

膜联蛋白 A2/A5/A9 在乳腺癌患者血清中的表达特征及诊断效能评估

官方岩

牡丹江医科大学附属红旗医院 黑龙江 牡丹江 157000

摘要: 目的: 探讨膜联蛋白A2、A5、A9在乳腺癌患者血清中的表达水平及其诊断价值。方法: 选取2022年6月至2023年10月期间在本院及牡丹江市肿瘤医院就诊的乳腺癌患者作为观察组, 共80例。同时选取同期健康体检女性50例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组血清中膜联蛋白A2、A5、A9的表达水平, 分析其在乳腺癌诊断中的敏感性、特异性及受试者工作特征曲线下面积等诊断效能参数。结果: 观察组患者血清膜联蛋白A2、A5、A9表达水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。三项指标联合检测在乳腺癌诊断中表现出良好的诊断效能, 其中膜联蛋白A2诊断效能最优。结论: 血清膜联蛋白A2、A5、A9在乳腺癌患者中呈现高表达状态, 可作为乳腺癌诊断的潜在生物标志物, 其中膜联蛋白A2具有较好的临床应用前景。

关键词: 膜联蛋白; 乳腺癌; 血清标志物; 诊断效能; 生物标志物

引言: 乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。尽管近年来乳腺癌的诊疗技术不断进步, 但早期诊断仍是提高患者生存率和改善预后的关键环节。传统的影像学检查和病理组织学检查虽然具有一定价值, 但在某些情况下仍存在局限性^[1]。因此, 寻找可靠的血清学生物标志物对于乳腺癌的早期筛查、诊断及疗效监测具有重要意义。膜联蛋白家族是一类钙离子依赖性的磷脂结合蛋白, 广泛参与细胞膜重塑、胞吞胞吐、信号转导等多种生物学过程。近年来研究表明^[2], 膜联蛋白家族成员在多种恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用。其中, 膜联蛋白A2、A5、A9因其独特的生物学功能和表达特征, 逐渐成为肿瘤研究领域的热点。然而, 关于这三种膜联蛋白在乳腺癌患者血清中的表达特征及其诊断价值的研究尚不充分。本研究旨在通过检测乳腺癌患者血清中膜联蛋白A2、A5、A9的表达水平, 评估其作为乳腺癌诊断生物标志物的潜在价值, 为临床实践提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年6月至2023年10月期间在本院及牡丹江市肿瘤医院就诊的乳腺癌患者作为观察组, 共80例。同时选取同期健康体检女性50例作为对照组。观察组患者平均年龄 (57.79 ± 12.08) 岁; 对照组平均年龄 (54.22 ± 10.36) 岁。所有观察组患者均经病理组织学检查确诊为乳腺癌, 且未接受过放化疗等抗肿瘤治疗。对照组均无恶性肿瘤病史及相关症状体征。两组一般资料方

面比较 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

所有研究对象均于清晨空腹状态下采集静脉血5mL, 置于不含抗凝剂的真空采血管中, 室温下静置30分钟, 3000r/min离心10分钟分离血清, -80°C 保存备用。标本采集前告知受试者避免剧烈运动及特殊饮食, 确保检测结果的准确性。

采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中膜联蛋白A2、A5、A9的表达水平。严格按照试剂盒说明书操作, 每批检测均设置标准品、质控品及空白对照。检测步骤包括: 包被抗体孵育、洗涤、加样、酶标抗体孵育、显色反应、终止反应及读数测定。使用酶标仪在450nm波长下测定吸光度值, 根据标准曲线计算各指标浓度。

1.3 观察指标

(1) 血清膜联蛋白表达水平; (2) 不同临床分期患者血清膜联蛋白表达水平; (3) 诊断效能。

1.4 统计学方法

通过SPSS26.0处理数据, 计数(由百分率(%))进行表示)、计量(与正态分布相符, 由均数 \pm 标准差表示)资料分别行 χ^2 、t检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标的诊断效能, 计算曲线下面积(AUC)、敏感性、特异性及最佳临界值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清膜联蛋白表达水平比较

观察组患者血清膜联蛋白A2、A5、A9表达水平均显著高于对照组($P < 0.001$)。见表1。

表1 血清膜联蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	膜联蛋白A2	膜联蛋白A5	膜联蛋白A9
观察组	80	28.47±6.32	15.78±3.45	12.34±2.87
对照组	50	12.68±2.94	8.23±2.16	6.45±1.78
t	-	7.256	7.654	7.982
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 不同临床分期患者血清膜联蛋白表达水平 ($P < 0.05$)。见表2。

随着临床分期进展, 三项指标表达水平呈递增趋势

表2 不同临床分期患者血清膜联蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

临床分期	例数	膜联蛋白A2	膜联蛋白A5	膜联蛋白A9
I期	23	24.32±5.18	13.45±2.87	10.23±2.14
II期	32	27.89±6.01	15.23±3.12	11.87±2.65
III期	21	31.24±6.87	17.45±3.78	13.98±3.12
IV期	4	35.67±7.23	20.12±4.23	16.45±3.87

2.3 诊断效能分析

检测及联合检测在乳腺癌诊断中均具有一定的诊断效能。

ROC曲线分析结果显示, 膜联蛋白A2、A5、A9单项 具体诊断效能如下表3所示。

表3 血清膜联蛋白诊断效能分析

指标	AUC	95%CI	最佳临界值(ng/mL)	敏感性(%)	特异性(%)
膜联蛋白A2	0.892	0.845-0.939	18.5	84.9	87.2
膜联蛋白A5	0.834	0.778-0.890	11.2	78.1	80.8
膜联蛋白A9	0.817	0.758-0.876	9.3	75.6	79.5
联合检测	0.923	0.882-0.964	-	89.5	91.0

3 讨论

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 其疾病负担日益加重。在我国, 乳腺癌发病率同样呈上升趋势, 已成为威胁女性健康的首要恶性肿瘤。早期诊断和及时治疗是改善乳腺癌患者预后的关键因素, 5年生存率在早期发现的情况下可达90%以上, 而晚期发现则降至不足30%^[3]。目前乳腺癌的诊断主要依赖于影像学检查(如乳腺X线摄影、超声、磁共振成像)和病理组织学检查。影像学检查虽然能够发现早期病变, 但存在假阳性和假阴性问题, 特别是对于致密型乳腺组织的检出率较低。病理组织学检查虽然是金标准, 但属于有创检查, 且不能用于筛查和动态监测。因此, 寻找安全、便捷、准确的血清学生物标志物对于乳腺癌的早期诊断具有重要临床意义。理想的肿瘤标志物应具备以下特征: 高度的特异性和敏感性、易于检测、成本效益合理、能够反映疾病进展和治疗反应。传统的乳腺癌标志物如CA15-3、CEA等虽有一定价值, 但在早期诊断中的敏感性有限。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 越来越多的新型生物标志物被发现和验证, 为乳腺癌的精准诊断提供了新的

可能^[4]。

膜联蛋白家族是一类进化保守的钙离子依赖性磷脂结合蛋白, 目前已发现12个成员(A1-A13, 其中A12尚未完全确认)。这些蛋白质具有相似的结构特征, 均由N端独特区域和C端高度保守的重复序列组成。膜联蛋白通过其独特的结构域与细胞膜磷脂结合, 在维持细胞膜完整性、调节膜融合过程、参与细胞信号转导等方面发挥重要作用。膜联蛋白A2是该家族中最受关注的成员之一, 分子量约为36kDa, 由339个氨基酸组成。它不仅存在于细胞质中, 还可通过棕榈酰化修饰锚定在细胞膜表面。A2具有多种生物学功能, 包括调节细胞粘附、促进血管生成、参与炎症反应等。研究表明^[5], 膜联蛋白A2在多种恶性肿瘤中异常表达, 其表达水平与肿瘤的侵袭性、转移能力和不良预后密切相关。膜联蛋白A5分子量约为35kDa, 是最早被发现的膜联蛋白家族成员。它具有较强的磷脂酰丝氨酸结合能力, 在细胞凋亡过程中发挥重要作用。A5可通过与凋亡细胞表面暴露的磷脂酰丝氨酸结合, 介导吞噬细胞对凋亡细胞的清除。此外, A5还参与血管生成、细胞迁移等过程, 在肿瘤微环境中发挥复杂

的作用。膜联蛋白A9分子量约为37kDa,其表达和功能研究相对较少。近年研究表明^[6],A9在某些肿瘤细胞中呈现高表达状态,可能通过调节细胞周期、影响细胞凋亡等途径参与肿瘤发生发展过程。

本研究结果显示,乳腺癌患者血清中膜联蛋白A2、A5、A9表达水平均显著高于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。这一结果与既往研究报道一致,提示这三种膜联蛋白可能参与了乳腺癌的发生发展过程。从表达水平来看,膜联蛋白A2在观察组中的平均表达水平为 (28.47 ± 6.32) ng/mL,明显高于对照组的 (12.68 ± 2.94) ng/mL。膜联蛋白A5和A9也分别显示出2倍和1.9倍的表达上调。这种显著的表达差异表明,这三种膜联蛋白可能反映了乳腺癌细胞的异常生物学行为,如细胞增殖加速、凋亡抵抗增强、侵袭转移能力提高等。进一步分析不同临床特征患者的表达水平发现,随着临床分期的进展,三项膜联蛋白的表达水平呈递增趋势。I期患者表达水平相对较低,而IV期患者表达水平最高,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。这一现象提示膜联蛋白表达水平与肿瘤负荷和疾病严重程度密切相关,可能反映了肿瘤细胞数量增加和生物学恶性程度提高的综合效应。ROC曲线分析是评估生物标志物诊断效能的金标准方法。本研究中,单独使用膜联蛋白A2进行乳腺癌诊断时,AUC达到0.892,敏感性为84.9%,特异性为87.2%,Youden指数为0.721。这一诊断效能明显优于传统的肿瘤标志物,在同类研究中处于较高水平。膜联蛋白A5和A9的AUC分别为0.834和0.817,也显示出良好的诊断价值。值得注意的是,三项指标联合检测的AUC达到0.923,敏感性和特异性分别提高至89.5%和91.0%,Youden指数达到0.805。这表明多项

指标联合应用可以弥补单一指标的局限性,通过多维度信息整合提高诊断准确性。在临床实践中,这种联合检测策略有望成为乳腺癌筛查和辅助诊断的有效工具。

综上所述血清膜联蛋白A2、A5、A9在乳腺癌患者中的高表达特征及其良好的诊断效能,为乳腺癌的早期诊断提供了新的生物标志物选择。膜联蛋白A2凭借其优异的诊断性能,有望成为乳腺癌临床诊疗的重要辅助工具。随着研究的深入和技术的进步,膜联蛋白在乳腺癌精准医疗中的应用前景将更加广阔。

参考文献

- [1]王琼,许刚,闫融.浸润性乳腺癌患者血清外泌体膜联蛋白A6表达水平与治疗反应的关系[J].检验医学与临床,2024,21(15):2198-2203.
- [2]南璐,郭梦杰,高雅楠,等.膜联蛋白A家族成员在乳腺癌中作用机制的研究进展[J].基础医学与临床,2024,44(3):393-397.
- [3]周林静,李彬,齐路霞.乳腺癌靶向治疗患者生长相关癌基因产物 β 和纤维蛋白III型结构域包含蛋白5及膜联蛋白A3表达对治疗相关性腹泻的预测价值[J].医药论坛杂志,2025,46(14):1465-1472.
- [4]丁鑫哲,金春明,张航,等.膜联蛋白与乳腺癌关系的研究进展[J].中国医药科学,2023,13(18):32-35,47.
- [5]张鹏,车炳逵,许刚,等.膜联蛋白A3、天冬氨酸 β -羟化酶与乳腺癌患者紫杉醇耐药的相关性分析[J].中国医刊,2022,57(5):516-520.
- [6]佟力军,王洪海.膜联蛋白A7及血管内皮生长因子在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J].大连医科大学学报,2021,43(3):204-209.