

蛋白酶在肿瘤中的作用研究专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.001

ADAM12 联合多种肿瘤标志物检测在乳腺癌诊断中的价值分析*

王汉楚, 吴 焕, 陈 月[△]

暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院检验科, 广东深圳 518020

摘要:目的 探讨去整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12)与多种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌中的临床诊断价值。方法 选择 40 例乳腺癌患者纳入乳腺癌组,50 例乳腺良性疾病患者纳入乳腺良性疾病组,40 例体检健康者纳入健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清中 ADAM12 水平,采用电化学发光免疫分析法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA15-3、甲胎蛋白(AFP)和 CA19-9 水平。比较 3 组间 ADAM12 及 5 项血清肿瘤标志物水平和阳性率。结果 乳腺癌组 ADAM12、CEA、CA125、CA15-3、AFP、CA19-9 的水平明显高于乳腺良性疾病组、健康对照组,乳腺良性疾病组 ADAM12 和 CA125 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌组、乳腺良性疾病组和健康对照组 ADAM12 的阳性率分别为 87.50%、30.00%和 17.50%;ADAM12 联合 5 项血清肿瘤标志物检测在乳腺癌组、乳腺良性疾病组和健康对照组中的阳性率分别为 95.00%、32.00%和 20.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 ADAM12 联合 CEA、CA125、CA15-3、AFP、CA19-9 检测可有效提高乳腺癌筛查的阳性率,具有作为乳腺癌诊断标志物的潜能。

关键词:乳腺癌; 去整合素-金属蛋白酶 12; 血清肿瘤标志物; 联合检测

中图分类号:R446.9;R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0865-03

Values of ADAM12 combined with multiple serum tumor markers
in the diagnosis of breast cancer*

WANG Hanchu, WU Huan, CHEN Yue[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Clinical Medical College, Jinan University/
Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China

Abstract: Objective To explore value of integrin-metalloproteinase 12 (ADAM12) combined with multiple serum tumor markers in clinical diagnosis of breast cancer. **Methods** A total of 40 patients with breast cancer were included in breast cancer group, 50 patients with benign breast disease were included in benign breast disease group, 40 healthy people were included in healthy control group. The level of ADAM12 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA)125, CA15-3, alpha-fetoprotein (AFP), CA19-9 in serum were detected by chemiluminescence immunoassay. The levels and positive rates of ADAM12 and five kinds of tumor markers in serum were compared among 3 groups. **Results** The levels of ADAM12, CEA, CA125, CA15-3, AFP and CA19-9 in breast cancer group were significantly higher than those in benign breast disease group and healthy control group, the levels of ADAM12 and CA125 in benign breast disease group were significantly higher than those in healthy control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The positive rate of ADAM12 in breast cancer group, benign breast disease group and healthy control group were 87.50%, 30.00%, 17.50% respectively. The positive rates of ADAM12 combined with five kinds of serum tumor markers in breast cancer group, benign breast disease group and healthy control group were 95.00%, 32.00%, 20.00% respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** ADAM12 combined with serum tumor markers could effectively improve the positive rate of breast cancer screening and have the potential as diagnostic markers of breast cancer.

Key words: breast cancer; integrin-metalloproteinase 12; serum tumor markers; combined detection

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073284);广东省深圳市科技计划基础研究(学科布局)项目(JCYJ20160429190215470);广东省深圳市医学重点学科建设经费资助项目(NO. SZXK053)。

作者简介:王汉楚,女,在读硕士研究生,主要从事肿瘤免疫学研究。△ 通信作者,E-mail:chenyue_dr@163.com。

本文引用格式:王汉楚,吴焕,陈月. ADAM12 联合多种肿瘤标志物检测在乳腺癌诊断中的价值分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(7):

癌症严重危害人类生命健康,根据世界卫生组织报告,2020 年全球新发乳腺癌 2 261 419 例,占总体癌症发病人数的 11.7%,乳腺癌成为全球最常见的癌症^[1]。目前,临床上乳腺癌的血清标志物众多,但特异度和灵敏度较低,导致乳腺癌早期诊断率低及预后不良。去整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12)作为目前新兴研究的诊断标志物,在乳腺癌中普遍表达上调,且与患者生存率、肿瘤分期、脱落肿瘤细胞比例等相关^[2-3]。本研究通过比较 2021 年 1—6 月就诊于本院的乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者及体检健康者血清中 ADAM12 及 5 项肿瘤标志物的水平及阳性率,探讨 ADAM12 与血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1—6 月就诊于本院的乳腺癌患者 40 例纳入乳腺癌组,经穿刺或手术、病理检查诊断为乳腺癌,平均年龄(51.3±9.5)岁。另选择乳腺良性疾病患者 50 例纳入乳腺良性疾病组,经穿刺或手术、病理检查诊断为乳腺良性疾病,平均年龄(40.5±9.1)岁;包括小叶增生 3 例,纤维腺瘤 35 例,乳头状瘤 7 例,乳腺囊肿 5 例。选取同期本院体检健康者 40 例纳入健康对照组,平均年龄(43.5±10.8)岁。本研究获得本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 采集 3 组研究对象空腹静脉血 3 mL,离心分离血清,以 3 000 r/min 离心 10 min,置于一 80 °C 环境中待测。采用 Uranus AE275 全自动酶免仪(酶联免疫吸附试验)对所有研究对象血清 ADAM12 水平进行检测;采用 Roche cobas 8000[®] 801 全

自动电化学发光免疫分析仪检测所有研究对象血清中的 5 种肿瘤标志物,包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA15-3、甲胎蛋白(AFP)和 CA19-9。各项检测指标的参考范围:ADAM12 0.1~16.0 ng/mL;CEA 0~5 μg/L;CA125 0~35 U/mL;CA15-3 0~25 U/mL;AFP 0~7.4 IU/mL;CA19-9 0~37 U/mL。联合检测中任意一项指标为阳性即可判定结果为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,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 3 组间 ADAM12 和 5 种血清肿瘤标志物水平比较 乳腺癌组 ADAM12、CEA、CA125、CA15-3、AFP、CA19-9 的水平明显高于乳腺良性疾病组、健康对照组,乳腺良性疾病组 ADAM12 和 CA125 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组间各项指标单项及联合检测的阳性率比较 乳腺癌组各项指标单独及联合检测的阳性率明显高于乳腺良性疾病组、健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌组中,各项指标联合检测的阳性率高于各项指标单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌组中,ADAM12 阳性率明显高于 CEA、CA125、CA15-3、AFP、CA19-9,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组间 ADAM12 和 5 种血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADAM12 (ng/mL)	CEA (μg/L)	CA125 (U/mL)	CA15-3 (U/mL)	AFP (IU/mL)	CA19-9 (U/mL)
健康对照组	40	10.17±2.83	1.37±0.52	11.06±5.21	5.79±3.53	2.63±1.19	8.76±5.30
乳腺良性疾病组	50	10.89±3.30 ^a	1.11±0.56	12.92±8.23 ^a	4.67±3.27	2.30±0.99	7.77±4.71
乳腺癌组	40	20.11±5.55 ^{ab}	2.19±1.36 ^{ab}	16.89±12.87 ^{ab}	13.84±7.14 ^{ab}	4.51±1.58 ^{ab}	15.09±8.28 ^{ab}
<i>F</i>		63.69	17.62	4.16	44.57	37.97	17.40
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.018	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与乳腺良性疾病组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 3 组间各项指标单项及联合检测的阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ADAM12	CEA	CA125	CA15-3	AFP	CA19-9	联合检测
健康对照组	40	7(17.50)	4(10.00)	6(15.00)	5(12.50)	2(5.00)	4(10.00)	8(20.00)
乳腺良性疾病组	50	15(30.00)	6(12.00)	8(16.00)	6(12.00)	5(10.00)	6(12.00)	16(32.00)
乳腺癌组	40	35(87.50) ^{abc}	21(52.50) ^{abcd}	17(42.50) ^{abcd}	27(67.50) ^{abcd}	23(57.50) ^{abcd}	20(50.00) ^{abcd}	38(95.00) ^{bc}
χ^2		46.13	26.17	11.08	40.90	38.88	23.64	53.11
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与乳腺癌组联合检测比较,^a $P < 0.05$;与健康对照组比较,^b $P < 0.05$;与乳腺良性疾病组比较,^c $P < 0.05$;与 ADAM12 比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨 论

目前,早期诊断与筛查是改善乳腺癌患者生存与预后的关键措施,而肿瘤标志物是乳腺癌筛查、诊断及预后评估中必不可少的一员。本研究通过对比乳腺癌组、乳腺良性疾病组及健康对照组中 ADAM12 及 5 种血清肿瘤标志物水平及阳性率,探讨其联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值。

ADAM12 作为去整合素-金属蛋白酶家族的一员,在基底细胞样乳腺癌、三阴乳腺癌等组织中的表达明显高于正常或良性乳腺组织,且与淋巴结转移、临床分期密切相关^[4],还可在血清与尿液中检测到,具有作为乳腺癌无创诊断标志物的潜能^[5]。CEA 作为一种酸性糖蛋白,是临床中使用最广泛的肿瘤标志物,在乳腺癌、肺癌等的筛查、诊断和预后判断中具有较高价值^[6-7]。CA125 可在正常组织中表达,其水平升高多见于卵巢癌^[8]、乳腺癌^[9]等肿瘤中,国内有研究显示,乳腺癌患者 CA125 阳性率为 40%^[10],本研究中 40 例乳腺癌患者 CA125 的阳性率为 42.50%,与上述研究结果基本符合。国外学者发现 CA15-3 在乳腺癌患者中阳性率较低,在乳腺良性疾病和肝脏疾病中阳性率升高,因此不推荐将其应用于乳腺癌的初级诊断^[11],这与国内的文献报道不相符^[12]。CA15-3 是目前国内公认在乳腺癌的诊断中比较灵敏的肿瘤标志物。AFP 水平升高多见于肝癌患者,同时在胃癌、乳腺癌和肺癌患者中其表达水平也可能上调^[13]。CA19-9 以唾液蛋白形式存在,其水平在多种恶性肿瘤中升高。国内学者研究发现,乳腺增生和乳腺癌患者血清中的 CA19-9 水平明显高于健康者,而乳腺癌患者的血清 CA19-9 水平又高于乳腺增生患者^[14],本研究结果与该项研究结果相符。本研究中,ADAM12 和 5 种血清肿瘤标志物在乳腺癌中均表现出了良好的诊断效能,尤其是它们的联合检测,因此,ADAM12 和 5 种血清肿瘤标志物联合检测有可能成为乳腺癌的重要备选诊断方法。值得关注的是,ADAM12 在乳腺癌中的阳性率明显高于 5 种血清肿瘤标志物,具有更高的灵敏度,这为后续研究提供了新的思路。

综上所述,乳腺癌患者血清中 ADAM12、CEA、CA125、CA15-3、AFP、CA19-9 呈明显高表达,ADAM12 具有作为乳腺癌诊断标志物的潜能,并且与各项血清肿瘤标志物联合检测能够提升诊断乳腺癌的阳性率,比单项指标检测具有更高的临床诊断价值。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解

读[J]. 中国医学前沿杂志,2021,13(3):63-69.

[2] 马波,谢尚闹,周娟娣,等. ADAM12L 在基底细胞样乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学,2018,16(10):1626-1628.

[3] HUANG X, XIE X, LIU P, et al. ADAM12 and lnc015192 act as ceRNAs in breast cancer by regulating miR-34a [J]. *Oncogene*, 2018, 37(49):6316-6326.

[4] MENDA ZA S, ULAZIA-GARMENDIA A, MONREAL-SANTESTEBAN I, et al. ADAM12 is a potential therapeutic target regulated by hypomethylation in triple-negative breast cancer[J]. *IJMS*, 2020, 21(3):903.

[5] WALKIEWICZ K, NOWAKOWSKA-ZAJDEL E, STRZELCZYK J, et al. Serum levels of ADAM10, ADAM12, ADAM17 and ADAM28 in colorectal cancer patients[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4):929-934.

[6] LI X, DAI D, CHEN B, et al. Prognostic values of preoperative serum CEA and CA125 levels and nomograms for young breast cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:8789-8800.

[7] ZHANG G, LI Y, LI C, et al. Assessment on clinical value of prostate health index in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11):5089-5096.

[8] NEBGEN D R, LU K H, BAST R C. Novel approaches to ovarian cancer screening [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8):75.

[9] FANG C, CAO Y, LIU X, et al. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):63963-63970.

[10] 刘又宁,解立新. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2017,40(4):243-257.

[11] GIDWANI K, KEKKI H, TERÄVÄ J, et al. Nanoparticle-aided glycovariant assays to bridge biomarker performance and ctDNA results[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 72:100831.

[12] 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.

[13] CHEN W, PENG J, YE J, et al. Aberrant AFP expression characterizes a subset of hepatocellular carcinoma with distinct gene expression patterns and inferior prognosis [J]. *J Cancer*, 2020, 11(2):403-413.

[14] 崔勇,唐一植,何自倩,等. 常规超声联合血清 CA199 和 CA125 检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 西部医学, 2020, 32(6):914-918.

(收稿日期:2021-08-22 修回日期:2021-12-26)