

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.019

## hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测 对乳腺癌的临床诊断价值

张旭明, 尹伟明, 高 婧

深圳市宝安区石岩人民医院检验科, 广东深圳 518000

**摘要:**目的 探讨人乳腺珠蛋白(hMAM)、乳腺上皮小黏蛋白(SBEM)和癌胚抗原相关细胞黏附分子 19(CEACAM19) mRNA 联合检测对乳腺癌的临床诊断价值。方法 选择该院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 73 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,另选取同期 70 例乳腺良性病变患者作为良性病变组,同期 70 例健康志愿者作为健康对照组。检测并比较 3 组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平;分析乳腺癌患者临床分期及淋巴结转移情况与 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平的关系;通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 单独及联合检测对乳腺癌的诊断效能。结果 乳腺癌组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于良性病变组及健康对照组,且良性病变组上述指标表达水平均高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于 I~II 期患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有淋巴结转移的乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于无淋巴结转移的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测诊断乳腺癌的灵敏度为 89.52%,特异度为 65.12%,曲线下面积为 0.874,高于各项指标单独检测( $P < 0.05$ )。结论 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测诊断乳腺癌的效能较佳,且其表达水平与临床分期及淋巴结转移有关。

**关键词:**乳腺癌; 人乳腺珠蛋白; 乳腺上皮小黏蛋白; 癌胚抗原相关细胞黏附分子 19

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0660-04

### Clinical diagnostic value of hMAM, SBEM and CEACAM19 mRNA combined detection in breast cancer

ZHANG Xuming, YIN Weiming, GAO Jing

Department of Clinical Laboratory, Shiyan People's Hospital of Bao'an District,  
Shenzhen, Guangdong 518000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical diagnostic value of human mammary globin (hMAM), small breast epithelial mucin (SBEM) and carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 19 (CEACAM19) mRNA combined detection in breast cancer. **Methods** A total of 73 patients with breast cancer admitted to the hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the breast cancer group, another 70 patients with benign breast lesions during the same period were selected as the benign lesion group and 70 healthy volunteers during the same period were selected as the healthy control group. The mRNA expression levels of hMAM, SBEM and CEACAM19 in the 3 groups were detected and compared. The relationship between clinical stage, lymph node metastasis and hMAM, SBEM, CEACAM19 mRNA expression levels in patients with breast cancer were analyzed. The diagnostic efficacy of hMAM, SBEM and CEACAM19 mRNA alone and in combination was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The mRNA expression levels of hMAM, SBEM and CEACAM19 in breast cancer group were higher than those in benign lesion group and healthy control group, and the above indicators in benign lesion group were higher than those in healthy control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The mRNA expression levels of hMAM, SBEM and CEACAM19 in stage III to IV breast cancer patients were higher than those in stage I to II patients, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The mRNA expression levels of hMAM, SBEM and CEACAM19 in breast cancer patients with lymph node metastasis were higher than those in patients without lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of combined detection of hMAM, SBEM and CEACAM19 mRNA in the diagnosis of breast cancer were 89.52%, 65.12%, and the area under the curve was

0.874, which was higher than that of single detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of hMAM, SBEM and CEACAM19 mRNA is effective in the diagnosis of breast cancer, and its expression level is related to clinical stage and lymph node metastasis.

**Key words:** breast cancer; human mammary globin; small breast epithelial mucin; carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 19

乳腺癌属于临床上较为常见的一种女性特发性生殖系统恶性肿瘤,其发病率在女性所有恶性肿瘤中位居首位,且部分患者最终会发生远处转移,预后不良<sup>[1]</sup>。早期准确诊断乳腺癌对临床治疗方案的实施及改善患者预后具有极其重要的意义。病理检查是迄今为止乳腺癌唯一的诊断“金标准”,但该检查方式具有有创性,且对患者的耐受性具有较高要求,临床应用有一定的局限性<sup>[2]</sup>。人乳腺珠蛋白(hMAM)是近年来发现的分泌糖蛋白之一,具有特异性较高的特点,仅在乳腺上皮细胞及乳腺癌组织中表达,在其他肿瘤组织中几乎不表达,具有成为乳腺癌特异性生物标志物的潜力<sup>[3-4]</sup>。乳腺上皮小黏蛋白(SBEM)也有高度特异性,仅表达于乳腺及唾液腺组织中,可通过调控上皮间质转化信号通路影响乳腺癌细胞的侵袭、转移<sup>[5]</sup>。癌胚抗原相关细胞黏附分子 19(CEACAM19)属于癌胚抗原家族重要成员之一,在肿瘤细胞中异常高表达,可能参与了肿瘤的发生、发展过程<sup>[6]</sup>。鉴于此,本研究探讨了 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测对乳腺癌患者的临床诊断价值,以期为该病的诊断提供一种有效的手段,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 73 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,另选取同期 70 例乳腺良性病变患者作为良性病变组,同期 70 例健康志愿者作为健康对照组。乳腺癌组年龄 24~78 岁,平均(56.32±10.36)岁;体质指数(BMI)为 19~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.58±1.35)kg/m<sup>2</sup>;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 31 例,Ⅲ~Ⅳ期 42 例;有淋巴结转移 37 例,无淋巴结转移 36 例。良性病变组年龄 26~77 岁,平均(56.41±10.45)岁;BMI 为 19~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.67±1.40)kg/m<sup>2</sup>;疾病种类:乳腺纤维腺瘤 39 例,乳腺囊性增生 21 例,浆细胞性乳腺炎 10 例。健康对照组年龄 25~79 岁,平均(56.52±10.61)岁;BMI 为 19~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.71±1.45)kg/m<sup>2</sup>。各组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)乳腺癌患者均经病理检查确诊;(2)年龄>18 周岁;(3)入组前并未接受任何抗肿瘤治疗;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)神志异常或伴有精神疾病;(3)因故无法配合完成本研究。所有研究对象对本研究均知情同意,并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** Loghtcycler PCR 热循环仪(Roche 公司), Trizol 试剂盒(Gibco BRL 公司), SYBR Premix EX Taq<sup>TM</sup> 试剂盒(TaKaRa 公司)。

**1.3 方法** 采集所有研究对象静脉血 4 mL,用 EDTA 抗凝处理,再用生理盐水稀释 2 倍,借助淋巴细胞分离液分离获取淋巴细胞,最后采用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA。采用荧光定量 PCR 检测 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平,具体操作严格按照 SYBR Premix EX Taq<sup>TM</sup> 试剂盒说明书进行。反应体系:2 μL 的 cDNA 模板,上下游引物各 0.4 μL, SYBR Premix EX Taq 染料 10 μL,加水补全总体系至 20 μL。于 Loghtcycler PCR 热循环仪上实施扩增及分析,反应条件:50 °C 2 min, 95 °C 10 min, 94 °C 15 min, 66 °C 60 s, 共 40 个循环。hMAM 上游引物:5'-CCGACAGCAGCAGCCTCAC-3', 下游引物:5'-TCCGTAGTTGGTTTCTCAC-3'; SBEM 上游引物:5'-CTGCCAGAATCCGACAACAG-3', 下游引物:5'-AGCAGTGGTTCGAGTGGTTGC-3'; CEACAM19 上游引物:5'-TGTAGCTGTTGCAAATGCTTTAGGAAGAAGC-3', 下游引物:5'-GGGCCACTGTGGGCATCATGATTGG-3'。上述引物设计及合成由上海英骏生物技术有限公司完成。hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 相对表达水平以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 表示。

**1.4 观察指标** 比较 3 组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平;分析乳腺癌患者临床分期及淋巴结转移情况与 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平的关系;评估 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平对乳腺癌的诊断价值。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平比较** 乳腺癌组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平平均高于良性病变组及健康对照组,且良性病变组上述指标表达水平平均高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 不同临床分期乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和**

CEACAM19 mRNA 表达水平比较 Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于 I~II 期患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 3 组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | hMAM mRNA               | SBEM mRNA               | CEACAM19 mRNA           |
|-------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 乳腺癌组  | 73 | 4.59±1.31 <sup>#*</sup> | 3.76±1.02 <sup>#*</sup> | 5.01±1.43 <sup>#*</sup> |
| 良性病变组 | 70 | 1.74±0.45 <sup>#</sup>  | 1.80±0.51 <sup>#</sup>  | 1.91±0.47 <sup>#</sup>  |
| 健康对照组 | 70 | 0.15±0.03               | 0.42±0.12               | 0.69±0.14               |
| F     |    | 71.289                  | 52.193                  | 57.246                  |
| P     |    | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                  |

注: 与健康对照组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与良性病变组比较, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 有无淋巴结转移的乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平比较** 有淋巴结转移的乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于无淋巴结转移的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 单独及联合检测诊断乳腺癌的效能** ROC 曲线分析显示,

hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测诊断乳腺癌的灵敏度为 89.52%, 特异度为 65.12%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.874, 高于各项指标单独检测 ( $P < 0.05$ ), 见表 4、图 1。

表 2 不同临床分期乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 临床分期(期) | n  | hMAM mRNA | SBEM mRNA | CEACAM19 mRNA |
|---------|----|-----------|-----------|---------------|
| I~II    | 31 | 3.87±1.05 | 3.04±0.76 | 4.01±1.26     |
| Ⅲ~Ⅳ     | 42 | 5.04±1.37 | 4.28±1.14 | 5.74±1.67     |
| t       |    | 3.969     | 5.251     | 4.837         |
| P       |    | <0.001    | <0.001    | <0.001        |

表 3 有无淋巴结转移的乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 淋巴结转移 | n  | hMAM mRNA | SBEM mRNA | CEACAM19 mRNA |
|-------|----|-----------|-----------|---------------|
| 有     | 37 | 5.52±1.62 | 4.61±1.34 | 6.02±1.57     |
| 无     | 36 | 3.60±1.26 | 2.89±0.95 | 3.97±1.06     |
| t     |    | 5.642     | 6.311     | 6.520         |
| P     |    | <0.001    | <0.001    | <0.001        |

表 4 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 单独及联合检测诊断乳腺癌的效能

| 指标            | AUC   | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  | 95% CI      |
|---------------|-------|---------|---------|-------|-------------|
| hMAM mRNA     | 0.623 | 64.78   | 60.09   | 0.248 | 0.573~0.746 |
| SBEM mRNA     | 0.655 | 69.48   | 61.20   | 0.307 | 0.582~0.763 |
| CEACAM19 mRNA | 0.689 | 70.49   | 66.74   | 0.372 | 0.599~0.798 |
| 3 项联合         | 0.874 | 89.52   | 65.12   | 0.746 | 0.710~0.976 |

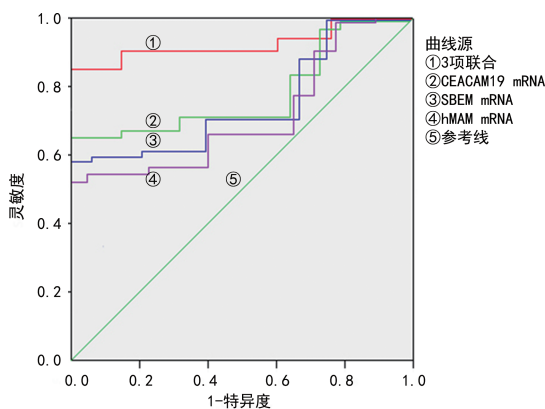


图 1 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 单独及联合检测诊断乳腺癌的 ROC 曲线

**3 讨 论**

随着人们生活方式的日益转变及生活压力的不断增加, 乳腺癌的发病率呈现逐年攀升趋势, 严重威胁女性的身心健康<sup>[7-8]</sup>。目前, 关于该病的具体病因及发病机制尚未彻底阐明, 普遍认为可能和基因突

变、遗传等因素有关<sup>[9-10]</sup>。由于乳腺癌发病早期具有极强的隐匿性, 绝大部分患者首次就诊便已处于进展期, 丧失了手术根治的最佳时机, 放化疗及免疫治疗虽可有效杀灭肿瘤细胞, 但患者亦有较高的转移风险, 患者治疗后的复发率及病死率均较高<sup>[11-12]</sup>。目前, 寻找一种可靠易行的乳腺癌诊断方法是临床亟待解决的问题。随着近年来相关研究的日益深入, 越来越多的学者开始关注血清肿瘤标志物应用于乳腺癌诊断中的价值。相较于穿刺活检等侵入性检查, 外周血标本检测具有操作简单、创伤小、患者依从性高及可重复操作等优势, 在乳腺癌早期诊断中具有一定的应用前景<sup>[13-14]</sup>。

本研究发现, 乳腺癌组 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平均高于良性病变组及健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 且良性病变组上述指标表达水平均高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 这提示乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 均存在异常高表达。究其原因, hMAM 属于分泌差异性表达蛋白之

一,其氨基酸序列和子宫珠蛋白超家族同源,具有乳腺组织特异性,在乳腺上皮细胞及乳腺癌组织中均存在异常表达<sup>[15-16]</sup>。SBEM 是由 90 个氨基酸组成的一种唾液酸糖蛋白,其具有 1 条分泌肽链及 3 条 8 肽前后序列重复的疏水核心,也具有乳腺组织特异性,在乳腺癌组织中异常高表达<sup>[17-18]</sup>。国外研究指出,CEACAM19 属于癌胚抗原家族重要亚群之一,其介导了细胞黏附、增殖及肿瘤抑制等过程<sup>[19-20]</sup>。本研究 ROC 曲线分析发现,hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测诊断乳腺癌的 AUC 高于各项指标单独检测,提示 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测诊断乳腺癌的效能较高。分析原因,可能是联合检测上述 3 项指标表达水平可为医生的诊断提供较为全面的依据,进一步提高诊断效能。另外,本研究发现,Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平平均高于Ⅰ~Ⅱ期,提示上述 3 项指标可能与乳腺癌的发展有关。分析原因,可能是随着临床分期的进展,乳腺癌细胞分化、增殖加剧,继而使得上述 3 项指标表达水平升高。本研究中,有淋巴结转移的乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 表达水平平均高于无淋巴结转移的患者,提示随着上述 3 项指标表达水平的升高,患者淋巴结转移风险增加,分析其原因:乳腺癌患者 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 异常表达,继而影响 NF-κB、PI3K/Akt 及 Wnt/β-catenin 等肿瘤经典信号通路,最终促进肿瘤细胞的淋巴结转移。然而,关于其具体作用机制有待进一步研究,这也是今后研究的重要方向。

综上所述,hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测用于诊断乳腺癌具有较理想的效果,且上述 3 项指标表达水平的检测有助于临床医生评估患者病情严重程度及淋巴结转移情况。

### 参考文献

[1] ZHANG Y, LUN X, GUO W. Expression of TRPC1 and SBEM protein in breast cancer tissue and its relationship with clinicopathological features and prognosis of patients [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 392-393.

[2] LI Q H, LIU Z Z, GE Y N, et al. Small breast epithelial mucin promotes the invasion and metastasis of breast cancer cells via promoting epithelial to mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(2): 509-518.

[3] 乔晶晶, 尤伟名, 张静, 等. 高灵敏度 hMAM-QDs 脂质体结合 CK19 双标记法检测乳腺癌循环肿瘤细胞的临床研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(20): 3532-3537.

[4] 于秀艳, 张晓伟, 丛占杰, 等. 乳腺癌患者血清中 hMAM 和 CD147 水平检测及其临床意义 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(6): 1269-1274.

[5] 姜专基, 田英, 刘鸿雁, 等. 乳腺癌患者外周血乳腺小黏蛋白的检测及其临床意义 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 6(2): 140-146.

[6] 于洪涛, 唐大海. 癌胚抗原相关细胞黏附因子 19 与乳腺癌相关基因关系 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(1): 105-107.

[7] 陈玉洁. 血清 Cys-C、VEGF、CA153 在乳腺癌诊断中的价值 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5): 591-593.

[8] 万军. 血清肿瘤标志物 CA153、CA125、CEA 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(6): 119-121.

[9] 汪晓曼, 朱怡恬, 叶莉莉, 等. 血清 miR-21、sICAM-1 和 CA153 联合检测对乳腺癌的早期诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(9): 1060-1063.

[10] 许小雨, 宋御繁, 孙克娜, 等. MALDI-TOF 质谱在乳腺癌诊断及分型中的应用 [J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(12): 909-914.

[11] 徐书星, 霍庆赞, 杨颖, 等. 乳腺癌患者血清 HCY、miR-765、miR-155 表达水平的临床意义及诊断价值分析 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(2): 188-192.

[12] 吴衍, 高文玉, 高苏平, 等. 血清 miR-196a-5p 和 miR-339-5p 表达水平在乳腺癌诊断中的应用价值 [J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(5): 551-557.

[13] 吴琳, 秦峰. ProGRP 联合 CEA 和 CA153 在乳腺癌患者血清中的表达及其临床诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(23): 3387-3390.

[14] 徐书星, 霍庆赞, 杨颖, 等. 乳腺癌患者血清 SF、TFF1、PD-L1 水平变化及与传统肿瘤标志物的诊断价值比较 [J]. *山东医药*, 2020, 60(20): 64-66.

[15] 于秀艳, 田春迎, 张晓伟, 等. 血清 SBEM、hMAM 和 CEACAM19 水平在乳腺癌早期诊断中的临床意义 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(6): 1518-1525.

[16] 温冰馨, 王斌. 钼靶联合 hMAM、BRCA-1 表达水平检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(4): 482-485.

[17] 孙凯, 孙松, 胡恩伟, 等. 联合 CK19、hMAM、SBEM 检测乳腺癌外周血循环肿瘤细胞及其与分子分型和临床病理特征的相关性分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3): 270-273.

[18] 王峰. 血清骨桥蛋白、乳腺小黏蛋白及环氧化酶-2 对乳腺癌的诊断价值 [J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(5): 662-665.

[19] ESTIAR M A, ESMAEILI R, ZARE A A, et al. High expression of CEACAM19, a new member of carcinoembryonic antigen gene family, in patients with breast cancer [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(4): 547-553.

[20] 于秀艳, 李铤, 丛占杰, 等. 乳腺癌患者外周血中 hMAM、SBEM 和 CEACAM19 mRNA 联合检测及其临床意义 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(1): 195-202.

(收稿日期:2022-08-23 修回日期:2022-11-13)