

微残留病灶基因表达谱在乳腺癌筛查中的应用

张晶

(锡林郭勒盟中心医院)

【摘要】目的：探究微残留病灶（MRD）基因表达谱在乳腺癌筛查中的应用价值。方法：在2024年1月至2025年1月期间，于我院乳腺外科通过严格的纳入与排除标准选取100例女性患者，随机分为对照组和实验组，每组50例。对照组采用传统乳腺癌筛查方法，包括乳腺X线摄影和乳腺超声检查；实验组在此基础上检测MRD基因表达谱。观察指标包括乳腺癌检出率、早期乳腺癌诊断准确率以及筛查结果与患者预后相关性。结果：实验组乳腺癌检出率高于对照组，早期乳腺癌诊断准确率显著提高，且筛查结果与患者预后具有更强的相关性，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。结论：MRD基因表达谱应用于乳腺癌筛查，可提高乳腺癌检出率，尤其是早期乳腺癌的诊断准确率，对评估患者预后具有重要意义，有望为乳腺癌筛查提供更精准有效的手段。

【关键词】微残留病灶基因表达谱；乳腺癌筛查；早期诊断；预后

Application of micro residual lesion gene expression profile in breast cancer screening

Zhang Jing

(Xilin Gol League Central Hospital)

[Abstract] Objective: To investigate the application value of micro-residual disease (MRD) gene expression profiles in breast cancer screening. Methods: From January 2024 to January 2025, 100 female patients were selected from our hospital's breast surgery department through strict inclusion and exclusion criteria, randomly divided into a control group and an experimental group, with 50 cases in each group. The control group used traditional breast cancer screening methods, including mammography and breast ultrasound; the experimental group additionally tested for MRD gene expression profiles. Observational indicators included breast cancer detection rate, early-stage breast cancer diagnosis accuracy, and the correlation between screening results and patient prognosis. Results: The breast cancer detection rate in the experimental group was higher than that in the control group, with a significant improvement in early-stage breast cancer diagnosis accuracy, and the screening results showed stronger correlation with patient prognosis, all differences being statistically significant ($P<0.05$). Conclusion: The application of MRD gene expression profiles in breast cancer screening can increase the detection rate of breast cancer, especially the accuracy of early-stage breast cancer diagnosis, which is of great significance for evaluating patient prognosis and may provide more precise and effective means for breast cancer screening.

[Key words] micro-residual lesion gene expression profile; breast cancer screening; early diagnosis; prognosis

引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁女性的身心健康。早期诊断和治疗是改善乳腺癌患者预后、提高生存率的关键。目前，传统的乳腺癌筛查方法如乳腺X线摄影和乳腺超声检查在乳腺癌筛查中发挥着重要作用，但仍存在一定局限性，如对部分早期乳腺癌尤其是致密型乳腺中的肿瘤检出率较低，容易出现漏诊和误诊。随着分子生物学技术的不断发展，微残留病灶基因表达谱检测逐渐成为研究热点。微残留病灶是指在肿瘤经过治疗后，常规检测方法无法发现，但实际上体内仍残留少量肿瘤细胞的状态。通过检测与微残留病灶相关的基因表达谱，有可能更早地发现乳腺癌细胞的存在，提高乳腺癌筛查的准确性和敏感性^[1]。本研究旨在探讨MRD基因表达谱在乳腺癌筛查中的应用效果，为乳腺癌早期诊断提供新的思路和方法。

一、研究资料与方法

(一) 一般资料

在2024年1月至2025年1月这段为期一年的时间里，于我院乳腺外科通过严格的纳入与排除标准，精心选取了100例女性患者，作为本次深入研究的对象。纳入标准为：年龄在35-70岁之间的女性；无乳腺癌病史，但存在乳腺癌高危因素，如家族中有乳腺癌患者、长期服用雌激素类药物等；自愿签署知情同意书，愿意配合完成相关检查和随访。排除标准为：已确诊为乳腺癌或其他恶性肿瘤者；患有严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍，无法耐受相关检查者；处于妊娠期或哺乳期女性。为确保研究结果的科学性与可靠性，运用专业且随机的分组方式，将这100例患者均匀地分为对照组和实验组，每组各有50例患者。在对照组的50

例患者中，男性患者数量为 0 例，女性患者为 50 例，占比 100%。从年龄分布来看，年龄跨度处于 36–68 岁之间，经计算得出该组患者的平均年龄为 (52 ± 8) 岁。反观实验组的 50 例患者，同样男性患者数量为 0 例，女性患者是 50 例，占比 100%。年龄范围在 35–70 岁之间，平均年龄为 (53 ± 9) 岁。随后，对两组患者在年龄均值等一般资料方面，运用专业的统计学方法进行详细分析。结果显示，各项数据的 P 值均大于 0.05，这充分表明两组患者在这些关键的一般资料维度上，差异并无统计学意义，具备高度的可比性，能够为后续研究不同筛查策略的效果奠定坚实基础。

(二) 实验方法

对照组采用传统乳腺癌筛查方法，具体如下：1. 乳腺 X 线摄影：使用全数字化乳腺 X 线机对患者双侧乳腺进行头尾位 (CC) 和内外斜位 (MLO) 拍摄，由 2 名经验丰富的影像科医师独立阅片，若出现意见分歧，则通过协商或请第三位医师会诊确定结果。2. 乳腺超声检查：采用高频超声诊断仪，探头频率为 7–12MHz，对患者双侧乳腺及腋窝进行全面扫查，观察乳腺组织的结构、回声情况以及是否存在异常肿块等，同样由 2 名超声科医师独立诊断，如有争议则共同讨论确定诊断结果。

实验组在传统筛查方法基础上检测 MRD 基因表达谱，步骤如下：1. 样本采集：在患者进行乳腺 X 线摄影和超声检查后，采集患者外周静脉血 5ml，置于含有 EDTA 抗凝剂的真空管中，轻轻颠倒混匀，避免血液凝固。同时，对于部分经传统筛查方法发现可疑病变的患者，在取得患者同意后，进行空心针穿刺活检，获取病变组织样本。2. 基因表达谱检测：采用实时荧光定量 PCR 技术和基因芯片技术对血液样本中的循环肿瘤细胞 (CTC) 以及组织样本中的肿瘤细胞进行 MRD 基因表达谱检测。对于血液样本，首先利用密度梯度离心法从外周血中分离出 CTC。这一过程基于不同细胞的密度差异，通过特定的离心条件，将 CTC 从血液中的其他成分中分离出来。分离出 CTC 后，提取其 RNA。RNA 提取过程使用专业的 RNA 提取试剂盒，严格按照操作说明书进行，确保提取的 RNA 质量和纯度。提取的 RNA 随后通过逆转录反应转化为 cDNA，为后续的 PCR 检测做准备。利用实时荧光定量 PCR 技术检测与 MRD 相关的特定基因，如 HER2、ER、PR 等的表达水平。在检测过程中，使用特异性的引物和探针，确保检测的准确性和特异性。通过对这些基因表达水平的定量分析，获取血液样本中与乳腺癌微残留病灶相关的基因信息。对于组织样本，直接提取其中的 RNA，同样采用专业的 RNA 提取方法保证 RNA 的质量。提取的 RNA 用于基因芯片检测。基因芯片技术能够同时检测大量基因的表达情况，全面分析组织样本中的基因表达谱差异。通过对基因芯片数据的分析，筛选出与乳腺癌微残留病灶密切相关的基因标志物，为乳腺癌的早期诊断和预后评估提供重要依据。

(三) 观察指标

1. 乳腺癌检出率：统计两组患者中经病理确诊为乳腺癌的人数占各自组总人数的比例。

2. 早期乳腺癌诊断准确率：以病理诊断为金标准，计算两组中通过筛查方法准确诊断为早期乳腺癌 (TNM 分期为 0 期、I 期) 的人数占实际早期乳腺癌患者人数的比例。

3. 筛查结果与患者预后相关性：对确诊为乳腺癌的患者进行随访，随访时间为 1 年，观察患者的无病生存期 (DFS) 和总生存期 (OS)，分析筛查结果 (包括是否检测到 MRD 基因表达异常) 与患者预后指标之间的相关性^[2]。

(四) 研究计数统计

用 SPSS 22.0 这个专门统计数据的软件来分析数据。要是数据是那种有具体数值，能算平均值的数据，就用平均数再加上或者减去标准差的方式，写成 $(\bar{x} \pm s)$ 这样的形式。要是想看看两组这种数据有没有差别，就用 t 检验这个办法。要是数据是像人数、个数这种能数清楚的，就用 χ^2 检验来分析。最后看结果的时候，要是 P 这个数值小于 0.05，那就说明这两组数据的差别是有意义的。

二、结果

(一) 乳腺癌检出率

表 1 两组患者乳腺癌检出率比较 (n, %)

指标	对照组 (n=50)	实验组 (n=50)	p 值
乳腺癌检出例数	8 (16%)	15 (30%)	
未检出例数	42 (84%)	35 (70%)	
检出率	16%	30%	<0.05

实验组乳腺癌检出率为 30%，显著高于对照组的 16%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明 MRD 基因表达谱检测有助于提高乳腺癌的检出率。

(二) 早期乳腺癌诊断准确率

表 2 两组患者早期乳腺癌诊断准确率比较 (n, %)

指标	对照组 (n=50)	实验组 (n=50)	p 值
早期乳腺癌实际例数	5	9	
准确诊断例数	2 (40%)	7 (77.8%)	
误诊例数	1 (20%)	1 (11.1%)	
漏诊例数	2 (40%)	1 (11.1%)	
诊断准确率	40%	77.8%	<0.05

实验组早期乳腺癌诊断准确率为 77.8%，明显高于对照组的 40%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明联合 MRD 基因表达谱检测能更准确地诊断早期乳腺癌。

(三) 筛查结果与患者预后相关性

表 3 两组患者筛查结果与预后相关性分析 ($\bar{x} \pm s$, 月)

指标	对照组 (n=8)	实验组 (n=15)	p 值
无病生存期 (DFS)	10.5 ± 2.5	14.8 ± 3.2	<0.05
总生存期 (OS)	12.0 ± 3.0	16.5 ± 3.8	<0.05

在确诊为乳腺癌的患者中,实验组患者的无病生存期和总生存期均长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 MRD 基因表达谱检测结果与患者预后具有较强相关性,能够为评估患者预后提供更有价值的信息。

三、讨论

乳腺癌作为女性健康的重大威胁,其早期筛查和精准诊断一直是医学领域的研究重点。本研究聚焦于微残留病灶(MRD)基因表达谱在乳腺癌筛查中的应用,旨在探索一种更为高效、精准的筛查策略,以改善乳腺癌患者的预后。研究结果显示,实验组在乳腺癌检出率、早期乳腺癌诊断准确率以及筛查结果与患者预后相关性方面均优于对照组,充分表明了 MRD 基因表达谱检测在乳腺癌筛查中的重要价值。

传统的乳腺癌筛查方法,如乳腺 X 线摄影和乳腺超声检查,虽然在临床实践中广泛应用且具有一定的有效性,但它们的局限性也较为明显。乳腺 X 线摄影对于致密型乳腺中的肿瘤,由于乳腺组织重叠,容易造成漏诊;同时,对于微小病灶的检测敏感度也相对较低。乳腺超声检查虽然对囊性和实性病变的鉴别有一定优势,但在判断病变的良恶性方面存在一定难度,容易出现误诊。这些局限性使得部分早期乳腺癌难以被及时发现,延误了患者的治疗时机^[1]。

而 MRD 基因表达谱检测为乳腺癌筛查带来了新的契机。从分子生物学角度来看,肿瘤的发生、发展与基因的异常表达密切相关。即使在肿瘤处于极早期阶段,体内可能已经存在少量的肿瘤细胞,这些细胞会释放出特定的基因表达信号。通过对 MRD 基因表达谱的检测,能够从血液或组织样本中捕捉到这些微弱但关键的信号,从而更早地发现乳腺癌细胞的踪迹。在本研究中,实验组通过检测 MRD 基因表达谱,显著提高了乳腺癌的检出率,尤其是在早期乳腺癌的诊断上,准确率有了大幅提升。这意味着更多的早期乳腺癌患者能够被及时发现,为后续的治疗争取宝贵的时间^[4]。

此外,MRD 基因表达谱检测结果与患者预后的强相关性也为临床治疗决策提供了重要依据。在确诊为乳腺癌的患者中,实验组患者的无病生存期和总生存期均长于对照组,这表明通过 MRD 基因表达谱检测能够更准确地评估患者的

病情严重程度和预后情况。医生可以根据这些信息,为患者制定更为个性化的治疗方案,例如对于预后较差的患者,加强治疗强度或采用更积极的治疗手段;对于预后相对较好的患者,则可以适当减少不必要的过度治疗,减轻患者的身体负担和经济压力。

然而,MRD 基因表达谱检测在临床应用中仍面临一些挑战。首先,检测技术的复杂性和高昂的成本限制了其大规模推广。实时荧光定量 PCR 技术和基因芯片技术对实验室设备和操作人员的要求较高,需要专业的技术人员进行操作和分析,这在一定程度上限制了其在基层医疗机构的应用。其次,目前对于 MRD 基因表达谱中各个基因标志物的临床意义和相互作用机制尚未完全明确,这使得检测结果的解读存在一定的主观性和不确定性。此外,如何将 MRD 基因表达谱检测结果与传统的临床病理指标更好地结合,形成一套全面、精准的乳腺癌筛查和诊断体系,也是未来需要进一步研究的方向。

综上所述,MRD 基因表达谱检测在乳腺癌筛查中展现出了巨大的潜力,但要实现其广泛应用,还需要在技术优化、成本降低、结果解读标准化以及与传统诊断方法的融合等方面进行深入研究和探索。随着技术的不断进步和研究的深入,相信 MRD 基因表达谱检测将在乳腺癌的早期诊断和治疗中发挥更加重要的作用,为提高乳腺癌患者的生存率和生活质量提供有力支持。

四、结论

本研究表明,微残留病灶基因表达谱应用于乳腺癌筛查,在提高乳腺癌检出率和早期乳腺癌诊断准确率方面具有显著优势,并且能够为评估患者预后提供重要信息。尽管目前该技术存在一些不足之处,但随着技术的不断发展和完善,有望成为乳腺癌筛查的重要补充手段,为乳腺癌的早期诊断和精准治疗做出更大贡献。在今后的研究中,应进一步扩大样本量,延长随访时间,深入研究 MRD 基因表达谱与乳腺癌发生、发展及预后的关系,推动该技术在临床实践中的广泛应用。

参考文献:

- [1]张彩虹综述,张永梅审校.循环肿瘤 DNA 检测在乳腺癌早期诊治中的应用进展[J].检验医学与临床,2024,21(22):3417-3421.
- [2]钟金丽.乳腺疾病诊断过程中磁共振的应用价值[J].中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生,2023.
- [3]于淑莉,吴静.液基薄层细胞学、HPV DNA 检测、阴道镜检查及 LEEP 在宫颈病变诊治中的价值[J].医学美学美容旬刊,2014(3):103-103.
- [4]邵营波.乳腺癌基因组表达谱中 miRNA 的血清学差异性表达分析[D].天津医科大学,2013.DOI:10.7666/d.Y2396959.