

论 著

【文章编号】1006-6233(2019)04-0529-04

乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 TK1 及 CA15-3 表达与预后相关性分析

吴彬, 聂琛, 佟萌

(大连大学附属中山医院乳腺甲状腺外科, 辽宁 大连 116001)

【摘要】目的:探讨血清 C 角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、血清胸苷激酶 1(TK1)、及糖链抗原 15-3(CA15-3)在乳腺癌患者中表达及其与预后相关性分析。方法:回顾性分析 2013 年 1 月至 2015 年 1 月间收治的 90 例乳腺癌患者(乳腺癌组)临床资料,并选取同期良性乳腺肿瘤患者 50 例作为对照组。比较两组血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平及阳性率,分析乳腺癌组 3 年复发转移情况,应用 logistics 回归分析 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平与乳腺癌预后的相关性。结果:①乳腺癌组血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平和指标阳性率均高于对照组($P < 0.05$);②复发组 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平高于未复发组($P < 0.05$),转移组 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平高于未转移组($P < 0.05$);③Spearman 相关性分析显示:CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平均与乳腺癌复发、转移存在正相关关系($P < 0.05$)。结论:血清 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平高表达与乳腺癌发生、术后复发转移相关,可有效预测术后复发转移。

【关键词】 乳腺癌; C 角蛋白 19 片段抗原 21-1; 胸苷激酶 1; 糖链抗原 15-3

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.001

Expression and the Correlation with Prognosis of Levels of Serum CYFRA21-1 TK1 and CA15-3 in Patients with Breast Cancer

WU Bin, NIE Chen, TONG Meng

(Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Liaoning Dalian 116001, China)

【Abstract】Objective: To explore the expression levels of serum C cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), serum thymidine kinase 1 (TK1) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) in patients with breast cancer and their correlation analysis with prognosis. **Methods:** The clinical data of 90 patients with breast cancer (breast cancer group) admitted from January 2013 to January 2015 were retrospectively analyzed. Another 50 patients with benign breast tumors at the same time period were selected as control group. The levels and positive rates of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 were compared between the two groups. The recurrence and metastasis at 3 years were recorded in breast cancer group. The correlation between levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 and prognosis of breast cancer was analyzed by logistic regression analysis. **Results:** The levels and positive rates of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in breast cancer group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in recurrence group were higher than those in non-recurrence group ($P < 0.05$), and the levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 in metastasis group were higher than those in non-metastasis group ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that the levels of CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 were positively correlated with recurrence and metastasis of breast cancer ($P < 0.05$). **Conclusions:** The high expression levels of serum CYFRA21-1, TK1 and CA15-3 are associated with occurrence, postoperative recurrence and metastasis of breast cancer, and can effectively predict the postoperative recurrence and metastasis.

【Key words】 Breast cancer; C cytokeratin 19 fragment antigen 21-1; Thymidine kinase 1; Carbohydrate antigen 15-3

乳腺癌是发病率和死亡率均最高的女性恶性肿瘤,且相关流行病学资料显示,近年来乳腺癌的发病率和死亡率仍呈现逐年上升趋势^[1]。与其他恶性肿瘤类似,及早诊治对改善乳腺癌患者预后状况意义重大^[2]。临床常用影像学及病理检查诊断乳腺癌,对预测患者预后状况价值也有限。血清标志物是近年来相关领域研究热点,已有研究显示C角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、糖链抗原15-3(CA15-3)等指标水平变化与乳腺癌术后转移相关^[3]。本研究回顾性分析90例乳腺癌患者病例资料,以探究血清CYFRA21-1、血清胸苷激酶1(TK1)、及CA15-3在乳腺癌患者中表达及其与预后相关性分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:回顾性分析2013年1月至2015年1月间收治的90例乳腺癌患者(乳腺癌组)临床资料,并选取同期良性乳腺肿瘤患者50例作为对照组。纳入标准:患者均经病理检查确诊,术前均未行放化疗及内分泌治疗者;年龄>18岁者;临床资料完整;经我院伦理委员会审核通过。排除标准:合并其他恶性肿瘤,严重器官功能不全者。对照组:50例良性乳腺肿瘤患者均为女性,年龄35~69岁、平均年龄(44.41±10.31)岁,疾病类型:乳腺纤维腺瘤46例、乳腺囊肿4例。乳腺癌组:90例乳腺癌患者均为女性、年龄32~68岁、平均年龄(45.85±11.59)岁,肿瘤大小:病灶直径≤2.0cm者12例、直径2.0cm~5.0cm者72例、>5.0cm者6例,肿瘤分期(依据国际抗癌联合会2003版乳腺癌TNM分期^[4]):I期25例、II期38例、III期23例、IV期4例,存在腋窝淋巴结转移者32例。根据随访3年预后结果,乳腺癌组复发22例(复发组),年龄35~68岁、平均年龄(46.01±11.68)岁,无复发68例(未复发组),年龄32~67岁、平均年龄(45.84±11.20)岁;转移17例(转移组),年龄33~68岁、平均年龄(45.28±11.02)岁,未转移73例(未转移组),年龄32~68岁、平均年龄(45.56±11.82)岁,各组间年龄对比,差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 评估方法:患者治疗前均采集静脉血,使用酶联免疫法(ELISA)测定患者CYFRA21-1、TK1及CA15-3血清指标水平,试剂盒均由杭州江莱ELISA研究所提供,使用E601型电化学发光免疫分析仪(豪夫迈·罗氏公司生产),试验检测严格按照说明进行,质控均在范围内。

1.3 评估标准:阳性判定标准:以CYFRA21-1>2.5μg/L^[5]、TK1>2.0pmol/L^[6]、CA15-3>25kU/L^[5]为阳性。

1.4 观察指标:比较两组血清CYFRA21-1、TK1及CA15-3指标水平及阳性率,分析乳腺癌组3年复发转移情况,分析CYFRA21-1、TK1及CA15-3指标水平与乳腺癌预后的相关性。

1.5 统计学方法:采用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量数据以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验或单因素方差分析,计数数据以n(%)表示,行 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman相关分析法,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清CYFRA21-1、TK1及CA15-3指标水平对比:乳腺癌组血清CYFRA21-1、TK1及CA15-3指标水平平均高于对照组(P<0.05),见表1。

表1 两组血清CYFRA21-1 TK1及CA15-3指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CYFRA21-1 (μg/L)	TK1 (pmol/L)	CA15-3 (kU/L)
乳腺癌组	90	6.91±1.28	2.52±0.13	36.99±7.93
对照组	50	1.26±0.37	1.13±0.10	7.47±2.13
t		30.469	65.558	25.773
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血清指标阳性率对比:乳腺癌组血清CYFRA21-1、TK1及CA15-3指标阳性率均高于对照组(P<0.05),见表2。

表2 两组血清指标阳性率对比 n(%)

组别	n	CYFRA21-1	TK1	CA15-3
乳腺癌组	90	71(78.89)	72(80.00)	74(82.22)
对照组	50	9(18.00)	7(14.00)	7(14.00)
χ^2		48.660	56.947	61.356
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后乳腺癌患者血清指标水平对比:复发组 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平高于未复发组

($P < 0.05$), 转移组 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平高于未转移组($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 不同预后乳腺癌患者血清指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

指标	复发组 (n=22)	未复发组 (n=68)	t	P	转移组 (n=17)	未转移组 (n=73)	t	P
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	6.57 \pm 1.70	2.80 \pm 0.73	14.686	<0.001	6.10 \pm 1.58	3.23 \pm 0.72	11.373	<0.001
TK1(pmoL/L)	2.51 \pm 0.22	1.74 \pm 0.20	15.317	<0.001	2.53 \pm 0.05	1.98 \pm 0.14	15.904	<0.001
CA15-3(kU/L)	31.88 \pm 7.12	26.08 \pm 5.68	3.905	<0.001	33.35 \pm 7.34	28.50 \pm 4.26	3.680	<0.001

2.4 血清指标与乳腺癌预后的相关性分析:Spearman 相关性分析显示:CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平均与乳腺癌复发、转移存在正相关关系($P < 0.05$), 见表 4、5。

表 4 血清指标与乳腺癌复发的相关性分析

指标	CYFRA21-1	TK1	CA15-3
r	0.711	0.741	0.409
P	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清指标与乳腺癌转移的相关性分析

指标	CYFRA21-1	TK1	CA15-3
r	0.508	0.633	0.382
P	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

随着医疗技术的进展,乳腺癌治疗多采取多种治疗方案相结合的综合疗法,对改善患者预后及延长其生存期有益^[7]。但目前仍无确定的最佳辅助治疗方案,且受限于早期诊断率和医疗资源,乳腺癌复发转移率仍较高。有文献指出,我国女性乳腺癌患者复发率可达 5%~30%^[8]。术后定期随访以早期发现肿瘤复发转移,有利于提前采取干预措施,以延长患者生存期。既往有较多研究显示,有相当比例复发转移乳腺癌患者在随访期间存在血清肿瘤标记物异常增高,可先于典型影像学或临床表现出现。有学者建立多因素 Cox 比例风险回归模型后分析发现,腋窝淋巴结阳性、CA15-3 阳性是乳腺癌患者术后复发的独立危险因素。有研究表明, CYFRA21-1 和 TK1 水平升高与乳

腺癌分期升高有关^[9]。国内研究较少关注 CYFRA21-1、TK1 与乳腺癌预后的关系,本研究探讨各血清指标水平与乳腺癌术后复发转移的相关性。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 片段,广泛分布于正常组织表面及单层上皮细胞,正常情况下表达水平非常低,当组织癌变时激活的蛋白酶加速角蛋白降解,更多的 CYFRA21-1 释放入血^[10]。TK1 是细胞质胸苷激酶,是细胞嘧啶代谢合成补救途径的关键酶之一,其水平增高提示细胞增殖,在正常的细胞增殖中血清 TK1 极低,但乳腺癌患者机体内 S 期至 G2 期细胞比例高,因此血清 TK1 异常增高。CA15-3 器官特异性较强,当乳腺组织癌变时,细胞骨架会从表面脱离,使血清 CA15-3 含量升高。本研究结果显示, CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 在乳腺良性肿瘤和乳腺癌患者机体中均有表达,但乳腺癌各血清指标水平较良性患者高,且各指标阳性率均高于对照组。这提示 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 高表达与乳腺癌发生也有关联,与张青^[11]等学者论述一致。

本研究结果还显示,乳腺癌术后无复发转移者 CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平均明显低于复发组、转移组。Spearman 相关性分析结果发现, CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 指标水平均与乳腺癌复发、转移存在正相关关系,即各血清指标水平越高,患者术后复发转移风险越高。TK1 在复发和转移的相关性分析中, r 值>0.6, 相关性强。CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 在正常人群机体水平均较低,而乳腺癌患者病理分期越高上述血清指标水平越高,乳腺癌患者行病灶切除手术和辅助治疗后,指标水平下降。但当机体内残留的微小病灶复发或发生转移时,机体内 S 期至 G2 期细胞比例再次增高,并促使角蛋白降解增多和糖类抗原上升, CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 则随之增高。

综上所述, CYFRA21-1、TK1 及 CA15-3 在乳腺

癌患者中表达水平高于良性肿瘤,且与乳腺癌复发转移呈正相关关系。

【参考文献】

[1] 师金,梁迪,李道娟,等.全球女性乳腺癌流行情况研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):683~690.
[2] 王丽,杨帆,孔祥顺,等.uPA、PAI-1表达与乳腺癌及预后的相关性分析[J].解放军预防医学杂志,2016,34(4):528~530.
[3] 李玉柱,张玉敏,韩龙才,等.CEA、CA153、TPS、Fer、CY-FRA21-1检测在乳腺癌术后转移中的诊断价值[J].实用医学杂志,2017,33(22):3810~3814.
[4] 黄蓉,黄源,陶芊,等.不同TNM分期乳腺癌患者规范化治疗后生存期生命质量评价[J].中华肿瘤杂志,2013,35(1):71~77.
[5] 陈华丽,贺曼,毛磊.超声弹性成像联合血清糖类抗原15-3、C角蛋白19片段抗原21-1、前列腺特异性抗原水平检测对乳腺癌诊断敏感度及准确率的影响[J].中国医师

进修杂志,2017,(12):1122~1126.
[6] 刘文静,毛艳,王海波.乳腺癌新辅助治疗的进展[J].临床外科杂志,2018,26(01):73~76.
[7] 刘玲玲,林芳,韩耀风,等.中国女性乳腺癌患者术后复发影响因素 meta 分析[J].中国公共卫生,2017,33(1):165~169.
[8] 刘美宏.乳腺癌术后复发的危险因素分析及预后指数模型构建[J].肿瘤学杂志,2017,23(7):615~618.
[9] 牛余超,姚远,马学真,等.TK1和Ki-67在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J].国际肿瘤学杂志,2016,24(6):1895~1897.
[10] 刘新唐,李玉柱,韩龙才,等.血清CA153、TPS、CYFRA21-1检测联合钼靶X摄影在乳腺癌早期诊断中的价值[J].中国热带医学,2018,18(2):150~153.
[11] 张青,甘淋.乳腺癌生物标志物的研究进展[J].生命化学,2018,38(01):85~90.

【文章编号】1006-6233(2019)04-0532-04

siRNA 靶向抑制 Nox2 在阿霉素致人皮肤成纤维细胞损伤中的作用及机制研究

郭亚东, 孙要文, 秦高平, 吴红娟

(陕西省人民医院烧伤整形美容, 陕西 西安 710000)

【摘要】目的:探讨 siRNA 靶向抑制 Nox2 在阿霉素致人皮肤成纤维细胞损伤中的作用及机制。方法:构建阿霉素致人皮肤成纤维细胞损伤模型,检测阿霉素处理的细胞中 Nox2 蛋白质的表达。根据实验设计分为正常组、单纯 siRNA-Nox2 转染组、阿霉素模型组及 siRNA-Nox2 转染+阿霉素处理组。四甲基偶氮唑蓝(MTT)法检测细胞存活率;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)试剂盒检测细胞氧化应激水平。Western blotting 法检测 siRNA 靶向抑制 Nox2 对阿霉素诱导的细胞凋亡的影响。结果:Western blotting 结果表明,与正常组相比,阿霉素模型组细胞 Nox2 蛋白质水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。MMT 法检测结果提示,相较于阿霉素模型组,siRNA-Nox2 转染可提高细胞增殖能力和存活率,差异有统计学意义($P<0.05$)。与阿霉素模型组相比,siRNA 转染+阿霉素组细胞 MDA 和 ROS 水平降低,SOD 活性升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Western blotting 结果表明,siRNA-Nox2 转染可显著降低阿霉素诱导的细胞凋亡,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:siRNA 靶向抑制 Nox2 保护阿霉素诱导的人皮肤成纤维细胞损伤,其机制与降低胞内氧化应激和 ROS 水平有关。

【关键词】 Nox2; 阿霉素; 人皮肤成纤维细胞; 氧化应激; ROS; 凋亡

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.002

Inhibitory Effect and Mechanism of siRNA Targeting Nox2 on Adriamycin-induced Injury of Human Skin Fibroblasts

GUO Yadong, SUN Yaowen, QIN Gaoping, et al

(Shaanxi People's Hospital, Shaanxi Xi'an 710000, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of Nox2 in human dermal fibroblasts damage induced by ad-