

• 论 著 •

鄂西北地区金黄色葡萄球菌临床分离株耐药及毒力基因分析*

张雅婷¹, 江无悔¹, 杨康², 刘兰芳², 杨艳^{2△}

1. 湖北省疾病预防控制中心, 湖北武汉 430079; 2. 湖北省十堰市疾病预防控制中心, 湖北十堰 442000

摘要:目的 了解鄂西北地区医院临床标本中分离的金黄色葡萄球菌的耐药及毒力基因的携带情况。方法 收集 2019—2021 年十堰市 5 家医院临床分离的金黄色葡萄球菌 142 株, 采用微量肉汤稀释法检测耐药性, 采用 PCR 法检测 sea 等 9 种肠毒素基因及 mecA、杀白细胞素(PVL)毒力基因。结果 142 株金黄色葡萄球菌中检出 44 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 检出率为 30.99%(44/142)。MRSA 对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、四环素、庆大霉素的耐药率均高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。肠毒素基因检出率为 70.42%(100/142), 其中经典肠毒素基因(sea~see)和新型肠毒素基因(seg~sej)检出率分别为 47.18%(67/142)、42.25%(60/142); PVL 毒力基因检出率为 13.38%(19/142), 其中 MSSA 和 MRSA 的检出率分别为 9.18%(9/98)和 22.73%(10/44), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 临床分离的金黄色葡萄球菌肠毒素及 PVL 基因检出率较高, 在临床诊疗中应做好医院感染控制, 及时采取有效的隔离措施并适时加强对 PVL 基因的监测。

关键词:金黄色葡萄球菌; 肠毒素; 杀白细胞素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.002 **中图法分类号:**R446.5
文章编号:1673-4130(2024)19-2311-06 **文献标志码:**A

Analysis of drug resistance and virulence genes of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Northwest Hubei Province*

ZHANG Yating¹, JIANG Wuhui¹, YANG Kang², LIU Lanfang², YANG Yan^{2△}

1. Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan, Hubei 430079, China;

2. Shiyan Centers for Disease Control and Prevention, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: **Objective** To investigate the drug resistance and virulence genes of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens of hospitals in northwest Hubei province. **Methods** A total of 142 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* were collected from 5 hospitals in Shiyan City from 2019 to 2021. Broth microdilution method was used to detect drug resistance, and PCR method was used to detect 9 enterotoxin genes such as sea, mecA and Panton-Valentine leukocidin (PVL) virulence genes. **Results** A total of 44 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains were detected in 142 strains of *Staphylococcus aureus*, and the detection rate was 30.99%(44/142). The resistance rates of MRSA to erythromycin, clindamycin, levofloxacin, tetracycline and gentamicin were higher than those of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The detection rate of enterotoxin genes was 70.42%(100/142), among which the detection rates of classic enterotoxin genes (sea~see) and new enterotoxin genes (seg~sej) were 47.18%(67/142) and 42.25%(60/142), respectively. The detection rate of PVL virulence genes was 13.38%(19/142), among which the detection rates of MSSA and MRSA were 9.18%(9/98) and 22.73%(10/44), respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The detection rate of enterotoxin and PVL gene of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical isolates is high. In clinical diagnosis and treatment, it is necessary to control hospital infection, take effective isolation measures in time and strengthen the monitoring of PVL gene.

Key words: *Staphylococcus aureus*; enterotoxins; Panton-Valentine leukocidin

金黄色葡萄球菌是人类化脓感染中最常见的病原菌, 可引起局部化脓感染, 也可引起肺炎、伪膜性肠

* 基金项目: 国家科技重大专项(民口)(2018ZX10201-002); 襄阳市医疗卫生领域科技项目(2021YL42)。
作者简介: 张雅婷, 女, 主管技师, 主要从事病原微生物检测相关研究。 △ 通信作者, E-mail: 1037017341@qq.com。

炎、心包炎等,甚至引起败血症、脓毒症等全身感染^[1]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是金黄色葡萄球菌获得外源性甲氧西林耐药决定因子 *mecA* 而形成的,是医院感染常见的病原菌之一,对临床上使用的抗菌药物常出现多重耐药,且部分携带编码强毒力杀白细胞素(PVL)基因,携带 PVL 基因的 MR-SA 菌株导致的感染将会使临床治疗变得更为复杂和棘手^[2]。金黄色葡萄球菌携带的肠毒素是引发食物中毒的主要毒力因子,因此对肠毒素基因进行分型分析,对于金黄色葡萄球菌致病性研究具有重要意义^[3]。本研究通过对医院临床分离的金黄色葡萄球菌进行耐药性分析及毒力基因分析,对了解 MRSA 的流行病学特点及预防和治疗金黄色葡萄球菌的感染具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2019—2021 年十堰市的 5 家医院(包含 3 家三甲医院)临床标本分离得到的 142 株金黄色葡萄球菌,同一患者同一部位去除重复菌株。药敏质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC29213。

1.2 仪器与试剂 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪(法国梅里埃公司),ViiA7 DX Real-time PCR 仪(美国 ABI 公司),QIAxcel Advanced 毛细管电泳仪(美国 QIAGEN 公司),哥伦比亚血平板(北京陆桥技术股份有限公司),2×PCR TaqMix、100 bp DNA Ladder[宝生物工程(大连)有限公司],金黄色葡萄球菌药敏试验最低抑菌浓度(MIC)检测板及配套试剂(上海星佰生物技术有限公司),以上试剂均在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定 将分离到的金黄色葡萄球菌接种于血平板 37 ℃ 培养 24 h,观察溶血情况并采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪进行鉴定。

1.3.2 药敏试验 采用微量肉汤稀释法对 MIC 进行测定,药物包含青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、四环素、庆大霉素、头孢西丁、万古霉素、替考拉宁、利福平、复方磺胺甲噁唑、达托霉素、利奈唑胺、呋喃妥因共 15 种。同时以金黄色葡萄球菌 ATCC29213 作为质控菌株,按照药敏检测板试剂盒说明书进行操作及结果判定。

1.3.3 *mecA*、肠毒素基因及 PVL 基因检测 采用煮沸法提取菌株 DNA,刮取约黄豆大小纯培养菌苔,涡旋混匀于 200 μL 生理盐水中,置于金属浴中 100 ℃、10 min,放置常温后 12 000 r/min 离心 5 min,吸取上清液作为菌株 DNA。PCR 扩增 *mecA*、9 种肠毒素基因(*sea*、*seb*、*sec*、*sed*、*see*、*seg*、*seh*、*sei*、*sej*)及 PVL 基因。PCR 扩增反应体系包括:上、下游引物(10 μmol/L)各 1 μL,2×PCR TaqMix 12.5 μL,PCR 级纯水 8.5 μL,DNA 模板 2 μL,每次 PCR 扩增反应均同时设置阴性及空白对照。*mecA* 基因扩增条件为 94 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 变性 40 s,55 ℃ 退火 40 s,72 ℃ 延伸 50 s,30 个循环;72 ℃ 延伸 3 min。9 种肠毒素基因及 PVL 基因扩增条件为 95 ℃ 预变性 5 min;95 ℃ 变性 1 min,60 ℃ 退火 1 min,72 ℃ 延伸 1 min,35 个循环;72 ℃ 延伸 10 min。基因引物序列见表 1。引物序列合成由北京六合华大基因科技有限公司完成。PCR 扩增结束后,产物经毛细管电泳后进行结果判定。

表 1 PCR 扩增引物

基因	引物序列(5′-3′)	产物大小(bp)
<i>mecA</i>	F:GTGAAGATATACCAAGTGATT	147
	R:ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT	
<i>sea</i>	F:TTGCAGGGAACAGCTTTAGGCAATC	252
	R:TGGTGTACCACCCGCACATTGA	
<i>seb</i>	F:GACATGATGCCTGCACCAGGAGA	355
	R:AACAAATCGTTAAAAACGGCGACACAG	
<i>sec</i>	F:CCCTACGCCAGATGAGTTGCACA	602
	R:CGCCTGGTGCAGGCATCATATC	
<i>sed</i>	F:GAAAGTGAGCAAGTTGGATAGATTGCGGCTAG	830
	R:CCGCGCTGTATTTTTCCTCCGAGAG	
<i>see</i>	F:TGCCCTAACGTTGACAACAAGTCCA	532
	R:TCCGTGTAAATAATGCCTTGCCTGAA	
<i>seg</i>	F:TGCTCAACCCGATCCTAAATTAGACGA	117
	R:CCTCTTCTTCAACAGGTGGAGACG	
<i>seh</i>	F:CATTACATCATATGCGAAAGCAGAAG	358
	R:GCACCAATCACCCTTTCTGTGC	
<i>sei</i>	F:TGGAGGGGCCACTTTATCAGGA	220
	R:TCCATATTCTTTGCCTTTACCAGTG	

续表 1 PCR 扩增引物

基因	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
sej	F:CTCCCTGACGTTAACACTACTAATAACCC	432
	R:TATGGTGGAGTAACACTGCATCAAAA	
PVL	F:TGCCAGACAATGAATTACCCCATTT	894
	R:TCTGCCATATGGTCCCCAACCA	

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 标本来源和临床科室分布 142 株经生化鉴定均为金黄色葡萄球菌,其中有 7 株来源于血液标本、1 株来源于腹水,其余来源于皮肤伤口分泌物、脓液等;临床科室来源涵盖皮肤科(51 株)、呼吸内科(21 株)、儿科(20 株)、骨科(12 株)、其他内科[神经内科、内分泌科、心血管内科、肾内科、消化内科(24 株)]、其他外科[耳鼻喉科、神经外科、普外科(14 株)]。

2.2 药敏试验结果 根据药敏试验结果,将苯唑西林 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 且头孢西丁 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 的菌株定义为 MRSA,共检出 MRSA 44 株,检出率为

30.99%,其中不同临床科室中 MRSA 的检出率从高到低依次为其他外科(57.14%)、骨科(50.00%)、呼吸内科(33.33%)、皮肤科(29.41%)、其他内科(25.00%)、儿科(10.00%)。

142 株金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率从高到低依次为青霉素(98.5%)、红霉素(64.08%)、头孢西丁(36.62%)、克林霉素(35.92%)、庆大霉素(20.42%)、左氧氟沙星(18.31%)、四环素(16.90%),磺胺类、利福平、利奈唑胺、呋喃妥英、万古霉素、替考拉宁的耐药率均低于 10.00%。MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)菌株分别对红霉素类、喹诺酮类、氨基糖苷类、四环素类抗菌药物的药敏试验结果比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	耐药情况(n=142)	MRSA(n=44)	MSSA(n=98)	χ^2	P
青霉素	140(98.59)	44(100.00)	96(97.96)	—	—
苯唑西林	44(30.99)	44(100.00)	0(0.00)	—	—
红霉素	91(64.08)	40(90.91)	51(52.04)	19.932	<0.01
克林霉素	51(35.92)	29(65.91)	22(22.45)	24.919	<0.01
庆大霉素	29(20.42)	16(36.36)	13(13.27)	9.969	<0.01
左氧氟沙星	26(18.31)	19(43.18)	7(7.14)	26.368	<0.01
四环素	24(16.90)	15(34.09)	9(9.18)	13.413	<0.01
头孢西丁	52(36.62)	44(100.00)	8(8.16)	—	—
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—
替考拉宁	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—
利福平	2(1.41)	2(4.55)	0(0.00)	—	—
复方磺胺甲噁唑	10(7.04)	5(11.36)	5(5.10)	—	—
达托霉素	3(2.11)	2(4.55)	1(1.02)	—	—
利奈唑胺	1(0.70)	1(2.27)	0(0.00)	—	—
呋喃妥因	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—

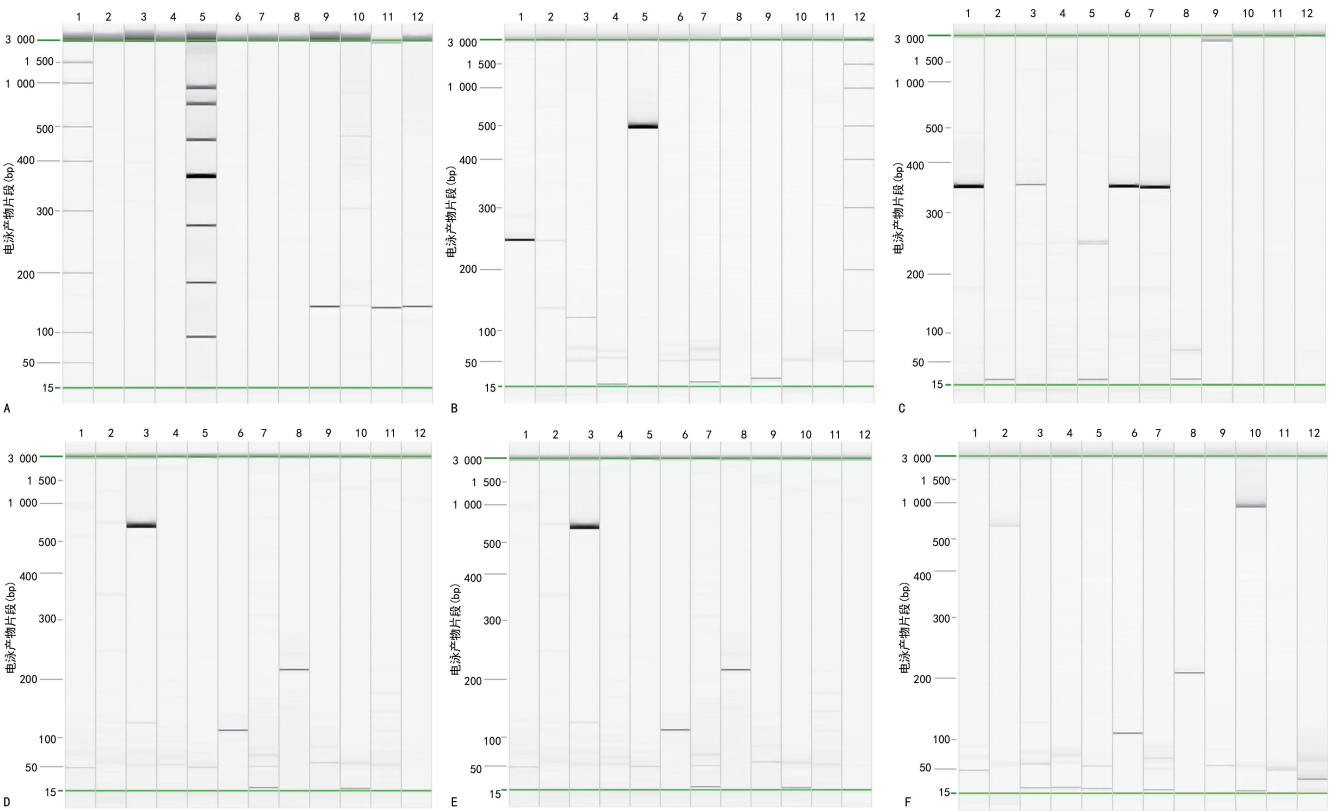
注:—为此项无数据。

2.3 不同菌株肠毒素基因检出情况 142 株金黄色葡萄球菌中,有 100 株检出肠毒素,检出率为 70.42%,其中 MRSA 中有 33 株检出肠毒素,检出率为 75.00%,MSSA 中有 67 株检出肠毒素,检出率为 68.37%,MRSA 与 MSSA 肠毒素检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);有 47.18%(67/142)的菌株携带经典肠毒素基因(sea~see),42.25%(60/142)

的菌株携带新型肠毒素基因(seg~sej),未检出携带 sej 肠毒素的菌株。见表 3。

2.4 mecA、PVL 基因检测情况 mecA、PVL 基因结果显示,mecA 检出率为 30.99%(44/142)、PVL 检出率 13.38%(19/142)。本研究中的 44 株 MRSA 菌株均检出 mecA 基因阳性;MSSA 菌株的 PVL 基因检出率为 9.18%(9/98),MRSA 菌株的 PVL 基因检

出率为 22. 73%(10/44), 差异有统计学意义($\chi^2=4. 806, P<0. 05$)。见图 1。



注:图 A 泳道 9、11、12 为 mecA 阳性扩增产物;图 B 泳道 1 为 sea 阳性扩增产物,泳道 5 为 see 阳性扩增产物;图 C 泳道 1、3、6、7 为 seb 阳性扩增产物;图 D 泳道 3 为 sec 阳性扩增产物、泳道 6 为 seg 阳性扩增产物、泳道 8 为 sei 阳性扩增产物;图 E 泳道 7 为 seh 阳性扩增产物;图 F 泳道 6 为 seg 阳性扩增产物、泳道 8 为 sei 阳性扩增产物,泳道 10 为 PVL 阳性扩增产物。

图 1 mecA、肠毒素及 PVL 基因检测毛细管电泳结果

表 3 142 菌株肠毒素检出情况[n(%)]			
基因	检出阳性数 (n=142)	MRSA 菌株 (n=44)	MSSA 菌株 (n=98)
sea	16(11. 27)	3(6. 82)	13(13. 27)
seb	36(25. 35)	13(29. 55)	23(23. 47)
sec	26(18. 31)	10(22. 73)	16(16. 33)
sed	10(7. 04)	1(2. 27)	9(9. 18)
see	22(15. 49)	6(13. 64)	16(16. 33)
seg	57(40. 14)	17(38. 64)	40(40. 82)
seh	3(2. 11)	0(0. 00)	3(3. 06)
sei	57(40. 14)	17(38. 64)	40(40. 82)
sej	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)

3 讨 论

自 1961 年 MRSA 被首次发现以来,其已逐渐成为全球医院感染的主要病因。随着抗菌药物的广泛应用,MRSA 的耐药谱日益广泛,对常用抗菌药物均具有较高的耐药性。本研究从 142 株金黄色葡萄球菌中检出 MRSA 菌株 44 株,检出率为 30. 99%,低于朱吉超等^[4]报道的 40. 30%,但略高于王丽萍等^[5]报道的 27. 78%。这表明 MRSA 的检出率存在地区差

异,可能与不同地区患者的感染情况、医院等级和临床抗菌药物使用情况等因素有关^[6-7]。研究结果显示,在检测的抗菌药物中,均未发现对万古霉素、替考拉宁和呋喃妥具有耐药性的菌株;利奈唑胺、利福平和达托霉素耐药率也相对较低,分别为 0. 70%、1. 41%、2. 11%。由于万古霉素在肺部的药物浓度不高,因此其治疗 MRSA 感染肺炎时的效果不佳。因此万古霉素与其他抗菌药物(如利福平)联用成为治疗肺部严重感染的一种策略^[8]。利奈唑胺属于唑烷酮类抗菌药物,其不易与其他抗菌药物发生交叉耐药,治疗效果显著。利奈唑胺的抗菌作用及安全性与万古霉素相似,甚至更优,有研究者报道利奈唑胺与达托霉素联合应用可有效治疗 MRSA 感染,但在临床用药时需要注意消化道及血液系统的毒性等不良反应^[9]。另外,本研究中金黄色葡萄球菌对庆大霉素、左氧氟沙星、四环素、复方磺胺甲噁唑等抗菌药物敏感性在 75%~90%,可作为对金黄色葡萄球菌感染的经验治疗^[10]。在使用抗菌药物时,可轮流交替使用,以使细菌在一定时间与部分抗菌药物脱离接触,从而使耐药菌恢复为敏感菌。此外,也可以尝试中药疗法,有研究显示大黄及单体对金黄色葡萄球菌有抑菌作用。当患者确诊为金黄色葡萄球菌感染之后,应

该对患者的分泌物进行药敏试验,之后再行方案选择。

金黄色葡萄球菌肠毒素在非食物中毒型金黄色葡萄球菌感染中具有重要的致病作用,微量的肠毒素就可对人体产生危害,与过敏、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肾小球肾炎等有关。本研究显示,有 47.18% 的菌株携带经典肠毒素基因(sea~see),42.25% 的菌株携带新型肠毒素基因(seg~sej)。金黄色葡萄球菌肠毒素基因的高携带率可能成为食物中毒不可忽视的危险因素,有皮肤软组织感染的从业人员应禁止其在感染期间从事食品加工工作,从而预防食物中毒事件的发生^[11]。本研究显示,MRSA 和 MSSA 肠毒素检出率差异无统计学意义($P>0.05$),但是 MRSA 肠毒素检出率高于 MSSA,这与相关研究结论一致^[7]。有研究报道称 seh 肠毒素基因存在于 MSSA 的 non~mecA 的 SCC 元件和Ⅳ型的 SCCmec 元件旁^[12],本研究发现共 3 株携带 seh 基因的金黄色葡萄球菌均为 MSSA 菌株,这与颜文光等^[13]研究一致。

MRSA 对甲氧西林和其他 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性主要由 mecA 基因介导,少数由 mecC 基因介导。这些基因主要编码合成低亲和力青霉素结合蛋白 2a(PBP2a)^[14],目前 PCR 扩增 mecA 基因是鉴定 MRSA 的“金标准”^[15]。在临床实验室中,通常使用头孢西丁或苯唑西林肉汤稀释法或纸片扩散法表型试验来鉴定 MRSA。然而,存在某些特殊情况的菌株,它们虽然携带 mecA 基因,但并不表达 PBP2a 蛋白,这些菌株在表型试验中表现为对苯唑西林敏感 MRSA (OS-MRSA)。由于这些特殊耐药表型的存在,常规临床实验室的表型检测方法可能会导致 MRSA 亚型漏诊,甚至将其误诊为 MSSA。此外,隐性耐药的 MRSA 菌株在应用 β -内酰胺类抗菌药物时可能会被诱导产生表型耐药性,从而增加潜在临床经验性治疗失败的风险^[16]。在我国,OS-MRSA 菌株的分离率在 1%~2%,而儿童的携带率相对较高^[17]。有报道显示,医务人员中 OS-MRSA 的分离率是 MRSA 的两倍,且存在定植和携带的风险^[18]。因此,对金黄色葡萄球菌中 mecA 基因携带的检测对于临床用药治疗和医院感染防控具有重要意义。本研究采用 PCR 方法检测金黄色葡萄球菌的 mecA 基因携带情况,未发现 OS-MRSA 菌株。在未来的研究中,将继续对 OS-MRSA 菌株进行长期监测。

PVL 是一种杀白细胞的外毒素,携带 PVL 基因的金黄色葡萄球菌毒力增强,破坏人体白细胞,使机体吞噬异物并产生抗体的作用减弱,机体对伤病的治愈能力下降,含有 PVL 基因的 MRSA 能够编码产生 PVL 毒素,具有很高的毒性和致病性,可导致细胞溶解,产生严重的临床症状。本研究中 PVL 检出率为

13.38%,与王欢等^[19]、FU 等^[20]报道的 13.75%、11.9%较接近,比叶千红等^[21]报道的 46.9%要低,可见 PVL 基因的检出率存在地区差异。可以想象,多药耐药 MRSA 菌株同时携带编码强毒力的 PVL 基因导致的感染将会使临床治疗变得更为复杂和棘手。适时加强对 PVL 基因的监测,对做好医院感染控制,及时采取有效的隔离措施,有十分重要的意义^[22]。因此该地区 MRSA 的 PVL 基因携带情况应得到足够关注。

总之,临床分离的金黄色葡萄球菌毒力基因携带率较高,为减少医院感染的发生,需要加强医院消毒管理,医护人员与患者严格控制手卫生,加强对医院环境及医疗器械的消毒卫生管理,提高感染预防控制意识;临床医生在治疗患者时根据临床症状及药敏结果合理选用抗菌药物;适时加强对 mecA、PVL 的监测,对做好医院感染控制,及时采取有效的隔离措施非常重要。

参考文献

- [1] ASHIMWE B B, BALDAN R, TROVATO A, et al. Molecular epidemiology of panton-valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus isolates in pastoral communities of rural south western Uganda[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 24.
- [2] DARBOE S, DOBRENIECK S, JARJU S, et al. Prevalence of panton-valentine leukocidin (PVL) and antimicrobial resistance in community-acquired clinical staphylococcus aureus in an urban gambian hospital; a 11-year period retrospective pilot study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 170.
- [3] THAPALIYA D, KADARIYA J, CAPUANO M, et al. Prevalence and molecular characterization of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus on children's playgrounds[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(3): e43-e47.
- [4] 朱吉超, 魏莲花, 杨永清, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1462-1465.
- [5] 王丽萍, 张仁峰, 范会, 等. 2011—2015 年山东省某院金黄色葡萄球菌耐药情况分析[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(3): 297-300.
- [6] 赵瑞珍, 李迎慧, 胡璐璐, 等. 新生儿科医务人员鼻拭子与临床分离 MRSA 的分子分型[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(7): 906-908.
- [7] PALAVECINO E L. Clinical, Epidemiologic, and laboratory aspects of methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infections[J]. Methods Mol Bio, 2020; 2069: 1-28.
- [8] 蒋伟, 张康, 李少增. 致皮肤软组织感染社区获得性金黄色葡萄球菌的分子生物特征分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(9): 669-673.
- [9] 伊怀文. 金黄色葡萄球菌肠毒素分型及药敏分析[J]. 口岸卫生控制, 2020, 25(1): 16-19.

• 论 著 •

CENPA、GRHL2 与乳腺癌临床病理特征的关系 及其在预后评估中的临床价值

王晶晶, 沈苏琴

南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院检验科, 江苏南京 210004

摘要:目的 探讨着丝粒蛋白 A(CENPA)和粒状头样 2(GRHL2)在乳腺癌组织中的表达,构建乳腺癌预后模型并分析其临床应用价值。方法 采用基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库分析 1 085 例乳腺癌组织和 291 例正常组织中 CENPA 和 GRHL2 表达, Kaplan-Meier Plotter 在线网站分析 CENPA 和 GRHL2 表达与乳腺癌患者生存情况的关系。选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在该院接受治疗的 84 例原发性单侧乳腺癌患者作为研究对象,免疫组化法检测 CENPA 和 GRHL2 表达并分析其与乳腺癌临床病理特征的关系, Spearman 相关分析 CENPA、GRHL2 与糖类抗原 153(CA153)的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 CENPA、GRHL2 和 CA153 对乳腺癌预后评估的效能;Cox 比例风险回归模型分析乳腺癌预后的危险因素。结果 GEPIA 数据库提示乳腺癌组织中 CENPA、GRHL2 表达水平高于正常组织($P < 0.05$);Kaplan-Meier Plotter 分析表明, CENPA、GRHL2 表达水平升高,患者生存率降低(Log-rank $P < 0.001$);CENPA、GRHL2 表达与 CA153 呈正相关($r = 0.410, 0.602, P < 0.001$),三者联合检测对乳腺癌诊断的曲线下面积为 0.878;CENPA 和 GRHL2 表达与乳腺癌患者 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及表皮生长因子受体-2 阳性有关($P < 0.05$);Cox 回归分析显示, TNM 分期 III 期、组织学分级 III 级、淋巴结转移及 CENPA、GRHL2 高表达是乳腺癌预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 CENPA 和 GRHL2 是乳腺癌预后评估有价值的生物标志物,与 CA153 联合检测对乳腺癌预后具有较高的预测价值。

关键词: 乳腺癌; 着丝粒蛋白 A; 粒状头样 2; 预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.003

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1673-4130(2024)19-2316-07

文献标志码: A

Relationship between CENPA and GRHL2 and clinicopathological characteristics of breast cancer and its clinical value in prognosis evaluation

WANG Jingjing, SHEN Suqin

Department of Clinical Laboratory, Women's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/
Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing, Jiangsu 210004, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of centromere protein A (CENPA) and granular head like 2 (GRHL2) in breast cancer tissues, construct a prognostic model of breast cancer and analyze its clinical application value. **Methods** The expression of CENPA and GRHL2 in 1 085 breast cancer tissues and 291 control tissues were analyzed using gene expression profiling interactive analysis (GEPIA) database. The relationship between CENPA and GRHL2 expression and the survival of breast cancer patients was analyzed using Kaplan-Meier Plotter online website. A total of 84 patients with primary unilateral breast cancer treated in the hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the research objects. The expression of CENPA and GRHL2 was detected by immunohistochemistry, and the relationship between CENPA and GRHL2 and clinicopathological characteristics of breast cancer was analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between CENPA, GRHL2 and carbohydrate antigen 153 (CA153). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of CENPA, GRHL2 and CA153 in breast cancer. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors of breast cancer prognosis. **Results** GEPIA database showed that the expression levels of CENPA and GRHL2 in breast cancer tissues were higher than those in normal tissues ($P < 0.05$). Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the expression levels of CENPA and GRHL2 increased, and the survival rate of patients decreased (Log-rank $P < 0.001$). The expressions of CENPA and GRHL2 were positively correlated with CA153 ($r = 0.410, 0.602, P < 0.001$). The area under the curve of CENPA, GRHL2 and CA153 in breast cancer diagnosis was 0.878. The expressions of CENPA and GRHL2 were correlated with TNM stage, histological grade, lymph node me-