

血清 NGAL、COX-2、PG 在胃癌患者中的变化及意义^{*}

熊海林

(惠州市中心人民医院肿瘤内科, 广东惠州 516000)

摘要:目的 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、环氧合酶 2(COX-2)、胃蛋白酶原(PG)在胃癌患者中的变化及意义。方法 选取 2015 年 4 月至 2017 年 4 月该院接诊的 60 例胃癌患者作为观察组,另选取同期该院 60 例健康者作为对照组,采用双抗体夹心酶联免疫分析法对两组血清 NGAL、COX-2、PG I、PG II、PG I/PG II(PGR)进行检测比较,分析血清 NGAL、COX-2 与胃癌的临床病理参数的关系。结果 观察组血清 NGAL $[(23.43 \pm 8.34) \text{ ng/mL}]$ 、COX-2 水平 $[(41.44 \pm 9.51) \text{ ng/mL}]$ 均高于对照组[分别为 $(11.73 \pm 2.81) \text{ ng/mL}$ 、 $(16.89 \pm 6.26) \text{ ng/mL}$],差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 PG I $[(13.07 \pm 20.19) \text{ ng/mL}]$ 和 PGR $[(2.69 \pm 1.41)]$ 均低于对照组[分别为 $(60.15 \pm 18.70) \text{ ng/mL}$ 、 $(5.08 \pm 1.86)]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 TNM 分期 I + II 期的患者血清 NGAL 水平明显低于 TNM 分期 III + IV 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);有远处转移的患者血清 NGAL 水平明显高于无远处转移的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TNM 分期 I + II 期患者血清 COX-2 水平明显低于 TNM 分期 III + IV 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 NGAL、COX-2 和 PG 指标可作为胃癌筛查、病情判断和评估预后的有效指标。

关键词:胃癌; 环氧合酶 2; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 胃蛋白酶原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.009

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2018)02-0156-04

文献标识码:A

Changes and significance of serum NGAL, COX-2 and PG in patients with gastric cancer^{*}

XIONG Hailin

(Department of Oncology, Huizhou Municipal People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516000, China)

Abstract: **Objective** To study the changes and significance of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), cyclooxygenase 2 (COX-2) and pepsinogen (PG) in the patients with gastric cancer. **Methods** Sixty cases of gastric cancer in this hospital from April 2015 to April 2017 were selected as the observation group, and contemporaneous 60 healthy subjects were selected as the control group. The double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum NGAL, COX-2, PG I, PG II and PG I/PG II (PGR) in the two group. The results were compared. The relationship between serum NGAL and COX-2 with the clinicopathological parameters of gastric cancer was analyzed. **Results** The levels of serum NGAL and COX-2 in the observation group were $(23.43 \pm 8.34) \text{ ng/mL}$ and $(41.44 \pm 9.51) \text{ ng/mL}$ respectively, which were higher than $(11.73 \pm 2.81) \text{ ng/mL}$ and $(16.89 \pm 6.26) \text{ ng/mL}$ in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum PG I and PGR levels in the observation group were $(13.07 \pm 20.19) \text{ ng/mL}$ and (2.69 ± 1.41) , which were lower than $(60.15 \pm 18.70) \text{ ng/mL}$ and (5.08 ± 1.86) in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum NGAL level in the patients with TNM stage I + II was significantly lower than that in the patients with TNM stage III + IV, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the serum NGAL level in the patients with distant metastasis was significantly higher than that in the patients without distant metastasis, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum COX-2 level in the patients with TNM stage I + II was significantly lower than that in the patients with TNM stage III + IV, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum NGAL, COX-2 and PG can serve as the effective indicators for gastric cancer screening, disease condition judgment and prognosis assessment in gastric cancer.

Key words: stomach cancer; cyclooxygenase 2; neutrophil gelatinase-related apolipoprotein; pepsinogen

^{*} 基金项目:广东省惠州市科技计划项目(20150809)。

作者简介:熊海林,男,副主任医师,主要从事各种恶性肿瘤的化疗、生物治疗、分子靶向治疗等研究。

本文引用格式:熊海林.血清 NGAL、COX-2、PG 在胃癌患者中的变化及意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(2):156-158.

胃癌作为我国常见的恶性肿瘤之一,其病死率居恶性肿瘤首位^[1]。近年来,胃癌的发病率、致死率仍呈上升趋势,危及患者生命安全,因此,早期的诊断和筛查对胃癌的预后具有重要意义^[2]。胃癌的诊断一般依靠病理学、X 线和胃镜检查等,对患者机体存在一定损伤,且早期的胃癌特异性症状和体征并不明显,以上诊断方法并不完全可行^[3]。随着现代医学的进步和临床检验的发展,血清肿瘤标志物检测在胃癌诊断中的应用日益广泛^[4]。研究表明,血清中性粒细胞膜脂酶相关载脂蛋白(NGAL)、环氧合酶 2(COX-2)、胃蛋白酶原(PG)均作为肿瘤标志物,对胃癌的诊断和病情判断有重要作用^[5]。为进一步明确血清 NGAL、COX-2、PG 在胃癌患者中的变化及意义,本研究对本院 60 例胃癌患者和 60 例健康者的 NGAL、COX-2、PG 水平进行检测比较,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月至 2017 年 4 月确诊的 60 例胃癌患者(观察组)作为研究对象,其中男 38 例,女 22 例,年龄 48~72 岁,平均(62.65±3.87)岁。观察组根据分化程度分为高分化腺癌 25 例,低分化腺癌 35 例;根据 TNM 分期分为Ⅰ+Ⅱ期 33 例,Ⅲ+Ⅳ期 27 例。观察组纳入标准^[6]:(1)经胃镜活检或病理检查确诊为胃癌;(2)初治患者;(3)近 3 个月未进行放、化疗治疗;(4)患者及家属同意。排除标准^[7]:(1)严重心、肝、肾功能不全;(2)进行过抗肿瘤

治疗;(3)存在严重并发症;(4)合并感染。另选取 60 例本院门诊体检健康者作为对照组,其中男 33 例,女 27 例,年龄 49~74 岁,平均(63.54±3.41)岁。整个研究均在受试者签署知情同意书的情况下进行。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者晨起取空腹静脉血 5 mL,并行抗凝离心,取上层血清,-80℃保存待测。使用双抗体夹心酶联免疫分析法对血清 NGAL、COX-2 水平进行检测,使用免疫比浊法对血清 PGⅠ、PGⅡ水平进行检测,并计算 PGⅠ/PGⅡ(PGR)。所有检测均严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 观察指标 两组 NGAL、COX-2、PGⅠ、PGⅡ和 PGR 水平进行检测比较;比较不同临床病理参数患者的血清 NGAL 及 COX-2 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包处理,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用 t 检验进行组间比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NGAL、COX-2、PGⅠ、PGⅡ和 PGR 水平比较 观察组血清 NGAL、COX-2 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 PGⅠ和 PGR 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 PGⅡ水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 NGAL、COX-2、PGⅠ、PGⅡ和 PGR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NGAL(ng/mL)	COX-2(ng/mL)	PGⅠ(ng/mL)	PGⅡ(ng/mL)	PGR
观察组	60	23.43±8.34	41.44±9.51	13.07±20.19	13.12±8.68	2.69±1.41
对照组	60	11.73±2.81	16.89±6.26	60.15±18.70	13.60±7.69	5.08±1.86
<i>t</i>		10.297 8	16.702 4	13.251 7	0.320 6	7.931 7
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.749 1	0.000 0

2.2 观察组血清 NGAL 与临床病理参数的关系 观察组 TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期的患者血清 NGAL 水平明显低于 TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);有远处转移的患者血清 NGAL 水平明显高于无远处转移的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组血清 NGAL 与临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

临床病理参数	<i>n</i>	NGAL	<i>t</i>	<i>P</i>
TNM 分期				
Ⅰ+Ⅱ期	33	20.12±7.84	3.711 1	0.000 5
Ⅲ+Ⅳ期	27	27.64±7.77		
淋巴结转移				
有	22	23.47±8.11	1.739 8	0.087 2
无	38	19.70±8.05		
远处转移				
有	40	28.45±7.84	3.477 6	0.001 0
无	20	21.06±7.72		

2.3 观察组血清 COX-2 与临床病理参数的关

系 观察组肿瘤直径小于 5 cm 的患者血清 COX-2 水平低于肿瘤直径大于或等于 5 cm 的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);高分化的患者血清 COX-2 水平低于低分化的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);浸润深度为 T1+T2 的患者血清 COX-2 水平低于浸润深度为 T3+T4 的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);有淋巴结转移的患者血清 COX-2 水平明显高于无淋巴结转移的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);有远处转移的患者血清 COX-2 水平明显高于无远处转移的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期患者血清 COX-2 水平明显低于 TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 观察组血清 COX-2 与临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

临床病理参数	<i>n</i>	COX-2	<i>t</i>	<i>P</i>
肿瘤直径(cm)				
<5	36	34.70±5.97	4.204 9	0.000 1
≥5	24	42.82±9.01		

续表 3 观察组血清 COX-2 与临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
临床病理参数	<i>n</i>	COX-2	<i>t</i>	<i>P</i>
分化程度				
高分化	25	37.28±7.62	2.265 6	0.027 2
差分化	35	42.51±9.57		
浸润深度				
T1+T2	32	37.28±8.91	2.182 5	0.033 1
T3+T4	28	42.53±9.72		
淋巴结转移				
有	22	42.55±9.70	2.322 8	0.023 7
无	38	36.82±8.27		
远处转移				
有	40	44.33±8.88	2.423 4	0.018 5
无	20	38.71±8.26		
TNM 分期				
Ⅰ+Ⅱ期	33	37.73±8.21	2.426 0	0.018 4
Ⅲ+Ⅳ期	27	43.32±9.64		

3 讨 论

多因素、多基因调节造成的细胞过度增殖或细胞凋亡受抑的结果即是胃癌^[8]。胃癌的病因主要有幽门螺杆菌感染、饮食生活、地域环境、基因遗传等几大因素。早期胃癌临床表现不明显,少数存在呕吐、恶心等症状,进展期胃癌常见的临床症状为体质量减轻、疼痛等,且伴有进食饱胀、上腹不适等上消化道症状,随着病情的进展会疼痛加剧、乏力、食欲下降。近年来,随着医学技术的进步,消化道恶性肿瘤的基础研究与诊治已取得一定的进展和突破,但临床应用中对胃癌的早期诊断和预后评估的生物学标志物仍十分有限^[9]。相关研究表明,血清 NGAL、COX-2 和 PG 水平均在恶性肿瘤的发生、进展、转移和预后过程中有着重要的作用^[10]。

肿瘤标志物是肿瘤细胞直接生成或非肿瘤细胞经肿瘤细胞诱导后生成的物质。检测肿瘤标志物有助于疾病筛查、病情监测和疗效诊断。有学者认为,血清 NGAL 在多种肿瘤的发生、进展中均发挥了重要的作用,但在不同的肿瘤中作用有所差异^[11]。NGAL 可抑制患者体内的基质金属蛋白酶 9 的降解,参与了食管癌、乳腺癌等肿瘤细胞的不良分化、转移和侵袭,有加速肿瘤进展的作用;而 NGAL 又可抑制血管内皮生长因子和缺氧诱导因子-1 α 等因子合成,从而抑制肿瘤细胞生长和转移,在卵巢癌、骨髓瘤中起着抗转移和抗肿瘤的作用^[12]。有研究指出,NGAL 在胃癌患者肿瘤组织中的阳性表达率明显高于正常组织,且胃癌组织中的 NGAL 与患者 TNM 分期、远处转移呈正相关^[13]。正常情况下 COX-2 活性很低,在大多组织内无法检测到,但在炎症因子和生长因子等刺激之下,COX-2 水平会迅速上升^[14]。相关研究发现 COX-2 和肿瘤发生部位无关,与预后不良、肿瘤浸润和淋巴结转移有关,表明 COX-2 在肿瘤发生和进展中功能重大;且 COX-2 通过参与肿瘤血管生成、抑制免疫调节等促进肿瘤生长及转移,故抑制 COX-2

表达有助于肿瘤防治^[15]。PG 是由胃黏膜消化腺生成的一种消化酶前体,根据免疫原性的不同分为 PG I 和 PG II^[16]。PG I 由胃底主细胞和颈黏液细胞分泌,而 PG II 还能由贲门腺、幽门腺及十二指肠的 Brunner 腺等分泌^[17]。PG 的水平可反应胃黏膜的分泌功能。胃癌患者胃黏膜分泌功能下降,据报道称超过 80% 的胃癌患者均伴有萎缩性胃炎,萎缩性胃炎会破坏胃黏膜的主细胞,影响分泌功能,造成 PG I 水平下降,而分泌 PG II 的细胞分布较多,故对 PG II 的影响较弱^[18]。本研究中,胃癌患者血清血清 NGAL、COX-2 水平均高于健康者,血清 PG I 和 PGR 均低于健康者,表明胃癌患者体内 NGAL、COX-2 过度表达,PG I 和 PGR 表达下降;而 NGAL 水平与患者 TNM 分期、远处转移正相关,提示血清 NGAL 水平和胃癌的发病有一定的相关性且诊断准确性较高;COX-2 水平与 TNM 分期、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移及远处转移有关,提示血清 COX-2 和肿瘤的进展密切相关,且可能成为胃癌诊断、转移监测、术后随访等新的肿瘤标志物。

综上所述,胃癌患者血清 NGAL、COX-2 表达上升,且与肿瘤进展呈正相关,PG 表达下降,提示血清 NGAL、COX-2 和 PG 在胃癌的进程中作用重大,可作为胃癌筛查、诊断病情判断和评估预后的有效指标。

参考文献

[1] 孙晓春,朱卫金,吴乐乐,等. COX-2、EGFR 和 PgP 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 江苏医药,2013,39(1):24-26.

[2] 孙海兵,魏永长,涂宏蕾,等. COX-2、PKC- α 和 miR-101 在胃癌中的表达及相关性[J]. 南方医科大学学报,2013,33(4):559-562.

[3] 王晓英,屈昌民,梁淑文,等. COX-2 和 PTEN 表达与胃癌浸润程度的关系[J]. 中国老年学杂志,2013,33(20):4985-4987.

[4] WANG Y W, WANG M C. Prognostic significance of expression of cysteine-rich 61 and cyclooxygenase-2 in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol,2016,16(1):74.

[5] 成旭惠,欧希龙,宋永谦. COX-2 及 VEGF 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 江苏医药,2012,38(17):2034-2036.

[6] 周梅恺,赵娜,叶玉伟,等. Notch1Jagged1 和 COX-2 蛋白在胃癌中的表达及相关性研究[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(15):1082-1086.

[7] 张春容,杨天文. 环氧合酶-2 的表达与胃癌发生的关系及 Hp 感染对 COX-2 其表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(1):68-69.

[8] ZHANG Y, ZENG H M, NIE X R, et al. Alterations of cyclooxygenase-2 methylation levels before and after intervention trial to prevent gastric cancer in a Chinese population[J]. Cancer Prev Res (Phila),2016,9(6):484-490.

[9] 袁浩,刘伟,姜楠,等. 胃癌组织 EB 病毒感染与 miR-101 EZH2 COX-2 表达关系的研究[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(7):420-424.

(下转第 162 页)

标,医院获得性 MRSA,常常为 SCCmec I、II 或 III 型,不同的是社区获得性 MRSA 携带的是 IV 或 V 型 SCCmec^[6-7]。本研究 SCCmec 分型结果以 II 型为主占 73.9%,III 型占 15.5%,IV a 型标本仅有 5 例占 1.3%。证明本院临床分离的标本大部分属于医院获得性 MRSA,极少数是社区获得性 MRSA。查阅这 5 例标本相关资料,均来自于住院患者,不排除 5 例患者是在社区感染后再转至医院病房治疗,即这 5 例标本属于社区获得性 MRSA。一项对中国 6 大城市 9 所综合教学医院 309 株 MRSA 临床标本的分型研究表明,中国大陆 MRSA 感染以 SCCmec III 型为主,占 57.5%;其次是 II 型,占 22.0%^[8]。国内有研究报道分离自成人或儿童的 MRSA 菌株以 III 型为主^[9-11]。本院 SCCmec 分型结果与上述报道存在差异,可能是 MRSA 地理分布不同所致。朱砚萍等^[12]对上海华东医院老年病房的 57 株 MRSA 分型研究显示,SCCmec II 型占 53.0%,SCCmec III 型占 26.3%,SCCmec IV 型占 3.0%,与本研究结果基本相符,但本院分离株 SCCmec II 型所占比例更高。分析原因,可能由于标本类型较集中(主要来自于痰液)及标本来源单一(老年患者占绝大多数)导致检测到的是单一或同源性较高流行克隆株。另外本研究中有 35 株(9.2%)MRSA 是 SCCmec 未定型菌株,一方面可能与实验条件有关;另一方面医院环境加速了 SCCmec 多样性的出现,可能会导致新的 SCCmec 型别开始流行,但目前尚未能被检测到。因此如何及时地、有效地监测到这些新型 SCCmec,进而控制 MRSA 菌株的流行,对 MRSA 感染的预防至关重要。

参考文献

[1] SCHMITZ G R. How do you treat an abscess in the era of increased community associated methicillin resistant

(上接第 158 页)

[10] 章武战,章国东,陈俊华.胃蛋白酶原 I、II 测定在胃癌早期诊断中的研究[J].中国卫生检验杂志,2014,24(12):1718-1719.

[11] 谷倬宇,李思源,李军,等. MMP-14 和 COX-2 蛋白在胃癌侵袭转移过程中的表达和关系[J].世界华人消化杂志,2014,22(16):2300-2305.

[12] QIU Z Q, QIU Z R. Sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy drugs in elderly patients and its correlation with cyclooxygenase-2 expression[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8):3447-3450.

[13] 张金锋.血清胃蛋白酶原及肿瘤标志物对胃癌的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2014,24(15):2229-2231.

[14] 马冬,杨冬阳,罗少燕,等. COX-2 和 ERCC1 在胃癌中的表达及其临床意义[J].实用医学杂志,2014,30(16):

Staphylococcus aureus(MRSA)[J]. Emerg Med, 2011, 41(3):276-281.

[2] PHILIPPE R, VANDENSECH F. Staphylococcus aureus: A pathogen with still unresolved issues[J]. Infect Gene Evol, 2014, 21(1):510-514.

[3] 赵焕强,邹玉涵,金姝,等. tst 和 pvl 基因阳性金黄色葡萄球菌流行情况及分子特征[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(3):353-358.

[4] 贺文强,陈宏斌,赵春江,等. 2010—2011 年中国 10 个主要城市金黄色葡萄球菌分子流行病学研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(4):247-251.

[5] 袁挺,应春妹.成人和儿童金黄色葡萄球菌感染分子流行病学研究[J].检验医学,2015,30(11):1119-1124.

[6] 王斌,史友权,司怡然,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌流行病学特征的研究进展[J].大连医科大学学报,2013,35(2):183-187.

[7] 刘颖超.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌可移动基因元件 SCCmec 的研究进展[J].国际儿科学杂志,2010,37(6):651-654.

[8] 程航.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分离株的分子分型及耐药性[D].重庆:第三军医大学,2013.

[9] 孙丽媛,武昕媛,李钰,等. ICU 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 基因分型及耐药性研究[J].中国抗生素杂志,2015,40(10):766-769.

[10] 吴霞,王传清,严秀峰,等.儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染临床及分子学特征研究[J].中华儿科杂志,2013,51(7):512-517.

[11] 王蕾,李武平,刘冰,等. 62 株临床分离耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 SCCmec 基因分型及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):769-770.

[12] 朱砚萍,瞿介明,朱惠莉,等.老年病房耐甲氧西林金黄色葡萄球菌葡萄球菌染色体 mec 基因盒基因型和杀白细胞素基因的检测及特点[J].上海医学,2013,36(1):10-14.

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-09-28)

2585-2587.

[15] 罗兴利.血清 PG I,PG II 和 PGR 值对胃癌的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2014,24(20):2951-2953.

[16] ZHAO F, ZHU H, HUANG M, et al. The 765G>C polymorphism in the cyclooxygenase-2 gene and gastric cancer risk: an update by meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6):2863-2868.

[17] 谢津璧,万坚,张慧,等.血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义[J].世界华人消化杂志,2014,22(31):4820-4824.

[18] 黄喜顺,邓立新,邱耀辉,等.血清 PG、G-17 联合 CA72-4 和¹³C UBT 在早期胃癌的诊断价值[J].重庆医学,2017,46(10):1346-1348.

(收稿日期:2017-07-10 修回日期:2017-09-24)