临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003588

血清抗着丝粒蛋白F抗体在乳腺癌中的临床价值探讨

王艳萍，唐笛娇，努尔比耶·买买提依力，邹 麟，陈 瀑
（重庆医科大学附属第一医院检验科，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨血清抗着丝粒蛋白F抗体（anti-centromere protein F antibody，anti-CENPF）在乳腺癌中的临床价值。**方法：**收集100例初诊乳腺癌（breast cancer，BC）患者、40例乳腺良性疾病（non breast cancer，non-BC）患者和40名健康体检者（healthy control，HC）血清，采用酶联免疫吸附试验检测血清中的anti-CENPF水平，同时化学发光法测定血清糖类抗原153（carbohydrate antigen 153，CA153）的水平。**结果：**BC组血清anti-CENPF水平高于non-BC组和HC组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。anti-CENPF和CA153诊断乳腺癌中的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为0.714和0.672，两者联合检测的AUC为0.739。有淋巴结转移、远处转移或者人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）阴性的乳腺癌患者血清anti-CENPF浓度明显升高（$P<0.05$）。不同肿瘤大小、临床分期、分子分型乳腺癌患者血清anti-CENPF水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。组间比较显示Ⅳ期和Ⅲ期血清anti-CENPF浓度高于Ⅰ期和Ⅱ期，HER-2过表达型、Luminal B型血清anti-CENPF水平低于三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）患者。雌激素受体（receptors estrogen，ER）阳性的乳腺癌患者中，HER-2阴性组的anti-CENPF浓度高于HER-2阳性组，差异有统计学意义（$P=0.026$）。**结论：**血清anti-CENPF在乳腺癌的诊断、临床分期及分子分型中发挥了重要作用，其水平可能与乳腺癌预后呈负相关，有望成为乳腺癌潜在的疾病标志物。

【关键词】抗着丝粒蛋白F抗体；乳腺癌；诊断；分期；预后
【中图分类号】R392.7 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2023-12-31

Clinical value of serum anti-centromere protein F antibody in breast cancer

Wang Yanping，Tang Dijiao，Maimaitiyili Nuerbiye，Zou Lin，Chen Pu
（*Department of Laboratory Medicine，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the clinical value of serum anti-centromere protein F antibody（anti-CENPF）in breast cancer. ***Methods*：**Serum samples were collected from 100 breast cancer patients（BC group），40 patients with benign breast disease（non-BC group），and 40 healthy controls（HC group）. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum level of anti-CENPF，and chemiluminescence was used to measure the serum level of carbohydrate antigen 153（CA153）. ***Results*：**The BC group had a significantly higher serum level of anti-CENPF than the non-BC group and the HC group（$P<0.05$）. The receiver operating characteristic（ROC）curve analysis showed that anti-CENPF and CA153 had an area under the ROC curve（AUC）of 0.714 and 0.672，respectively，in the diagnosis of breast cancer，and the combination of anti-CENPF and CA153 had an AUC of 0.739. There was a significant increase in the concentration of serum anti-CENPF in breast cancer patients with lymph node metastasis，distant metastasis，or negative human epidermal growth factor receptor 2（HER-2）（$P<0.05$）. There was a significant difference in the serum level of anti-CENPF between breast cancer patients with different tumor sizes，clinical stages，and molecular types（$P<0.05$）. Comparison between groups showed that patients with stage Ⅲ/Ⅳ breast cancer had a significantly higher serum level of anti-CENPF than those with stage Ⅰ/Ⅱ breast cancer，and patients with HER-2 overexpression or Luminal B type breast cancer had a significantly lower serum level of anti-CENPF than those with triple negative breast cancer. Among patients with estrogen receptor-positive breast cancer，the HER-2 negative group had a significantly higher concentration of anti-CENPF than the HER-2 positive group（$P=0.026$）. ***Conclusion*：**Serum anti-CENPF plays an important role in the diagnosis，clinical staging，and molecular typing of breast cancer，and the level of anti-CENPF may be negatively correlated with the prognosis of breast cancer. Therefore，it is expected to become a potential disease marker for breast cancer.

【Key words】anti-centromere protein F antibody；breast cancer；diagnosis；staging；prognosis

作者介绍：王艳萍，Email：wyp.2310@163.com，
研究方向：临床免疫学及自身免疫性疾病研究。
基金项目：重庆市卫生健康委医学科研资助项目（编号：2023WSJK072）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240926.1020.020（2024-09-27）

乳腺癌是严重威胁女性身心健康的恶性肿瘤，世界卫生组织公布的统计数据显示乳腺癌已成为全球女性的首发恶性肿瘤[1]。目前，乳腺癌最主要的诊断手段仍然是活组织病理学检查，但其具有侵入性，并且病理样本的取样与临床医生的技能操作水平密切相关，存在取样误差的可能。血清肿瘤标志物检测是乳腺癌早期诊断的重要辅助检查，具有无创性、报告时间快等优点，受到临床的广泛应用[2]。但是，由于不同的肿瘤标志物诊断乳腺癌的灵敏度和特异性存在差异，因此多种肿瘤标志物联合检测能提高乳腺癌的诊断效能。

乳腺癌的早期诊断和治疗对于提高患者的治愈率和长期生存率具有重要意义。血清糖类抗原153（carbohydrate antigen 153，CA153）是目前临床应用较多的乳腺癌血清学标志物，但是CA153诊断乳腺癌灵敏度较低，只有不足10%的早期乳腺癌和30%~75%的晚期乳腺癌患者中出现阳性结果[3]，必须联合其他血清学指标共同检测，从而减少乳腺癌的漏诊率[4]。着丝粒蛋白F（centromere protein F，CENPF）是一种相对分子质量为367 kD的细胞周期调控的关键蛋白，CENPF的异常表会促进染色体的不正确分离，增加肿瘤的增殖活性从而导致肿瘤的发生[5-6]。血清anti-CENPF是针对CENPF产生的自身抗体，可出现在多种恶性肿瘤患者血清中，有研究显示约50% anti-CENPF阳性者患有恶性肿瘤[7]，证实了血清anti-CENPF与肿瘤的发生发展密切相关。因此，本研究旨在探讨血清anti-CENPF、CA153及联合检测在乳腺癌诊断中的价值，并进一步分析anti-CENPF与乳腺癌临床特征、病理特征及临床预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取2022年1月至2023年6月在重庆医科大学附属第一医院首次明确诊断并且未进行过任何治疗的100例乳腺癌患者作为BC组，BC组所有病例均经过乳腺组织学穿刺活检确诊乳腺癌。选择同期就诊的40例乳腺良性病变患者作为non-BC组、40例健康体检者作为HC组，收集3组血清样本。BC组病例的纳入根据2019版世界卫生组织（World Health Organization，WHO）乳腺肿瘤组织学分型标准执行[8]。临床分期依据AJCC第8版乳腺癌分期执行，分为：Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期[9]。non-BC组为35~56岁女性，血常规、凝血象和肝肾功能正常，无恶性肿瘤疾病史。包括30例乳腺纤维腺瘤，5例乳腺囊性增生病，5例乳腺囊肿。HC组为25~65岁体检女性，无心血管及乳腺疾病和任何肿瘤病史，血清肿瘤标志物阴性。本研究已获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准（审批编号：K2023-373号）。

1.2 实验方法

分别抽取BC组治疗前、non-BC组和HC组外周静脉血4 mL，3 000 r / min离心10 min后留取上清液于-80 ℃冻存。anti-CENPF采用酶联免疫吸附试验参考试剂说明书进行检测，试剂厂家为福建睿信生物科技有限公司。CA153采用Roche cobas e602全自动免疫分析仪及原装配套试剂检测。

1.3 临床病理特征

1.3.1 临床特征 包括肿瘤组织学分型、肿瘤大小、有/无淋巴结转移、有/无远处转移以及临床分期。

1.3.2 病理特征 包括雌激素受体（receptors estrogen，ER）、孕激素受体（receptors progesterone，PR）、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）及Ki-67表达水平。

1.3.3 分子分型 基于IHC4多变量模型将BC组分为Luminal A型[ER和（或）PR阳性，并且PR阳性率≥20%，HER-2阴性且Ki-67<14%]、Luminal B型[ER和（或）PR阳性，HER-2阳性，Ki-67任何水平，或者ER和（或）PR阳性，HER-2阴性，Ki-67>14%]、HER-2过表达型（ER阴性、PR阴性、HER-2阳性）和TNBC（ER阴性、PR阴性、HER-2阴性）[10-11]。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计软件进行数据分析，计量资料以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，2组数据差异比较使用t检验，多组数据差异比较使用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。采用logistic回归模型拟合联合检测的ROC曲线，并采用Z检验比较anti-CENPF、CA153以及联合检测的曲线下面积（area under the curve，AUC）。两变量间的相关性研究采用Spearman相关分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 各组血清anti-CENPF水平比较

如图1所示，anti-CENPF浓度在BC组、non-BC组和HC组的分布上，差异有统计学意义（F=5.958，P=0.003）。同时组间两两比较显示BC组血清anti-CENPF水平明显高于non-BC和HC组，差异有统计学意义（t_D=2.282、3.134，均P<0.05）。相对于HC组，non-BC组患者血清anti-CENPF含量升高，但没有明显差异（t_D=0.712，P>0.05）。

2.2 anti-CENPF、CA153及联合检测对乳腺癌的诊断价值

ROC曲线显示anti-CENPF诊断乳腺癌的AUC为0.714（P=0.000），CA153的AUC为0.672（P=0.000），以anti-CENPF

和CA153为自变量，建立logistic回归模型，拟合两者联合检测的ROC曲线下面积为0.739（P=0.000）。经Z检验比较分析联合检测的AUC大于CA153单独检测，差异有统计学意义（Z=2.497，P=0.013），而anti-CENPF单独检测的AUC与CA153单独和联合检测之间相比差异均无统计学意义（Z=0.747、-0.666，均P>0.05），见图2和表1。

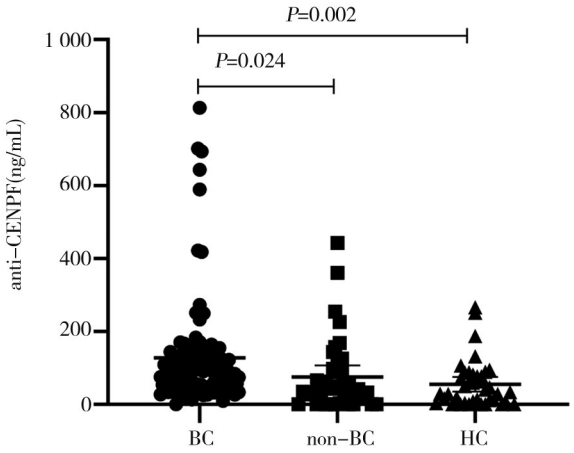


图1　不同人群血清anti-CENPF水平比较

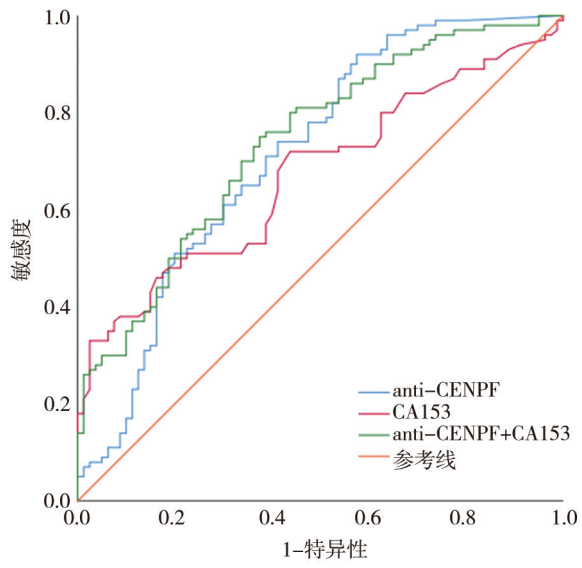


图2　血清anti-CENPF和CA153诊断乳腺癌的ROC曲线

表1　血清anti-CENPF和CA153对乳腺癌的诊断效能

项目	AUC	95%CI	灵敏度（%）	特异性（%）	阳性预测值（%）	阴性预测值（%）
anti-CENPF	0.714	0.637~0.791	92.0	42.5	66.7	81.0
CA153	0.672	0.594~0.750	33.0	97.5	94.3	53.8
联合检测	0.739	0.667~0.810	75.0	62.5	66.7	84.6

2.3　anti-CENPF与乳腺癌临床特征和免疫组化指标的相关性

BC组100例乳腺癌患者中包含6例导管原位癌、2例乳头状肿瘤、1例黏液表皮样癌和91例浸润性乳腺癌，不同组织学分型的乳腺癌患者血清中anti-CENPF浓度比较无明显差异。血清anti-CENPF水平在不同ER、PR状态乳腺癌患者之间差异无统计学意义。不同肿瘤大小之间的anti-CENPF水平差异有统计学意义，两两比较显示>5 cm的乳腺癌患者血清中anti-CENPF浓度高于≤2 cm组（t_{b}=2.621，P=0.010）。有淋巴结转移、远处转移或者HER-2阴性的乳腺癌患者血清anti-CENPF浓度明显升高（P<0.05，表2）。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌患者血清中anti-CENPF浓度差异有统计学意义（F=7.871，P=0.000），组间两两比较显示Ⅳ期和Ⅲ期血清anti-CENPF浓度高于Ⅰ期和Ⅱ期，见图3。Spearman相关性分析显示血清anti-CENPF浓度与Ki-67表达水平没有相关性（P=0.787）。

表2　不同病理特征乳腺癌组患者血清anti-CENPF水平比较

项目	数目	anti-CENPF（ng/mL）	F/t值	P值
肿瘤大小（cm）			3.446	0.036
≤2	33	92.49 ± 13.85		
>2~5	58	126.91 ± 19.14		
>5	9	242.04 ± 103.41		
淋巴结转移			-3.392	0.001
无	53	82.83 ± 7.21		
有	47	178.89 ± 28.97		
远处转移			-3.164	0.002
无	90	112.97 ± 13.75		
有	10	263.07 ± 72.34		
ER			0.294	0.770
阴性	36	133.83 ± 27.40		
阳性	64	124.69 ± 17.53		
PR			0.204	0.838
阴性	46	131.29 ± 24.14		
阳性	54	125.16 ± 18.50		
HER-2			3.337	0.001
阴性	56	169.86 ± 24.54		
阳性	44	74.68 ± 7.59		

2.4　anti-CENPF与乳腺癌分子分型的相关性

BC组HER2过表达型、Luminal A型、Luminal B型和三阴性乳腺癌患者分别有20例、21例、43例和16例。单因素方差分析显示anti-CENPF浓度在这4组的分布上，差异有统计学意义（F=3.297，P=0.024）。同时组间两两比较经LSD-t检验后显示HER-2过表达型、Luminal B型血清anti-CENPF水平低于TNBC患者（图4）。由于本研究纳入的Luminal A型和Luminal B型乳腺癌患者ER均为阳性，而Luminal B

型又包括HER-2阳性和HER-2阴性2种类型，因此进一步将ER阳性的BC患者又分为了HER-2阳性和HER-2阴性2组，并比较2组间的anti-CENPF水平，结果显示HER-2阴性组的anti-CENPF浓度明显高于HER-2阳性组，差异有统计学意义（t=2.287，P=0.026，图5）。

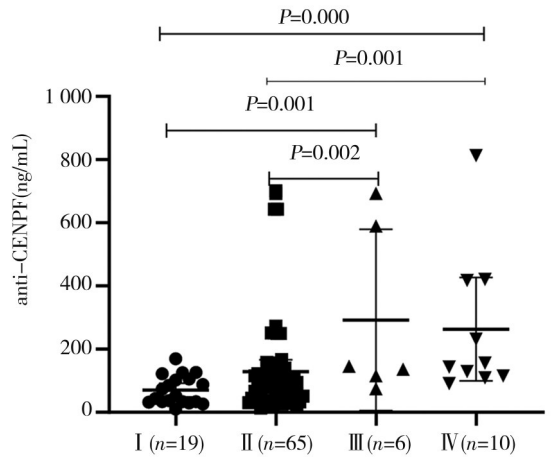


图3　不同临床分期的BC患者血清anti-CENPF水平

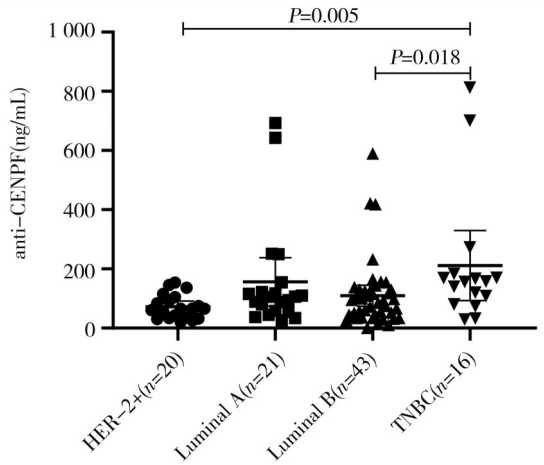


图4　不同分子分型的BC患者血清anti-CENPF水平

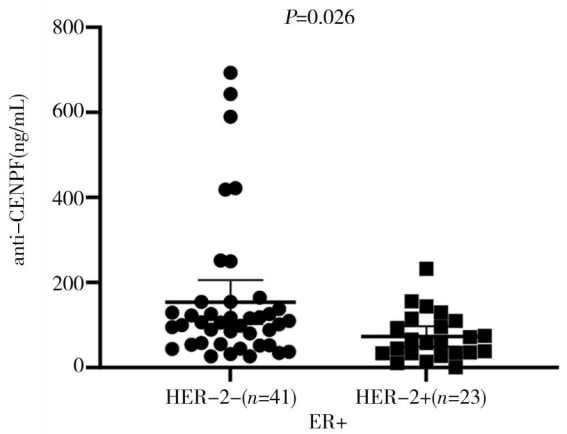


图5　不同Her-2状态的ER阳性患者血清anti-CENPF水平

3　讨　论

anti-CENPF是与肿瘤发生发展密切相关的血清学标志物，因此本研究检测了BC组、non-BC组和HC组的血清anti-CENPF浓度，结果显示BC组血清anti-CENPF水平高于non-BC组和HC组（P<0.05）。同时，本课题组以病理学诊断作为金标准绘制ROC曲线，结果显示anti-CENPF检测诊断乳腺癌的AUC为0.714，证明anti-CENPF对乳腺癌有较好的诊断价值，但是其诊断灵敏度高、特异性较低。而传统的肿瘤标志物CA153对乳腺癌诊断的特异性高但灵敏度较低。anti-CENPF联合CA153检测的AUC与CA153单独检测相比差异有统计学意义（P=0.013），可将诊断乳腺癌的灵敏度由33.0%提高到75.0%，减少了部分因CA153假阴性结果导致的患者漏诊。这些结果提示血清anti-CENPF的表达升高对于乳腺癌的诊断具有重要价值，具备成为乳腺癌检测标志物的潜力，与CA153联合检测可进一步提高对乳腺癌的诊断效能。

在分析血清anti-CENPF浓度与乳腺癌患者不同病理特征之间的关系时，我们发现有淋巴结转移、远处转移或者HER-2阴性的乳腺癌患者血清anti-CENPF浓度明显升高。不同肿瘤大小之间的anti-CENPF水平差异有统计学意义，Ⅳ期和Ⅲ期乳腺癌患者血清anti-CENPF浓度也明显高于Ⅰ期和Ⅱ期。肿瘤大小、淋巴结转移以及远处转移均是乳腺癌AJCC临床分期的重要指标，说明了血清anti-CENPF浓度与乳腺癌临床分期相关，可作为临床分期重要的参考指标。乳腺癌患者临床分期与预后密切相关，分期越晚，预后越差。特别是出现远处转移之后，部分患者已经丧失了手术机会，因此Ⅳ期乳腺癌患者平均中位生存时间只有2~3年[12]。本研究中，血清anti-CENPF浓度在Ⅲ期和Ⅳ期乳腺癌患者中明显升高，说明乳腺癌患者血清anti-CENPF浓度越高，预后越差。

第8版AJCC癌症分期系统提出预后分期包括解剖学TNM分期、肿瘤组织学分级（G）、生物标志物（ER和PR、HER-2）的表达状态及多基因检测复发风险[13]。由于本研究部分患者缺乏肿瘤组织学分级的相关信息，无法用预后分期对患者进行预后判断。但有研究显示在预后分期统计中发现，HER-2

过表达型乳腺癌患者会出现预后分期降期，这与HER-2阳性BC患者可以抗HER-2靶向治疗有关[14]。而三阴型乳腺癌患者，多数组织学分化不良，且临床上缺乏内分泌治疗及抗HER-2治疗的靶点，化疗是主要的治疗手段，因此预后最差[15]。本研究中，预后最好的HER-2过表达型BC患者血清anti-CENPF浓度最低，而预后最差的TNBC患者血清anti-CENPF浓度最高，并且HER-2过表达型BC患者血清anti-CENPF水平低于TNBC患者（P=0.005）。同时，进一步研究发现在Luminal A型和Luminal B型的乳腺癌患者中，HER-2阴性组的anti-CENPF浓度也高于HER-2阳性组（P=0.026）。这些结果都也间接证实了血清anti-CENPF水平可能与乳腺癌预后呈负相关。

综上所述，anti-CENPF是一个辅助诊断乳腺癌良好的血清学指标，血清anti-CENPF联合CA153检测可提高对乳腺癌的诊断效能。血清anti-CENPF与乳腺癌临床分期和分子分型都存在相关性，并且anti-CENPF水平可能与乳腺癌预后呈负相关，有望成为乳腺癌潜在的疾病标志物。

参 考 文 献

[1] Trapani D, Ginsburg O, Fadelu T, et al. Global challenges and policy solutions in breast cancer control[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104:102339.

[2] 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，2019，35(13)：1627-1630.
Zhang ZF, Sun YF, Shen YC. Value of serum TFF1 in diagnosis and prognosis of breast cancer[J]. Chin J Immunol, 2019, 35(13): 1627-1630.

[3] Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating biomarkers in breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(3): e319-e331.

[4] 邱晓阳，吴 璇，刘 君，等. 外周血循环肿瘤细胞联合CA153检测在乳腺癌筛查及分期预测中的应用价值[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2020，49(3)：331-337.
Qiu XY, Wu X, Liu J, et al. Application value of peripheral blood circulating tumor cells combined with CA153 detection in breast cancer screening and stage prediction[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2020, 49(3): 331-337.

[5] Zhang J, Wang ZY, Liu ZM, et al. CENPF promotes the proliferation of renal cell carcinoma *in vitro*[J]. Transl Androl Urol, 2023, 12(2): 320-329.

[6] 李宇阳，傅培铃，钟国栋，等. 着丝粒蛋白-F在胰腺导管腺癌中的表达及临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2023，52(6)：771-780.
Li YY, Fu PL, Zhong GD, et al. Expression and clinical significance of centromere protein-F in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2023, 52(6): 771-780.

[7] Fritzler MJ, Rattner JB, Luft LM, et al. Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F[J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(4): 194-200.

[8] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast[J]. Histopathology, 2020, 77(2): 181-185.

[9] Zhu HL, Doğan BE. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: summary for clinicians[J]. Eur J Breast Health, 2021, 17(3): 234-238.

[10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志，2021，31(10)：954-1040.
Breast Cancer Expert Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines and norms for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti-Cancer Association (2021 edition)[J]. China Oncol, 2021, 31(10): 954-1040.

[11] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.

[12] Liang YR, Zhang HW, Song XJ, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60: 14-27.

[13] Kim EJ, Park HS, Kim JY, et al. Assessment of the prognostic staging system of American joint committee on cancer 8th edition for breast cancer: comparisons with the conventional anatomic staging system[J]. J Breast Cancer, 2020, 23(1): 59-68.

[14] 刘荫华，周 斌，辛 灵，等. 正确认识AJCC第8版乳腺癌预后分期的临床价值[J]. 国际外科学杂志，2017，44(3)：149-151.
Liu YH, Zhou B, Xin L, et al. Clinical value of correctly understanding the prognosis staging of AJCC 8th edition breast cancer[J]. Int J Surg, 2017, 44(3): 149-151.

[15] Temian DC, Pop LA, Irimie AI, et al. The epigenetics of triple-negative and basal-like breast cancer: current knowledge[J]. J Breast Cancer, 2018, 21(3): 233-243.

（责任编辑：曾 玲）