

## • 短篇论著 •

血清 PDCD5、CCL25 联合检测对肺癌的早期诊断价值<sup>\*</sup>

周 宇, 皇改改

成都市双流区第一人民医院检验科, 四川成都 610200

**摘要:**目的 探究血清程序性细胞死亡分子 5(PDCD5)、胸腺表达趋化因子(CCL25)联合检测对肺癌的早期诊断价值。方法 以该院 2021 年 2 月至 2023 年 2 月收治的 146 例肺癌患者作为肺癌组, 另选取同期收治的 146 例肺良性病变患者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测 PDCD5、CCL25 水平, Logistic 回归分析影响肺癌发生的因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PDCD5、CCL25 水平对肺癌的诊断效能。结果 肺癌组和对照组患者吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 肺癌组 PDCD5 水平显著降低( $P < 0.05$ ), CCL25 的水平显著升高( $P < 0.05$ )。肺癌患者血清 PDCD5、CCL25 水平与淋巴结转移、远处转移、分化程度、TNM 分期等临床病理特征有关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果发现, CCL25、吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史是影响肺癌发生的危险因素( $P < 0.05$ ), PDCD5 是影响肺癌的保护因素( $P < 0.05$ )。血清 PDCD5、CCL25 二者联合诊断肺癌的曲线下面积(AUC)最高, 优于血清 PDCD5、CCL25 各自单独诊断( $Z = 2.383, 5.087$ , 均  $P < 0.005$ )。结论 肺癌患者血清 PDCD5 水平降低, CCL25 水平升高, 二者联合检测可更好地诊断肺癌的发生。

**关键词:**肺癌; 血清程序性细胞死亡分子 5; 胸腺表达趋化因子; 早期诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.021

**文章编号:**1673-4130(2024)18-2286-04

**中图法分类号:**R446.1; R734.2

**文献标志码:**A

肺癌是一种全球常见的癌症, 多发于男性, 约 15% 的吸烟者会患上肺癌, 并且肺癌发生与吸烟次数和吸烟时间有关<sup>[1-2]</sup>。近年来, 肺癌的发病率仍呈现逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。肺癌病死率较高, 早期不容易发现, 往往患者确诊时已经失去了最佳治疗时机<sup>[4]</sup>。临床早期诊断及肺癌筛查主要通过影像学检查, 但其癌症的诊断效能较差, 具有不确定性, 常需随访进行疾病的判断。因此, 需要寻找肿瘤标志物用于疾病的诊断<sup>[5]</sup>。程序性细胞死亡分子 5(PDCD5)是一种促细胞凋亡分子, 具有重要的抑癌活性, 在细胞凋亡过程中表达上调<sup>[6]</sup>。胸腺表达趋化因子 25(CCL25)作为一种趋化因子配体, 表达于胸腺细胞, 主要介导胸腺 T 细胞的迁移, 是趋化因子受体 9(CCR9)唯一天然配体, 与癌症转移有关<sup>[7]</sup>。CCL25 在多种肿瘤的研究中逐渐被发现, 被认为是新的潜在免疫治疗分子靶点<sup>[8-9]</sup>。目前, 关于 PDCD5、CCL25 联合检测对肺癌诊断的研究尚不明确, 因此, 本研究通过检测肺癌患者血清 PDCD5、CCL25 水平, 探讨其对肺癌的诊断效能。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月本院收治的 146 例肺癌患者作为肺癌组, 其中男 92 例, 女 54 例, 平均年龄(57.92±7.47)岁, 同期收治的 146 例肺良性病变患者为对照组, 包括肺炎、肺炎性结节及慢性阻塞性肺疾病等。其中男 95 例, 女 51 例, 平均年龄(58.35±7.43)岁。记录两组患者入院时的临

床资料, 主要包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、糖尿病、高血压、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史, 进行统计分析。

**纳入标准:**(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》<sup>[10]</sup> 所述肺癌症状; (2)经临床胸部 CT 及病理学检查确诊为肺癌者; (3)患者未进行过手术、免疫治疗、放化疗等治疗; (4)患者所有资料齐全。**排除标准:**(1)合并其他组织器官恶性肿瘤者; (2)存在自身免疫系统疾病、全身感染、并发严重器官障碍者。本研究通过医院伦理委员会审核批准(批准号: 2020081035), 患者家属均同意参与并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 血液样本采集** 采集肺良性病变患者就诊当天及肺癌患者入院第二天清晨空腹静脉血 5 mL, 4 °C 置于离心机中 3 000 r/min 离心 15 min, 分离出血清, 置于-80 °C 冰箱保存待测。

**1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PDCD5、CCL25 水平** 采用 PDCD5 试剂盒(购自 Biosolomen 公司, 货号: ELK6633)检测血清中 PDCD5 水平, 采用人 CCL25 试剂盒(购自武汉华美生物工程有限公司, 货号: CSB-E09189H)检测血清中 CCL25 水平, 使用 SpectraMax iD3 多功能酶标仪(购自美国 Molecular Devices 公司)检测样本, 具体步骤严格按照试剂盒说明书进行操作, 每个样本重复 3 次。

\* 基金项目: 成都市医学科研课题(2022416)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件对本研究数据进行分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例数或百分率表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析影响肺癌发生的因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PDCD5、CCL25 水平对肺癌的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 肺癌组和对照组一般资料对比** 肺癌组和对照组患者的年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 肺癌组和对照组一般资料对比 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(%)$ ]

组别	肺癌组 (n=146)	对照组 (n=146)	$t/\chi^2$	P
年龄(岁)	57.92±7.47	58.35±7.43	0.493	0.622
性别(男)	92(63.01)	95(65.07)	0.134	0.714
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.32±2.16	22.14±2.05	0.730	0.466
吸烟史	106(72.60)	84(57.53)	7.292	0.007
糖尿病	46(31.51)	42(28.77)	0.260	0.610
高血压	57(39.04)	54(36.99)	0.131	0.718
粉尘环境工作史	43(29.45)	25(17.12)	6.211	0.013
既往肺部疾病史	31(21.23)	17(11.64)	4.887	0.027

**2.2 肺癌组和对照组 PDCD5、CCL25 水平比较** 与对照组相比, 肺癌组 PDCD5 水平显著降低, CCL25 水平显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 肺癌组 PDCD5、CCL25 水平与临床病理特征的**

**关系** 肺癌患者血清 PDCD5、CCL25 表达与淋巴结转移、远处转移、分化程度、TNM 分期等临床病理特征有关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与患者的年龄、性别无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 肺癌组和对照组 PDCD5、CCL25 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	n	PDCD5	CCL25
肺癌组	146	4.94±1.31	11.06±2.53
对照组	146	6.85±2.24	9.39±2.37
<i>t</i>		8.894	5.821
P		<0.001	<0.001

**2.4 Logistic 回归分析影响肺癌发生的因素** 以患者是否发生肺癌作为因变量 (0=未发生, 1=发生), 以血清 PDCD5、CCL25、吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史为自变量, 其中血清 PDCD5、CCL25 均为连续变量, 吸烟史 (有=1, 无=0)、粉尘环境工作史 (有=1, 无=0)、既往肺部疾病史 (有=1, 无=0) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果发现, CCL25、吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史是影响肺癌发生的危险因素 ( $P < 0.05$ ), PDCD5 是影响肺癌的保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 血清 PDCD5、CCL25 水平对肺癌的诊断价值** 以是否发生肺癌为状态变量 (0=未发生, 1=发生), 以 PDCD5、CCL25 水平为检验变量, 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 PDCD5、CCL25 和二者联合诊断肺癌的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.792、0.676、0.827, 二者联合诊断的 AUC 优于各自单独诊断 ( $Z=2.383, 5.087$ , 均  $P < 0.05$ ), 灵敏度为 82.88%, 特异度为 71.92%。见图 1 和表 5。

表 3 肺癌组 PDCD5、CCL25 水平与临床病理特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

临床病理参数	n	PDCD5			CCL25			
		水平	t	P	水平	t	P	
年龄(岁)			0.368	0.714			0.143	0.886
≥60	72	4.98±1.34			11.09±2.56			
<60	74	4.90±1.29			11.03±2.51			
性别			0.223	0.824			0.138	0.890
男	92	4.98±1.32			11.08±2.56			
女	54	4.87±1.29			11.02±2.47			
淋巴结转移			2.631	0.009			5.648	<0.001
无	83	5.19±1.44			10.03±2.48			
有	63	4.61±1.14			12.42±2.60			
远处转移			2.334	0.021			7.255	<0.001
无	66	5.21±1.43			9.38±2.35			
有	80	4.70±1.21			12.44±2.68			

续表 3 肺癌组 PDCD5、CCL25 水平与临床病理特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

临床病理参数	n	PDCD5			CCL25		
		水平	t	P	水平	t	P
分化程度			2.596	0.010		5.889	<0.001
中高分化	82	5.19±1.38			9.97±2.39		
低分化	64	4.62±1.23			12.46±2.71		
TNM 分期			2.298	0.023		7.770	<0.001
I ~ II 期	77	5.18±1.39			9.52±2.39		
III ~ IV 期	69	4.68±1.22			12.78±2.68		

表 4 Logistic 回归分析影响肺癌是否发生的因素

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
PDCD5	-0.518	0.185	7.825	0.005	0.596	0.415~0.856
CCL25	1.546	0.358	7.393	0.007	2.647	1.312~5.339
吸烟史	0.670	0.246	7.415	0.006	1.954	1.206~3.165
粉尘环境工作史	0.923	0.294	9.849	0.002	2.516	1.414~4.477
既往肺部疾病史	0.498	0.214	5.410	0.020	1.645	1.081~2.502

表 5 血清 PDCD5、CCL25 水平对肺癌的诊断效能

变量	AUC	cut-off 值	95%CI	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
PDCD5	0.792	5.686 ng/mL	0.741~0.837	74.17	75.89	76.71	73.29	0.500
CCL25	0.676	10.855 ng/mL	0.619~0.730	71.43	60.82	47.95	80.82	0.288
二者联合	0.827	—	0.778~0.868	74.69	80.77	82.88	71.92	0.548

注:—表示此项无数据。

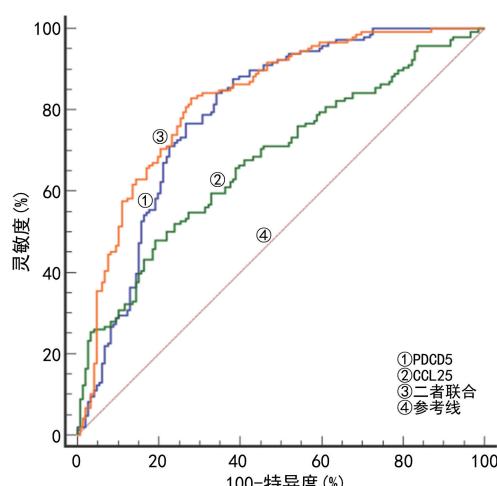


图 1 血清 PDCD5、CCL25 水平诊断肺癌的 ROC 曲线

### 3 讨 论

肺癌是一种临床常见的恶性肿瘤,其肺癌的发病率和死亡率较高,与患者职业,吸烟程度,环境污染、肺结核、遗传等因素均有关<sup>[11]</sup>。目前临床对肺癌的诊断主要为活检、影像学检查等,活检费用较高,风险性较大,影像学检查可能对隐匿病灶、亚临床病灶及微小转移病灶的诊断作用有限,无法准确对患者病情进行监测以满足临床需要<sup>[12]</sup>。近年来研究表明,血清肺

癌标志物具有取材方便、重复性好、灵敏度及特异度高等优点,已广泛用于临床恶性肿瘤的筛查<sup>[13]</sup>。因此,寻找有效的血清标志物辅助诊断肺癌,提高肺癌患者的生存率具有一定的临床价值。

PDCD5 是一种细胞凋亡调控基因,可在细胞凋亡过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。PDCD5 低表达会导致凋亡过程紊乱,导致细胞周期失控,调控自噬过程受阻和影响免疫应答,促进肺癌发展<sup>[15]</sup>。汪端等<sup>[16]</sup>研究表明,肺癌患者血清 PDCD5 水平明显低于健康体检者。在本研究中,与对照组相比,肺癌组 PDCD5 水平显著降低,其表达与淋巴结转移、远处转移、分化程度、TNM 分期等临床病理特征有关。这提示血清 PDCD5 低表达可能会使肺癌发生的概率增加,促进肺癌病情进展。此外,本研究中,血清 PDCD5 诊断肺癌发生的 AUC 为 0.792,提示检测血清 PDCD5 可能是诊断肺癌患者的潜在生物标志物。

CCL25 可参与调控免疫稳态,癌组织中较高的 CCL25 表达与疾病严重程度相关<sup>[17]</sup>。GUPTA 等<sup>[18]</sup>研究发现,非小细胞肺癌患者血清 CCL25 水平明显上升,且与病理组织类型相关。相关研究显示,CCL25 能够诱导免疫细胞浸润,促进肿瘤血管生成,调节血管内皮生长因子和化学因子表达,促进非小细胞

胞肺癌的迁移和侵袭<sup>[19-20]</sup>。在本研究中,与对照组相比,肺癌组 CCL25 水平显著升高,且与淋巴结转移、远处转移、分化程度、TNM 分期等临床病理特征有关,提示血清 CCL25 高表达可促进肺癌的发生,与肺癌临床病理特征密切相关。另外,血清 CCL25 诊断肺癌发生的 AUC 为 0.676,提示血清 CCL25 可能有望成为肺癌治疗的重要靶点。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析结果发现, CCL25、吸烟史、粉尘环境工作史、既往肺部疾病史是影响肺癌发生的危险因素, PDCD5 是影响肺癌的保护因素,说明检测 PDCD5、CCL2 水平有利于临床评估肺癌的发生风险,且吸烟、粉尘环境、既往肺部疾病是肺癌的潜在影响因素。有调查报告发现,吸烟及二手烟吸入都是引起肺癌的重要危险因素,并且 PM<sub>2.5</sub> 与肺癌的发生风险呈正相关<sup>[21]</sup>。血清 PDCD5、CCL25 二者联合诊断肺癌的 AUC 最高,优于血清 PDCD5、CCL25 各自单独诊断,提示了血清 PDCD5、CCL25 二者联合诊断可以更好地评估肺癌发生,提高肺癌诊断效能。

综上所述,肺癌患者血清 PDCD5 水平显著降低, CCL25 水平显著升高,二者联合可较好地判断肺癌发生,对肺癌辅助诊断有重要参考价值,但 PDCD5、CCL25 在肺癌中的作用机制尚需后期增加动物实验进一步探究。

## 参考文献

- [1] SCHABATH M B, COTE M L. Cancer progress and priorities: lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1563-1579.
- [2] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
- [3] LI C, LEI S, DING L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(13): 1583-1590.
- [4] BALATA H, QUAIFE S L, CRAIG C, et al. Early diagnosis and lung cancer screening [J]. *Clin Oncol*, 2022, 34(11): 708-715.
- [5] HAMMER M M, BYRNE S C, KONG C Y. Factors influencing the false positive rate in CT lung cancer screening [J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(2): 18-22.
- [6] HAN X, LI J, WANG K, et al. Down-regulation of miR-885 inhibits colorectal cancer progression by targeting PDCD5 through TGF-β/Smad3 signaling pathway [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(4): 756-757.
- [7] 沈斌, 林辉. CCL25、AKT、VEGF-D 和 MMP-9 蛋白在非小细胞肺癌患者术前血清中的水平及其临床意义 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(2): 189-193.
- [8] 高小燕, 江爱桂, 卢慧宇. PI3K/Akt 信号传导通路蛋白在晚期非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. *交通医学*, 2014, 28(4): 322-326.
- [9] XU B, DENG C, WU X, et al. CCR9 and CCL25: a review of their roles in tumor promotion [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9121-9132.
- [10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [11] SEO Y J, PARK H. Factors influencing caregiver burden in families of hospitalised patients with lung cancer [J]. *J Clin Nurs*, 2019, 28(9): 1979-1989.
- [12] 牟江, 万雄. 陈旧性肺结核并发周围型肺癌胸片及 MSCT 影像学表现及其诊断价值分析 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2020, 18(7): 48-50.
- [13] WU H, WANG Q, LIU Q, et al. The serum tumor markers in combination for clinical diagnosis of lung cancer [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(3): 1-12.
- [14] LI P, FEI H, WANG L, et al. PDCD5 regulates cell proliferation, cell cycle progression and apoptosis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1177-1183.
- [15] KANG X Y, ZHANG J, TANG L, et al. OTU deubiquitinase 5 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via regulating p53 and PDCD5 [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(2): 790-800.
- [16] 汪端, 王安徽, 傅文生. 血清 PDCD5、PCNA 表达与非小细胞肺癌患者临床病理特征及近期预后的关系 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(14): 98-101.
- [17] KORBECKI J, KOJDER K, SIMINSKA D, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of the ligands of receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8412-8423.
- [18] GUPTA P, SHARMA P K, MIR H, et al. CCR9/CCL25 expression in non-small cell lung cancer correlates with aggressive disease and mediates key steps of metastasis [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 10170-10179.
- [19] WANG C, LIU Z, XU Z, et al. The role of chemokine receptor 9/chemokine ligand 25 signaling: From immune cells to cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2071-2077.
- [20] NIU Y, TANG D, FAN L, et al. CCL25 promotes the migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by regulating VEGF and MMPs in a CCR9-dependent manner [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3571-3580.
- [21] 陈敬, 王艳, 董青悦. 血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 检测在肺癌辅助诊断中的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1431-1434.