

• 论 著 •

血清 ANXA1、ANXA2 在上皮性卵巢癌患者铂类化疗 耐药中的评估价值及其与预后的关系*

张星星¹, 王 蓓², 白莎莎^{3△}

1. 邯郸市第一医院妇科, 河北邯郸 056000; 2. 邯郸市中西医结合医院妇科, 河北邯郸 056000;
3. 河北大学附属医院妇科, 河北保定 050031

摘要:目的 探讨血清膜联蛋白 A1(ANXA1)、膜联蛋白 A2(ANXA2)在上皮性卵巢癌(EOC)患者铂类化疗耐药中的评估价值及其与预后的关系。方法 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在邯郸市第一医院收治的 125 例 EOC 患者,根据化疗疗效,将患者分为敏感组(81 例)和耐药组(44 例)。比较两组临床资料及血清 ANXA1、ANXA2 水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析 EOC 患者铂类化疗耐药的影响因素。采用受试者工作特征曲线分析血清 ANXA1、ANXA2 预测 EOC 患者铂类化疗耐药的预测价值。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 EOC 患者的预后情况。结果 125 例患者均完成手术+以铂类为基础的化疗方案,敏感组 81 例、耐药组 44 例。与敏感组相比,耐药组 FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期占比、淋巴结转移占比、血清 ANXA2 水平显著升高($P<0.05$),血清 ANXA1 水平显著降低($P<0.05$);血清 ANXA2 水平升高、血清 ANXA1 水平降低是 EOC 患者铂类化疗耐药的危险因素($P<0.05$);血清 ANXA1、ANXA2 单独或联合预测 EOC 患者铂类化疗耐药的曲线下面积分别为 0.687(95%CI:0.405~0.973)、0.763(95%CI:0.618~0.901)、0.832(95%CI:0.720~0.948),血清 ANXA1、ANXA2 联合检测的预测效能优于单项检测($P<0.05$);Kaplan-Meier 生存曲线显示,ANXA1 低表达组 3 年总生存率明显低于 ANXA1 高表达组($P<0.05$),ANXA2 高表达组 3 年总生存率明显低于 ANXA2 低表达组($P<0.05$)。结论 血清 ANXA1 水平下降、ANXA2 水平升高与 EOC 患者铂类化疗耐药及预后不良有关,二者有望作为辅助预测铂类化疗耐药的预警指标。

关键词:膜联蛋白 A1; 膜联蛋白 A2; 上皮性卵巢癌; 化疗耐药; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.009 **中图法分类号:**R737.31

文章编号:1673-4130(2024)23-2862-06 **文献标志码:**A

Evaluation value of serum ANXA1 and ANXA2 in platinum-based chemotherapy resistance in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship with prognosis*

ZHANG Xingxing¹, WANG Bei², BAI Shasha^{3△}

1. Department of Gynaecology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China; 2. Department of Gynaecology, Handan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Handan, Hebei 056000, China; 3. Department of Gynaecology, Hebei University Affiliated Hospital, Baoding, Hebei 050031, China

Abstract: Objective To study the value of serum annexin A1 (ANXA1) and annexin A2 (ANXA2) in the evaluation of platinum-based chemotherapy resistance in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 125 EOC patients who were admitted to Handan First Hospital from June 2017 to June 2020 were selected. According to the chemotherapy efficacy, patients were divided into sensitive group (81 cases) and drug-resistant group (44 cases). The clinical data, serum ANXA1 and ANXA2 levels were compared between two groups. The influencing factors of platinum-based chemotherapy resistance in EOC patients were analyzed by multivariate Logistic regression model. The value of serum ANXA1 and ANXA2 in predicting platinum-based chemotherapy resistance in EOC patients were analyzed by receiver operating characteristic curve. The prognosis of EOC patients was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. **Results** A total of 125 patients completed surgery+platinum-based chemotherapy, there were 81 cases in sensitive group and 44 cases in drug-resistant group. Compared with sensitive group, the proportion of FIGO stageⅢ-Ⅳ, the proportion of lymph node metastasis, serum ANXA2 level in drug-resistant group were

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231476)。

作者简介:张星星,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。△ 通信作者, E-mail: m18330299206@163.com。

significantly increased ($P < 0.05$), and serum ANXA1 level was significantly decreased ($P < 0.05$). Elevated serum ANXA2 level and decreased serum ANXA1 level were risk factors for platinum-based chemotherapy resistance in EOC patients ($P < 0.05$). The area under the curve of serum ANXA1 and ANXA2 alone or in combination for predicting platinum-based chemotherapy resistance in EOC patients was 0.687 (95%CI: 0.405—0.973), 0.763 (95%CI: 0.618—0.901), 0.832 (95%CI: 0.720—0.948) respectively, and the predictive efficacy of combined detection of serum ANXA1 and ANXA2 was better than that of single detection ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that the 3-year overall survival rate in ANXA1 low expression group was significantly lower than that in ANXA1 high expression group ($P < 0.05$), and the 3-year overall survival rate in ANXA2 high expression group was significantly lower than that in ANXA2 low expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum ANXA1 level and the increase of ANXA2 level are related to platinum-based chemotherapy resistance and poor prognosis in EOC patients, which are expected to be used as early warning indicators to predict platinum-based chemotherapy resistance.

Key words: annexin A1; annexin A2; epithelial ovarian cancer; chemotherapy resistance; prognosis

我国卵巢癌发病率和病死率居妇科肿瘤的第 3 位和第 1 位^[1]。卵巢癌早期临床症状隐匿,临床诊断困难,大部分患者在确诊时已出现局部或者远处播散,患者 5 年生存率较低,约为 46%^[2]。上皮性卵巢癌(EOC)指来源于上皮组织的卵巢癌,约占卵巢癌的 90%,多见于绝经后女性^[3]。临床治疗 EOC 常采用全面分期手术或肿瘤细胞减灭术及术后以铂类为基础的联合化疗方案,但癌细胞经长期治疗后极易对铂类药物产生耐药,影响化疗疗效及患者的预后^[4]。因此,寻找与化疗耐药及预后有关的评估指标有助于指导临床用药及改善患者预后。膜联蛋白(ANXA)是一类钙依赖性磷脂结合蛋白,参与抗炎、细胞增殖调控、细胞周期调节、DNA 损伤修复、生长因子信号传导及恶性肿瘤形成、化疗敏感性等生理病理过程^[5]。ANXA1、ANXA2 为膜联蛋白家族中的重要成员,有研究发现,ANXA1 在卵巢癌中表达下调,ANXA1 过度表达是卵巢癌患者总体生存期延长的独立预测因子^[6],且在人膀胱癌耐阿霉素细胞株 pumc-91/ADM 中表达下调,与膀胱癌耐药相关^[7]。有研究结果显示,Ⅲ期浆液性卵巢癌中 ANXA2 mRNA 水平升高与生存期降低有关^[8]。ZHANG 等^[9]报道,ANXA2 在 SGC7901/顺铂细胞中的表达水平高于亲本 SGC7901 细胞,但敲除 ANXA2 表达后,SGC7901/顺铂细胞对阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-FU)和顺铂的药物敏感性增加。目前关于 ANXA1、ANXA2 与 EOC 化疗耐药及预后的关系鲜见系统报道。本研究拟探讨血清 ANXA1、ANXA2 与 EOC 患者铂类化疗耐药及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在邯郸市第一医院收治的 125 例 EOC 患者,年龄 22~75 岁,平均(56.78±6.47)岁;肿瘤最大径:<3 cm 59 例,≥3 cm 66 例;病理分级:G1 级 9 例、G2 级 43 例、G3 级 73 例;FIGO 分期:IC 期 5 例、II 期 36 例、III 期 64 例、IV 期 20 例;组织学类型:黏液性卵巢癌 38 例,

透明细胞癌 5 例,子宫内膜样癌 5 例,浆液性卵巢癌 77 例。纳入标准:(1)经病理组织学确诊为 EOC,单侧病变;(2)精神意识正常;(3)对铂类化疗药物无禁忌证,拟行手术+以铂类为基础的化疗方案;(4)患者或其家属签署知情同意书。排除标准:(1)既往存在手术或放化疗史;(2)转移性 EOC;(3)合并其他类型恶性肿瘤;(4)心功能不全或肝肾功能障碍;(5)因围术期相关并发症而死亡;(6)预计生存期低于 90 d;(7)合并血液病;(8)病历资料不完整;(9)妊娠期、哺乳期女性;(10)存在病毒感染。剔除标准:(1)数据不全;(2)研究中途不配合试验;(3)自行退出研究;(4)出现不可控因素而中止治疗。本研究经邯郸市第一医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 利用邯郸市第一医院病历资料收集所有患者的临床资料,包括年龄、FIGO 分期、病理分级、肿瘤最大径、组织学类型、淋巴结转移、术前血清糖类抗原 125(CA125)水平、生育情况、吸烟史、术后感染、BRCA1/2 基因突变等。

1.2.2 血清 ANXA1、ANXA2 水平检测 收集 EOC 患者术前空腹外周静脉血 5 mL,离心(离心转速、离心时间、离心半径分别为 3 500 r/min、10 min、13.5 cm)处理后,收集血清,放置于-70℃冰箱内保存待用。采用酶联免疫吸附试验测定血清 ANXA1、ANXA2 水平。ANXA1 试剂盒购于伊艾博(武汉)科技股份有限公司;ANXA2 试剂盒购于上海抚生实业有限公司。具体操作均严格按照试剂盒说明书进行,步骤依次为固相包被,加样品,温育,洗涤,加酶标抗体,温育,洗涤,加底物液显色,终止反应,于 450 nm 处测定吸光度(A)值。所有指标测 3 次取均值。

1.2.3 治疗方法 FIGO 分期为 IC~II 期患者实施早期卵巢癌全面分期手术,III~IV 期患者实施肿瘤细胞减灭术,术后给予 TC(卡铂+紫杉醇)方案化疗,每 21 天为 1 个周期,化疗 6~8 个周期。

1.2.4 耐药性评估及分组^[4] 将完全缓解后停止化

疗至病灶复发的时间短于 6 个月者纳入耐药组,临床缓解长于 6 个月者纳入敏感组。

1.2.5 随访及预后评估 患者出院后行时间为 3 年的随访,采用门诊定期复查方式随访,复查内容包括全腹/盆腔/胸部 CT、妇科检查、超声、肿瘤标志物等。随访时间截止于 2023 年 6 月或死亡,统计 3 年总生存患者数。第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年开始每 6 个月随访 1 次。

1.2.6 质量控制 (1)严格依据事先拟定的纳入及排除标准对受试者进行筛选,保证受试者资料收集的一致性,尽可能降低选择性偏倚。(2)由实验室专业技术人员采集受试者血液标本并检测,客观记录数据。冷冻保存的样本需完全融化、复温、混合均匀后方可使用。试剂的批内和批间变异系数均不超过 10%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验(或校正 *t* 检验);计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析 EOC 患者铂类化疗耐药的影响因素,并据以构建两项指标联合应用的 Log *P* 回归预测模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANXA1、ANXA2 预测 EOC 患者铂类化疗耐药的的价值;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 EOC 患者的预后情况。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 125 例患者均完成手术+以铂类为基础的化疗方案,将化疗敏感患者 81 例纳入敏感组,其余患者 44 例纳入耐药组。与敏感组相比,耐药组 FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期占比、淋巴结转移占比、血清 ANXA2 水平显著升高(*P* < 0.05),血清 ANXA1 水平显著降低(*P* < 0.05),年龄、病理分级、肿瘤最大径、组织学类型、生育情况、吸烟史、术后感染、BRCA1/2 基因突变、术前血清 CA125 比较水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 EOC 患者铂类化疗耐药的多因素 Logistic 回归分析 以“铂类化疗是否耐药”作为因变量(赋值是=1;否=0),以表 1 结果中 *P* < 0.10 的指标“淋巴结转移、FIGO 分期、血清 ANXA2、ANXA1”作为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示,血清 ANXA2 水平升高、血清 ANXA1 水平降低是 EOC 患者铂类化疗耐药的危险因素(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 血清 ANXA1、ANXA2 预测 EOC 患者铂类化疗耐药的 ROC 曲线 以本研究耐药组为阳性样本,敏感组为阴性样本,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 ANXA1、ANXA2 预测 EOC 患者铂类化疗耐药的曲线下面积(AUC)分别为 0.687(95%CI:0.405~0.973)、0.763(95%CI:0.618~0.901),见表 3。

2.4 血清 ANXA1、ANXA2 联合应用对 EOC 患者

铂类化疗耐药的预测价值 血清 ANXA1、ANXA2 联合应用采用 Log *P* 模型,即基于上述 Logistic 回归结果,构建二者联合应用的回归预测/评估模型,以模型值 $\ln(P/1-P)=0.749 \times \text{血清 ANXA1}+0.041 \times \text{血清 ANXA2}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,行 ROC 曲线分析。结果显示,ANXA1、ANXA2 联合预测 EOC 患者铂类化疗耐药的 AUC 为 0.832(95%CI:0.720~0.948),大于血清 ANXA1、ANXA2 单项检测时的 AUC(*Z*=0.372、0.344,*P* < 0.001)。见表 3。

表 1 两组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	敏感组 (<i>n</i> =81)	耐药组 (<i>n</i> =44)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.988	0.320
<50	35(43.21)	15(34.09)		
≥50	46(56.79)	29(65.91)		
肿瘤最大径(cm)			1.998	0.157
<3	42(51.85)	17(38.64)		
≥3	39(48.15)	27(61.36)		
病理分级			0.766	0.381
G1/G2 级	36(44.44)	16(36.36)		
G3 级	45(55.56)	28(63.64)		
组织学类型			0.602	0.896
浆液性卵巢癌	50(61.73)	27(61.36)		
黏液性卵巢癌	24(29.63)	14(31.82)		
子宫内膜样癌	3(3.70)	2(4.55)		
透明细胞癌	4(4.94)	1(2.27)		
淋巴结转移			4.631	0.031
无	34(41.98)	10(22.73)		
有	47(58.02)	34(77.27)		
FIGO 分期			4.695	0.030
IC~II期	32(39.51)	9(20.45)		
Ⅲ~Ⅳ期	49(60.49)	35(79.55)		
生育情况			0.731	0.392
否	61(75.31)	30(68.18)		
是	20(24.69)	14(31.82)		
吸烟史			0.172	0.678
无	72(88.89)	38(86.36)		
有	9(11.11)	6(13.64)		
术后感染			0.057	0.809
否	76(93.83)	40(90.91)		
是	5(6.17)	4(9.09)		
BRCA1/2 基因突变			0.092	0.760
否	68(83.95)	36(81.82)		
是	13(16.05)	8(18.18)		
血清 ANXA1(ng/mL)	1.28±0.27	0.67±0.13	-17.023	<0.001
血清 ANXA2(μg/L)	24.62±3.17	31.59±6.41	-6.777	<0.001
术前血清 CA125(U/mL)	450.41±49.88	464.25±58.02	-1.398	0.165

2.5 血清 ANXA1 高、低表达组及 ANXA2 高、低表

达组 3 年总生存率分析 125 例患者随访 3 年,失访 5 例,最终获得随访 120 例。根据血清 ANXA1、ANXA2 均值进行分组,水平高于均值纳入高表达组,低于均值纳入低表达组。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,ANXA1 低表达组 3 年总生存率为 59.72%

(43/72),低于 ANXA1 高表达组的 79.17%(38/48)(Log-Rank $\chi^2=5.607, P=0.018$),ANXA2 高表达组 3 年总生存率为 61.19%(41/67),低于 ANXA2 低表达组 75.47%(40/53, Log-Rank $\chi^2=5.079, P=0.024$)。见图 1。

表 2 EOC 患者铂类化疗耐药的多因素分析

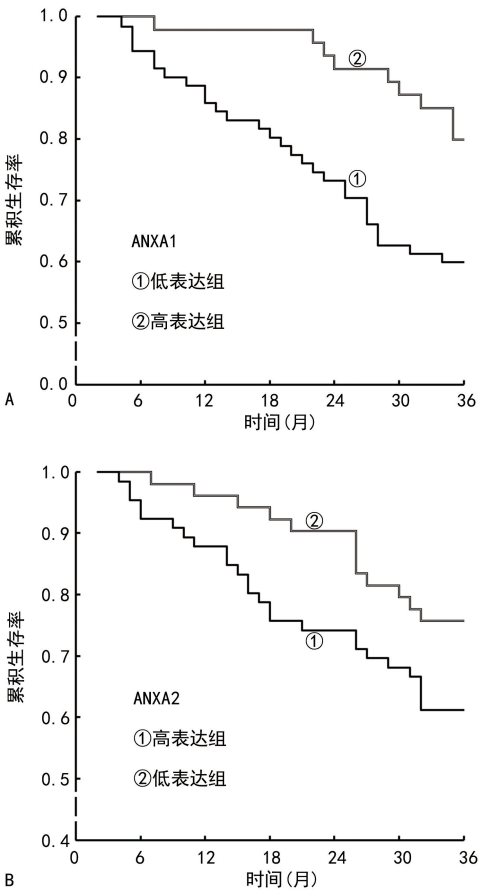
因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	−0.154	0.077	3.978	0.046	—	—
淋巴结转移	有=1;无=0	0.239	0.147	2.654	0.103	1.270	0.953~1.693
FIGO 分期	Ⅲ~Ⅳ期=1;ⅠC~Ⅱ期=0	0.281	0.170	2.721	0.099	1.324	0.948~1.849
血清 ANXA1	原值输入	0.749	0.192	15.146	<0.001	2.115	1.450~3.084
血清 ANXA2	原值输入	0.041	0.013	10.628	0.001	1.042	1.016~1.068

注:—表示无数据。

表 3 血清 ANXA1、ANXA2 单独或联合预测 EOC 患者铂类化疗耐药的价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(n/n)	特异度(n/n)	约登指数	准确度(n/n)
ANXA1	0.687(0.405~0.973)	0.90 ng/mL	0.705(31/44)	0.679(55/81)	0.384	0.688(86/125)
ANXA2	0.763(0.618~0.901)	27.00 μ g/L	0.750(33/44)	0.778(63/81)	0.528	0.768(96/125)
联合应用(Log P)	0.832(0.720~0.948)	1.8	0.841(37/44)	0.827(67/81)	0.668	0.832(104/125)

注:最佳截断值均按临床习惯适当取整。联合应用虚拟指标的最佳截断值系依据 $\ln(P/1-P)$ 模型(无常数项)计算所得。



注: A 为 ANXA1 高表达组和低表达组 3 年总生存率 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为 ANXA2 高表达组和低表达组 3 年总生存率 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 1 3 年总生存率 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

目前,EOC 的治疗方法以手术治疗为主,铂类药

物化疗为辅,但仍有 70% 患者因化疗耐药而在治疗后出现复发或肿瘤转移,导致预后较差^[10]。EOC 耐药机制较为复杂,是多因素、多途径协同作用的结果(如药物转运、药物代谢、DNA 损伤修复、药物靶、细胞凋亡、信号转导等)^[11],早期有效评估 EOC 化疗耐药性及预后,成为临床的研究热点及难点。

ANXA 能与磷脂酰丝氨酸特异性结合而参与一系列 Ca^{2+} 依赖型的膜相关的过程,如胞吐作用中的膜融合、囊泡运输、 Ca^{2+} 通道形成等,其表达失调与恶性肿瘤形成与发展、化疗耐药等密切相关^[5]。ANXA1 为膜联蛋白家族中的第 1 位成员,相对分子质量为 37×10^3 ,也称为调脂蛋白或脂皮质素 1,ANXA1 基因在许多肿瘤组织中存在异常表达^[12]。有学者发现,ANXA1 在宫颈上皮细胞分化成熟及正常形态维持中发挥重要作用,宫颈癌变过程中 ANXA1 表达下调,且 ANXA1 在宫颈癌不同临床分期、组织分化程度、淋巴结状态中的表达有差异,其表达下调为宫颈癌不良预后的影响因素之一^[13]。邹玲芝等^[14]报道,ANXA1 水平与卵巢癌患者 FIGO 分期有关,FIGO 分期越高者的 ANXA1 水平越低,且 ANXA1 在 SK-OV3/Taxol-25 细胞系中的水平远低于 SKOV3 细胞系,提示 ANXA1 在紫杉醇耐药卵巢癌中表达下调,为卵巢癌紫杉醇易感性的预测指标之一。JIN 等^[15]指出,ANXA1 在耐药指数为 6.64 的卵巢癌细胞系 A2780-DR 中表达下调。本研究结果显示,与敏感组相比,耐药组血清 ANXA1 水平显著降低,多因素 Logistic 分析结果显示,血清 ANXA1 水平降低是 EOC 患者铂类化疗耐药的危险因素,这或可为临床治疗策

略提供新的方向。究其原因:(1)ANXA1 在铂类化疗药物转运到肿瘤细胞过程中,可通过促囊泡聚合、药物填充囊泡发挥影响作用^[14];(2)ANXA1 可通过阻止细胞进入 S 期,调节丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)通路,以抑制肿瘤细胞增殖^[16];ANXA1 还可通过诱导细胞凋亡中 B 细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)家族蛋白的去磷酸化,介导肿瘤细胞凋亡^[17];故当 ANXA1 表达越低时,细胞凋亡现象越明显,增殖能力越强,从而导致铂类化疗耐药。

ANXA2 也称为 p36,由 339 个氨基酸组成,常分布于细胞质和细胞膜中。在肿瘤恶性转化过程中,细胞骨架改变,细胞-细胞间黏附性减弱,纤溶系统异常激活,引发细胞基底膜破坏,导致肿瘤细胞侵袭力增强,使肿瘤局部浸润与远处转移^[18]。ANXA2 是介导细胞膜-肌动蛋白细胞骨架间连接的重要分子,在肿瘤生长、癌细胞黏附、肿瘤侵袭转移、化疗耐药中发挥重要作用^[19]。ZHANG 等^[20]发现,ANXA2 表达与乳腺癌细胞对吉非替尼的敏感性呈负相关,MDA-MB-231 细胞中 ANXA2 敲除增加了吉非替尼诱导的细胞凋亡。魏建勋等^[21]的研究显示,ANXA2 在宫颈癌的发生与发展中具有促进作用,沉默 ANXA2 可显著抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移能力。本研究结果显示,与敏感组相比,耐药组血清 ANXA2 水平显著升高,多因素 Logistic 回归分析结果显示,ANXA2 水平升高是 EOC 患者铂类化疗耐药的危险因素。有研究显示,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路异常激活与 EOC 细胞顺铂耐药有关,磷酸化 Akt 在卵巢癌紫杉醇耐药细胞株中呈高表达,应用 PI3K/Akt 抑制剂处理可协同紫杉醇诱导肿瘤细胞凋亡^[22-23];故推测 ANXA2 或许可通过激活 PI3K/Akt 通路对 EOC 铂类化疗耐药发挥促进作用。

本研究 ROC 曲线结果显示,血清 ANXA1、ANXA2 单独或联合预测 EOC 患者铂类化疗耐药的 AUC 分别为 0.687(95%CI:0.405~0.973)、0.763(95%CI:0.618~0.901)、0.832(95%CI:0.720~0.948),联合检测的预测效能明显优于单项检测,提示二者联合有助于预测 EOC 患者铂类耐药和化疗疗效。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,ANXA1 低表达组 3 年总生存率明显低于 ANXA1 高表达组,ANXA2 高表达组 3 年总生存率明显低于 ANXA2 低表达组,表明 ANXA1、ANXA2 异常表达与 EOC 预后有关。值得一提的是,本次生存分析,未考虑混杂因素影响,虽然在多因素 Logistic 回归分析中,已被证实无混杂因素的显著影响,但单因素分析中有显著影响的指标(淋巴结转移和 FIGO 分期)对此次生存分析也可能存在一定的影响。本研究结果提示血清 ANXA1 水平降低或 ANXA2 水平增高者化疗耐药可能性越大,而化疗耐药是造成治疗效果不佳或失效进而导致癌灶复发、患者存活率下降的重要因素,故二

者有望成为判断 EOC 预后的生物学指标。

综上所述,血清 ANXA1 水平下降、ANXA2 水平升高与 EOC 患者铂类化疗耐药及 3 年总生存率降低有关,有望作为铂类化疗耐药的预警指标,但本研究仅为初步研究,样本量小,仍需进一步基础实验或多中心大样本临床研究来验证这些生物标志物的预测价值。

参考文献

[1] 穆慧娟,于丽娅,礼彦侠,等. 2006—2017 年辽宁 5 城市卵巢癌发病和死亡趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022,30(1):73-77.

[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志,2021,31(6):490-500.

[3] 邱小菊,李仁河,张庆余,等. 术前 HE4、FOLR1、NLR 联合监测在上皮性卵巢癌术后复发中的临床应用价值[J]. 现代生物医学进展,2022,22(22):4268-4273.

[4] 董莉丽,杨然,李松,等. 血清循环肿瘤 DNA 与上皮性卵巢癌患者卡铂耐药的相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(9):881-885.

[5] DE SOUZA FERREIRA L P, DA SILVA R A, GIL C D, et al. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies[J]. Proteins, 2023,91(9):1191-1204.

[6] MANAI M, DOGHRI R, FINETTI P, et al. Overexpression of Annexin A1 is an independent predictor of longer overall survival in epithelial ovarian cancer[J]. In Vivo, 2020,34(1):177-184.

[7] YU S, MENG Q, HU H, et al. Correlation of ANXA1 expression with drug resistance and relapse in bladder cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(9):5538-5548.

[8] LOKMAN N A, PYRAGIUS C E, RUSZKIEWICZ A, et al. Annexin A2 and S100A10 are independent predictors of serous ovarian cancer outcome[J]. Transl Res, 2016,11(171):83-95.

[9] ZHANG Z D, LI Y, FAN L Q, et al. Annexin A2 is implicated in multi-drug-resistance in gastric cancer through p38MAPK and AKT pathway[J]. Neoplasma, 2014,61(6):627-637.

[10] 贺笑茜,鄧玲玲,马丽丽,等. 术前血清白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值对上皮性卵巢癌术后复发的评估价值[J]. 生殖医学杂志,2023,32(10):1491-1495.

[11] 赵乐,张三元,王朝霞. 上皮性卵巢癌化疗耐药及干预的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2023,29(1):24-27.

[12] 营晓梅,陈亮,吴晴晴,等. ANXA1 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(12):1987-1990.

[13] CARDIN L T, PRATES J, DA CUNHA B R, et al. Annexin A1 peptide and endothelial cell-conditioned medium modulate cervical tumorigenesis[J]. FEBS Open Bio, 2019,9(4):668-681.

[14] 邹玲芝,曹兰琴,易红. Annexin A1 在紫杉醇耐药卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2014,39(8):784-789.

(下转第 2872 页)

• 论 著 •

血清 CML、HB-EGF、DPP-4 与冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变和 PCI 术后支架内再狭窄的关系分析*

杨小龙, 赵 伟[△], 金 龙, 马宏恩, 许淑娣

西安市第九医院心血管内科, 陕西西安 710054

摘要:目的 探讨血清 Nε-羧甲基赖氨酸(CML)、肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)、二肽基肽酶-4(DPP-4)与冠心病(CHD)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者冠状动脉病变和经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月该院接受 PCI 术治疗的 CHD 合并 T2DM 患者 350 例为研究对象,术前根据冠状动脉病变累及血管支数,将患者分为单支病变组(198 例)、双支病变组(134 例)、多支病变组(18 例)。检测血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平。PCI 术后 1 年随访,根据是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组(65 例)和非 ISR 组(285 例)。采用多因素 Logistic 回归分析 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的危险因素,并构建风险列线图预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型对 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的预测效能。结果 多支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于双支病变组、单支病变组($P < 0.05$),且双支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于单支病变组($P < 0.05$)。ISR 组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于非 ISR 组($P < 0.05$)。高 SYNTAX 评分、高 CML、HB-EGF、DPP-4 水平为 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平及列线图预测模型的曲线下面积分别为 0.806、0.644、0.760、0.769、0.931。Bootstrap 法($B=1\ 000$)对列线图预测模型进行内部验证显示,校准曲线与理想曲线基本重合,一致性指数为 0.863,该模型预测能力较好。决策曲线显示,该模型的阈值概率范围为 0.01~0.93,其净收益率 >0 ,高于两条无效线。结论 血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平与 CHD 合并 T2DM 患者冠状动脉病变、PCI 术后 ISR 有关,构建的列线图预测模型对 PCI 术后 ISR 有良好的预测价值。

关键词:冠心病; 2 型糖尿病; 经皮冠状动脉介入; 冠状动脉病变; 支架内再狭窄; Nε-羧甲基赖氨酸; 肝素结合性表皮生长因子; 二肽基肽酶-4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.010

中图法分类号:R541.4;R587.2

文章编号:1673-4130(2024)23-2867-06

文献标志码:A

Relationship between serum CML, HB-EGF, DPP-4 and coronary artery disease
and in-stent restenosis after PCI in patients with coronary heart
disease combine with type 2 diabetes mellitus*

YANG Xiaolong, ZHAO Wei[△], JIN Long, MA Hong'en, XU Shudi

Department of Cardiovascular Diseases, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum Nε-carboxymethyl lysine (CML), heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and coronary artery disease and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD) combine with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 350 patients with CHD combine with T2DM who underwent PCI in the hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the research objects, according to the number of vessels involved in coronary artery disease before operation, patients were divided into single-vessel disease group (198 cases), double-vessel disease group (134 cases) and multi-vessel disease group (18 cases). The levels of serum CML, HB-EGF and DPP-4 were detected. The patients were followed up for 1 year after PCI, according to whether ISR occurred, patients were divided into ISR group (65 cases) and non-ISR group (285 cases). The risk factors of ISR after PCI in patients with CHD combine with T2DM were analyzed by multivariate Logistic regression, the risk nomogram prediction model was

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673787)。

作者简介:杨小龙,男,主治医师,主要从事冠心病介入治疗、心力衰竭方向的研究。△ 通信作者, E-mail: zhaowei781128@163.com。