

· 论著 ·

## 血清P16自身抗体诊断乳腺良恶性病变患者的临床价值分析

河南省商丘市第三人民医院检验科 (河南 商丘 476000)

刘晨阳

**【摘要】目的** 探讨血清P16自身抗体诊断乳腺良恶性病变患者的临床价值。**方法** 选取我院2015年6月至2017年11月收治的乳腺增生患者160例纳入良性组, 乳腺癌患者170例纳入观察组, 另抽取门诊健康者130例纳入对照组, 将我院设计的P16表位多肽片段作为包被抗原, 采用改良酶联免疫吸附试验(Elisa)检测三组血清中P16自身抗体的情况。**结果** 良性组与对照组血清P16相近, 差异比较无统计学意义( $P > 0.05$ ), 观察组血清P16高于良性组和对照组, 差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ ); II期、III期乳腺癌患者血清P16均高于I期乳腺癌患者, 且II期乳腺癌患者血清P16高于III期乳腺癌患者, 差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ ); P16在乳腺癌患者中检测的曲线下面积、敏感性、特异性均高于良性组患者, 且II期乳腺癌患者中的以上检测值均高于良性组与I期、III期乳腺癌组。**结论** 血清P16自身抗体可反映乳腺良恶性病变过程, 并作为其病变的血清学标志物。

**【关键词】** 血清P16; 自身抗体; 乳腺良恶性病变; 临床价值

**【中图分类号】** R

**【文献标识码】** A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2020.03.009

## Clinical Value of Serum P16 Autoantibody in the Diagnosis of Patients with Benign and Malignant Breast Lesions

LIU Chen-yang. Department of Clinical Laboratory, Third People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, Henan Province, China

**[Abstract] Objective** To explore the clinical value of serum P16 autoantibody in the diagnosis of patients with benign and malignant breast lesions. **Methods** A total of 160 patients with breast hyperplasia admitted to our hospital from June 2015 to November 2017 were enrolled in benign group, and 170 patients with breast cancer were included in observation group, and another 130 healthy people in outpatient department were included in control group. The P16 epitope polypeptide fragment designed by our hospital was used as a coating antigen, and the P16 autoantibody in serum was measured in the three groups by modified enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). **Results** The serum P16 was similar in benign group and control group ( $P > 0.05$ ), and the serum P16 in observation group was higher than that in benign group and control group ( $P < 0.05$ ). The serum P16 of patients with stage II and stage III breast cancer was higher than that of patients with stage I breast cancer, and the serum P16 of patients with stage II breast cancer was higher than that of patients with stage III breast cancer ( $P < 0.05$ ). The area under the curve, sensitivity and specificity of P16 in the detection of breast cancer patients were higher than those in benign group, and the above values in patients with stage II breast cancer were higher than those in benign group and stage I and stage III breast cancer groups. **Conclusion** Serum P16 autoantibody can reflect the process of benign and malignant breast, and it can serve as serological marker of lesions.

**[Key words]** Serum P16; Autoantibody; Benign and Malignant Breast Lesions; Clinical Value

女性乳房受内分泌等诸多因素调控, 始终处于动态变化, 因此极易出现各种紊乱、失常和异常改变, 严重者引起病变<sup>[1]</sup>。乳腺病变常表现为乳腺炎、乳腺增生、乳腺囊肿、乳腺纤维瘤、乳腺癌等, 其中乳腺增生是最为常见的乳腺良性病变, 其致病因素较为复杂, 治疗不及时或治疗不当就会导致癌变, 严重影响患者生命健康<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明, P16基因属于一种肿瘤抑制基因, 通常直接作用于细胞周期, 抑制细胞分裂, 使其停滞在G1期, 停止恶化, 且P16自身抗体在

食管癌患者体内表达显著高于健康者, 但P16在乳腺病变中的研究较少。本研究探讨血清P16自身抗体在诊断乳腺良恶性病变患者中应用效果, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院2015年6月至2017年11月收治的乳腺增生患者160例纳入良性组, 乳腺癌患者170例纳入观察组, 另抽取门诊健康者130例纳入对

对照组, 纳入标准: (1) 良性组及观察组均经影像学及病理组织学确诊为乳腺病变, 且观察组患者符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007版)》<sup>[4]</sup>中相关诊断标准; (2) 免疫功能正常者; (3) 自愿参与本项研究。排除标准: (1) 精神异常者; (2) 合并严重心、肝、肾功能不全者; (3) 依从性差者。均签署我院伦理委员会出具的知情同意书。良性组年龄35~73岁, 平均年龄(54.64±3.74)岁; 观察组年龄36~74岁, 平均年龄(55.01±2.15)岁, 根据乳腺癌肿块大小及转移情况分为I~IV期, 本组中I期患者85例, II期患者51例, III期患者34例, 无IV期患者; 对照组年龄34~75岁, 平均年龄(54.72±2.79)岁, 三组在一般资料方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 有可比性。

**1.2 方法** 取三组清晨空腹血, 并在3000r/min速度下离心, 取上清液在-20℃下保存待检。采用ELISA试验检测血清中P16免疫球蛋白(IgG)含量。根据人白细胞抗原II型设计线性抗原肽, 可与P16蛋白对应并携带能被>90%患者识别的重叠限制表位, 并将与人类抗原表位不相同的玉米多肽抗原设置为参照抗原进行检测。

**1.3 观察指标** 观察三组血清P16水平及乳腺癌患者不同分期的P16水平。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS19.0软件处理数

表1 三组血清P16水平检测情况

组别	P16自身抗体	F值	P值
对照组(n=130)	0.68±0.12	200.507	<0.001
良性组(n=160)	0.69±0.13		
观察组(n=170)	1.15±0.24 <sup>#</sup>		

注: 与良性组比, <sup>#</sup> $P<0.05$

表2 不同分期乳腺癌患者血清P16水平检测值

分期	P16自身抗体	F值	P值
I期(n=85)	1.13±0.34	15.325	<0.001
II期(n=51)	1.48±0.41 <sup>*</sup>		
III期(n=34)	1.27±0.31 <sup>#</sup>		

注: 与I期比, <sup>\*</sup> $P<0.05$ , 与II期比, <sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表3 P16自身抗体在乳腺癌良恶性病变中的临床价值

组别	曲线下面积	敏感性(%)	特异性(%)
良性组	0.51	26.78	85.67
I期乳腺癌	0.61	35.61	87.16
II期乳腺癌	0.63	45.18	91.64
III期乳腺癌	0.59	33.19	88.64

据, 不同组别间P16水平比较采用单因素方差分析(F检验), 组间计量资料比较采用独立样本t检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组血清P16水平检测情况** 良性组与对照组血清P16相近, 差异比较无统计学意义( $P>0.05$ ), 观察组血清P16高于良性组和对照组, 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表1。

### 2.2 不同分期乳腺癌患者血清P16水平检测值

II期、III期乳腺癌患者血清P16均高于I期乳腺癌患者, 且II期乳腺癌患者血清P16高于III期乳腺癌患者, 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表2。

**2.3 P16自身抗体在乳腺癌良恶性病变中的临床价值** P16在乳腺癌患者中检测的曲线下面积、敏感性、特异性均高于良性组患者, 且II期乳腺癌患者中的以上检测值均高于良性组与I期、III期乳腺癌组。

## 3 讨论

人类恶性肿瘤的发生大多由细胞增殖周期的失控引起, 机体通常可对自身肿瘤成分产生体液免疫反应, 在癌症早期会放大生物信号, 并形成自身抗体, 常规蛋白检测无法测出低水平肿瘤抗原水平时, 可测出该肿瘤抗原异常表达的自身抗体, 因此对患者血清中的自身抗体水平的检测对监测肿瘤的发生具临床意义<sup>[5-6]</sup>。P16基因的缺失与突变是判断肿瘤性质及预后的重要指标, 且P16基因体积小, 在基因诊断中更易操作<sup>[7]</sup>。

本研究中, 良性组与对照组血清P16相近, 观察组血清P16高于良性组和对照组, 表明乳腺癌患者血清P16明显高于乳腺增生者和健康人群, 可能是因为P16基因在正常人体组织细胞中往往不表达或低表达, 而在乳腺恶性病变患者体内高表达<sup>[8]</sup>。本研究发现, II期、III期乳腺癌患者血清P16均高于I期乳腺癌患者, 提示P16在乳腺癌早期诊断中有重要意义。可能是因为P16基因属于一种抗癌基因, 也是细胞周期中的基本基因, 直接参与细胞周期的调控, 表达的P16基因还会刺激机体免疫系统产生更多的P16自身抗体, P16主要调节细胞增殖及分裂, 若P16基因缺失、突变等引起其功能异常, 则失去对细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK4)的抑制能力, 导致细胞进入恶性增殖,

引发恶性肿瘤<sup>[9-10]</sup>。且Ⅱ期乳腺癌患者血清P16高于Ⅲ期乳腺癌患者,可能是因为P16基因不仅通过介导阻滞细胞增殖周期,还可诱导肿瘤细胞凋亡。乳腺良性病变时传统肿瘤标志物也会增高,限制了诊断敏感性,本研究中P16在乳腺癌患者中检测的曲线下面积、敏感性、特异性均高于良性组患者,且Ⅱ期乳腺癌患者中的以上检测值均高于良性组与Ⅰ期、Ⅲ期乳腺癌组,表明血清P16在诊断乳腺恶性病变中具有临床意义。

综上所述,血清P16自身抗体可反映乳腺良恶性病变的过程,因此可作为诊断乳腺良恶性病变的血清学标志物。

## 参考文献

[1]刘璐,郑新宇.乳腺良性病变的组织学分型及其乳腺癌风险[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):720-724.  
[2]殷发祥,许培权.乳腺癌相关基因p16、PTEN、ATM的研究进

展[J].蚌埠医学院学报,2016,41(2):276-278.

- [3]李尊严,于士龙,郑亮亮,等.血清P16自身抗体作为潜在的乳腺癌早期诊断标志物研究[J].中国地方病防治杂志,2017,32(2):159-161.  
[4]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(2007版)[J].中国癌症杂志,2007,17(5):410-428.  
[5]杨军,黄小钟,郭睿,等.p16INK4a蛋白可作为乳腺癌特异性分子标志[J].南方医科大学学报,2016,36(6):751-755.  
[6]徐锦屏,沈卫达,周英姿,等.p16、p27蛋白与乳腺癌临床病理特征的关系及预后价值[J].肿瘤研究与临床,2016,28(5):315-317.  
[7]刘现义,李中,王晓春,等.人乳头状瘤病毒感染与乳腺癌的关系及P16蛋白表达的相关性[J].中华医院感染学杂志,2016,26(9):2120-2122.  
[8]贾翠,韩邦彩,何飞,等.ER、PR、CD34、P16在乳腺叶状肿瘤中的表达及预后相关性分析[J].成都医学院学报,2016,11(6):652-656,661.  
[9]张顺礼,胡继卫,马杰,等.不同亚型乳腺癌组织中p16基因甲基化与蛋白表达及临床病理特征的关系[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):47-49,58.  
[10]杨芳,管晓翔.CDK4/6抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(7):654-657.