

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.022

CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌患者中的表达及临床意义

黄 波

西安高新医院检验科, 陕西西安 710075

摘要:目的 分析癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌患者癌组织、癌旁组织及癌旁远端正常组织中的表达情况及临床意义。方法 选取 2014 年 1 月至 2020 年 9 月在该院行手术切除的乳腺癌患者 1 100 例,取癌组织、癌旁 2 cm 组织、癌旁 5 cm 以外正常组织分别记为癌组织组、癌旁组、正常组,比较 3 组 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率,分析癌组织中 CEA、VEGF、nm-23-H1 与临床参数的关系,评估 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白对乳腺癌的诊断价值。结果 癌组织组 CEA 表达水平、VEGF 阳性率高于癌旁组、正常组,而 nm-23-H1 蛋白阳性率低于癌旁组、正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在乳腺癌患者中,随肿瘤分期、肿瘤大小增加及分化程度下降,CEA 表达水平、VEGF 阳性率升高,而 nm-23-H1 蛋白阳性率下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白联合检测诊断乳腺癌的准确度高于单独检测。结论 乳腺癌患者癌组织、癌旁组织及癌旁远端正常组织 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率存在明显差异,且与临床参数有关,三者联合检测可提高诊断准确度。

关键词:癌胚抗原; 血管内皮生长因子; nm-23-H1 蛋白; 乳腺癌

中图法分类号:R737.9;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)20-3006-04

Expression and clinical significance of CEA, VEGF and nm-23-H1 protein in breast cancer patients

HUANG Bo

Department of Laboratory Medicine, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: Objective To analyze the expression of carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF) and nm-23-H1 protein in cancer tissues, paracancer tissues and adjacent distal normal tissues and their clinical significance. **Methods** From January 2014 to September 2020, 1 100 breast cancer patients underwent surgical resection in the hospital were collected. The cancer tissues, paracancerous tissues at 2 cm around cancer and adjacent tissues at 5 cm around cancer (pathology confirmed as normal breast tissues) were collected as cancer tissue group, paracancer group and normal group. The expression level of CEA and the positive rate of VEGF and nm-23-H1 protein in the three groups were compared. The relationship between the expression levels of CEA, VEGF and nm-23-H1 protein in cancer tissues and clinical parameters was analyzed, and the diagnostic value of CEA, VEGF and nm-23-H1 protein in breast cancer was evaluated. **Results** The expression level of CEA and the positive rate of VEGF in the cancer tissue group were higher than those in the paracancer cancer group and the normal group, while the positive rate of nm-23-H1 protein was lower than that in the paracancer cancer group and the normal group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In patients with breast cancer, the expression level of CEA and the positive rate of VEGF increased with the increase of tumor stage and tumor size and the decrease of differentiation degree, while the positive rate of nm-23-H1 protein decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). The accuracy of combined detection of CEA, VEGF and nm-23-H1 protein in diagnosis of breast cancer was higher than that of single detection. **Conclusion** The expression level of CEA and the positive rate of VEGF and nm-23-H1 protein in cancerous tissues, paracancer tissues and adjacent distal normal tissues of breast cancer patients are significantly different, which related to clinical parameters. The combined detection of the three indicators could improve the diagnostic accuracy.

Key words: carcinoembryonic antigen; vascular endothelial growth factor; nm-23-H1 protein; breast cancer

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,其发病率及病死率较高,在我国乳腺癌患者呈年轻化趋势,且大多

作者简介:黄波,男,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:黄波. CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌患者中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20):3006-3009.

数患者在就诊时已发展到中晚期,严重危害妇女身心健康^[1]。血清肿瘤标志物可用于乳腺癌的早期诊断,其中癌胚抗原(CEA)是由肿瘤细胞产生的一种蛋白质,当细胞恶变时会产生并分泌 CEA,使癌组织中 CEA 水平升高^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)则是较强的血管生成因子,在健康人组织中 VEGF 呈低表达,而在肿瘤患者中其表达异常升高^[3]。因此,考虑 CEA、VEGF 在乳腺癌诊断中有辅助应用价值。nm-23-H1 为新发现的一种重要肿瘤转移抑制基因,研究显示其在多种肿瘤中表达异常,并与肿瘤转移潜能存在密切关系^[4]。本文主要分析 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌癌组织、癌旁组织、癌旁远端正常组织中的表达差异及其对乳腺癌的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2020 年 9 月在本院行手术切除的乳腺癌患者 1 100 例,均为女性,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》^[5]中相关诊断标准。1 100 例乳腺癌患者年龄 35~65 岁,平均(45.10±4.63)岁;浸润性导管癌 825 例,浸润性小叶癌 110 例,导管内癌伴浸润性癌 104 例,导管内癌 61 例;肿瘤分期:Ⅰ~Ⅱ期 510 例,Ⅲ~Ⅳ期 660 例;发生淋巴结转移 648 例,无淋巴结转移 452 例。入组患者术前均未行任何放化疗、内分泌治疗,排除妇科、肝脏、肾脏及心血管系统疾病患者和免疫功能缺陷者。取乳腺癌患者组织标本中癌组织、癌旁 2 cm 组织、癌旁 5 cm 以外组织(病理检查均确认为正常乳腺组织),分别作为癌组织组、癌旁组、正常组。本研究经医院伦理委员会批准,患者与家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Bench Mark-GX 全自动免疫组织化学仪购自 Roche 公司。CEA 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 R&D 公司,VEGF 多克隆抗体购自 Cell Signaling 公司,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗、SP 超敏免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,nm-23-H1 单抗购自 Oncogene Science 公司,ABC 复合物购自 DAKO 公司。

1.3 方法 采用 ELISA 法进行 CEA 检测:将血清样品与标准品 100 μL 加入 96 孔板,以封板膜封住反应孔,37℃ 孵育 90 min,每孔加入 250 μL 洗涤液,振荡(1 次/分)洗板,共 4 次;然后每孔加入生物素化抗体工作液 100 μL,37℃ 孵育 60 min,洗板 4 次后,每孔加入酶结合物工作液 100 μL,37℃ 孵育 30 min;洗板,加入显色剂,每孔 100 μL,避光,37℃ 孵育 10~15 min,加入终止液,每孔 100 μL,短暂振荡混匀后测定 450 nm 处吸光度值(A 值),计算 CEA 表达水平。采用免疫组织化学法进行 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性

率检测:以 10% 甲醛液将组织标本固定 24 h,常规石蜡切片脱蜡、水化,应用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 5 min,高温高压抗原修复后,加 3% H₂O₂ 溶液,室温下孵育 10 min,分别滴加 VEGF、nm-23-H1 抗体工作液,37℃ 孵育 1 h,PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,加生物素标记的二抗,室温下孵育 60 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,加辣根酶标记链酶卵白素,室温下孵育 20 min;PBS 冲洗 3 次,每次 3 min,加新配制的 DAB 显色液,于显微镜下观察。然后用自来水冲洗 2 min,苏木素复染,采用 0.1% 盐酸-乙醇分化,以自来水冲洗后,PBS 冲洗返蓝,梯度乙醇脱水干燥,然后以中性树脂封片。每张切片随机选取 3 个高倍视野,将组织细胞显色为棕黄色或褐色定义为阳性。阳性率=阳性例数/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)比较 3 组 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率;(2)分析 CEA 表达水平及 VEGF 阳性率与乳腺癌患者临床参数的关系。(3)采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白对乳腺癌的诊断效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率比较 癌组织组 CEA 表达水平及 VEGF 阳性率高于癌旁组、正常组,而 nm-23-H1 蛋白阳性率低于癌旁组、正常组,癌旁组 CEA 表达水平及 VEGF 阳性率高于正常组,而 nm-23-H1 蛋白阳性率低于正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 及图 1。

2.2 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率与乳腺癌患者临床参数的关系 在 1 100 例乳腺癌患者中,随肿瘤分期、肿瘤大小增加及分化程度下降,CEA 表达水平、VEGF 阳性率升高,而 nm-23-H1 蛋白阳性率下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);发生肿瘤转移患者的 CEA 表达水平、VEGF 阳性率高于未转移患者,nm-23-H1 蛋白阳性率低于未转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白表达情况比较

组别	<i>n</i>	CEA ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	VEGF 阳性 [<i>n</i> (%)]	nm-23-H1 蛋白 阳性[<i>n</i> (%)]
癌组织组	1 100	13.75±1.46 ^{ab}	770(70.00) ^{ab}	484(44.00) ^{ab}
癌旁组	1 100	7.52±0.87 ^a	386(35.09) ^a	526(47.82) ^a
正常组	1 100	1.45±0.19	264(24.00)	637(57.91)
<i>F</i> / χ^2		421.124	82.204	45.447
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与癌旁组比较,^b $P < 0.05$ 。

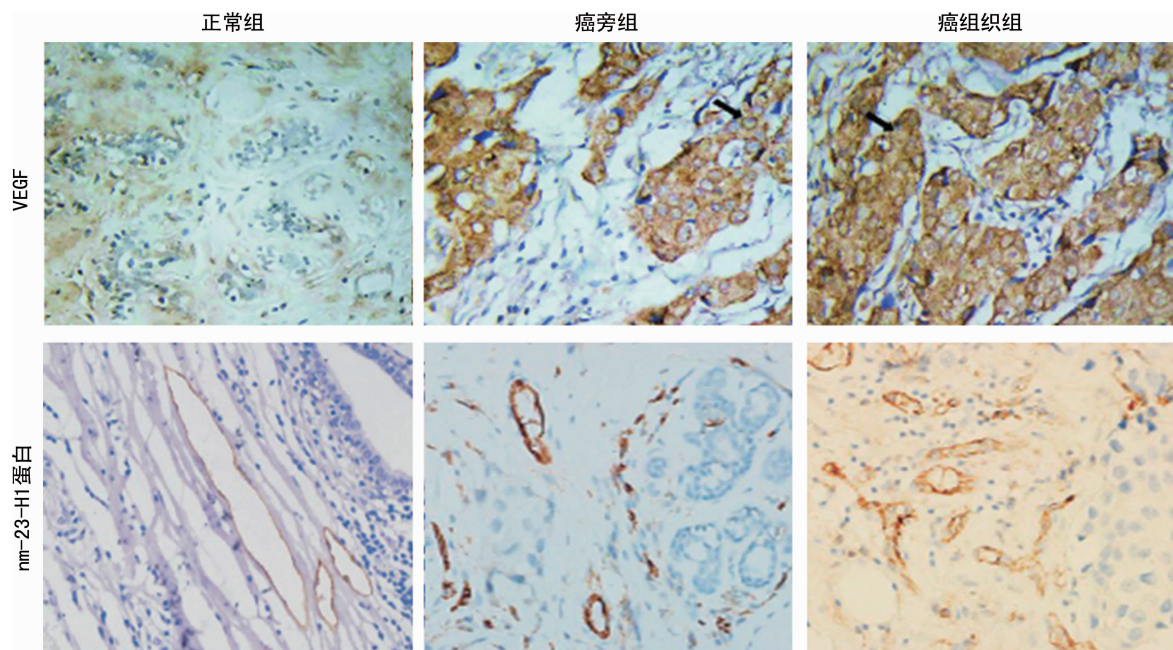


图 1 3 组 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性表达情况 (×400、×200)

表 2 CEA 表达水平及 VEGF、nm-23-H1 蛋白阳性率与乳腺癌患者临床参数的关系

临床参数	项目	n	CEA($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	VEGF[n(%)]	nm-23-H1 蛋白[n(%)]
年龄	>50 岁	560	13.70±1.42	379(67.68)	235(41.97)
	≤50 岁	540	13.65±1.47	391(72.41)	249(46.11)
肿瘤分期 ^a	I~II 期	440	10.18±1.24	271(61.59)	220(50.00)
	III~IV 期	660	13.89±1.42	499(75.61)	264(40.00)
分化程度 ^a	高分化	440	11.37±1.46	245(55.68)	189(42.95)
	中分化	460	12.65±1.43	358(77.83)	223(48.48)
	低分化	200	13.88±1.39	167(83.50)	72(36.00)
肿瘤大小 ^a	<3 cm	510	10.53±1.24	290(56.86)	272(53.33)
	≥3 cm	590	13.76±1.44	480(81.36)	212(35.93)
肿瘤转移 ^a	是	648	13.74±1.38	493(76.08)	257(39.66)
	否	452	12.56±1.31	277(61.28)	227(49.78)

注：^a表示分组比较， $P < 0.05$ 。

2.3 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白对乳腺癌的诊断效能分析 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白联合检测诊断乳腺癌的灵敏度、特异度、准确度分别为 0.79、0.88、0.87，均高于单独检测。见表 3。

表 3 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白对乳腺癌的诊断效能分析

指标	灵敏度	特异度	准确度
CEA	0.70	0.81	0.65
VEGF	0.74	0.83	0.73
nm-23-H1 蛋白	0.76	0.85	0.76
三项联合	0.79	0.88	0.87

3 讨 论

乳腺癌是一种发生于乳腺上皮组织的恶性肿瘤，在乳腺癌早期患者不具备典型症状与体征，难以引起

人们重视，因此大多数患者在确诊时已达晚期，虽然目前临床诊断乳腺癌的肿瘤标志物较多，但单独检测时，其灵敏度较低，漏检率较高。CEA 为 1965 年 GOLD 及 REEDMAN 首先从胎儿及结肠组织中发现的，其高水平表达常提示肿瘤患者预后较差及有远处转移，但 CEA 不是乳腺癌早期诊断的确切指标^[6]。VEGF 作为血管生成的主要调控因子，在多种肿瘤的发生、发展及转移、复发过程中发挥重要作用^[7]。有研究显示，nm-23-H1 蛋白可能是急性淋巴细胞白血病患者预后的危险因素^[8]。但目前关于 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义的研究较少。

本研究结果显示，癌组织组 CEA 表达水平、VEGF 阳性率高于癌旁组、正常组，而 nm-23-H1 蛋白阳性率低于癌旁组、正常组，癌旁组 CEA 表达水平

及 VEGF 阳性率高于正常组,癌旁组 nm-23-H1 蛋白阳性率低于正常组,这与刘玉忠等^[9]报道的 48.2% 乳腺癌患者伴有 nm-23-H1 mRNA 或 nm-23-H1 蛋白低表达的结果相近。本研究也显示,随肿瘤分期、肿瘤大小增加及分化程度下降,CEA 表达水平、VEGF 阳性率升高,而 nm-23-H1 蛋白阳性率下降,且发生肿瘤转移者 CEA 表达水平、VEGF 阳性率高于未转移者, nm-23-H1 蛋白阳性率低于未转移者,提示 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌患者癌组织中表达水平与肿瘤分期、分化程度、肿瘤大小、转移有关,其机制可能是肿瘤细胞通过自分泌或旁分泌 CEA、VEGF,提高肿瘤细胞向远处组织侵袭、转移的能力,而 nm-23-H1 蛋白阳性率降低常提示患者预后较差、有远处器官转移。本研究结果还显示,CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白联合检测诊断乳腺癌的准确度高于单项检测,提示联合检测可提高对乳腺癌的诊断效能。

综上所述,乳腺癌癌组织中 CEA 表达水平及 VEGF 阳性率高于癌旁组织及癌旁正常组织,而 nm-23-H1 蛋白阳性率低于癌旁组织及癌旁正常组织,且 CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白与乳腺癌患者肿瘤分期、分化程度、肿瘤大小、肿瘤转移有关,三者联合检测可提高乳腺癌的诊断准确度。

参考文献

[1] LAMB R, BONUCCELLI G, OZSVÁRI B, et al. Mito-

(上接第 3005 页)

[7] DUEHRKOP C, RIEBEN R. Refinement of tourniquet-induced peripheral ischemia/reperfusion injury in rats: comparison of 2 h vs 24 h reperfusion[J]. Lab Anim, 2014, 48(2):143-154.

[8] KIM S H, CHOI Y S. Effects of dexmedetomidine on malondialdehyde and proinflammatory cytokines after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in total knee arthroplasty[J]. Minerva Anesthesiol, 2020, 86(2): 223-224.

[9] SLUZALSKA K D, LIEBISCH G, ISHAQUE B, et al. The effect of dexamethasone, adrenergic and cholinergic receptor agonists on phospholipid metabolism in human osteoarthritic synoviocytes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):342.

[10] QIN M, QIU Z. Changes in TNF-alpha, IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1):383-387.

[11] ABDELMALAK B B, YOU J, KURZ A, et al. The effects

of dexamethasone, light anesthesia, and tight glucose control on postoperative fatigue and quality of life after major noncardiac surgery: a randomized trial[J]. J Clin Anesth, 2019, 55:83-91.

[2] 杨文蔚, 王志恒, 岳朝艳. 乳腺癌患者血清 CA153、CEA、铁蛋白和降钙素水平的变化及临床意义[J]. 检验医学, 2017, 32(4):308-310.

[3] 韩娟, 颜浩, 张凌. Twist 蛋白、VEGF、CEA、CYFRA21-1、NSE 在肺癌患者恶性胸水中的表达和应用[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(8):563-567.

[4] 缪云翔. PCNA C-erbB-2 和 nm-23-H1 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[D]. 苏州:苏州大学, 2005.

[5] 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(2013 版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):637-693.

[6] 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.

[7] 梁小芹, 苏勤军. CCR7 和 VEGF-D 蛋白在乳腺癌发生发展过程中的表达及意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(6):715-721.

[8] 任羽, 贺爱军, 葛繁梅. 急性淋巴细胞白血病 nm-23-H1 蛋白的表达及其同免疫分型的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(2):96-99.

[9] 刘玉忠, 郭淑贞, 郭文斌, 等. 乳腺癌中 nm-23-H1 mRNA 及其蛋白低表达的研究[J]. 医师进修杂志, 2000, 23(6): 18-19.

(收稿日期:2020-12-28 修回日期:2021-07-09)

of dexamethasone, light anesthesia, and tight glucose control on postoperative fatigue and quality of life after major noncardiac surgery: a randomized trial[J]. J Clin Anesth, 2019, 55:83-91.

[12] WANG L, LIN R, GUO L, et al. Rosuvastatin relieves myocardial ischemia/reperfusion injury by upregulating PPARgamma and UCP2[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 789-798.

[13] ZHANG W Y, ZHANG Q L, XU M J. Effects of propofol on myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting the JAK/STAT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14):6339-6345.

[14] QU Z J, QU Z J, ZHOU H B, et al. Protective effect of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury through Fas apoptosis signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13):5980-5986.

(收稿日期:2021-02-28 修回日期:2021-08-16)