

• 论 著 •

血清 Actinin-4 和 NDRG4 对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值*

王晓强¹, 孙玉满^{2△}, 郑玄¹, 赵鑫鑫¹, 郑晶晶¹

唐山职业技术学院附属医院; 1. 胸外科; 2. 病理科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探究血清辅肌动蛋白 4(Actinin-4)和抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4)对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在该院接受早期肺癌根治术治疗的 110 例患者为研究对象,并根据在 1 年随访中患者是否出现复发转移情况,分为复发组(62 例)和未复发组(48 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Actinin-4、NDRG4 水平, Pearson 法和 Spearman 法分析相关性; Logistic 回归分析早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Actinin-4、NDRG4 水平对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值。结果 与未复发组相比,复发组患者血清 Actinin-4 水平显著升高, NDRG4 水平显著降低,且两组患者淋巴结转移、临床分期比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 法分析显示,复发组血清 Actinin-4、NDRG4 水平呈负相关($r = -0.566, P < 0.05$); Spearman 法分析显示, Actinin-4 与淋巴结转移、临床分期呈正相关($r = 0.429, 0.396, P < 0.05$), NDRG4 与淋巴结转移、临床分期呈负相关($r = -0.411, -0.431, P < 0.05$); Logistic 回归分析显示,淋巴结转移、临床分期、Actinin-4、NDRG4 水平均可作为影响早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析得出,血清 Actinin-4、NDRG4 预测早期肺癌患者根治术后复发转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.857、0.848,联合预测的 AUC 为 0.950,优于二者单独预测($P < 0.05$)。结论 早期肺癌患者根治术后复发转移患者血清 Actinin-4 水平升高、NDRG4 水平降低,二者联合检测可作为预测早期肺癌患者根治术后复发转移的辅助指标。

关键词:早期肺癌; 复发转移; 辅肌动蛋白 4; 抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.011

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2024)22-2743-04

文献标志码:A

Predictive value of serum Actinin-4 and NDRG4 for postoperative recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients undergoing radical surgery*

WANG Xiaoqiang¹, SUN Yuman^{2△}, ZHENG Xuan¹, ZHAO Xinxin¹, ZHENG Jingjing¹

1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum Actinin-4 and N-myc downstream regulated gene 4 (NDRG4) for recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients. **Methods** A total of 110 patients who underwent early lung cancer radical surgery in the hospital from January 2020 to January 2022 were collected as the study subjects. They were separated into a recurrence group of 62 patients and a non recurrence group of 48 patients based on whether they experienced recurrence or metastasis during a one-year follow-up. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was applied to detect serum Actinin-4 and NDRG4 levels. Pearson and Spearman methods were used for correlation analysis. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients after radical surgery. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum Actinin-4 and NDRG4 levels for recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients after radical surgery. **Results** Compared with the non recurrence group, the serum Actinin-4 level in the recurrence group was obviously increased, while the NDRG4 level was obviously reduced, and there was a obvious difference in TNM staging and lymph node metastasis between the two groups ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that there was a negative correlation between serum Actinin-4 and NDRG4 levels in the recurrence group ($r =$

* 基金项目:河北省卫生计生委办公室医学科学研究重点课题(20181313)。

作者简介:王晓强,男,副主任医师,主要从事肺恶性肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: symts@163.com。

-0.566, $P<0.05$). Spearman analysis showed that Actinin-4 was positively correlated with lymph node metastasis and clinical staging ($r=0.429, 0.396, P<0.05$), while NDRG4 was negatively correlated with lymph node metastasis and clinical staging ($r=-0.411, -0.431, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that lymph node metastasis, clinical staging, Actinin-4, and NDRG4 levels could all be used as influencing factors for postoperative recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients after radical surgery ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum Actinin-4 and NDRG4 in predicting postoperative recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients after radical surgery was 0.857 and 0.848, respectively, and the AUC of combined prediction was 0.950, which was better than those of the two single predictions ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Actinin-4 level increases and NDRG4 level decreases in early stage lung cancer patients with postoperative recurrence and metastasis after radical surgery. The combined detection of the two could serve as an auxiliary indicator for predicting postoperative recurrence and metastasis in early stage lung cancer patients after radical surgery.

Key words: early lung cancer; recurrence and metastasis; Actinin-4; N-myc downstream regulated gene 4

肺癌作为一种细胞疾病,从肺组织的上皮细胞转化成癌细胞开始,逐步形成原发性肿瘤,是死亡率增长最快的恶性肿瘤之一。由于肺癌早期症状表现不是很明显,很轻易被人们忽视,所以前期的筛查对诊断患者疾病发展必不可少^[1-2]。目前,治疗肺癌的手段仍以手术、化疗、药物等方式为主,虽然能够缓解患者病情,但对术后复发转移存在一定的风险^[3-4]。因此,积极寻找影响肺癌发生的相关因素和生化指标,对于患者术后出现复发转移有重要意义。辅肌动蛋白 4(Actinin-4)是一种肌动蛋白捆绑蛋白,通过重塑肌动蛋白细胞骨架直接调节细胞运动,并作为多种肿瘤疾病的治疗靶标。相关研究表明,过表达 Actinin-4 的患者其肿瘤具有转移能力,Actinin-4 有可能成为治疗肺腺癌患者的预测生物标志物^[5]。抑癌基因 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4)作为一种新型的候选肿瘤抑制物,对细胞增殖、侵袭有重要影响^[6]。ZHANG 等^[7]研究显示,NDRG4 过表达在体外可抑制胃癌细胞的增殖,通过敲低 NDRG4 可增强胃癌细胞的增殖,证明了 NDRG4 可能是胃癌的潜在抑癌和预后标志物。血清 Actinin-4、NDRG4 参与多种肿瘤疾病的发展进程,但二者在早期肺癌患者根治术后复发转移中的报道较少,所以明确血清 Actinin-4、NDRG4 水平对早期肺癌的影响十分必要。

早期肺癌根治术后复发转移对患者生存有重要影响,在临床上寻找肿瘤相关标志物是治疗癌症的重要手段,本文通过对血清 Actinin-4、NDRG4 水平的研究,来分析对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值,以期对相关肿瘤疾病研究提供诊断依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在本院接受早期肺癌根治术治疗的 110 例患者为研究对象。另外收集患者年龄、性别、淋巴结转移、吸烟史、糖尿病史、高血压史等临床的一般资料。纳入标准:(1)患者均接受肺癌根治手术;(2)患者临床病理

检测资料完整;(3)未做过其他手术。排除标准:(1)患有其他急性感染者;(2)伴随其他癌症等疾病者;(3)合并抑郁、痴呆等神经精神疾病者;(4)存在恶性肿瘤患者。所有受试者或其家属签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准后实施。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 收集所有患者入院后次日清晨空腹外周静脉血 4 mL,室温静置 30 min,3 500 r/min 离心 8 min,留取上清液,于-20℃冰箱中保存,待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海联迈生物公司)并参照试剂盒操作方法来进行血清 Actinin-4、NDRG4 水平的测定。

1.2.2 随访观察 对早期肺癌患者根治术后进行为期 1 年的随访观察,随访截止时间为随访过程中出现复发转移或随访终止,分为复发组(62 例)和未复发组(48 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,行 t 检验;计数资料例数或百分率表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 法和 Spearman 法分析相关性,Logistic 回归分析早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Actinin-4、NDRG4 水平对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发组与未复发组患者一般临床资料比较 与未复发组相比,复发组患者血清 Actinin-4 水平显著升高,NDRG4 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且两组患者淋巴结转移、临床分期表现比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组患者年龄、性别比例、吸烟史、糖尿病史、高血压史、病理类型比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 复发组患者血清 Actinin-4、NDRG4 表达水平

的相关性 Pearson 法分析显示,复发组血清 Actinin-4、NDRG4 水平呈负相关($r = -0.566, P < 0.05$);经 Spearman 法分析显示 Actinin-4 与淋巴结转移、临床分期呈正相关($r = 0.429, 0.396, P < 0.05$),NDRG4 与淋巴结转移、临床分期呈负相关($r = -0.411, -0.431, P < 0.05$)。

表 1 两组一般临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]				
临床指标	复发组 ($n=62$)	未复发组 ($n=48$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	67.35±14.21	64.50±12.78	1.090	0.278
性别(男/女)	35/27	23/25	0.791	0.374
淋巴结转移(有/无)	38/24	20/28	4.180	0.041
糖尿病史(有/无)	28/34	21/27	0.022	0.883
高血压史(有/无)	33/29	26/22	0.010	0.922
吸烟史(有/无)	39/23	23/25	2.471	0.116
病理类型			0.188	0.664
腺癌	31(50.00)	22(45.83)		
鳞癌	31(50.00)	26(54.17)		
临床分期			5.106	0.024
I~II期	24(38.71)	38(61.29)		
III~IV期	38(61.29)	19(39.58)		
Actinin-4(pg/mL)	73.98±17.41	51.85±12.43	7.454	<0.001
NDRG4(ng/L)	71.40±17.35	99.85±20.47	7.883	<0.001

2.3 Logistic 回归分析早期肺癌患者根治术后复发

表 3 血清 Actinin-4、NDRG4 对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值分析						
变量	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Actinin-4	0.857	0.784~0.929	65.10 pg/mL	74.2	93.7	0.679
NDRG4	0.848	0.771~0.926	84.85 ng/L	80.6	95.8	0.764
二者联合	0.950	0.908~0.992	—	95.2	87.5	0.827

注:—表示无数据。

3 讨 论

肺癌作为癌症病死率较高的肿瘤疾病之一,已严重威胁到人们的生命健康,早期肺癌患者在接受手术治疗后往往会伴随免疫功能下降,甚至会出现术后复发转移的风险,所以早期筛查对诊断病情十分重要。随着医学技术的不断突破,很多科研者对疾病生物学的理解、预测性生物标志物的应用以及治疗方法的改进都取得了重大进展,但术后出现的一些不良反应仍对患者生存有重要影响^[8-10]。所以,有效预测早期肺癌根治术后复发转移的影响因素仍是提高患者生存率的关键所在。

Actinin-4 参与肿瘤细胞黏附、迁移和转移的关键过程,与癌细胞的恶性表达密切相关,且 Actinin-4 在癌细胞侵袭方面具有选择优势^[11]。刘贵珍等^[12]研究发现,宫颈癌患者血清 Actinin-4 水平升高是影响其疾病发展的危险因素,且与患者生存和术后复发密切相关。孙睦等^[13]研究显示,Actinin-4 水平与甲状腺

转移的影响因素 将早期肺癌患者根治术后是否发生复发转移(复发=1,未复发=0)作为因变量,以淋巴结转移、临床分期以及患者血清 Actinin-4、NDRG4 水平作为自变量,进行 Logistic 回归方法分析早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素。结果显示,淋巴结转移、临床分期、Actinin-4、NDRG4 水平均可作为影响早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素						
自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
淋巴结转移	0.267	0.125	4.561	0.033	1.306	1.022~1.669
临床分期	1.278	0.574	4.954	0.026	3.588	1.165~11.052
Actinin-4	0.295	0.118	6.246	0.012	1.343	1.066~1.692
NDRG4	-0.208	0.101	4.252	0.039	0.812	0.666~0.990

2.4 血清 Actinin-4、NDRG4 对早期肺癌患者根治术后复发转移的预测价值分析 经 ROC 曲线分析得出,血清 Actinin-4、NDRG4 预测早期肺癌患者根治术后复发转移的 AUC 分别为 0.857、0.848,联合预测的 AUC 为 0.950,优于二者单独预测($Z_{\text{二者联合-Actinin-4}} = 2.186, Z_{\text{二者联合-NDRG4}} = 2.303$,均 $P < 0.05$),见表 3。

癌患者临床特征存在关联,可作为诊断该疾病发展和患者预后的重要因素。本研究结果显示,与未复发组相比,复发组患者血清 Actinin-4 水平显著升高,Actinin-4 与淋巴结转移、临床分期呈正相关,是影响早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素。与上述研究结果类似,推测 Actinin-4 水平与早期肺癌患者根治术后复发转移发展关系密切,高水平 Actinin-4 与肿瘤侵袭及术后存在复发转移风险有关。此外,经 ROC 曲线分析得出血清 Actinin-4 预测早期肺癌患者根治术后复发转移的 AUC 为 0.857。这表明血清 Actinin-4 水平对早期肺癌患者根治术后复发转移具有较好的预测价值,及时监测 Actinin-4 水平变化有利于临床诊断和分析患者病情发展。

NDRG4 是一种肿瘤抑制因子,是很多肿瘤及癌细胞疾病研究的重要标志物,在分子结构、细胞分布以及在癌症等疾病治疗潜力方面发挥着重要作用^[14-15]。有研究表明,NDRG4 在乳腺癌^[16]、卵巢

癌^[17]、胃癌^[18]中水平降低,可作为疾病诊断的良好标志物。裴益明等^[19]研究得出,卵巢癌患者复发组术前血清 NDRG4 水平较低,且 NDRG4 水平对该疾病表现出较好的预测价值。YANG 等^[20]研究表明,NDRG4 和 CKS2 表达为肾上腺皮质癌的关键预后基因,有助于对肾上腺皮质癌风险分层的把控,且与患者生存率之间存在一定的关联。王瑜等^[21]研究显示,NDRG4 水平在小细胞肺癌中显著降低,且 NDRG4 水平对患者生存预后和化疗药物有重要影响。本研究结果显示,与未复发组相比,复发组患者血清 NDRG4 水平显著降低。血清 NDRG4 与淋巴结转移、临床分期呈负相关,作为影响早期肺癌患者根治术后复发转移的影响因素。与上述研究结果类似,提示 NDRG4 水平在早期肺癌患者血清中的表达被抑制,且与术后复发转移发展密切相关。ROC 曲线分析得出,血清 NDRG4 预测早期肺癌患者术后复发转移的 AUC 为 0.848,这表明监测血清 NDRG4 水平动态变化对于早期肺癌患者术后复发转移具有较好的临床指导意义。进一步研究发现,早期肺癌患者根治术后血清 Actinin-4、NDRG4 水平呈负相关,二者联合预测的 AUC 为 0.950,优于单独预测的 AUC,提示二者在早期肺癌中存在相互作用,联合检测极大提高了术后复发转移的预测效能。

综上所述,早期肺癌患者根治术后复发转移患者血清 Actinin-4 水平升高、NDRG4 水平降低,二者联合检测可作为预测早期肺癌患者根治术后复发转移的辅助指标。本课题组后期将加大样本研究量,继续探究血清 Actinin-4、NDRG4 水平在早期肺癌患者根治术后复发转移中的作用机制。

参考文献

[1] 黄伟,郑继坤,杨燕,等. MSCT 参数、CA199、NSE 在早期肺癌诊断及预后中的应用[J]. 河北医药,2023,45(4):500-503.

[2] 李雅,丁海斌,陈静,等. 血清 Wnt 通路抑制因子 Dickkopf-1、血管内皮生长因子 A 和生长分化因子 15 对早期肺癌的诊断价值研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(9):1225-1227.

[3] 裴晓俊. 甲磺酸阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者疾病缓解率及卡氏评分的影响[J]. 中国药物与临床,2020,20(8):1349-1351.

[4] 郝其艳,王炜. 肺癌化疗患者发生导管相关性血流感染的影响因素及其风险预测列线图模型构建[J]. 实用心脑血管病杂志,2023,31(9):64-69.

[5] NORO R, HONDA K, NAGASHIMA K, et al. Alpha-actinin-4 (ACTN4) gene amplification is a predictive biomarker for adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil in stage I lung adenocarcinomas[J]. Cancer Sci, 2022,113(3):1002-1009.

[6] 刘巍,贾朝阳,潘文婧,等. 下调 NDRG4 表达对卵巢癌细

胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药,2019,59(17):5-8.

[7] ZHANG Z, SHE J, YANG J, et al. NDRG4 in gastric cancer determines tumor cell proliferation and clinical outcome[J]. Mol Carcinog, 2018,57(6):762-771.

[8] 吴福林,吴伟乐斯. 非小细胞肺癌患者癌组织和血清中 SKA3、G3BP2、PROX1 表达与临床治疗的关系[J]. 中国老年学杂志,2023,43(17):4136-4138.

[9] 丁海波,张秋实,耿耿,等. 血清细胞角蛋白 19、癌胚抗原联合胃泌素释放肽前体对早期肺癌根治术后复发转移的预测价值[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(2):76-78.

[10] 何东元,梁靖瑶,易小杏,等. 胸腔镜与开胸肺叶切除术对早期肺癌患者炎症因子水平、免疫功能及心肺功能的影响[J]. 微创医学,2022,17(3):290-295.

[11] MISIURA M, ZINCZUK J, ZAREBA K, et al. Actin-Bundling proteins (Actinin-4 and Fascin-1) are involved in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)[J]. Am J Med Sci, 2020,359(3):147-155.

[12] 刘贵珍,杨瑞红,李宝连. 血清 lncRNA DLX6-AS1 Actinin-4 表达与宫颈瘤术后复发及预后的关系[J]. 河北医学,2022,28(10):1689-1696.

[13] 孙睦,赵俊英,孙振刚,等. 甲状腺癌患者 microRNA-675、LncRNA LUCAT1、Actinin-4、IGF-1R 的表达与临床特征及预后的相关性[J]. 河北医药,2021,43(10):1489-1492.

[14] 李委佳,贾朝阳,冯书君,等. NDRG4 通过 Wnt/ β -catenin 信号转导通路抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(6):497-502.

[15] 马欢,田小飞,李红霞. 复发性卵巢癌患者血清 NDRG4 水平表达与临床特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(5):81-83.

[16] JANDREY E H F, MOURA R P, ANDRADE L N S, et al. NDRG4 promoter hypermethylation is a mechanistic biomarker associated with metastatic progression in breast cancer patients[J]. NPJ Breast Cancer, 2019,5(1):11-14.

[17] 周姝,王中芹,周延东,等. 卵巢癌患者血清 NDRG4、CD147 的水平变化及其意义[J]. 山东医药,2021,61(27):37-41.

[18] 刘银花. 胃癌组织中 SFRP2 和 NDRG4 的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志,2020,35(1):31-34.

[19] 裴益明,王蕾,王苗. 血清 NDRG4、sB7-H4 对上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发的预测价值[J]. 检验医学与临床,2022,19(19):2643-2646.

[20] YANG Z, CHENG H, ZHANG Y, et al. Identification of NDRG Family Member 4 (NDRG4) and CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 (CKS2) as key prognostic genes in adrenocortical carcinoma by transcriptomic analysis[J]. Med Sci Monit, 2021,27(1):928523-928525.

[21] 王瑜,黄峰,郭琳琅. N-myc 下游调节基因 4 表达与小细胞肺癌化疗多药耐药的关系[J]. 实用医学杂志,2019,35(18):2950-2953.