升高。研究发现,sE-cadherin 可破坏细胞的黏附作用,竞争性的刺激一些去整合素的基质金属蛋白酶和某些基质金属蛋白酶的表达等促进肿瘤细胞的增值、分化和迁移。sE-cadherin 与人的表皮生长因子一些受体家族相关,在 Her-2 阳性表达的三阴性乳腺癌和乳腺癌患者的血清中,sE-cadherin 的水平显著升高。现在研究基本已经证实了 E-cadherin 在乳腺癌患者中表达显著增高及

诊断作用,还有研究表明其含量于乳腺癌分期、预后等密切相关,有望作为其特异性的肿瘤标志物^[11],但是目前关于血清 sE-cadherin 在乳腺癌中的表达及诊断效能的研究还较少。

研究发现 ICAM-1 在恶性肿瘤细胞中会有表达,且 ICAM-1 的表达水平会与肿瘤的侵袭生长、复发、转移状态等密切相关。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在健康人的外周血液中含量极低,在某些病理的状态下可增高,也有研究发现乳腺癌患者血清中 sICAM-1 的浓度会有显著的增加^[5]。

本研究结果显示观察组的血清 sE-cadherin、sICAM-1 均显著高于对照组。观察组的 sE-cadherin (31.25%)、sICAM-1 (33.75) 阳性率显著高于对照组。Ⅲ~Ⅳ期乳癌患者的 sE-cadherin、sICAM-1、CEA 水平明显高于 I~Ⅱ期乳癌患者。联合检测的 ROC 曲线下面积高于血清 sE-cadherin、sICAM-1 与 CEA,联合检测的检测临界值显著高于单项检测,具有较高的诊断价值,其灵敏度和准确度显著高于单项检测,阳性预测值与阴性预测值均在 80%以上。陈士华等^[12]的研究发现,CA153、CEA、CA125 联合检测的阳性率明显高于单一的指标;易琳等^[13]证实检测单项肿瘤标志物,诊断早期的乳腺癌中价值不高,CA153、CEA3 和 CA125 项联合后可有效提高乳腺癌的诊断;安雪青等^[14]的研究证实血清 CXCL5 联合 SDF-1 较单纯应用该 2 个指标,更能有效的诊断乳腺癌,本文研究结果也和以上学者的结果相一致,证实了联合检测乳腺癌疾病的诊断价值更高。

4 结 论

血清 sE-cadherin、sICAM-1 与(下转第 2275 页)

和食品安全的影响的检测需要,积极研发和申报关于非诊断目的的检测微生物的专利方法申请,从而获得更为全面的专利保护力度。(4)根据该技术需要大样本的微生物标准指纹质谱图谱数据的特点,利用互联网将众多医院、检疫机构的微生物标准数据样本进行共享,并通过大数据技术进行处理分析,从而研发出一系列“互联网+”的质谱诊断技术和相关产品,并积极进行国内外专利布局,以实现我国在该诊断领域中“弯道超车”。(5)在承接成熟的 MALDI TOF MS 质谱诊断微生物的基础上,将实验数据的处理分析与人工智能结合,形成 MALDI TOF MS 智慧质谱(即 MALDI TOF MS 智谱)诊断微生物技术。该智谱技术极大提高了谱图稳定性与谱库分辨率,并智能读取质谱产生的数据并做出判定,实现了效率的极大提升,大量节省了医疗成本^[11]。

参考文献

[1] 丁进亚. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱应用于临床微生物快速鉴定诊断[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(4): 286-289.

[2] MENG Q, et al. Screening for potential serum-based proteomic biomarkers for human type 2 diabetes mellitus using MS[J]. Proteomics Clin Appl, 2017, 11(3/4): 79

[3] 张志娟. 质谱仪技术领域专利计量研究[J]. 科学管理研究, 2018(2): 149-153.

[4] 白大雄. 微生物检测: NGS 和质谱为行业变革带来契机 [EB/OL]. [2018-08-13]. http://www.labweb.cn/html/de_wsw/201808/48510.html/.

[5] 杜美红, 赵瑞雪. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析技术在微生物检测与鉴定中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(2): 457-461.

[6] 章晟, 封志纯. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱在病原微生物检测和鉴定中的应用进展[J]. 发育医学电子杂志, 2017, 5(3): 181-185.

[7] 李云峰, 马文晨. 生物质谱技术在核酸检测中的应用[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2017, 40(2): 141-144.

[8] 国家知识产权局. 专利审查指南[M]. 北京: 知识产权出版社, 2010: 125.

[9] 梁琴琴, 赵志耘. 基于专利分析的质谱仪质量分析器现状和趋势研究[J]. 现代情报, 2015, 35(8): 61-66.

[10] 沈湘, 吴鸣. 基于 1997—2016 年专利分析全球质谱仪技术创新现状和趋势[J]. 分析试验室, 2017, 36(12): 1477-1482.

[11] 张阳, 刘昕超. 从质谱到智谱-历史与未来[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2721-2728.

(收稿日期: 2019-03-10 修回日期: 2019-06-02)

(上接第 2270 页)

CEA 水平进行联合检测对疾病早期诊断的灵敏度较高, 对于患者的病情发展具有一定的预测作用, 建议在临床进行推广。

参考文献

[1] 吴定权. 血清 CA153、CA125 和 CEA 联合检测应用在乳腺癌诊断中的临床效果[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(4): 109-111.

[2] CAO Y, DEPARTMENT C. Clinical value of combined detection of serum PDGF, CEA and CA15-3 in patients with breast cancer[J]. Chi Health Stan Manage, 2017, 2(5): 31-32.

[3] 张巨彪, 苏秀兰, 欧阳晓晖. 联合检测血清肿瘤标志物对乳腺癌的诊断价值[J]. 疾病监测与控制, 2017, 11(6): 448-449.

[4] 肖欢, 罗大极. 血清 sE-cadherin、CXCL16 含量对宫颈癌病灶内恶性生物学行为的评估价值[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(24): 3433-3436.

[5] 吴琼, 王堃, 向满林, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1 在乳腺癌患者血清中表达的临床意义[J]. 实用预防医学, 2016, 23(5): 630-633.

[6] 刘亦赤, 刘江英. 分析血清 CA153、CA125 和 CEA 联合检测应用在乳腺癌诊断中的临床效果[J]. 生物技术世界, 2016, 11(2): 113-114.

[7] WEI F. Clinical value of serum CEA, CA153, CEA72-4 combined detection in the diagnosis of breast cancer[J]. Clin Lab J, 2017, 2(5): 30-33.

[8] 丁珂, 滕毅. 血清 CEA、NSE 与 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断及疗效评估中的价值[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 803-807.

[9] AN X Q, LI J D, SU F. the sensitivity and specificity of G2 serum SDF-1 combined with CXCL5 and CEA in the diagnosis of breast cancer[J]. Chin J Lab Diag, 2018, 3(6): 29-31.

[10] YANG Z, YANG G S, NING L, et al. Diagnostic value of combined whole body bone scintigraphy and serum CA15-3, CEA in breast cancer with bone metastases[J]. Chi J Canc Prev Treat, 2016, 3(5): 6-8.

[11] 梁志. E-cadherin 和 sE-cadherin 在乳腺癌中的表达及意义[D]. 济南: 山东大学, 2016.

[12] 陈士华. 联合检测 CA15-3、CA125、CEA 对乳腺癌的临床价值探讨[J]. 检验医学, 2013, 28(3): 235-237.

[13] 易琳, 刘兴明, 林丁, 等. 血清 CA153、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(9): 802-805.

[14] 安雪青, 吕健东, 苏锋, 等. 血清 SDF-1 联合 CXCL5 及 CEA 联合检测用于乳腺癌诊断的敏感度与特异性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(1): 10-13.

(收稿日期: 2019-02-02 修回日期: 2019-03-24)