

• 论 著 •

非小细胞肺癌患者血清 Tenascin-C 水平及诊断价值

黄 婧, 温维勤[△]

(武汉协和红十字会医院老年病科, 湖北武汉 430000)

摘 要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清细胞外基质蛋白 Tenascin-C 水平及诊断价值。方法 收集该院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 NSCLC 患者 80 例作为 NSCLC 组, 同期年龄和性别相匹配的健康者 80 例为对照组, 采用酶联免疫吸附试验法检测 2 组血清 Tenascin-C 水平, 电化学发光免疫法检测血清癌胚抗原(CEA)水平。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 Tenascin-C、CEA 对 NSCLC 的诊断价值。结果 NSCLC 组血清 Tenascin-C 水平高于对照组[(5.08±3.33)ng/mL vs. (1.51±1.07)ng/mL, $P=0.001$], NSCLC 组血清 CEA 水平高于对照组[(15.64±7.18)ng/mL vs. (3.58±1.72)ng/mL, $P=0.003$]。NSCLC 组血清 Tenascin-C 水平与患者年龄、性别和组织类型无显著相关性($P>0.05$), 患者 TNM 分期越高、存在淋巴结和远处转移患者血清 Tenascin-C 水平显著性增高($P<0.05$)。当临界值为 2.07 ng/mL 时, 血清 Tenascin-C 水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743(95%CI: 0.688~0.817, $P<0.001$), 灵敏度和特异度分别为 71.1%和 76.0%, 高于 CEA 诊断 NSCLC 患者 ROC 曲线下面积 0.715(95%CI: 0.683~0.838, $P<0.001$); 二者联合使用诊断 NSCLC 患者的 ROC 曲线下面积为 0.892(95%CI: 0.788~0.917, $P<0.001$), 灵敏度和特异度为 81.0%和 91.0%。I+II 期 NSCLC 组患者血清 Tenascin-C 水平高于对照组($P<0.001$)。当临界值为 1.73 ng/mL 时, 血清 Tenascin-C 诊断早期(I+II 期)NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743(95%CI: 0.688~0.846, $P<0.001$), 灵敏度和特异度分别为 68.6%和 83.0%。结论 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平显著高于健康人群, 对 NSCLC 患者具有一定早期诊断价值。

关键词:非小细胞肺癌; Tenascin-C; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.016

中图法分类号:R734.2;R446.6

文章编号:1673-4130(2020)02-0193-04

文献标识码:A

Serum Tenascin-C level and its diagnostic value in patients with non-small cell lung cancer

HUANG Jing, WEN Weiqin[△]

(Department of Geriatric, Wuhan Union Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the level of serum extracellular matrix protein Tenascin-C in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and its diagnostic value. **Methods** From January 2017 to January 2019, 80 NSCLC patients were collected as NSCLC group, 80 age and gender matched healthy people as control group. The serum Tenascin-C level and CEA level were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and electrochemiluminescence immunoassay. The diagnostic value of Tenascin-C and CEA in NSCLC was analyzed by ROC curve. **Results** The serum Tenascin-C level of NSCLC group was higher than that of control group [(5.08±3.33)ng/mL vs. (1.51±1.07)ng/mL, $P=0.001$], and the serum CEA level of NSCLC group was higher than that of control group [(15.64±7.18)ng/mL vs. (3.58±1.72)ng/mL, $P=0.003$]. There was no significant correlation between the serum Tenascin-C level and patients' age, gender and tissue type in NSCLC group ($P>0.05$). The higher TNM stage, the higher the serum Tenascin-C level in patients with lymph node and distant metastasis ($P<0.05$). When the critical value was 2.07 ng/mL, the area under ROC curve of Tenascin-C was 0.743 (95%CI: 0.688—0.817, $P<0.001$), and the sensitivity and specificity were 71.1% and 76.0%, respectively, which were higher than those of CEA (95%CI: 0.683—0.838, $P<0.001$). The area under ROC curve was 0.892 (95%CI: 0.788—0.917, $P<0.001$), the sensitivity and specificity were 81.0% and 91.0% respectively. The level of tenascin-C in NSCLC group was higher than that in control group ($P<0.001$). When the critical value was 1.73 ng/mL, the area under ROC curve of Tenascin-C of NSCLC was 0.743 (95%CI: 0.688—0.846, $P<0.001$), the sensitivity and specificity were 68.6% and 83.0%, respectively. **Conclusion** The serum Tenascin-C level of NSCLC patients is significantly higher than that of healthy

作者简介:黄婧,女,医师,主要从事老年科常见疾病诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail:wwqin_work@sohu.com。

本文引用格式:黄婧,温维勤.非小细胞肺癌患者血清 Tenascin-C 水平及诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(2):193-196.

people, which has a certain early diagnostic value for NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; Tenascin-C; diagnostic value

肺癌是世界范围内癌症死亡的主要原因之一,大多数肺癌患者诊断时已处于疾病晚期^[1],中晚期肺癌患者常失去手术机会,5 年生存率不足 15%。早期诊断、干预和治疗是提高肺癌患者生存率的关键。血清肿瘤标志物研究有助于肺癌早期诊断、预测预后、监测特定治疗方法反应和疗效^[2]。临床常用的肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段、碳水化合物抗原 12-5 等,但灵敏度和特异性较低^[3]。

肿瘤发生发展过程是癌细胞和周围微环境相互作用的结果,部分细胞外基质蛋白与癌症细胞存活和转移密切相关^[4]。Tenascins 是一组细胞外基质糖蛋白,在炎症、组织损伤、肿瘤血管生成和转移等过程中高表达。Tenascin-C 仅在病理条件下表达,在调节血管生成和肿瘤发展中起决定性作用^[5]。对非小细胞肺癌(NSCLC)患者的支气管上皮内层液进行分析, Tenascin-C 显著升高,其可能是早期癌症检测的潜在诊断工具^[6]。尽管如此,NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平及与临床病理参数间的关系和诊断价值尚不清楚,本研究旨在探讨 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平及诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入本院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月就诊的 NSCLC 患者和健康体检者为研究对象。采用痰细胞学检查、细针穿刺、支气管镜检查初步诊断,通过如下检查最终确定临床分期:胸部、腹部和大脑的计算机断层扫描,腹部超声检查,骨扫描和正电子发射断层扫描^[7]。所有患者均经病理学确诊为肺癌新发病例,共 80 例,其中腺癌 42 例,鳞癌 38 例。纳入标准:(1)所有患者均初诊为 NSCLC;(2)所有患者未经放化疗或生物治疗;(3)所有患者均经病理学确诊;(4)患者除肺癌外,不存在其他部位的恶性肿瘤。排除标准:(1)既往恶性肿瘤;(2)存在严重心、肝、肾功能异常和严重恶性免疫系统和血液系统疾病;(3)抽血前 2 周存在感染证据。最终纳入 80 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组,其中男 42 例,女 38 例,年龄 31~81 岁,平均(60.71±10.62)岁。对照组 80 例健康者均来自体检人群,无心血管系统及消化系统疾患,肝肾功能及肿瘤标志物未见异常,心电图和胸片未见异常。其中男 45 例,女 35 例,年龄 44~91 岁,平均(57.11±12.09)岁。2 组研究对象年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Tenascin-C 酶联免疫吸附试验(ELISA) Ready-SET-Go 试剂盒(eBioscience, San Diego, USA),德国罗氏公司的 ELECYS 2010 型全自

动电化学发光免疫分析测定仪。

1.3 方法 在开始任何治疗措施(手术、化疗或放射)前,在怀疑诊断时,采集患者清晨空腹外周血 5 mL,将样品在 4℃下以 1 500×g 离心 10 min。将上清液储存在-80℃待测定 Tenascin-C 水平。通过夹心 ELISA 法,用商业 Tenascin-C ELISA Ready-SET-Go 试剂盒测定 Tenascin-C 水平,最低检测水平为 0.01 ng/mL,组间和组内变异系数为 5.2%和 4.8%,所有测定均重复 3 次。采用德国罗氏公司的 ELECYS 2010 型全自动电化学发光免疫分析测定仪检测 CEA 水平,其上限值为 CEA≥3.6 ng/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 Tenascin-C 和 CEA 对 NSCLC 的诊断效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 Tenascin-C 水平比较 NSCLC 组血清 Tenascin-C 水平显著高于对照组[(5.08±3.33)ng/mL vs. (1.51±1.07)ng/mL, $P=0.001$], NSCLC 组血清 CEA 水平显著高于对照组[(15.64±7.18) vs. (3.58±1.72)ng/mL, $P=0.003$],见表 1。

表 1 2 组血清 Tenascin-C 和 CEA 水平比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

标志物	NSCLC 组 (n=80)	对照组 (n=80)	t	P
Tenascin-C	5.08±3.33	1.51±1.07	16.49	0.001
CEA	15.64±7.18	3.58±1.72	20.87	0.003

2.2 NSCLC 组患者血清 Tenascin-C 水平与临床病理参数的关系 NSCLC 组患者血清 Tenascin-C 水平与年龄、性别和组织类型无显著相关性($P>0.05$),患者 TNM 分期越高、存在淋巴结和远处转移患者血清 Tenascin-C 水平显著性增高($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 Tenascin-C 水平对 NSCLC 的诊断价值 当临界值为 2.07 ng/mL 时,血清 Tenascin-C 水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743(95%CI: 0.688~0.817, $P<0.001$),灵敏度和特异性分别为 71.1%和 76.0%。当临界值为 4.40 ng/mL 时,血清 CEA 诊断 NSCLC 的曲线下面积为 0.715(95%CI: 0.683~0.838, $P<0.001$),灵敏度和特异性分别为 54.7%和 87.0%。二者联合使用诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.892(95%CI: 0.788~0.917, $P<0.001$),灵敏度和特异性为 81.0%和 91.0%,见图 1 和表 3。

表 2 不同临床病理特征的 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平比较 (ng/mL/ $\bar{x}\pm s$)

临床参数	n	血清 Tenascin-C 水平	t	P
年龄(岁)			4.324	0.283
≥60	46	5.38±3.33		
<60	34	4.98±3.43		
性别			5.679	0.584
男	42	5.08±3.13		
女	38	5.12±3.14		
组织学类型			6.345	0.14
腺癌	42	5.44±2.97		
鳞状细胞癌	38	5.18±3.07		
TNM 分期			13.432	0.004
I + II	51	3.12±2.87		
III + IV	29	6.44±4.03		
淋巴结转移			13.342	0.007
有	34	6.95±3.03		
无	46	3.42±2.67		
远处转移			12.432	0.001
无	57	2.92±2.07		
有	23	7.05±3.73		

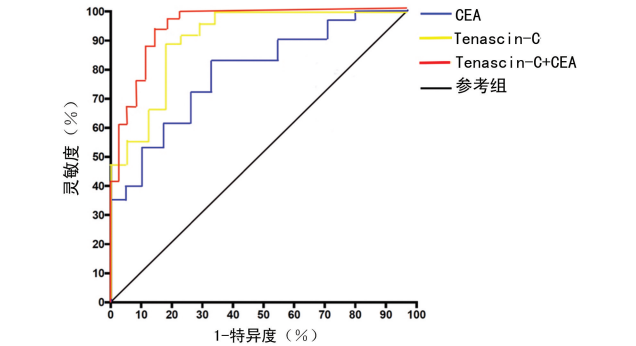


图 1 血清 Tenascin-C 和 CEA 对 NSCLC 的诊断价值 ROC 曲线

表 3 血清 Tenascin-C 和 CEA 诊断 NSCLC 的效能比较

标志物	曲线下面积(95%CI)	临界值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Tenascin-C	0.743(0.688~0.817)	2.07	71.1	76.0
CEA	0.715(0.683~0.838)	4.40	54.7	87.0
Tenascin-C+CEA	0.892(0.788~0.917)	—	81.0	91.0

注：—表示此项无数据。

2.4 血清 Tenascin-C 水平对早期 (I + II 期) NSCLC 诊断价值 I + II 期 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平显著高于对照组 (3.12±2.87) ng/mL vs. (1.51±1.07) ng/mL, $P<0.001$). ROC 曲线显示,当临界值为 1.73 ng/mL 时,血清 Tenascin-C 诊

断早期 (I + II 期) NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743(95%CI:0.688~0.846, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 68.6%和 83.0%,见图 2。

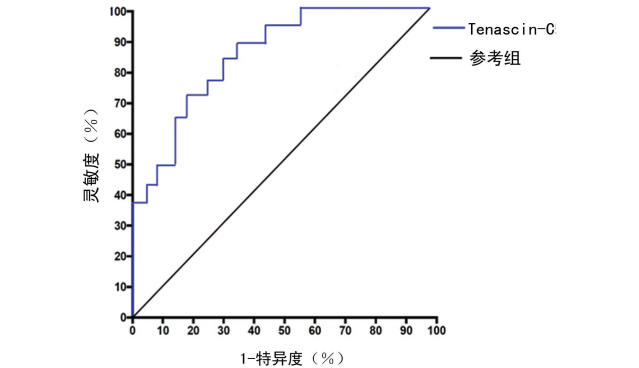


图 2 血清 Tenascin-C 对早期 NSCLC 诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,其中 NSCLC 占全部肺癌的 80%以上^[7]。大部分 NSCLC 患者诊断时处于中晚期,常因失去手术最佳时间而导致预后不佳,尽管 CT 检查的广泛使用增加了肺癌早期检出率,但仍缺乏有效的血清标志物用于早期诊断和筛查^[8]。癌症发生和发展是个多步骤过程,除了癌细胞本身基因突变外,细胞外基质和周围微环境在癌细胞存活、新生微血管生成和转移中发挥重要作用^[4-5]。Tenascin-C 是一种重要的细胞外基质家族成员,其存在 4 种不同形式,其中 Tenascin-C 除在胚胎发育过程中表达外,其在成人生理状态下极少表达^[9]。本研究初步探讨了 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平和临床病理因素的关系及诊断价值。本研究结果发现,NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平显著高于健康对照者,更重要的发现是在早期 NSCLC 患者 (I + II 期) 中,血清 Tenascin-C 水平显著高于对照组,研究结果与文献报道一致,文献报道 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 范围在 1.05~7.09,显著高于健康对照者^[10]。在体外研究肺癌细胞系中,观察到分泌型 Tenascin-C 水平显著升高,且是鳞状细胞癌预后分子标志物^[11]。研究结果提示在 NSCLC 患者中,即使是早期 NSCLC 患者中,可能来自于癌细胞的 Tenascin-C 分泌进入血液循环而被检测。本研究发现 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平与患者年龄、性别和组织类型不存在相关性,但是 TNM 分期越高、存在淋巴结和远处转移患者血清 Tenascin-C 水平显著增高 ($P<0.05$),提示血清 Tenascin-C 水平与患者肿瘤负荷相关或侵袭程度相关,表明血清 Tenascin-C 水平可能是潜在的 NSCLC 患者血清标志物^[12],但确切机制尚需要进一步研究。本研究采用 ROC 曲线分析显示,当临界值为 2.07 ng/mL 时,血清 Tenascin-C 水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743,灵敏度和特异度分别为

71.1%和 76.0%;其对 NSCLC 患者诊断效能高于临床上常用的肿瘤标志物 CEA,后者诊断 NSCLC 患者 ROC 曲线下面积为 0.715,灵敏度和特异度分别为 54.7%和 87.0%。鉴于对 NSCLC 患者具有诊断功能的血清标志物均一定程度上存在特异度和灵敏度不高问题^[13],本研究联合使用血清 Tenascin-C 和 CEA,可将 NSCLC 诊断效能提高至灵敏度和特异度为 87.0%和 91.0%。

NSCLC 早期诊断对改善预后尤为重要,本研究发现血清 Tenascin-C 水平对 I + II 期 NSCLC 的 ROC 曲线下面积为 0.743,灵敏度和特异度分别为 68.6%和 84.0%,具有很好的早期诊断效能,但是鉴于 Tenascin-C 和 CEA 诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积均较低(<0.80),其可能不适于 NSCLC 患者筛查。

细胞外基质相关蛋白因参与癌症发生、发展、血管生成和转移而受到广泛的关注,尽管 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 增加的确切分子机制尚不清楚,其可能原因如下:(1)肿瘤细胞在增殖和进展过程中,破坏细胞外基质成分,导致 Tenascin-C 表达水平增加和释放进入血液循环而被检测^[14];(2)新生肿瘤组织形成新微血管成分,而 Tenascin-C 是调节新生微血管的重要分子,其可能表达水平增加^[15];(3)Tenascin-C 参与癌症细胞分子信号传导,参与肿瘤细胞上皮间皮的化生过程,在乳腺癌和直肠癌中均可发现其参与癌变过程,并与患者预后密切相关^[16];(4)最近研究显示 Tenascin-C 可能参与癌症免疫,为癌症治疗的潜在靶标^[17]。

本研究存在如下不足:(1)本研究为单中心研究,纳入病例数目较少,需要多中心大样本本研究证实本结论;(2)本研究并未深入探讨 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平增加的确切分子机制;(3)本研究并未探讨 NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平对患者预后的预测价值,其为未来研究方向。

4 结 论

NSCLC 患者血清 Tenascin-C 水平显著高于健康人群,对 NSCLC 患者具有一定早期诊断功能,是潜在的 NSCLC 早期诊断血清分子标志物。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHU G C W, LAZARE K, SULLIVAN F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 181.
- [3] GASPARRI R, ROMANO R, SEDDA G, et al. Diagnostic

- biomarkers for lung cancer prevention[J]. J Breath Res, 2018, 12(2): 027111.
- [4] BURGSTALLER G, OEHRLE B, GERCKENS M, et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease[J]. Eur Respir J, 2017, 50(1): 1601805.
- [5] SUN Z, SCHWENZER A, RUPP T, et al. Tenascin-C promotes tumor cell migration and metastasis through integrin $\alpha 9 \beta 1$ -mediated YAP inhibition[J]. Cancer Res, 2018, 78(4): 950-961.
- [6] KAHN N, MMISTER M, EBERHARDT R, et al. Early detection of lung cancer by molecular markers in endobronchial epithelial-lining fluid[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(6): 1001-1008.
- [7] ZAPPA C, MOUSA S A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(3): 288.
- [8] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [9] RADWANSKA A, GRALL D, SCHAUB S, et al. Counterbalancing anti-adhesive effects of Tenascin-C through fibronectin expression in endothelial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12762.
- [10] GEBAUER F, GELIS S, ZANDER H. Tenascin-C serum levels and its prognostic power in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20945-20952.
- [11] YANG Z T, YEO S Y, Yin Y X, et al. Tenascin-C, a prognostic determinant of esophageal squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145807.
- [12] GOCHEVA V, NABA A, BHUTKAR A, et al. Quantitative proteomics identify Tenascin-C as a promoter of lung cancer progression and contributor to a signature prognostic of patient survival[J]. Proceed Nation Acad Sci, 2017, 114(28): E5625-E5634.
- [13] MOYER V A. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(5): 330-338.
- [14] YOSHIDA T, AKATSUKA T, IMANAKA YOSHIDA K. Tenascin-C and integrins in cancer[J]. Cell Adh Migr, 2015, 9(1/2): 96-104.
- [15] GIBLIN S P, MIDWOOD K S. Tenascin-C: form versus function[J]. Cell Adh Migr, 2015, 9(1/2): 48-82.
- [16] SPENLE C, SAUPE F, MIDWOOD K, et al. Tenascin-C: Exploitation and collateral damage in cancer management [J]. Cell Adh Migr, 2015, 9(1/2): 141-153.
- [17] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. The Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.