

· 论 著 ·

血清 TFF1、CA153 检测在乳腺癌诊断中的应用价值

胡玉海¹, 余 婷², 王 晶¹

1. 湖北省武汉市汉口医院检验科, 湖北武汉 430012; 2. 湖北省武汉市精神卫生中心, 湖北武汉 430012

摘要:目的 探讨血清三叶因子 1(TFF1)、糖类抗原 153(CA153)检测在乳腺癌诊断中的应用价值。方法 选取 2018 年 1—12 月武汉市汉口医院 76 例乳腺癌患者(研究 1 组)、76 例乳腺良性疾病患者(研究 2 组), 以及进行体检的 76 例健康体检者(对照组)作为研究对象, 检测其 CA153 及 TFF1 水平。结果 研究 1 组的血清 CA153、TFF1 水平及阳性检出率高于研究 2 组与对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); CA153、TFF1 联合检测的受试者工作特征(ROC)曲线下面积大于 CA153、TFF1 单独检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同病理分期的乳腺癌患者 CA153 及 TFF1 水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 乳腺癌患者及乳腺良性疾病患者的血清 CA153 水平与 TFF1 呈正相关($r = 0.445, 0.401, P < 0.05$)。结论 血清 CA153 与 TFF1 联合检测有助于提高乳腺癌的诊断效能, 以便为临床治疗提供准确参考。

关键词: 三叶因子 1; 糖类抗原 153; 乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.019

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1673-4130(2021)02-0210-04

文献标志码: A

Application value of serum TFF1 and CA153 detection in the diagnosis of breast cancer

HU Yuhai¹, YU Ting², WANG Jing¹

1. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Municipal Hankou Hospital, Wuhan,

Hubei 430012, China; 2. Wuhan Municipal Mental Health Center, Wuhan, Hubei 430012, China

Abstract: Objective To investigate the application value of serum trefoil factor 1 (TFF1) and cancer antigen 153 (CA153) detection in the diagnosis of breast cancer. **Methods** Seventy-six patients with breast cancer (study group 1), 76 cases of benign breast diseases (study group 2) and 76 subjects undergoing the physical examination (control group) served as the study subjects in Wuhan Municipal Hankou Hospital from January to December 2018. Then the CA153 and TFF1 levels were detected. **Results** The levels and the positive detection rate of serum CA153 and TFF1 in the study group 1 were higher than those in the study group 2 and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of the CA153 and TFF1 combined detection was greater than that of the single detection of CA153 and TFF1, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the serum CA153 and TFF1 levels had statistically significantly difference among the patients with different pathological stages ($P < 0.05$); the serum CA153 level in the patients with breast cancer and the patients with benign breast diseases was a positive correlated with serum TFF1 level ($r = 0.445, 0.401, P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum CA153 and TFF1 helps to increase the diagnostic efficiency so as to provide an accurate reference for clinical treatment.

Key words: trefoil factor 1; cancer antigen 153; breast cancer

乳腺癌是发生于乳腺上皮组织的一种恶性肿瘤, 近年来该病的患病人群逐渐呈年轻化趋势^[1], 对女性的身体健康及生命安全造成严重威胁^[2]。因此, 有效、及时的诊断对乳腺癌患者的治疗具有至关重要的作用。糖类抗原 153(CA153)是乳腺癌细胞表达的一种相关抗原, 对乳腺癌的早期诊断具有重要作用^[3]。三叶因子 1(TFF1)是主要由胃肠道黏液细胞分泌的一种

小分子多肽, 在肿瘤细胞凋亡及增殖等过程的调控中发挥着重要作用, 并能有效参与肿瘤血管形成及肿瘤细胞转移过程, 是一种重要的癌基因^[4]。本研究通过收集不同乳腺疾病患者的血清标本, 探讨 TFF1 及 CA153 联合检测对乳腺癌患者的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月在武汉市汉

作者简介: 胡玉海, 女, 副主任技师, 主要从事检验指标在临床疾病诊疗中的意义研究。

本文引用格式: 胡玉海, 余婷, 王晶. 血清 TFF1、CA153 检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 210-213.

口医院进行治疗的 152 例乳腺疾病患者作为研究对象,依据患者的疾病类型分为研究 1 组(乳腺癌患者,76 例)与研究 2 组(乳腺良性疾病患者,76 例),并选取同期在该院进行体检的 76 例健康体检者作为对照组。研究 1 组年龄 26~75 岁,平均(44.2±11.5)岁;乳腺癌 TNM 分期:Ⅰ期 18 例,Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 22 例。研究 2 组年龄 24~72 岁,平均(44.0±11.7)岁;其中乳腺炎 4 例,乳腺囊肿 12 例,小叶增生 26 例,纤维腺瘤 34 例。对照组年龄 27~74 岁,平均(44.4±11.4)岁。纳入标准:(1)所有研究对象均为女性,且研究 1 组及研究 2 组均经病理及临床诊断确诊;(2)对照组经检查均排除乳腺方面的疾病;(3)3 组研究对象均知情同意本研究;(4)临床资料均完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并严重免疫性或者血液疾病者;(3)精神异常无法配合者;(4)曾接受局部放疗或者病灶切除治疗者。3 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,同时本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 分别取 3 组研究对象 3 mL 的空腹静脉血,均未进行抗凝处理,3 000 r/min,离心 5 min,充分分离血清,并分为 2 份待测,其中 1 份用于血清 CA153 水平检测,另 1 份用于血清 TFF1 水平检测。

1.2.2 检测方法 利用电化学发光免疫分析仪(罗氏公司,型号:Elecsys2010)进行血清 CA153 水平检测,使用的试剂、校准品及质控品均为原装产品。采用酶联免疫吸附试验法进行血清 TFF1 水平检测。由同一组检验科人员严格依据相关操作步骤进行检测。

1.3 观察指标 (1)观察、比较 3 组研究对象的血清 CA153 及 TFF1 水平及阳性检出率。血清 CA153 \geq 28 U/mL 为阳性,反之为阴性。TFF1:得到标本 A 值(S)及阴性对照 A 值(N)后计算 S/N 值,S/N 值 \geq 2.1 为阳性,反之为阴性。(2)观察并比较不同病理分期乳腺癌患者的血清 CA153 及 TFF1 水平。(3)分析血清 CA153 与 TFF1 联合检测的诊断效能。(4)分析血清 CA153 水平与 TFF1 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用方差分析;利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CA153 与 TFF1 联合检测对乳腺癌的诊断价值;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CA153 及 TFF1 水平对比 研究 1 组

的血清 CA153 及 TFF1 水平高于研究 2 组与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组血清 CA153 及 TFF1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA153(U/mL)	TFF1(ng/mL)
对照组	76	15.3±3.9	0.5±0.2
研究 2 组	76	18.5±4.1 ^a	1.0±0.2 ^a
研究 1 组	76	46.1±15.5 ^{ab}	1.8±0.6 ^{ab}
F		240.14	172.00
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与研究 2 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组血清 CA153 及 TFF1 的阳性检出率对比 研究 1 组血清 CA153 及 TFF1 的阳性检出率高于研究 2 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清 CA153 及 TFF1 的阳性检出率比较[n(%)]

组别	n	CA153	TFF1	CA153+TFF1
对照组	76	2(2.6)	0(0.0)	4(5.3)
研究 2 组	76	11(14.5) ^a	6(7.9) ^a	15(19.7) ^a
研究 1 组	76	36(47.4) ^{ab}	46(60.5) ^{ab}	62(81.6) ^{ab}
χ^2		50.57	93.47	109.03
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与研究 2 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 CA153 及 TFF1 在乳腺癌诊断中的价值 血清 TFF1 诊断乳腺癌的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.800(95%CI:0.689~0.911),CA153 的 AUC 为 0.661(95%CI:0.530~0.825),而联合检测的 AUC 为 0.856(95%CI:0.760~0.940),联合检测的诊断价值更高($P<0.05$),见图 1。

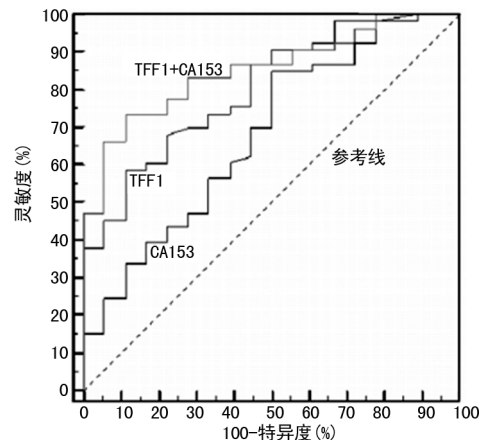


图 1 血清 CA153、TFF1 单独和联合检测诊断乳腺癌的 ROC 曲线

2.4 不同病理分期乳腺癌患者血清 CA153 及 TFF1 水平对比 不同病理分期乳腺癌患者的血清 CA153 及 TFF1 水平差异有统计学意义($P<0.05$),且随着病理分期增加,CA153、TFF1 水平相应升高,见表 3。

表 3 不同病理分期乳腺癌患者的血清 CA153 及 TFF1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理分期	n	CA153(U/mL)	TFF1(ng/mL)
I 期	18	22.5±3.7	1.1±0.4
II 期	24	28.3±4.1	1.3±0.6
III 期	12	39.0±5.6	1.7±0.6
IV 期	22	61.1±10.2	2.0±0.5
F		13.819	10.311
P		<0.05	<0.05

2.5 血清 CA153 水平与 TFF1 的相关性分析

Pearson 相关性分析显示:乳腺癌患者及乳腺良性疾病患者的血清 CA153 水平与 TFF1 呈正相关($r = 0.445, 0.401, P < 0.05$),健康体检者血清 CA153 水平与 TFF1 则无相关性($r = 0.089, P > 0.05$)。

3 讨 论

目前临床医师主要采用物理方法与组织细胞学技术对肿瘤进行诊断,其中前者主要包括 X 射线、CT、超声及磁共振等,而后者主要包括免疫组织化学法、生物化学法以及细胞病理学等,血清肿瘤标志物检测则属于生物化学法^[5-6]。当采用影像学检查还未显示阳性时,肿瘤已在发生、发展,此时血液中的肿瘤标志物水平会出现不同程度升高的情况。因此,对肿瘤标志物进行检测可作为早期发现肿瘤的重要方法^[7-8]。肿瘤基因具有一定的复杂性,且肿瘤类型并不单一,因此选取理想的肿瘤标志物相对困难。灵敏度较高的肿瘤标志物其特异度则相对较低,而特异度较高者灵敏度又较低,因此无法对肿瘤进行有效的诊断及鉴别。本研究选取血清 CA153 及 TFF1 作为早期诊断乳腺癌的标志物进行研究。

大多数乳腺癌患者在首次就诊或者肿瘤局部复发时,即可发现 CA153 水平显著升高。而此时临床其他指标检测及影像学检查可能为阴性。因此,CA153 对乳腺癌早期诊断及病情复发的判定具有至关重要的作用^[9]。将 CA153 作为乳腺癌肿瘤标志物的研究逐渐开展,但其中仍有部分乳腺癌患者表现为 CA153 低水平或者检测阴性,进而影响患者的确诊^[10]。有研究报道,在对乳腺癌转移情况的判断中,血清 CA153 的灵敏度及特异度相对较高,且随着病灶数量及转移范围的增加,CA153 水平也相对较高,对其变化情况进行动态观察,有助于及时发现乳腺癌复发或者转移,从而采取及时、有效的治疗方案^[11]。本研究结果显示,研究 1 组的血清 CA153、TFF1 水平及阳性检出率高于研究 2 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,乳腺癌患者的血清 CA153 及 TFF1 水平高于乳腺良性疾病患者及健康对照者,且乳腺癌患者 CA153 及 TFF1 的阳性检出率

也相对较高,血清 CA153 及 TFF1 水平的检测有利于乳腺癌的早期诊断及复发情况的早期评估。研究表明,TFF1 不仅对胃肠道黏膜具有修复及保护功能,同时还能够有效参与肿瘤的形成过程^[12-13]。同时,TFF1 还能够导致女性雌激素水平失衡,是对雌激素受体经典途径进行有效调控的重要蛋白,在乳腺癌的发生及发展中发挥着重要的作用^[14]。本研究也发现,健康对照者及乳腺良性疾病患者血清中的 TFF1 水平相对较低,说明 TFF1 高表达可能诱发乳腺癌,进行血清 TFF1 水平检测对乳腺癌患者的早期诊断也具有重要的应用价值^[15-16]。

本研究对不同病理分期乳腺癌患者,以及 CA153 水平及 TFF1 关系的分析提示:不同病理分期患者的血清 CA153 及 TFF1 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着病理分期增加,CA153 及 TFF1 水平相应升高。这说明血清 CA153 及 TFF1 水平随着乳腺癌患者病理分期的增加而升高,分期越高的患者其 CA153 及 TFF1 水平也相对较高。血清 CA153 水平在乳腺癌患者中常表现为异常升高,因此可将其作为浸润性及转移性乳腺癌患者检测的重要标志物^[17-18]。本研究发现,血清 CA153、TFF1 单独检测对乳腺癌的诊断效能低于 2 项指标联合检测。因此,为对乳腺癌进行有效诊断,常需要与其他肿瘤标志物进行联合检测^[19-20]。Pearson 相关分析显示,乳腺癌患者及乳腺良性疾病患者的血清 CA153 水平与 TFF1 呈正相关($r = 0.445, 0.401, P < 0.05$)。

本研究由于样本量较少致使研究结果存在一定的局限性,同时本研究属于回顾性研究,缺乏相关的前瞻性设计,在后期的临床工作中,需通过扩大样本量及增加样本研究时间等的方式,使研究结果更加准确、可靠,进而更好地服务于临床。

综上所述,血清 CA153 及 TFF1 在乳腺癌患者体内呈高表达,可将其作为乳腺癌及病情严重程度诊断的重要标志物,血清 CA153 与 TFF1 联合检测有助于提高诊断效能,为临床治疗提供准确的参考。

参考文献

- [1] 张志锋,孙业富,沈预程. 血清 TFF1 检测在乳腺癌诊断及预后评估中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 11(13):1627-1630.
- [2] 孙佳俊,卢仁泉,郑慧,等. 血清 HER2-ECD 水平在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(1):37-41.
- [3] 朱丽,黎莉. 乳腺癌患者血清糖类抗原 153、癌胚抗原、铁蛋白及降钙素水平变化的价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(5):51-53.
- [4] 邓君,洪华,刘蔚,等. MUC1 基因表达和 CXCL16 在乳腺癌诊断中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6):

144-146.

- [5] MUNOZ D F, XU C, PLEVRITIS S K. A molecular subtype-specific stochastic simulation model of US breast cancer incidence, survival, and mortality trends from 1975 to 2010[J]. *Med Decis Making*, 2018, 38(1 Suppl): S89-S98.
- [6] 汪梅, 郭宇飞, 张娟. 早期乳腺癌手术方案、循证护理对策对血清 VCAM-1 水平和远期疗效的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(12): 2859-2861.
- [7] 张亚珍, 何贵省, 吴晓明, 等. miR-103a-3p 在乳腺癌组织和血清中的表达及通过下调 PDK4 抑制乳腺癌细胞的有氧糖酵解及增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 128(5): 56-62.
- [8] SAMALA R K, CHAN H P, HADJIISKI L, et al. Breast cancer diagnosis in digital breast tomosynthesis: effects of training sample size on multi-stage transfer learning using deep neural nets[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38(3): 686-696.
- [9] 廖柳清, 唐艳青, 钟荣德, 等. 血清 NGF、MT-1E 水平变化与乳腺癌病理学特征的关系[J]. *山东医药*, 2019, 59(2): 76-78.
- [10] 王一, 廖宏伟, 宋扬. 三阴性乳腺癌患者血清 VitD 水平与瘤组织 Ki-67、p53 蛋白表达变化及其相关性[J]. *山东医药*, 2018, 58(11): 83-85.
- [11] TSENG Y J, HUANG C E, WEN C N, et al. Predicting breast cancer metastasis by using serum biomarkers and clinicopathological data with machine learning technologies[J]. *Int J Med Inform*, 2019, 128: 79-86.
- [12] 冯岚, 景香香, 陶阳, 等. 超声弹性成像联合检测 CEA 与

CA15-3 在乳腺癌诊断中的价值分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(26): 56-59.

- [13] LEE S J, LI X, HUANG H, et al. The dana-farber CIS-NET model for breast cancer screening strategies: an update[J]. *Med Decis Making*, 2018, 38(1 Suppl): S44-S53.
- [14] 舒耀, 吴斌, 宋俊. 乳腺癌患者血清中 miRNA-21、miRNA-210、miRNA-1246 的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(12): 42-48.
- [15] GOUDARZI M, MAGHOOLI K. Extraction of fuzzy rules at different concept levels related to image features of mammography for diagnosis of breast cancer[J]. *Biocyb Biomed Engin*, 2018, 38(4): 1004-1014.
- [16] 沈春云, 秦信, 汪珺莉, 等. 自动乳腺全容积成像联合彩色多普勒超声对早期乳腺癌诊断价值研究[J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37(5): 85-88.
- [17] 王刚, 张国富. 术前磁共振 T2WI 瘤周水肿征象对浸润性乳腺癌早期复发的诊断价值[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(1): 66-70.
- [18] 沈坤炜, 曹健, 李宏为. 新一代信息技术与乳腺癌诊治模式的变革[J]. *外科理论与实践*, 2019, 11(5): 377.
- [19] 孙应实, 曲玉虹. 重视乳腺影像学技术的发展, 提升乳腺癌影像学诊断水平[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(4): 6-8.
- [20] 孙亚冬, 王家祥, 崔树德. 基于 SELDI-TOF-MS 技术筛选乳腺癌血清蛋白标志物[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 19(9): 1512-1517.

(收稿日期: 2020-05-12 修回日期: 2020-09-10)

(上接第 209 页)

- [5] 杜宁, 王培礼, 王猛, 等. miR-367-3p 在非小细胞肺癌组织中的表达及对细胞功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(15): 2623-2627.
- [6] 许荣誉, 何荣琦. miR-20a 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *慢性病学杂志*, 2018, 19(8): 1053-1055.
- [7] CHEN F, WANG X Y, HAN X H, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, Scc and Cea for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11295-11300.
- [8] 曾聪, 全国莉, 王春莲. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. *广东医学*, 2012, 33(6): 808-810.
- [9] 牛玉峰, 施城东. 血清 CEA、CYFRA21-1 及 TK1 联合早期诊断非小细胞肺癌研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(10): 1546-1548.
- [10] 赵宝祥, 李华, 张亚君, 等. 血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、microRNA-20a 和 microRNA-210 联合检测对早期小细胞肺癌的诊断价值[J]. *新乡医学院学报*, 2019,

36(5): 452-454.

- [11] 余建洪, 朱晓丽. ROC 曲线评价 4 项指标对肺癌的鉴别诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(3): 361-363.
- [12] 南永刚, 王晓敏, 陆建荣, 等. CA125 在肿瘤患者细胞和血清中表达相关性的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(17): 2798-2800.
- [13] 耿雪霏, 邢汝东. CA125 作为肿瘤标志物的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2011, 38(1): 106-108.
- [14] 颜宇博, 李丹. CA125 单项与多项肿瘤指标联合检测在卵巢癌诊断中的比较[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(11): 35-36.
- [15] DAVID S, BORIS Z, BAR-GIL S A, et al. Diagnostic value of Cyfra 21-1, CEA, CA19-9, CA 15-3 and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature[J]. *Oncologist*, 2005, 10(7): 501-507.

(收稿日期: 2020-05-20 修回日期: 2020-08-19)