

乳腺癌血清 sMICA 含量检测的临床意义

张晓燕

摘要 目的 检测乳腺癌血清中 sMICA 水平,研究其单独及联合 CA153 检测对于乳腺癌诊断的意义。**方法** ELISA 法检测 56 例乳腺癌血清、69 例乳腺良性病血清及 75 例健康体检者血清中 sMICA 水平,分析其与临床病理参数的关系。雅培免疫发光法检测其 CA153 浓度,并分析其与 sMICA 对于乳腺癌诊断的优缺点。**结果** 乳腺癌患者血清中 sMICA 及 CA153 浓度均显著高于乳腺良性病患者及健康体检者;其中 sMICA 水平与乳腺癌临床分期呈正相关,淋巴结转移者 sMICA 浓度显著高于未转移者,与年龄及分级无明显相关性;sMICA、CA153 及两者联合检测诊断乳腺癌的敏感度分别为 67.86%、71.43% 和 92.86%。**结论** sMICA 可为乳腺癌病情评价提供新的参考指标,联合 CA153 能提高诊断性能,降低临床漏检率。

关键词 sMICA CA153 乳腺癌

[中图分类号] R737 [文献标识码] A

Clinical Significance of Serum sMICA in the Diagnosis of Breast Cancer. Zhang Xiaoyan. The Third People's Hospital of Haining, Zhejiang 314408, China

Abstract Objective To evaluate the value of sMICA and CA153 in the diagnosis of breast cancer. **Methods** The serum concentration of sMICA and CA153 in the breast cancer patients(56 cases),benign breast disease patients(69 cases) and healthy women(75 cases) were detected by ELISA kit and i2000 Immunochemistry Analyzer respectively. **Results** The serum concentration of sMICA and CA153 in the breast cancer patients were obviously higher than those of benign breast disease patients and healthy women. The sMICA in breast cancer with TNM stage (Ⅲ + Ⅳ) were dramatically higher than that of TNM stage (Ⅰ + Ⅱ) ($P < 0.05$), and also higher in the breast cancer patients with axillary lymph node metastasis. The diagnostic sensitivity of combined measurement was 92.86%. **Conclusion** The combined measurement of serum sMICA and CA153 significantly increased the sensitivity for diagnosis of breast cancer and provided useful information for early diagnosis of disease in patients with breast cancer.

Key words sMICA;CA153;Breast cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性健康,发病率呈逐年上升趋势^[1]。近年来主要组织相容性复合体相关蛋白 A(mMICA)越来越吸引研究者兴趣。肿瘤细胞表面表达 NKG2D 的配体 mMICA 蛋白,激活 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒作用,杀灭肿瘤细胞。随着肿瘤进展,组织细胞的 mMICA 从肿瘤细胞表面脱落到癌细胞周围的间质组织及血液中,成为可溶性主要组织相容性复合体蛋白 A(sMICA),下调 NK 细胞对抗肿瘤细胞的作用,可能是肿瘤免疫逃逸的机制^[2,3]。本研究通过检测乳腺癌血清中 sMICA 表达水平,探讨其与乳腺癌进展相关临床参数的相关性,同时比较其与传统 CA153 乳腺癌血清学标志物对其诊断性能,为临床诊断提供新的参考,为进一步以 sMICA 为靶点进行乳腺癌免疫治疗提供基础资料。

材料与方法

1. 研究对象:收集具有明确病理和影像学诊断的乳腺癌患者血清 56 例,患者年龄 25 ~ 69 岁,平均年龄 43.5 岁;乳腺良性疾病组 69 例,包括乳腺纤维瘤,乳腺小叶增生等其他乳腺疾病患者,年龄 23 ~ 67 岁,平均年龄 45.2 岁;笔者医院女性健康体检者 75 例为正常对照组,年龄 21 ~ 65 岁,平均年龄 41.6 岁。

2. 实验方法:收集各组患者及健康体检者血清标本,储藏于 -70℃ 冰箱备用。按照 ELISA 试剂盒说明书操作,检测各标本中 sMICA 浓度;血清中 CA153 浓度采用美国雅培 i2000 免疫化学分析仪进行检测,按说明书操作进行。

3. 统计学方法:运用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析,计量资料应用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来描述,阳性率的比较采用卡方检验;ROC 曲线评价指标的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清中 sMICA 的 ELISA 结果:与 56 例乳腺癌患者 sMICA 水平相比,乳腺良性病组和健康体检者其浓度明显降低,差异均具有统计学意义($P <$

0.05)。乳腺良性病患者血清 sMICA 较健康体检者高,无统计学差异(表 1)。

表 1 各组血清 sMICA ELISA 水平

组别	n	sMICA (pg/ml)
乳腺癌	56	195.63 ± 89.16
乳腺良性病	69	71.28 ± 30.06 *
健康体检者	75	51.97 ± 19.65 *

与乳腺癌组相比,*P<0.05

2. sMICA 浓度与乳腺癌临床病理特征相关性:33 例Ⅲ期+Ⅳ期乳腺癌患者血清中含量明显高于Ⅰ期+Ⅱ期。淋巴结转移者 sMICA 浓度明显高于未转移者,sMICA 浓度与患者年龄和分化程度无明显相关性,具体情况见表 2。

表 2 sMICA 浓度与乳腺癌临床病理特征相关性

临床特征	n	sMICA 浓度
年龄(岁)		
≥55	31	205.87 ± 102.37
<55	25	182.98 ± 75.69
临床分期		
Ⅰ期+Ⅱ期	23	155.49 ± 59.02 *
Ⅲ期+Ⅳ期	33	223.61 ± 117.89
腋窝淋巴结转移		
是	21	238.21 ± 106.78 *
否	35	170.08 ± 69.32
分化程度		
高分化	28	208.19 ± 98.27
中低分化	28	182.35 ± 82.16

*P<0.05

3. 受试者工作曲线图(ROC 曲线)分析:如图 1 所示,sMICA、CA153 及两者联合检测的曲线下面积(AUC-ROC)分别为 0.800(95%CI:0.743~0.827),0.845(95%CI:0.686~0.897)和 0.860(95%CI:0.772~0.893),sMICA 和 CA153 单项与联合检测乳腺癌的敏感度、特异性、准确度见表 3,联合检测可明显提高敏感度。

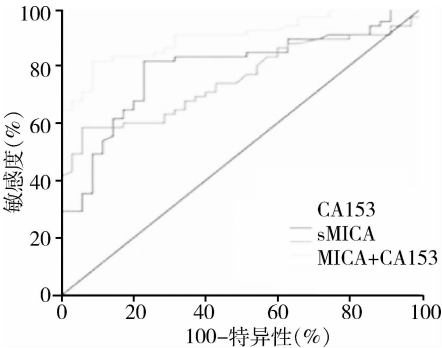


图 1 sMICA 和 CA153 诊断乳腺癌 ROC 曲线

表 3 两指标单独及联合检测诊断性能评价(%)

诊断指标	敏感度	特异性	准确度
sMICA	67.86(38/56)	84.72(122/144)	80.00(160/200)
CA153	71.43(40/56)	89.58(129/144)	84.50(169/200)
sMICA + CA153	92.86(52/45)	83.33(120/144)	86.00(172/200)

讨 论

NK 细胞在控制肿瘤发生发展过程中起重要作用,通过识别肿瘤细胞表面活化和抑制性分子标志,从而控制对肿瘤细胞杀伤作用。NKG2D 是 NK 细胞表面一个重要的激活性受体,能识别肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体Ⅰ类相关基因 A(mMICA),从而激活 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒作用,杀灭肿瘤细胞^[4]。研究表明早期分化较好的肿瘤组织细胞 mMICA 表达量较高,迅速诱导 NK 细胞杀伤肿瘤细胞发挥免疫监视作用。晚期肿瘤细胞表面 mMICA 蛋白脱落释放到间质及血清中形成可溶性 sMICA 进而引起肿瘤免疫逃逸^[5,6]。血清中可溶性 sMICA 可通过 ELISA 法进行检测,本实验中笔者检测出乳腺癌血清中其水平明显高于良性疾病和健康体检者,说明其来自于肿瘤组织。随着肿瘤进一步进展,血清中浓度明显升高,肿瘤细胞表面的 mMICA 蛋白脱落到血清中变成的 sMICA 进一步加剧,从而导致其失去介导 NKG2D 杀灭肿瘤细胞的作用,故可能作为肿瘤逃逸指标^[7]。

目前临床上 CA153 是诊断乳腺癌的首选特异性标志物,具有较高的敏感度,但在早期乳腺癌中的阳性率不高,据文献报道在乳腺良性疾病及正常人群中也有阳性表达情况^[8]。本研究中 CA153 用来诊断乳腺癌的敏感度为 71.43%,准确度达到 84.5%,ROC 曲线下面积在(0.7~0.9)时具有较高的准确度^[9]。本研究中 sMICA、CA153 及两者联合检测的曲线下面积(AUC-ROC)分别为 0.800(95%CI:0.743~0.827),0.845(95%CI:0.686~0.897)和 0.860(95%CI:0.772~0.893),sMICA 和 CA153 诊断乳腺癌的敏感度分别为 67.86%和 71.43%,两者联合后能明显提高敏感度至 92.86%,能明显降低临床漏诊率,对乳腺癌早期诊断具有重要意义。

乳腺癌患者血清可溶性 sMICA 随着分期逐渐升高,逃逸 NK 细胞对肿瘤细胞免疫抑制作用,可以此为肿瘤免疫治疗研究靶点。同时与 CA153 联合检测大大提高乳腺癌诊断敏感度,降低漏检率,该组合可得到临床进一步检验及推广。

参考文献

- 1 吕大鹏, 徐光炜. 乳腺癌普查的国内外进展[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(1): 68-70
- 2 Sanchez - Correa B, Morgado S, Gayoso I, *et al.* Human NK cells in acute myeloid leukaemia patients; analysis of NK cell - activating receptors and their ligands[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(8): 1195-1205
- 3 Zou Y, Stastny P. Role of MICA in the immune response to transplants[J]. Tissue Antigens, 2010, 76(3): 171-176
- 4 Ashiru O, López - Cobo S, Fernández - Messina L, *et al.* A GPI anchor explains the unique biological features of the common NKG2D - ligand allele MICA * 008[J]. Biochem J, 2013, 454(2): 295-302
- 5 Bedel R, Thierry - Vuillemin A, Granclement C, *et al.* Novel role for STAT3 in transcriptional regulation of NK immune cell targeting receptor MICA on cancer cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(5): 1615-626
- 6 Kloess S, Huenecke S, Piechulek D, *et al.* IL - 2 - activated haploidentical NK cells restore NKG2D - mediated NK - cell cytotoxicity in neuroblastoma patients by scavenging of plasma MICA[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(11): 3255-3267
- 7 Serrano AE, Menares - Castillo E, Garrido - Tapia M, *et al.* Interleukin 10 decreases MICA expression on melanoma cell surface[J]. Immunol Cell Biol, 2011, 89(3): 447-457
- 8 陈燕, 郑瑜宏, 林莺莺, 等. 原发性乳腺癌患者术前血清中糖类抗原 153 癌胚抗原和组织多肽特异性抗原水平与临床病理特征和预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 33(11): 842-846
- 9 Hajian - Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation[J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(2): 627-635

(收稿日期: 2013-11-05)

(修回日期: 2013-11-19)

选择性白三烯拮抗剂辅助调节变态反应性分泌性中耳炎患儿免疫球蛋白

闻人亚军 徐 科

摘 要 目的 探究孟鲁司特在变态反应性分泌性中耳炎治疗中发挥的作用和免疫调节机制。**方法** 筛选笔者医院 36 例变态反应性分泌性中耳炎患儿, 按随机数字表法分为抗变态反应药物常规治疗组 ($n=17$) 和常规治疗基础上增加孟鲁司特的观察组 ($n=19$)。治疗 3 个月后, 比较两组患儿鼓膜抽取液及外周血清中免疫球蛋白 (IgE、IgA、IgG 和 IgM) 的含量变化情况。**结果** 中耳分泌液和外周静脉血清中, 观察组在 IgE、IgA 和 IgM 方面较治疗前有统计学差异 ($P<0.01$), 而常规组仅 IgE 和 IgM 与治疗前相比有统计学意义 ($P<0.01$)。组间比较, 孟鲁司特在 IgA、IgG 和 IgM 指标上也存在显著改善 ($P<0.01$)。疗效方面, 治疗结束后两组总有效率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。3 个月随访中, 组间总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 孟鲁司特在辅助治疗变态反应相关分泌性中耳炎方面具有重要意义, 能提高患儿免疫机能和总有效率。

关键词 孟鲁司特 变态反应性分泌性中耳炎 抗变态反应治疗 免疫球蛋白

[中图分类号] R76

[文献标识码] A

Auxiliary Adjusting of Selective Leukotriene Antagonist on Immunoglobulins for Children with Allergy - related Secretory Otitis Media.

Wenren Yajun, Xu Ke. Department of ENT, Yuyao Second People's Hospital, Zhejiang 315400, China

Abstract Objective To explore the role and mechanism of immune regulation of montelukast in allergic otitis media. **Methods** Thirty six cases of children with allergic otitis media with effusion in our hospital were randomly divided into conventional treatment group ($n=17$) and conventional treatment plus montelukast as the observation group ($n=19$). After 3 months of treatment, immunoglobulin (IgE, IgA, IgG and IgM) levels change of two groups in eardrum aspirate and peripheral serum were Compared. **Results** In both middle ear fluid secretion and peripheral venous serum, the IgE, IgA and IgM of observation group had a significant difference compared with pretreatment ($P<0.01$), while the conventional group, only IgE and IgM was statistically significant compared with before ($P<0.01$). The two groups comparison showed that, IgA, IgG and IgM indicators was also significantly different ($P<0.01$). For the efficacy of treatment, observation group was significantly better ($P<0.05$). In 3 months follow-up, the total effective rate between the two groups was statistically significant as well ($P<0.01$). **Conclusion** Montelukast in the adjuvant treatment of allergy - related secretory otitis media paly important role, by which children can improve immune function and total efficiency.

Key words Montelukast; Allergy - related secretory otitis media; Antiallergic treatment; Immunoglobulin

作者单位: 315400 浙江省余姚市第二人民医院耳鼻喉科