

论 著

MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1诊断乳腺癌的临床价值*

韩晓凤^{1,*} 侯宗宾¹ 李小平¹梁仁杰²

1.河南科技大学第一附属医院影像中心

2.河南科技大学第一附属医院甲乳外科

(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨磁共振成像(MRI)动态增强联合血清前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)、四跨膜蛋白超家族成员1(TM4SF1)诊断乳腺癌的临床价值。方法 选取2020年2月至2022年6月本院收治的乳腺癌患者102例作为乳腺癌组,另选同期乳腺良性肿瘤患者102例,作为对照组,两组患者均进行MRI动态增强成像检查;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清PCSK9、TM4SF1水平;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的临界诊断点;采用四格表分析MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断价值。结果 乳腺癌病灶部位较良性组相比其癌旁组织分界不清,边缘表现不规则,强化不均匀。乳腺癌组血清PCSK9、TM4SF1水平显著高于良性组($P<0.05$)。根据ROC曲线得知,血清PCSK9诊断乳腺癌的AUC为0.929,血清TM4SF1诊断乳腺癌的AUC为0.880,二者联合诊断乳腺癌的AUC为0.959。MRI动态增强成像在乳腺癌诊断中准确度为89.22%,灵敏度为84.31%,特异度为94.12%;PCSK9在乳腺癌诊断中准确度为84.31%,灵敏度为78.43%,特异度为90.20%;TM4SF1在乳腺癌诊断中准确度为83.82%,灵敏度为77.45%,特异度为90.20%;三者联合检测在乳腺癌诊断中准确度为90.24%,灵敏度为88.24%,特异度为92.23%。MRI动态增强成像、血清PCSK9、TM4SF1与肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移和分类风险有关($P<0.05$)。结论 乳腺癌血清PCSK9、TM4SF1水平均升高,MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1可提高乳腺癌的诊断价值。

【关键词】乳腺癌;磁共振成像动态增强扫描;前蛋白转化酶枯草溶菌素9;四跨膜蛋白超家族成员1;诊断

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划

(联合共建)项目(LHGJ202001573)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.029

Clinical Value Of Dynamic Contrast-enhanced MRI Combined with Serum PCSK9 and TM4SF1 in the Diagnosis of Breast Cancer*

HAN Xiao-feng^{1,*}, HOU Zong-bin¹, LI Xiao-pan¹, LIANG Ren-jie².

1.Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

2.Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum preprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and transmembrane 4 super family 1 (TM4SF1) in the diagnosis of breast cancer. **Methods** 102 breast cancer patients admitted to our hospital from February 2020 to June 2022 were selected as the breast cancer group, and another 102 patients with benign breast tumours during the same period were selected as the control group, patients in both groups underwent dynamic contrast-enhanced MRI imaging examination; enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of PCSK9 and TM4SF1; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the critical diagnostic points of serum PCSK9 and TM4SF1 for breast cancer; four grid table was applied to analyze the diagnostic value of dynamic enhanced MRI combined with serum PCSK9 and TM4SF1 in breast cancer. **Results** Compared with the benign group, the breast cancer lesions had unclear boundaries, irregular margins, and uneven enhancement. Serum PCSK9 and TM4SF1 levels in breast cancer group were obviously higher than those in benign group ($P<0.05$). According to the ROC curve, the AUC of serum PCSK9 in diagnosis of breast cancer was 0.929, the AUC of serum TM4SF1 in diagnosis of breast cancer was 0.880, and the AUC of combined diagnosis for breast cancer was 0.959. The accuracy of dynamic enhanced MRI in the diagnosis of breast cancer was 89.22%, the sensitivity was 84.31%, and the specificity was 94.12%; the accuracy of PCSK9 in the diagnosis of breast cancer was 84.31%, the sensitivity was 78.43%, and the specificity was 90.20%; the accuracy of TM4SF1 in the diagnosis of breast cancer was 83.82%, the sensitivity was 77.45%, and the specificity was 90.20%; the accuracy, sensitivity and specificity of the combined detection of the three in the diagnosis of breast cancer were 90.24%, 88.24% and 92.23% respectively. Dynamic contrast-enhanced MRI imaging, serum PCSK9, TM4SF1 were associated with tumor diameter, TNM staging, lymph node metastasis, and classification risk ($P<0.05$). **Conclusion** The increases of serum PCSK9 and TM4SF1 levels may be related to breast cancer. Dynamic contrast-enhanced MRI combined with serum PCSK9 and TM4SF1 can improve the diagnostic value of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer; Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Preprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; Transmembrane 4 Super Family 1; Diagnosis

乳腺癌早期症状大多表现为淋巴结肿大等,但因其早期较隐匿,确诊时大多已在中晚期,错失最佳治疗时机,而且晚期癌细胞会出现转移,影响患者生命健康^[1]。乳腺癌的预防在全球都存在挑战性,早期诊断可改善患者预后^[2],因此,寻找可以在早期诊断乳腺的方法对于改善患者预后,降低病死率尤为关键。近年来,随着磁共振成像(MRI)技术的不断发展,MRI动态增强成像成为临床检查乳腺癌的常规方法,可以获取肿瘤形态,识别多灶性疾病,在术前能评估治疗效果,能够较好的反映机体中病灶和周边组织结构的关系^[3-4]。但在临床报道也会出现漏诊和误诊现象,影响患者的治疗时机。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)作为丝氨酸蛋白酶主要由肝脏分泌而来,主要在肝脏等组织中表达,其功能为降解低密度脂蛋白受体,PCSK9过表达可导致发生炎症和应激反应,还与肿瘤的发生发展有关^[5]。四跨膜蛋白超家族成员1(TM4SF1)可参与肿瘤细胞新陈代谢和微环境,还调控肿瘤细胞增殖等,在多种癌组织中异常增高^[6]。基于此,MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1在乳腺癌中的研究鲜有报道,因此,本研究主要探讨MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1诊断乳腺癌的临床价值,为临床诊治乳腺癌提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年2月至2022年6月本院收治的乳腺癌患者102例作为乳腺癌组,年龄35~65岁,平均(43.64±3.85)岁。其中乳头状瘤(35例),导管内癌(17例),浸润性导管癌(40例),单纯癌(10例)。

纳入标准:符合乳腺癌标准^[7];经病理结果确诊;术前未进行相关治疗(放化疗);有完整的临床资料;患者及家属签署知情书。排除标准:合并严重心脑血管、肝肾肺等重要脏器功能障碍者;既往有恶性肿瘤病史;MRI检查禁忌者;免疫功能障碍者;哺乳/

【第一作者】韩晓凤,女,主治医师,主要研究方向:CT、MR影像诊断。E-mail: Hanxf23173@163.com

【通讯作者】韩晓凤

妊娠期女性。另选同期乳腺良性肿瘤患者102例,作为对照组,年龄34~66岁,平均(42.53±3.76)岁,两组患者年龄比较无统计学差异($P>0.05$)。两组患者均进行MRI动态增强成像检查。本院伦理委员会批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 MRI动态增强成像检查方法 采用超导磁共振扫描仪检测(德国西门子Skyra 3.0T),取患者俯卧姿势,使乳腺保持在线圈凹孔内,平静呼吸进行常规扫描。之后进行动态增强扫描(三维扫描T₁WI检查),经肘静脉注射磁共振对比剂钆喷酸葡胺(Gd-DTPA,),剂量为0.2mmol/kg体重,注射速率2.5mL/s,注射完毕后再注射20mL生理盐水(相同速率),增强扫描参数为:TR/TE 4.36ms/1.61ms,层厚1.8mm,每期60s,连续扫描6期,最后延迟时相行横轴位T₁WI,扫描参数:TR/TE 7.65ms/3.93ms,层厚0.8mm。最后由两名放射科医师进行图像评价,主要包括增强后形态学表现以及时间-信号曲线情况等^[8]。

1.2.2 血清PCSK9、TM4SF1的检测 采集两组患者空腹外周静脉血5 mL,离心后采用酶ELISA检测血清PCSK9、TM4SF1水平,样品和标准品均设置双孔检验,酶标仪检测吸光度值,然后绘制

标准曲线并计算血清浓度(试剂盒购自武汉华美公司),按照说明书进行检测。

1.3 统计学方法 SPSS 25.0处理数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料用n表示,采用 χ^2 检验;绘制ROC曲线分析血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的临界诊断点;以乳腺癌病理学结果为“金标准”,采用四格表分析MRI动态增强联合血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断价值。 $P<0.05$ 表示有差异。

2 结果

2.1 两组病灶MRI检查图像特征 乳腺癌患者MRI图像可现实乳腺肿块15mm~23mm,平均(17.24±2.71)mm,临床TNM分期 I 期23例, II 期41例, III 期27例, IV 期11例。102例乳腺癌病灶显示与癌旁组织分界不清晰,边缘不规则,伴有毛刺样,其中91例增强扫描不均匀,时间-信号强度曲线呈现流入型11例,平台型22例,流出型69例。

乳腺良性病灶灶灶显示其周围边界清晰,肿块边缘较光滑,其中96例强化后均匀,时间-信号强度曲线呈现流入型79例,平台型17例,流出型6例。部分MRI动态增强图像见图1。

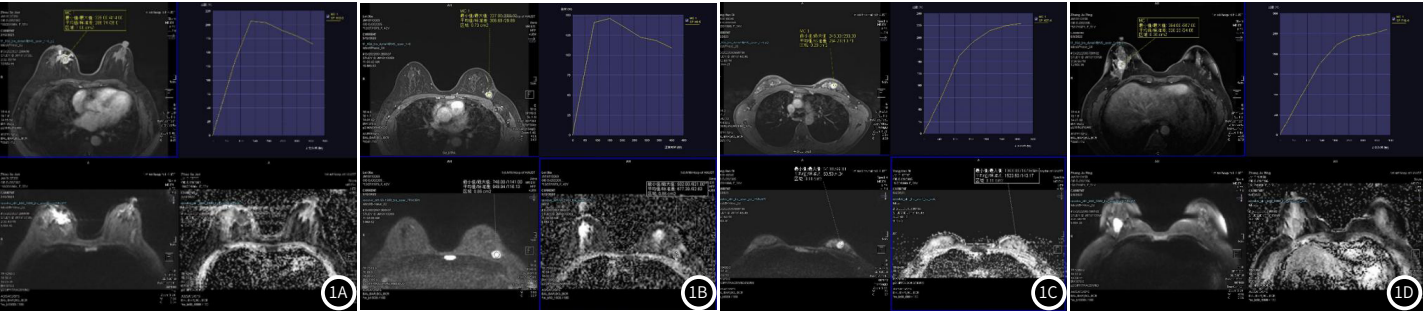


图1A-图1B 乳腺癌动态增强时间-信号强度曲线呈流出型。图1C-图1D 乳腺良性肿瘤动态增强时间-信号强度曲线呈流入型。

2.2 两组血清PCSK9、TM4SF1水平比较 由表1可知,乳腺癌组血清PCSK9、TM4SF1水平显著高于良性组($P<0.05$)。

2.3 血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断价值 根据ROC曲线得知,血清PCSK9诊断乳腺癌的AUC为0.929(95%CI:0.893~0.964),截断值为631.574 ng/mL,血清TM4SF1诊断乳腺癌的AUC为0.880(95%CI:0.830~0.930),截断值为126.085 ng/mL,二者联合诊断乳腺癌的AUC为0.959(95%CI:0.932~0.987),根据PCSK9、TM4SF1水平的截断值,定义为诊断乳腺癌的阈值。见图2。

2.4 MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断价值 以PCSK9、TM4SF1诊断乳腺癌的截断值631.574ng/

mL, 126.085ng/mL为界,以 ≥ 631.574 ng/mL, 126.085ng/mL判定为乳腺癌;MRI动态增强成像在乳腺癌诊断中准确度为89.22%;PCSK9在乳腺癌诊断中准确度为84.31%;TM4SF1在乳腺癌诊断中准确度为83.82%,三者联合检测在乳腺癌诊断中准确度为90.24%,见表2和表3。

2.5 MRI动态增强成像和血清PCSK9、TM4SF1与乳腺癌临床病理特征的关系 由表4可知,对MRI动态增强成像和血清PCSK9、TM4SF1判断乳腺癌阴阳性进行分组,MRI动态增强成像、血清PCSK9、TM4SF1与肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移和分类风险有关($P<0.05$),与患者年龄无关($P>0.05$)。

表1 两组血清PCSK9、TM4SF1水平比较

组别	例数	PCSK9(ng/mL)	TM4SF1(ng/mL)
乳腺癌组	102	672.34±65.68	167.58±31.26
良性组	102	426.58±54.21	103.71±20.87
t	-	18.944	15.555
P	-	<0.001	<0.001

表2 MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断结果

检查方法		金标准		合计
		阳性	阴性	
MRI动态增强成像	阳性	86	6	92
	阴性	16	96	112
PCSK9	阳性	80	10	90
	阴性	22	92	114
TM4SF1	阳性	79	9	88
	阴性	23	93	116
三者联合	阳性	90	8	98
	阴性	12	94	106
合计		102	102	204

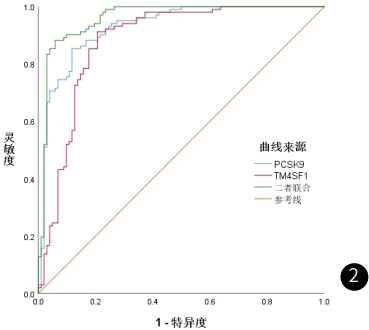


图2 血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断价值

表3 MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1对乳腺癌的诊断效能

方法	准确度(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
MRI动态增强成像	89.22	84.31	94.12	93.47	85.71
PCSK9	84.31	78.43	90.20	88.89	80.71
TM4SF1	83.82	77.45	90.20	88.76	80.00
三者联合	90.24	88.24	92.23	91.84	88.78

表4 MRI动态增强成像和血清PCSK9、TM4SF1与乳腺癌临床病理特征的关系

临床特征	DCE-MRI阴性 (n=86)	DCE-MRI阳性 (n=16)	χ^2/P	PCSK9阴性 (n=80)	PCSK9阳性 (n=22)	χ^2/P	TM4SF1阴性 (n=79)	TM4SF1阳性 (n=23)	χ^2/P
年龄(岁)			0.246/0.620			1.721/0.190			1.856/0.173
≥50	38	6		38	7		33	6	
<50	48	10		42	15		46	17	
肿瘤直径(cm)			7.804/0.005			4.776/0.029			5.463/0.019
≥3.0	37	1		35	4		35	4	
<3.0	49	15		45	18		44	19	
TNM分期			5.682/0.017			6.219/0.013			6.438/0.011
I~II期	48	14		46	19		46	3	
III~IV期	38	2		34	3		33	20	
淋巴结转移			4.975/0.026			6.936/0.008			7.594/0.006
有	36	2		31	2		31	2	
无	50	15		49	20		48	21	
分类风险			6.631/0.010			6.468/0.011			7.093/0.008
低风险	34	1		30	2		30	2	
中高风险	52	15		50	20		49	21	

3 讨 论

乳腺癌是一种常见的恶性肿瘤，其死亡率较高，对患者生命安全产生严重威胁^[9]。我国乳腺癌发病率在近年来逐渐上升，而且在朝着年轻化的趋势发展，其主要由乳腺导管上皮组织恶性病变引起^[10]。乳腺癌发生具有隐匿性，在早期特异性不明显，易出现漏诊和误诊现象，从而失去最佳治疗时机^[11]，因此，在临床寻找有效的诊断方式和生物标志物对早期筛查乳腺癌尤为重要。

MRI动态增强成像可以连续以及快速成像，是一种评估机体病变以及组织生理性质的新型技术，通过注入对比剂来对比前后图像，可以清晰的反映出病灶组织的生理性变化，还能够获得病变学特征^[12]。DCE-MRI检查具有高软组织分辨率，在空间层面中可以更好的将病灶细节显示出来，从而分别病灶与邻近组织的结构^[13]。有研究发现MRI动态增强成像对乳腺癌有较好的诊断价值，可以较好的反应病灶形态^[14]。本研究发现，MRI动态增强成像显示出乳腺肿块和癌旁组织界限不清晰，边缘不规则，时间-信号强度曲线呈快进快出状态，而乳腺良性病灶形态规则，强化均匀，时间-信号强度曲线呈慢进慢出，与赵洪静等^[15]研究相似，而且MRI动态增强成像在乳腺癌诊断中准确度为89.22%，灵敏度为84.31%，特异度为94.12%，还与患者乳腺癌肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移和分类风险有关，说明MRI动态增强成像能较为准确的诊断乳腺癌，但MRI动态增强成像在乳腺癌患者预后等方面没有优势，可结合影响乳腺癌的致癌进行联合诊断。

PCSK9作为前蛋白酶家族成员，其位于人染色体1p32.3上，主要分布在大脑、肝脏、肾脏以及胃肠道等组织中^[16]，其可以提高低密度脂蛋白水平，降低其受体，从而增加心脑血管疾病的风险^[17]。PCSK9除维持胆固醇稳定外，还参与机体炎症等多条通路失调，其也在肿瘤发生发展中起作用，有研究发现PCSK9在乳腺癌患者血清中显著升高，可作为乳腺癌早期诊断和筛查的依据^[18]。另有研究发现PCSK9与乳腺癌有关，在乳腺癌患者中过表达^[19]。本研究发现，乳腺癌组血清PCSK9水平高于良性组，与上述研究相似，血清PCSK9与肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移和分类风险有关，说明血清PCSK9与乳腺癌进展有关，且血清PCSK9诊断乳腺癌的AUC为0.929，在乳腺癌诊断中准确度为84.31%，说明血清PCSK9对诊断乳腺癌具有一定的价值。

TM4SF1基因位于人染色体3q25.1上，编码蛋白主要位于细胞表面，其家族特征为四个高度保守的跨膜结构，可将细胞外信号传递到细胞质中，主要参与细胞生长和上皮间质的转化^[20]。有研究发生TM4SF1表达上调可促进乳腺癌细胞上皮间质转化，从而促进乳腺癌细胞增殖和迁移^[21]。有研究发现TM4SF1在乳腺癌患者血清中显著升高，可作为诊断乳腺癌的标志物^[22]。另有研究发现TM4SF1在乳腺癌组织中高表达，其表达升高还与淋巴结转移有关^[21]。本研究发现，乳腺癌组血清TM4SF1水平高于良性组，血清TM4SF1与肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移和分类风险有关，与上述研究基本一致，且血清TM4SF1诊断乳腺癌的AUC为0.880，在乳腺癌诊断中准确度为83.82%，说明血清TM4SF1能较为准确的诊断乳腺癌。MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1在乳

腺癌诊断中准确度为90.24%，三者联合明显优于各自单独诊断，说明三者联合可以提高对乳腺癌的诊断价值。

综上所述，乳腺癌血清PCSK9、TM4SF1水平均升高，MRI动态增强成像联合血清PCSK9、TM4SF1可提高乳腺癌的诊断价值。本研究存在局限性，如样本量较少，为单中心研究，可能使结果出现误差，后续将扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1]白玲娇,陈小军,王婷.乳腺癌超声弹性成像评分与免疫组化指标表达水平相关性分析[J].陕西医学杂志,2021,50(10):1239-1241,1245.

[2]Saha A,Harowicz MR,Mazurowski MA.Breast cancer MRI radiomics:an overview of algorithmic features and impact of inter-reader variability in annotating tumors [J].Med Phys,2018,45(7):3076-3085.

[3]Omishi N,Sadinski M,Hughes MC,et al.Ultrafast dynamic contrast -enhance breast MRI may generate prognostic imaging markers of breasrcancer[J].Breat Cancer Res,2020,22(1):58-66.

[4]高雅,许永生,冯雯,等.动态增强 MRI 定量参数及其直方图在乳腺癌中的研究进展[J].中国介入影像与治疗学,2021,18(3):183-186.

[5]Tang ZH,Li TH,Peng J,et al.PCSK9:A novel inflammation modulator in atherosclerosis?[J].J Cell Physiol,2019,234(3):2345-2355.

[6]Wang R,Sun L,Xia S,et al.B7-H3 suppresses doxorubicin-induced senescence-like growth arrest in colorectal cancer through the AKT/TM4SF1/SIRT1 pathway[J].Cell Death Dis,2021,12(5):453-459.

[7]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(2015版)[J].中国癌症杂志,2015,5(9):692-754.

[8]Allarakha A,Gao Y,Jiang H,et al.Predictive ability of DWI/ADC and DCE-MRI kinetic parameters in differentiating benign from malignant breast lesions and in building a prediction model[J].Discov Med,2019,27(148):139-152.

[9]Qaseem A,Lin J S,Mustafa R A,et al.Screening for breast cancer in average-risk women:a guidance statement from the American College of Physicians[J].Annals of Internal Medicine,2019,170(8):547-560.

[10]荣小翠,康一鹤,韩捧银,等.对比增强能谱X线摄影评估乳腺肿瘤大小的准确性研究[J].临床放射学杂志,2021,40(10):1894-1898.

[11]李淑娟,谢维英.乳腺X线查误诊、漏诊乳腺29例原因分析[J].现代医用影像学,2018,27(4):1108-1109.

[12]Shibata D,Suchy-Dacey A,Carty C,et al.Lifestyle risk factors and findings on brain magnetic resonance imaging of olderadult American Indians: the strong heart study[J].Neuro-epidemiology,2019,53(3-40):1-7.

[13]阳君,赵欣,苏丹柯,等.钼靶和超声及MRI对乳腺癌的诊断价值多中心研究及卫生经济学评价[J].放射学实践,2018,33(6):579-581.

[14]李月梅,仲维秀,杨丽萍.MRI动态增强成像联合血清CA15-3 CEA对乳腺癌的诊断价值[J].河北医学,2020,26(2):218-221.

[15]赵洪静,张东坡,杨晓琳,等.MRI动态增强成像联合血清PAI-1、CA27-29对乳腺癌的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(11):92-95.

[16]马颖艳,韩雅玲.降脂治疗的新选择: PCSK9抑制剂[J].中华心血管病杂志,2019,47(2):164-167.

[17]Giugliano RP,Pedersen TR,Saver JL,et al.Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis[J].Stroke,2020,51(5):1546-1554.

[18]任文妍,赵森,庄琰,等. DWI与血清PCSK9、IL-18在乳腺癌中的诊断效果[J].医学理论与实践,2022,35(23):3969-3971,3993.

[19]慕玉东,樊晓宇,郝妮娜,等.乳腺癌患者血清PCSK9及血脂水平的检测及临床意义[J].现代肿瘤医学,2021,29(15):2633-2635.

[20]Fu F,Yang X,Zheng M,et al.Role of transmembrane 4 L six family 1 in the development and progression of cancer[J].Front Mol Biosci,2020,7(1):202-207.

[21]梁冰,邓萌,裴新红. TM4SF1对乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭转移及EMT的影响[J].郑州大学学报(医学版),2021,56(4):530-534.

[22]李昆,顾建伟,李峰,等. 乳腺癌患者血清CEACAM1、TM4SF1水平变化及其临床意义[J].山东医药,2022,62(16):14-18.

(收稿日期: 2023-11-09) (校对编辑: 韩敏求)