

〔文章编号〕 1007-0893(2022)09-0071-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.09.021

血清 miR-21、sICAM-1、CA153 联合检测诊断乳腺癌的价值

李伟清 林永平 黄玉林

(中信惠州医院, 广东 惠州 516006)

〔摘要〕 **目的:** 探讨血清微小核糖核酸-21 (miR-21)、可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、糖类抗原 153 (CA153) 联合检测诊断乳腺癌的价值。**方法:** 选取中信惠州医院 2019 年 1 月至 2021 年 6 月期间收治的 72 例乳腺癌患者, 所有患者均接受手术病理活检及血清 miR-21、sICAM-1、CA153 检查。以手术病理活检结果为金标准, 分析 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测、联合检测同金标准的一致性以及对乳腺癌的诊断效能, 并分析不同乳腺癌分期患者 miR-21、sICAM-1、CA153 的表达水平。**结果:** 经手术病理检查后, 72 例疑似患者中有 51 例为阳性, 21 例为阴性; 以手术病理检查结果为金标准, miR-21、sICAM-1 与金标准的一致性较差, CA153 和与金标准的一致性一般, miR-21、sICAM-1、CA153 联合检测和金标准一致性好; 联合检测灵敏度、特异度、准确度、阴性预测值、阳性预测值均高于 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); III 期 miR-21、sICAM-1、CA153 表达水平均高于 I 期、II 期, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 相比较于单一使用 miR-21、sICAM-1、CA153 对乳腺癌进行诊断, 三者联合检测诊断价值更高, 且在不同分期患者中, 上述指标表达存在差异性。

〔关键词〕 乳腺癌; 血清微小核糖核酸-21; 可溶性细胞间黏附分子 1; 糖类抗原 153

〔中图分类号〕 R 737.9 〔文献标识码〕 B

乳腺癌是女性发病率居首位的恶性肿瘤, 该疾病是在乳腺上皮细胞等多种致癌因子共同作用下形成的, 早期以乳房肿块、乳头溢液及腋窝淋巴结等为主要症状, 晚期可发生远处转移, 对患者生命安全造成直接影响^[1-2]。病理活检为临床诊断该疾病的金标准, 但因其为有创检查, 故对患者造成的损伤较大, 在临床检查中不宜作为首选^[3]。近年来血清肿瘤标志物在疾病的诊断中发挥着重要作用, 对于早期临床症状不明显的患者而言, 血清肿瘤标志物检测具备快速、简便、客观等优势, 在病情的诊断、疗效观察、预后评价等方面逐渐得到应用^[4]。微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miR) 是一种单链 RNA 调控因子, miR-21 是 miR 的一种, 可在原位癌症中呈异常表达, 可溶性细胞间黏附分子 1 (soluble adhesion molecules, sICAM-1) 是免疫球蛋白, 该物质的异常升高同肿瘤的发生紧密相连, 糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153) 是乳腺癌最重要的特异性标志物, 可以用于早期发现乳腺癌、判断疗效和检测预后, 被临床广泛用于乳腺癌的诊断中, 但上述物质亦可在其他疾病中呈现高表达, 因此单一检测可能会导致误诊的发生, 影响疾病的及时治疗, 降低患者 5 年生存率^[5]。故本研究将 miR-21、sICAM-1、CA153 进行联合

并探讨其对乳腺癌患者的诊断价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中信惠州医院 2019 年 1 月至 2021 年 6 月期间收治的 72 例乳腺癌患者, 患者年龄 38 ~ 65 岁, 平均年龄 (51.36 ± 13.01) 岁; 体质指数 (body mass index, BMI) $19 \sim 22 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 平均 BMI (20.12 ± 1.01) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合乳腺癌临床诊断标准^[6]; (2) TNM 分期为 I ~ III 期; (3) 临床资料完善者; (4) 均为女性患者。

1.1.2 排除标准 (1) 伴有严重免疫系统疾病者; (2) 伴有其他恶性肿瘤者; (3) 乳腺有假体填充者。

1.2 方法

血清 miR-21、sICAM-1、CA153 检查: 患者于入院后抽取 3 mL 肘部空腹静脉血, 将所得血标本放于血清分离管中静置 60 min, 经离心处理后 ($3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 15 min), 取上清液分装于管中, 采用全自动生化仪并用酶联免疫吸附试验检测 sICAM-1 水平 (试剂盒由瑞典 Mercodia 公司生产); 采用电化学发光法检测 CA153 (试剂盒由美国雅培公司生产); 采用荧光定量聚合酶链式

〔收稿日期〕 2022 - 03 - 25

〔作者简介〕 李伟清, 男, 主管检验师, 主要研究方向是临床检验。

反应检测 miR-21, 均严格按照仪器和试剂盒说明书操作。

参考范围: CA153 的参考值为 $< 28 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; sICAM-1 的参考值为 $100 \sim 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 上述血清标志物水平高于临界值即定义为阳性。

1.3 观察指标和评价标准

(1) 以手术病理活检结果为金标准, 分析 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测以及联合检测同金标准的一致性。其中 $\kappa < 0.4$ 表示诊断一致性差, $0.4 \leq \kappa < 0.60$ 表示诊断一致性一般, $0.6 \leq \kappa \leq 1.0$ 表示诊断一致性好。

(2) 以手术病理活检结果为金标准, 分析 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测以及联合检测对乳腺癌患者的诊断效能, 包括灵敏度、特异度、准确度、阴性预测值、阳性预测值。(3) 根据手术病理分期, 分析 miR-21、sICAM-1、CA153 在 I 期、II 期、III 期患者中的表达水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理检查情况

72 例疑似乳腺癌患者经病理检查: 51 例为阳性 (70.83%), 21 例为阴性 (29.17%)。

2.2 不同指标单独检测及联合检测情况

miR-21、sICAM-1 与金标准的一致性较差 (κ 分别为 0.395 和 0.327), CA153 与金标准的一致性一般 (κ 为 0.420), miR-21、sICAM-1、CA153 联合检测与金标准一致性好 (κ 为 0.866)。各指标单独检测与联合检测情况见表 1。

表 1 不同指标单独检测及联合检测情况 (例)

方法	结果	金标准		合计
		阳性	阴性	
miR-21	阳性	42	9	51
	阴性	9	12	21
sICAM-1	阳性	41	10	51
	阴性	10	11	21
CA153	阳性	43	9	52
	阴性	8	12	20
联合检测	阳性	49	2	51
	阴性	2	19	21
合计		51	21	72

注: miR-21 一微小核糖核酸-21; sICAM-1 一可溶性细胞间黏附分子 1; CA153 一糖类抗原 153。

2.3 不同指标单独检测及联合检测对乳腺癌的诊断效能

联合检测灵敏度、特异度、准确度、阴性预测值、阳性预测值均高于 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同指标单独检测及联合检测对乳腺癌的诊断效能 (%)

检查方法	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
miR-21	82.35	57.14	75.00	82.35	57.15
sICAM-1	80.39	52.38	72.22	80.39	52.38
CA153	52.38	57.14	76.38	82.69	60.00
联合检测	96.08 ^a	90.48 ^a	94.44 ^a	96.08 ^a	90.48 ^a

注: miR-21 一微小核糖核酸-21; sICAM-1 一可溶性细胞间黏附分子 1; CA153 一糖类抗原 153。
与其他检查方法比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 不同指标在乳腺癌不同分期患者中的表达水平比较

经病理检查后, 51 例乳腺癌患者中, I 期 18 例 (35.29%)、II 期 23 例 (45.10%)、III 期 10 例 (19.61%)。III 期 miR-21、sICAM-1、CA153 表达水平均高于 I 期、II 期, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 不同指标在乳腺癌不同分期患者中的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	n	miR-21 /fmol · L ⁻¹	sICAM-1 /ng · mL ⁻¹	CA153 /U · mL ⁻¹
I 期	18	3.79 ± 0.81	478.27 ± 58.21	32.57 ± 5.24
II 期	23	4.78 ± 0.92	514.78 ± 36.01	40.54 ± 9.01
III 期	10	5.58 ± 0.47 ^b	600.87 ± 67.28 ^b	50.32 ± 8.68 ^b

注: miR-21 一微小核糖核酸-21; sICAM-1 一可溶性细胞间黏附分子 1; CA153 一糖类抗原 153。
与 I 期、II 期比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

乳腺癌是乳腺上皮细胞在遗传等多种致癌因子的共同影响下发生增殖失控的现象, 该疾病发病隐匿, 早期无明显症状, 发现时多呈晚期并且伴随癌细胞远处转移, 可伴有全身多器官病变威胁患者生命, 当前手术是临床治疗该疾病的首选方式^[7]。目前病理学及影像学检查是临床诊断该疾病常用的方式, 但是病理学检查为有创检查, 对患者造成损伤, 不易被患者及其家属接受, 而该疾病发展至晚期才可被影像学检查, 此时已错过最佳治疗期, 不仅对患者生命安全造成极大的影响, 同时也增加经济开支, 加大经济压力。随着检验学的发展, 血清生物学检测逐渐成为临床研究肿瘤的主要趋势。miR-21 是一种存在于真核生物中核苷酸的非编码小分子单链核糖核酸的亚型, 具有高度物种保守性, 该物质通过碱基匹配机制, 不仅对信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 进行降解或抑制来调节靶细胞基因的表达, 还可以抑制其进行翻译, 从而达到调控靶基因的表达的作用, 对细胞的增殖、分化以及凋亡等过程产生影响, 故其可对乳腺癌进行诊断^[8]。CA153 最早发现于乳腺癌上皮细胞, 是其表面糖蛋白的变异体, 当乳腺上皮细胞发生癌变时, 激活糖基化转移酶, 致使表面糖类发生变化, 促使癌细胞释放于血液循环中, 因此在乳腺癌患者的血液中检测出该物质水平^[9]。sICAM-1 是一种分布于身体

各种细胞中的免疫球蛋白，具有重要的黏附作用，其可在大量 T 淋巴细胞中存在高表达，而 T 淋巴细胞可诱导 sICAM-1 在血管内皮细胞以及乳腺导管细胞内表达，因此在乳腺癌中该物质水平亦可呈高表达，故在乳腺癌患者血清中乳腺癌也可被检出^[10]。但是上述血清肿瘤标志物也可在其他良性病变中呈高表达，因此单一进行检测可能会导致误诊，故本研究对三者的联合检测价值进行探讨。

本研究中，miR-21、sICAM-1 与金标准的一致性较差 (κ 分别为 0.395 和 0.327)，CA153 与金标准的一致性一般 (κ 为 0.420)，miR-21、sICAM-1、CA153 联合检测与金标准一致性好 (κ 为 0.866)，联合检测灵敏度、特异度、准确度、阴性预测值、阳性预测值均高于 miR-21、sICAM-1、CA153 单独检测，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明三者均可对乳腺癌进行诊断但联合检测价值更高。分析原因是血清 miR-21 的表达具有广谱性，其在结肠癌、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤中亦可呈现表达且 miR-21 在胆管癌的检测中特异度为 100%，灵敏度为 95%，因此单一检测可能会导致误诊的发生^[11]。CA153 虽为诊断乳腺癌的特异性指标，但是该物质在乳腺癌的表达中受腋窝淋巴结状况、临床分期、雌激素受体以及肿瘤大小等多种因素的影响，因此在早期乳腺癌的诊断中其灵敏度与特异度较低，可能会发生漏诊，影响诊断价值，延误病情的及时救治^[12]；同时该物质的升高还可以见于胰腺癌、肺癌、卵巢癌、直肠癌、肝癌，以及肝和乳腺的良性疾病；sICAM-1 在增生的血管内皮细胞上表达最强，而血管内皮细胞、血管生长因子及细胞外基质是调节血管生成的重要因素，因此该物质可在多种脑血管疾病中被检出，影响诊断效能，因此联合检测可提高对乳腺癌的诊断价值^[13]。

本研究中，III 期 miR-21、sICAM-1、CA153 表达水平平均高于 I 期、II 期，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明 miR-21、sICAM-1、CA153 在不同分期的乳腺癌患者总表达水平存在差异。可能的原因是，miR-21 是一类通过抑制翻译过程或使转录物降解来实现负向调控基因表达的小型非编码 RNA，当机体发生癌变时，该物质可出现病理性升高，呈过度表达^[8]，同时研究发现在乳腺癌患者中的表达也和癌症分期紧密相连，癌症分期越高其表达水平也随之增加^[9]。CA153 是诊断乳腺癌常用的肿瘤标志物，癌症发展至晚期，上皮细胞表面糖类变化更大，大量的癌细胞释放于血液中，故该物质水平在晚期患者中的表达水平更高。叶绍兵等^[14]的研究中表明，由于 sICAM-1 分布于 T 细胞上，因此其可对癌症的转移进行预测，且随着癌症的发展其表达水平也呈上升趋势，故上述水平在不同分期乳腺癌患者中的表达水平不同。

综上所述，miR-21、sICAM-1、CA153 在乳腺癌患者中存在高表达，将上述三种血清肿瘤标志物联合用于乳腺癌的诊断中，在不同分期患者中的表达存在差异性且三者联合诊断价值高于单独检测。本研究不足之处为样本量相对较少，且仅从检测效能出发，并未对各指标的临界值以及联合诊断价值进行探讨，可能导致研究结果出现偏倚，因此在日后研究中应扩大样本量，绘制受试者工作特征曲线，选择出联合检测最佳的诊断界限值。

〔参考文献〕

- (1) 龙佳丰, 雷正武, 郭丹. 原发性双侧乳腺癌的诊治进展 (J). 现代医药卫生, 2021, 37(16): 2761-2765.
- (2) 邱立阳. 血清肿瘤标志物联合细胞因子检测在乳腺癌诊断中的应用价值 (J). 临床合理用药杂志, 2021, 14(3): 167-168.
- (3) 陈爽冉, 岳玉桃, 张芳, 等. 高频超声检查结合粗针穿刺活检在鉴别乳腺癌中的应用及其与血清 CA125、CA153 的相关性 (J). 实用癌症杂志, 2022, 37(2): 315-318.
- (4) 宓露丝, 李婧婷, 边学海, 等. CYFRA21.1 在辅助乳腺癌临床诊疗中的应用进展 (J). 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1240-1243.
- (5) 张晓洁, 张美娟, 张立涛, 等. CEA、CA153、CYFRA21-1、CRP 联合检测在乳腺癌辅助诊断中的临床价值探讨 (J). 国际检验医学杂志, 2017, 38(23): 3352-3354.
- (6) 吴祥德. 乳腺疾病诊治 (M). 北京: 人民卫生出版社, 2009, 163-167.
- (7) 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版) (J). 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- (8) 李亚南, 金春明, 尹贵彬. microRNA 在乳腺癌中的研究进展 (J). 牡丹江医学院学报, 2021, 42(3): 142-145.
- (9) 陈景芝, 马丽丽, 冯艳玉. 循环肿瘤细胞、微小核糖核酸-1246、糖类抗原 153 在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系 (J). 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 17-20, 25.
- (10) 丁峰. 血清 sE-cadherin、sICAM-1 及 CEA 联合检测用于乳腺癌诊断的灵敏度与特异度研究 (J). 中国妇幼保健, 2019, 34(7): 1543-1546.
- (11) 胡谢应, 马雅莉, 蒋晴晴, 等. 三种标志物与乳腺癌患者临床病理特征的关系及预后价值 (J). 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(4): 420-424.
- (12) 秦燕, 陈英, 陈雷. CEA、CA153、CA125 与乳腺癌临床病理因素的关系 (J). 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1761-1764, 1769.
- (13) 朱春龙, 张扬麟, 万人杰, 等. 联合检测 IL-2、IL-8 和 CA153 在乳腺癌诊断中的价值研究 (J). 中国当代医药, 2021, 28(26): 213-215, 219.
- (14) 叶绍兵, 王家瑞, 刘高, 等. 乳腺癌患者有关辅助诊疗、血管生成、炎症趋化及纤维化作用的表达水平分析 (J). 湖南师范大学学报 (医学版), 2019, 16(5): 25-28.