

• 论 著 •

血清 CXCR5 趋化因子受体 5 和血小板内皮细胞黏附分子-1 对胃癌的诊断和预后评估价值*

杨 浩¹, 王 军^{2△}, 严雪琴², 张 杰², 顾永兴², 张晓雨³
淮安市洪泽区人民医院:1. 急诊外科;2. 普外科, 江苏淮安 223100;
3. 淮安市第二人民医院普外科, 江苏淮安 223002

摘 要:目的 探讨血清 CXCR5 趋化因子受体 5(CXCR5)和血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)对胃癌的诊断和预后评估价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月淮安市洪泽区人民医院收治的经病理确诊的 102 例胃癌患者为研究组,另选取同期性别和年龄相匹配的 80 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌的诊断效能,以及与胃癌临床病理特征的关系。定期随访胃癌患者 5 年,比较存活组和死亡组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平,采用 ROC 曲线分析 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌死亡的预测效能,采用多因素 Cox 回归分析影响死亡的危险因素,比较 CXCR5 和 PECAM-1 高表达与低表达患者 5 年总生存率的差异。结果 研究组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=8.562, 21.235, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, CXCR5、PECAM-1 和两者联合诊断胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.829、0.874 和 0.912($P<0.05$)。TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期,低分化患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于中高分化,淋巴结转移患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于无淋巴结转移,肿瘤最大径 >5 cm 患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于肿瘤最大径 ≤ 5 cm,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访胃癌患者 5 年后,生存率为 53.9%(55/102),死亡组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($t=10.235, 24.235, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, CXCR5、PECAM-1 和两者联合诊断预测胃癌死亡的 AUC 分别为 0.754、0.801 和 0.866($P<0.05$)。Cox 回归分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径、CXCR5 和 PECAM-1 是影响胃癌预后的危险因素($P<0.05$)。生存分析显示, CXCR5 高表达患者 5 年总生存率比 CXCR5 低表达患者明显降低($\chi^2=6.416, P=0.011$); PECAM-1 高表达患者 5 年总生存率比 PECAM-1 低表达患者明显降低($\chi^2=16.052, P<0.001$)。结论 血清 CXCR5 和 PECAM-1 高表达可能参与胃癌的发生和临床预后,有望成为胃癌诊断和预后评估的重要指标, CXCR5 和 PECAM-1 高表达与胃癌多个病理特征(TNM 分期、分化程度和肿瘤最大径及淋巴结转移)密切相关。

关键词: CXCR5 趋化因子受体 5; 血小板内皮细胞黏附分子-1; 胃癌; 预后; 病理特征
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.013 **中图法分类号:** R735.2
文章编号: 1673-4130(2023)05-0576-07 **文献标志码:** A

Value of serum CXCR5 chemokine receptor 5 and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in diagnosis and prognosis of gastric cancer*

YANG Hao¹, WANG Jun^{2△}, YAN Xueqin², ZHANG Jie², GU Yongxing², ZHANG Xiaoyu³
1. Department of Emergency Surgery; 2. Department of General Surgery, Huai'an People's Hospital of Hongze District, Huai'an, Jiangsu 223100, China; 3. Department of General Surgery, Huai'an Second People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China

Abstract: **Objective** To explore the value of CXCR5 chemokine receptor 5 (CXCR5) and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. **Methods** A total of 102 patients with gastric cancer who were pathologically confirmed in Huai'an People's Hospital of Hongze District from January 2014 to October 2015 were selected as the study group, and 80 healthy people matched with gender and age were selected as the control group. The serum levels of CXCR5 and PECAM-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The diagnostic efficacy of CXCR5 and PECAM-1 for gastric cancer was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve), and the relationship between CXCR5,

* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(WSW-291)。
作者简介:杨浩,男,主治医师,主要从事外科临床研究。 △ 通信作者, E-mail: 25031977@qq.com。

PECAM-1 and clinicopathological characteristics of gastric cancer was analyzed. The serum levels of CXCR5 and PECAM-1 in survival and death patients were compared after 5-year follow-up, and the predictive effect of CXCR5 and PECAM-1 for gastric cancer death was analyzed by ROC curve. The risk factors of death were screened by multivariate Cox regression analysis, and the difference of 5-year overall survival between patients with high and low expression of CXCR5 and PECAM-1 was compared. **Results** The serum CXCR5 and PECAM-1 levels in the study group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($t=8.562, 21.235, P<0.05$). ROC curve results showed that the area under curve (AUC) of CXCR5, PECAM-1 and combined CXCR5 in the diagnosis of gastric cancer were 0.829, 0.874 and 0.912, respectively ($P<0.05$). The levels of CXCR5 and PECAM-1 in patients with TNM stage III-IV were significantly higher than those in patients with stage I-II, the levels of CXCR5 and PECAM-1 in patients with low differentiation were higher than those in patients with moderate and high differentiation, and the levels of CXCR5 and PECAM-1 in patients with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis. The CXCR5 and PECAM-1 levels in patients with maximum tumor diameter >5 cm were higher than that ≤ 5 cm, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 5 years of follow-up, the survival rate of gastric cancer patients was 53.9% (55/102). The serum CXCR5 and PECAM-1 levels in the death group were significantly higher than those in the survival group, with statistical significance ($t=10.235, 24.235, P<0.05$). ROC curve results showed that the AUCs of CXCR5, PECAM-1 and the combination of CXCR5 and PECAM-1 were 0.754, 0.801 and 0.866, respectively ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis, maximum tumor diameter, CXCR5 and PECAM-1 were risk factors for the prognosis of gastric cancer ($P<0.05$). Survival analysis showed that the 5-year overall survival rate of patients with high CXCR5 expression was significantly lower than that of patients with low CXCR5 expression ($\chi^2=6.416, P=0.011$). The 5-year overall survival rate in patients with high PECAM-1 expression was significantly lower than that in patients with low PECAM-1 expression ($\chi^2=16.052, P<0.001$). **Conclusion** The high expression of serum CXCR5 and PECAM-1 may be involved in the occurrence and clinical prognosis of gastric cancer, and is expected to be an important indicator for the diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer. The high expression of CXCR5 and PECAM-1 is closely related to multiple pathological features of gastric cancer (TNM stage, differentiation degree, maximum tumor diameter and lymph node metastasis).

Key words: CXCR5 chemokine receptor 5; platelet endothelial cell adhesion molecule-1; gastric cancer; prognosis; pathological features

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,预后较差,缺乏早期特异性临床表现,确诊时多数处于中晚期,丧失了早期手术根治机会^[1]。我国每年新发确诊胃癌约 50 万例,发病率居肿瘤第 5 位,病死率居第 3 位^[2]。目前临床诊断主要依赖胃镜、钡餐、病理活检,手术创伤较大,费用较高。血清生化指标联合检测具有简便、快速、成本低、患者痛苦小等优点,已作为癌前病变和胃癌筛查的一种重要手段^[3]。探索灵敏度和准确度更高的生化标志物对提高胃癌早期诊断和预后评估具有重要的临床意义。趋化因子是一类通过相应受体特异性结合发挥相应生物学效应的重要细胞因子,广泛参与炎症、过敏反应、肿瘤等病理生理过程,尤其是在多种恶性肿瘤的发生、发展和早期转移中扮演重要角色^[4]。CXC 趋化因子 13(CXCL13)具有直接调节 B 淋巴细胞成熟和发育的功能,主要分布于胃、肝和淋巴结^[5]。CXCL13 受体是 CXCR5,作为 CXCR5/CXCL13 信号轴的重要效应分子,在癌细胞的迁移和募集中发挥重要作用^[6]。血小板内皮细

胞黏附分子-1(PECAM-1)又称 CD31,属于免疫球蛋白超家族成员,主要调节血管内皮细胞的功能,继而参与肿瘤生长和侵袭相关的肿瘤微环境,影响肿瘤的增殖和转移能力^[7]。有研究提示, CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌组织中呈现高表达,可能参与肿瘤的发生和发展过程^[8-9]。PECAM-1 高表达还与胃癌的临床分期和生存预后密切相关,可作为临床判断胃癌分期和评估预后的重要量化指标^[10]。但是,目前对胃癌患者血清 CXCR5 和 PECAM-1 的表达,与肿瘤病理特征的关系及诊断胃癌和评估预后的研究还较少。因此,本研究主要分析血清 CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌诊断和生存预后评估中的临床价值,为临床应用提供重要参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月淮安市洪泽区人民医院收治的经病理确诊的 102 例胃癌患者作为研究组。参照临床病例随机对照试验的原则,另选取同期性别和年龄相匹配的 80 例体检健

康者作为对照组。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)经影像学、细胞学和病理学确诊胃癌;(3)无放化疗史;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他部位原发恶性肿瘤;(2)严重心、肝、肾功能不全;(3)严重消化性溃疡、自身免疫性疾病、感染性疾病;(4)妊娠或哺乳期;(5)失随访。本研究经淮安市洪泽区人民医院伦理委员会批准(编号:2014-A08),所有研究对象均知情并签署知情同意书。

1.2 血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平检测 所有研究对象均于入院第 1 天,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平,清晨空腹提取外周静脉血 10 mL 于乙二胺四乙酸二钾抗凝管中,室温下经离心半径为 10 cm、2 500×g 离心 10 min,沉淀后取上层血清于-80℃保存集中送检。CXCR5 试剂盒购自上海繁科生物技术有限公司(FK-S0288),PECAM-1 试剂盒购自中国美洁科技股份有限公司(KA0136),根据试剂说明书进行操作。

1.3 治疗方式 所有胃癌患者均根据文献[2]推荐进行手术根治及辅助放化疗。外科术式包括开腹或者腹腔镜下进行胃大部分切除术联合淋巴结清扫,术后辅助化疗方案为含铂类两种或者 3 种药物联合,以 21 d 为 1 个化疗周期,至少进行 4 个周期。

1.4 随访方式 术后常规随访 5 年,电话或门诊记录随访信息,以患者死亡为研究终点。随访截止时间

为 2020 年 10 月,研究组并根据随访情况分为存活组和死亡组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验比较组间差异。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析诊断效能,以曲线下面积(AUC)表示,AUC 组间比较采用 *Z* 检验;多因素 Cox 回归分析筛选影响因素,纳入标准 0.10,剔除标准 0.05,采用逐步后退法。采用 Kaplan-Meier 计算生存率,采用 log-rank 检验比较生存曲线。采用 ROC 曲线分析 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌的诊断效能及与胃癌临床病理特征的关系。比较存活组和死亡组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平,并采用 ROC 曲线分析 CXCR5 和 PECAM-1 预测胃癌死亡的效能。采用多因素 Cox 回归分析筛选死亡的主要危险因素,比较 CXCR5 和 PECAM-1 高表达与低表达患者 5 年总生存的差异。检验水准(α)为 0.05。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

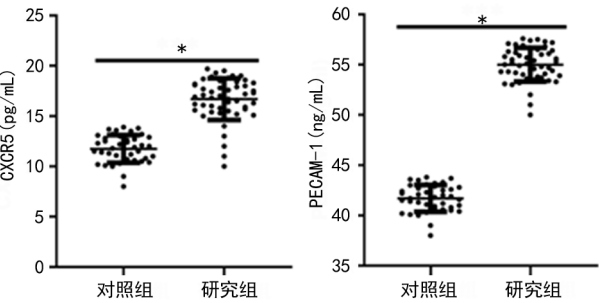
2 结 果

2.1 两组一般资料比较 研究组和对照组的一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 研究组和对照组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	慢性疾病 [<i>n</i> (%)]	营养不良 [<i>n</i> (%)]	代谢性疾病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]
对照组	80	50/30	65.6±5.4	60(75.0)	52(65.0)	46(57.5)	48(60.0)	25(31.3)	29(36.3)	19(23.8)
研究组	102	62/40	66.3±5.7	81(79.4)	70(68.6)	65(63.7)	68(66.7)	40(39.2)	49(48.0)	35(34.3)
<i>t</i> / χ^2		0.056	0.635	0.500	0.267	0.730	0.862	1.239	2.545	2.398
<i>P</i>		0.813	0.342	0.479	0.605	0.393	0.353	0.266	0.111	0.122

2.2 血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平比较 研究组血清 CXCR5[(16.7±3.3)pg/mL]和 PECAM-1 水平[(54.6±7.5)ng/mL]明显高于对照组[依次为(11.3±2.1)pg/mL、(42.5±4.3)ng/mL],差异有统计学意义(*t*=8.562、21.235,*P*<0.05)。见图 1。



注:与对照组比较,**P*<0.05。

图 1 两组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平比较

2.3 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌的诊断效能 以病理结果为金标准,ROC 曲线结果显示,CXCR5、PECAM-1 和联合诊断胃癌的 AUC 分别为 0.829、0.874 和 0.912(*P*<0.05)。见表 2、图 2。

表 2 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌的诊断效能

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CXCR5	0.829 ^a	0.775~0.869	0.013	78.5	74.3
PECAM-1	0.874 ^b	0.821~0.902	0.008	80.2	76.9
联合诊断	0.912	0.865~0.974	0.001	85.4	81.2

注:与联合诊断比较,**P*=0.015;与联合诊断比较,^b*P*=0.010。

2.4 血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平与临床病理特征的关系 102 例胃癌患者中,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ

期,低分化患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于中高分化,淋巴结转移患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于无淋巴结转移,肿瘤最大径>5 cm 患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于肿瘤最大径≤5 cm,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 102 例胃癌患者中血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	CXCR5(pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	PECAM-1(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.568	0.501		0.657	0.323
男	62	17.2±3.5			55.8±7.9		
女	40	16.3±3.1			53.9±7.3		
年龄			0.869	0.123		1.002	0.196
≤66 岁	43	16.1±3.0			52.8±7.1		
>66 岁	59	17.4±3.8			55.9±7.9		
TNM 分期			6.865	0.001		6.235	0.001
I~Ⅱ期	67	13.4±2.8			51.4±6.8		
Ⅲ~Ⅳ期	35	20.5±4.1			60.5±8.1		
分化程度			9.568	<0.001		8.569	<0.001
中高分化	70	12.7±2.5			50.8±6.4		
低分化	32	23.2±4.5			62.5±8.6		
淋巴结转移			12.326	<0.001		11.235	<0.001
无	81	12.3±2.4			48.9±5.7		
有	21	24.4±4.9			65.8±9.2		
肿瘤最大径			5.865	0.005		6.002	0.003
≤5 cm	63	14.5±3.2			52.0±6.6		
>5 cm	39	19.8±3.6			59.9±8.2		

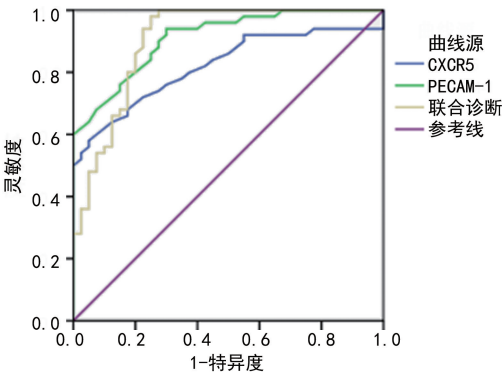
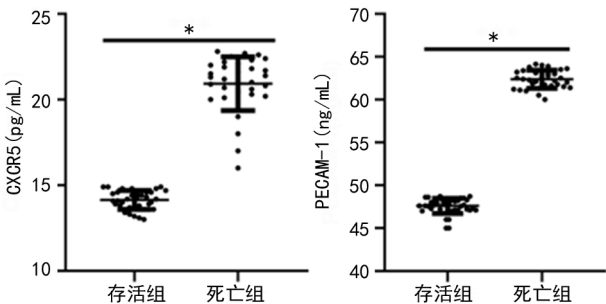


图 2 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌诊断效能的 ROC 曲线

2.5 不同预后患者血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平比较 随访胃癌患者 5 年后,存活组 55 例,生存率为 53.9%(55/102),死亡组 47 例。死亡组血清 CXCR5 [(20.8±5.3) pg/mL]和 PECAM-1 [(62.5±7.8) ng/mL]水平明显高于存活组[依次为(14.6±3.8) pg/mL、(47.7±6.3) ng/mL],差异有统计学意义($t=10.235、24.235,P<0.05$)。见图 3。

2.6 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌预后的预测效能 ROC 曲线结果显示,CXCR5、PECAM-1 和联合诊断预测胃癌死亡的 AUC 分别为 0.754、0.801 和 0.866($P<0.05$)。见图 4、表 4。



注:与存活组比较,* $P<0.05$ 。
图 3 胃癌不同预后患者血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平比较

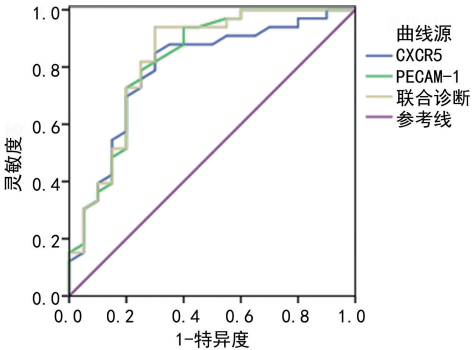


图 4 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌预后预测效能的 ROC 曲线

2.7 影响胃癌预后的危险因素分析 Cox 回归分析显示,TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径、CXCR5 和 PECAM-1 是影响胃癌预后的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.8 不同 CXCR5 和 PECAM-1 表达水平与 5 年总生存率的关系 CXCR5 高表达 ($>17.6 \text{ pg/mL}$, $n =$

40)患者 5 年总生存率比 CXCR5 低表达患者 ($\leq 17.6 \text{ pg/mL}$, $n = 62$) 明显降低 ($\chi^2 = 6.416$, $P = 0.011$); PECAM-1 高表达 ($>54.2 \text{ ng/mL}$, $n = 44$) 患者 5 年总生存率比 PECAM-1 低表达患者 ($\leq 54.2 \text{ ng/mL}$, $n = 58$) 明显降低 ($\chi^2 = 16.052$, $P < 0.001$)。见图 5。

表 4 CXCR5 和 PECAM-1 对胃癌预后的预测效能

指标	AUC	95%CI	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)	临界值
CXCR5	0.754	0.702~0.811	0.016	70.3	78.6	17.6 pg/mL
PECAM-1	0.801	0.746~0.853	0.009	74.6	80.7	54.2 ng/mL
联合诊断	0.866	0.802~0.922	0.005	80.9	82.3	—

注:—表示无数据。

表 5 影响胃癌预后的危险因素分析

因素	β	标准误	Wald	HR(95%CI)	P
TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	1.425	0.104	10.236	4.158(3.391~5.098)	0.001
淋巴结转移(是 vs. 否)	1.726	0.123	16.532	5.618(4.415~7.150)	<0.001
肿瘤最大径($>5 \text{ cm}$ vs. $\leq 5 \text{ cm}$)	0.653	0.023	5.002	1.921(1.837~2.010)	0.025
CXCR5($>17.6 \text{ pg/mL}$ vs. $\leq 17.6 \text{ pg/mL}$)	0.902	0.087	6.835	2.465(2.078~2.923)	0.009
PECAM-1($>54.2 \text{ ng/mL}$ vs. $\leq 54.2 \text{ ng/mL}$)	1.124	0.321	8.526	3.077(1.640~5.773)	0.004

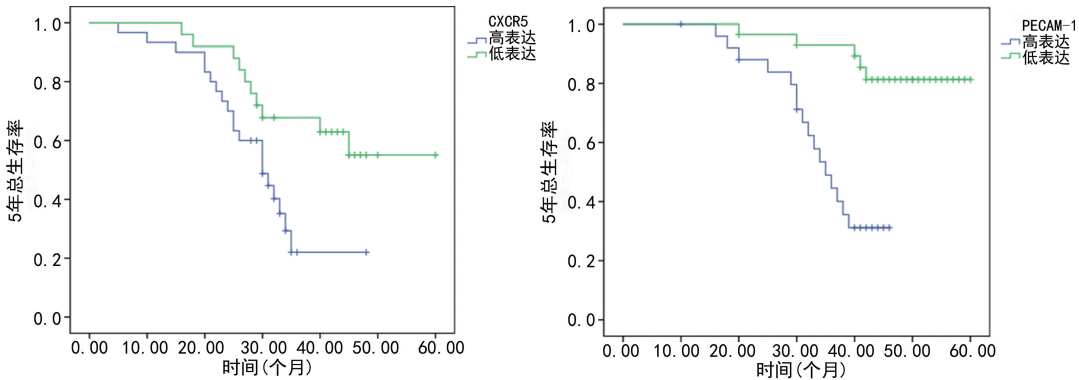


图 5 不同 CXCR5 和 PECAM-1 表达水平与胃癌患者 5 年总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

胃镜检查是胃癌诊断的“金标准”,但由于创伤和手术困难,其广泛临床应用受到限制。相比之下,创伤小的肿瘤标志物已成为胃癌诊断的研究热点。既往推荐采用癌胚抗原、糖类抗原 19-9 等作为胃癌辅助诊断的指标,但其灵敏度和特异度较低,总体诊断效能低于 0.7。因此,探索新的肿瘤标志物对早期胃癌的诊断具有重要的临床价值。

本研究结果显示,研究组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($t = 8.562, 21.235$, $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,CXCR5、PECAM-1 和联合诊断胃癌的 AUC 分别为 0.829、0.874 和 0.912 ($P < 0.05$)。提示 CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌患者外周血清中异常高表达,可作为疾病诊断的敏感标志物。有研究发现,CXCR5 和 PECAM-1 在非小细胞肺癌、肝癌、乳腺癌等肿瘤组织

中异常表达,与肿瘤发生和恶性程度有关^[11-13]。WEI 等^[5]研究证实,趋化因子 CXCL13 及受体 CXCR5 水平变化是胃癌患者术后辅助化疗效果的一个潜在重要预测指标。HUSSAIN 等^[14]利用体外细胞实验证实,白细胞介素-17A 可通过激活 STAT3 信号通路,诱导人胃癌 SGC-7901 细胞分泌 CXCL13/CXCR5,提示 CXCR5 的异常分泌可能在胃癌细胞恶性增殖中发挥重要的调控作用。有研究还发现,血清 PECAM-1 水平与晚期胃癌患者的预后和生存率有关,高水平血清 PECAM-1 往往提示胃癌患者不良结局^[15]。胃癌组织中 PECAM-1 高表达可能与腹膜复发密切相关。无腹膜复发患者的总体生存率提高,同时血清 PECAM-1 水平明显低于腹膜复发患者,提示 PECAM-1 可能是胃癌腹膜转移的重要预测因子^[16]。动物模型实验进一步证实,抗 PECAM-1 单克隆抗体或 PECAM-1 基因敲除能有效、安全地治疗胃癌晚期转移

小鼠,表明敲除或抑制 PECAM-1 表达可降低胃癌肿瘤细胞的分裂和增殖活性及恶性侵袭性,抑制肿瘤的发展^[17-18]。

本研究结果显示,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期,低分化患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于中高分化,淋巴结转移患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于无淋巴结转移,肿瘤最大径>5 cm 患者 CXCR5 和 PECAM-1 水平高于肿瘤最大径≤5 cm,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示血清 CXCR5 和 PECAM-1 表达可能与肿瘤病理特征密切相关。肿瘤组织合成并释放大量 CXCR5 和 PECAM-1 并进入外周血清,因此,外周血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平升高与肿瘤组织具有一致性^[19]。外周血清易获得,较手术病理或穿刺活检创伤更小,更易推广。CXCR5 主要诱导胃癌相关的趋化因子聚集肿瘤病灶,而 PECAM-1 主要发挥分子黏附效应,两者可能协同促进肿瘤细胞增殖、浸润和转移,表现为 TNM 分期升高、肿瘤低分化、体积增大及早期局部淋巴结转移等^[20]。

本研究结果显示,随访胃癌患者 5 年后,生存率为 53.9%(55/102),与既往研究结果基本一致^[3]。死亡组血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($t=10.235, 24.235, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,CXCR5、PECAM-1 和联合诊断预测胃癌死亡的 AUC 分别为 0.754、0.801 和 0.866($P<0.05$),提示血清 CXCR5 和 PECAM-1 高表达可预测胃癌患者死亡结局。Cox 回归分析显示,TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径、CXCR5 和 PECAM-1 是影响胃癌预后的危险因素($P<0.05$)。本研究结果显示,除传统指标 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径外,血清 CXCR5 和 PECAM-1 水平对提示不良结局也有重要价值,为临床早期识别预后不良患者提供了重要参考依据。生存曲线分析显示,CXCR5 高表达患者 5 年总生存率比 CXCR5 低表达患者明显降低($\chi^2=6.416, P=0.011$);PECAM-1 高表达患者 5 年总生存率比 PECAM-1 低表达患者明显降低($\chi^2=16.052, P<0.001$),说明 CXCR5 和 PECAM-1 高表达患者具有更差的生存结局。

综上所述,血清 CXCR5 和 PECAM-1 高表达可能参与胃癌的发生和临床预后,有望成为胃癌诊断和预后评估的重要指标,CXCR5 和 PECAM-1 高表达与胃癌多个病理特征密切相关,如 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移和肿瘤最大径。本研究也有一定局限性:仅通过外周血清探讨了 CXCR5 和 PECAM-1 水平在胃癌诊断和预后评估中的意义,没有进一步分析外周血清与肿瘤组织中表达的相关性;也未能深入探讨 CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌发生和发展中的具体作用机制;CXCR5 和 PECAM-1 检测技术可能也会对研究结果产生一定影响。未来将通过体外细胞

或动物实验深入分析 CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌中的具体作用机制,以期说明 CXCR5 和 PECAM-1 在胃癌治疗中的靶点效应。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [2] 周梦婷, 何文华, 吕农华. 2018 年版韩国胃癌实践指南解读[J]. 中华消化杂志, 2020, 6(3): 212-216.
- [3] 李琳君, 陈毅斌, 林陈胜. 基于生物信息学分析筛选人类胃癌预后生物标志物[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 2020, 36(6): 66-72.
- [4] 葛敏, 施瑞华. 胃上皮内瘤变诊断和治疗的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 505-509.
- [5] WEI Y C, LIN C, LI H, et al. CXCL13 expression is prognostic and predictive for postoperative adjuvant chemotherapy benefit in patients with gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(2): 261-269.
- [6] KAZANIETZ M G, DURANDO M, COOKE M. CXCL13 and its receptor CXCR5 in Cancer: inflammation, immune response, and beyond[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10(7): 471.
- [7] ABRAHAM V, CAO G Y, PARAMBATH A, et al. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 488-502.
- [8] YU C R, ZHANG Y J. Characterization of the prognostic values of CXCR family in gastric cancer[J]. Cytokine, 2019, 123(11): 154785.
- [9] ALESE M O, ADEWOLE S O, AKINWUNMI K F, et al. Aspirin-induced gastric lesions alters EGFR and PECAM-1 immunoreactivity in Wistar rats: modulatory action of flavonoid fraction of musa paradisiaca[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2017, 5(5): 569-577.
- [10] LI Y, GUO X B, WEI Y H, et al. Serum CXCL13 and PECAM-1 can be used as diagnostic and prognostic markers in elderly patients with gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(1): 130-138.
- [11] VENKATARAMANI V, KÜFFER S, CHEUNG K C P, et al. CD31 expression determines redox status and chemoresistance in human angiosarcomas[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(2): 460-473.
- [12] WANG J, LI R, CAO Y, et al. Intratumoral CXCR5 + CD8⁺ T associates with favorable clinical outcomes and immunogenic contexture in gastric cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3080.
- [13] CHOWDHURY S R, BISWAS S, MANDAL G, et al. Abstract 943: Rel A regulates CXCR5/CXCL13 transcription and associated immune response in breast cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(13): 943.
- [14] HUSSAIN M, ADAH D, TARIQ M, et al. CXCL13/CXCR5 signaling axis in cancer[J]. Life Sci, 2019, 227(6): 175-186.

(下转第 587 页)

使得 GLUD1 mRNA、GLS mRNA 及 α -KGA 水平降低,阻止 Gln 向 α -KGA 转化。

综上所述,CB-839 可能通过介导 T 淋巴效应提高 CD80、CD86、MHC II 水平,抑制 α KGA 及 Gln 相关基因转化,从而降低肺癌细胞活性,促进其凋亡,为今后肺癌的临床治疗及新药研发提供参考依据。

参考文献

[1] ERREN T C, MORFELD P, GLENDE C B, et al. Lung cancer[J]. *Epidemiology*, 2020, 18(4): 521.

[2] SHIJUBOU N, SUMI T, KEIRA Y, et al. Pseudocirrhosis due to liver metastasis from lung adenocarcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(17): 2407-2410.

[3] 裴亚萍, 苟元凤, 李菲, 等. ENO1 mAb 联合谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 抗宫颈癌细胞作用[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2022, 48(4): 10-16.

[4] VARGHESE S, PRAMANIK S, WILLIAMS L J, et al. The glutaminase inhibitor CB-839 (telaglenastat) enhances the antimelanoma activity of T-cell-mediated immunotherapies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(3): 500-511.

[5] LI X, BERAHOVICH R, ZHOU H, et al. PLAP-CAR T cells mediate high specific cytotoxicity against colon cancer cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(9): 1765-1786.

[6] ZHENG X, JIN W, WANG S, et al. Progression on the roles and mechanisms of tumor-infiltrating T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 729705.

[7] SENDI H, YAZDIMAMAGHANI M, HU M, et al. Nanoparticle delivery of miR-122 inhibits colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1): 105-113.

[8] 邢影, 董量, 付浩宇, 等. 谷氨酰胺对肺癌化疗患者营养状况, 化疗不良反应及治疗延迟的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(4): 74-77.

[9] 岳东, 解培培, 卢静怡, 等. 固态发酵生产 α -酮戊二酸及其对小鼠生长, 肠道结构和免疫机能的影响[J]. *华南农业大学学报*, 2020, 41(2): 4-12.

[10] 沈伟涛, 魏婷. 谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 对耐药小细胞

(上接第 581 页)

[15] TERASHIMA M, ICHIKAWA W, OCHIAI A, et al. TOP2A, GGH, and PECAM1 are associated with hematogenous, lymph node, and peritoneal recurrence in stage II / III gastric cancer patients enrolled in the ACTS-GC study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57574-57582.

[16] 袁梅琴, 王增, 王海洋, 等. 血清 PECAM-1 和 IGF-1 水平与晚期胃癌临床病理特征及预后的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(7): 1051-1053.

[17] LI Y, ACHARYA G, ELAHI M, et al. The anthelmintic flubendazole blocks human melanoma growth and metastasis and suppresses programmed cell death protein-1 and myeloid-derived suppressor cell accumulation[J]. *Cancer Lett*, 2019, 459(9): 268-276.

肺癌细胞 H69AR 的杀伤作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 1641-1644.

[11] PETTIT N, CINBAT M. Retrospective review of patients with lung cancer identified in the emergency department[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 50(1): 394-398.

[12] 廖英, 冀林华, 崔森. 谷氨酰胺酶新型抑制剂及其抗肿瘤活性研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(7): 366-369.

[13] 沈伟涛, 魏婷. 谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 对耐药小细胞肺癌细胞 H69AR 的杀伤作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 59-62.

[14] ZHENG L, QIN S, SI W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells[J]. *Science*, 2021, 374(6574): 6474.

[15] 张雪伟, 张燕丽, 文泽馨, 等. 红景天苷通过 TLR4 调控 DC 提高 T 细胞对肺癌 3LL 细胞的杀伤力[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(1): 37-41.

[16] 马国峰. 肾癌中谷氨酰胺剥夺后通过 EGFR/ERK/C-Jun 通路诱导 PD-L1 的表达[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.

[17] LI X, ZHU H, SUN W, et al. Role of glutamine and its metabolite ammonia in crosstalk of cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 479.

[18] SILVA C, ANDRADE N, RODRIGUES I, et al. The proliferative effect of interferon- γ in breast cancer cell lines is dependent on stimulation of ASCT2-mediated glutamine cellular uptake[J]. *Life Sci*, 2021, 286(1): 120054.

[19] HU J, YING H, ZHENG Y, et al. Alanine-glutamine protects against lipopolysaccharide-induced liver injury in mice via alleviating oxidative stress, inhibiting inflammation, and regulating autophagy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1070.

[20] 滕翠芳. 肿瘤相关成纤维细胞诱导非小细胞肺癌糖代谢重编程的作用及机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.

[21] 俞小凤, 张腾, 黄辰, 等. H_2O_2 对肺腺癌 A549 细胞葡萄糖和谷氨酰胺代谢的影响[J]. *肿瘤*, 2014, 34(4): 324-330.

(收稿日期: 2022-08-01 修回日期: 2023-01-29)

[18] KURIRI F A, BURCHALL G, ALANAZI F, et al. Mice lacking PECAM-1 and Ceacam1 have enhanced platelet secretion and thrombus growth; novel link with PAR4[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(6): 961-973.

[19] CAO S, WANG Y, LI J, et al. Prognostic implication of the expression level of PECAM-1 in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(3): 587744.

[20] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-572.

(收稿日期: 2022-04-25 修回日期: 2023-01-16)