

- tive cohort study in Beijing, China[J]. BMJ Open, 2018, 8(7):e019145.
- [8] ZHANG Y C, XIONG F R, WANG Y Y, et al. High bicarbonate concentration increases glucose-induced insulin secretion in pancreatic β -cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 589:165-172.
- [9] 苏看看, 陈欢欢, 张炳峰, 等. 检验前环境因素对 2 种酶法检测血清 CO₂ 影响的比较[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(11):868-870.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents; EP25-A [S]. Wayne, PA: CLSI, 2009.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; EP5-A3[S]. Wayne, PA, : CLSI, 2014.
- [12] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [13] 杨文杰, 柯振符, 何寿国, 等. 酶法测定血清二氧化碳中试剂稳定性的研究[J]. 广东医学院学报, 2007, 25(1): 43-45.
- [14] 陈洁, 顾国宝, 华俊, 等. 液体单试剂酶法测定血清碳酸氢根[J]. 检验医学, 2006, 21(1):52-54.
- [15] 朱红玉, 谢雄娥, 蒋琳. 循环酶法二氧化碳液体单试剂浓缩型的方法学评价[J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(4): 385-387.
- [16] 陈桂明, 陶晓军, 赵芳. 速率法与终点法检测血清总二氧化碳的方法学评价[J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10(1):59-60.
- [17] 尚文章, 罗云杰, 郭斌, 等. 利用酶学速率法检测血清总二氧化碳[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(11):43-44.
- [18] 周毅. 浅谈酶促反应方法与影响酶促反应速度的因素[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(23):71-72.
- [19] 刘成, 刘爱华. 生化分析仪检测酶活性过程中底物耗尽的监测和处理[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(4):484-485.
- [20] 岳展伊, 唐古生, 杜大海, 等. 全自动生化分析仪检测酶活性过程中底物耗尽的监测和处理[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4):414-415.
- [21] 石应元, 董明国. 酶学测定两点法与速率法的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):1056.
- [22] 穆润清, 王银铃, 颜青. AST 试剂中 NADH 含量变化对线性范围影响的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 29(1):121-124.
- (收稿日期:2022-11-25 修回日期:2023-03-26)

• 短篇论著 •

术前血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平与胃癌患者临床病理特征及预后的关系*

高 瑞, 杨艳婷[△], 宋汉歌

空军军医大学第一附属医院消化内科, 陕西西安 710032

摘 要:目的 探讨巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)、二氢嘧啶样酶 3(DPYSL3)、整合素 β 6(ITG β 6)血清水平与胃癌患者病理特征及预后的关系。方法 将 2017 年 1 月至 2018 年 12 月该院收治的胃癌患者 150 例纳入研究作为胃癌组, 另选择同期于该院体检的健康者 100 例作为对照组。检测并比较两组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平, 分析 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 血清水平与 TNM 分期等病理特征的关系。术后对胃癌患者随访 3 年, 将患者分为死亡组和生存组。采用 ROC 曲线分析 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 对患者不良预后的预测价值。结果 胃癌组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平分别与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平与患者 TNM 分期、组织分化程度及淋巴结转移有关($P < 0.05$)。死亡组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平均高于生存组($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, TNM 分期为Ⅲ期、低分化、淋巴结转移及血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 升高是胃癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 预测胃癌患者死亡的 AUC 分别为 0.796、0.785、0.812, 灵敏度分别为 0.778、0.810、0.714, 特异度分别为 0.667、0.630、0.705。结论 胃癌患者的血清 MIC-1、DPYSL3、ITG β 6 水平显著上升, 并与肿瘤组织分化、TNM 分期、淋巴结转移有关, 3 项联合检测对评估患者预后的临床价值更高。

关键词:巨噬细胞抑制因子-1; 二氢嘧啶样酶 3; 整合素 β 6; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.021

文章编号:1673-4130(2023)13-1637-05

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

胃癌已成为消化系统最常见的一种肿瘤类型, 我国是胃癌的高发地区, 每年的死亡病例数约占世界总数的 45%, 每年新增病例超过 100 万, 死亡人数约 35

万^[1]。近年来, 由于新医疗技术的采用, 化疗药物及靶向药物的进步, 胃癌患者的预后得到显著改善, 但局部或远处转移患者的生存率仍较低。因此, 尽早了

* 基金项目: 陕西省科技计划项目(2017K26-06-18)。

[△] 通信作者, E-mail: 345562711@qq.com。

解患者病情变化及预后状况,对降低患者病死率至关重要。巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)是由巨噬细胞响应激活而产生,并在机体炎症反应及损伤过程中急剧升高。既往研究研究发现, MIC-1 参与细胞增殖、迁移,并对诊断肺癌的发生有较高的预测价值^[2]。二氢嘧啶核酶 3(DPYSL3)作为一种特异性的细胞黏附分子,它在肿瘤的发生和发展,特别是在肿瘤细胞转移中发挥着重要作用^[3]。整合素 $\beta 6$ (ITG $\beta 6$)作为细胞表面的关键黏附分子之一,上调 ITG $\beta 6$ 表达可促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[4]。本课题组通过检测 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 在胃癌患者血清中表达,探讨 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 血清水平与胃癌患者不同病理特征相关性,并分析其与患者预后的影响,旨在寻找潜在的胃癌标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2018 年 12 月本院收治的胃癌患者 150 例纳入研究作为胃癌组,男性 90 例,女性 60 例;年龄 36~78 岁,平均(55.29±8.11)岁;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 82 例,Ⅲ期 68 例;分化程度:高-中分化 63 例,低分化 87 例;淋巴结转移:有转移 97 例,无转移 53 例;肿瘤最大径:≤5 cm 80 例,>5 cm 70 例。纳入标准:(1)均经肿瘤组织病理诊断为胃癌,且接受手术治疗;(2)均为首次确诊,入院前未行靶向治疗、放化疗等治疗。排除标准:(1)既往存在癌症者;(2)有脑血管意外及血液病史者;(3)肝功能及肾功能严重障碍者;(4)精神疾病,患者依从性差者。另选择同期体检健康者 100 例作为对照组,男 50 例,女 50 例;年龄 32~75 岁,平均(53.11±7.64)岁。两组受试者年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 检测 所有胃癌患者在入院 12 h 内、对照组研究者于体检时,均空腹抽取静脉血 4.0 mL,3.0×10³ r/min 离心 20 min,并将离心后的血清置入-70℃冰箱中。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 血清水平, MIC-1 试剂盒购自深圳健竹科技有限公司, DPYSL3 试剂盒上海优利科生命科学有限公司, ITG $\beta 6$ 试剂盒购自天津卡梅德生物科技有限公司。Synergy H1 型酶标仪由美国伯腾仪器有限公司生产。

1.2.2 胃癌临床病理指标的观察 收集患者 TNM 分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤最大径等资料。术后对患者进行随访 3 年,记录随访期间患者生存或死亡情况,并分析影响胃癌死亡的危险因素。

1.2.3 胃癌预后的观察 以门诊和电话方式,术后对所有患者进行为期 3 年随访,随访截至 2021 年 12 月。根据患者是否死亡,分为存活组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分

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;计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。胃癌死亡的危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析法;预测效能的评价采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组与对照组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平比较 胃癌组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 胃癌患者血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平变化($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MIC-1($\mu\text{g/L}$)	DPYSL3($\mu\text{g/L}$)	ITG $\beta 6$ ($\mu\text{g/L}$)
对照组	100	3.13±1.02	2.86±0.90	0.54±0.11
胃癌组	150	24.52±6.09	15.74±3.21	6.18±1.73
t/χ^2		15.18	11.92	10.35
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征患者血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平比较 血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平与胃癌患者 TNM 分期、肿瘤组织分化、淋巴结转移有关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平与肿瘤最大径无关($P>0.05$),见表 2。

表 2 胃癌患者不同临床病理的血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平($\bar{x}\pm s$)				
临床病理特征	<i>n</i>	MIC-1($\mu\text{g/L}$)	DPYSL3($\mu\text{g/L}$)	ITG $\beta 6$ ($\mu\text{g/L}$)
TNM 分期				
Ⅰ~Ⅱ期	82	19.67±4.81	10.58±2.74	3.39±1.05
Ⅲ期	68	30.37±8.20*	21.96±5.43*	9.54±2.87*
分化程度				
高-中分化	63	21.66±5.03	11.84±3.02	4.06±1.23
低分化	87	26.59±6.14*	18.56±4.59*	7.72±2.05*
淋巴结转移				
无转移	53	20.28±4.76	10.93±2.16	3.57±1.12
有转移	97	26.84±6.52*	18.37±4.21*	7.61±2.34*
肿瘤最大径				
≤5 cm	80	24.51±5.68	15.87±3.09	5.99±3.48
>5 cm	70	25.67±6.11	16.73±4.10	6.74±2.01

注:与相应临床病理特征不同的另一组比较,* $P>0.05$ 。

2.3 患者 3 年生存预后与血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平的关系 随访期间胃癌患者死亡 32 例,生存 118 例。死亡组血清 MIC-1、DPYSL3、ITG $\beta 6$ 水平明显高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 患者 3 年生存预后与血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 水平的关系($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	MIC-1(μg/L)	DPYSL3(μg/L)	ITGβ6(μg/L)
生存组	118	23.65±4.93	13.92±2.71	4.97±1.26
死亡组	32	27.73±6.41	22.45±5.13	10.64±2.50
<i>t</i>		5.16	8.04	7.25
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 影响胃癌患者死亡的危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,TNM 分期Ⅲ期、低分化、

淋巴结转移及血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 升高是增加胃癌患者死亡风险的独立危险因素,见表 4。
2.5 血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 对胃癌患者死亡的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 预测胃癌患者死亡的 AUC 分别为 0.796(95%CI:0.686~0.904,*P*<0.001)、0.785(95%CI:0.671~0.899,*P*<0.001)、0.812(95%CI:0.714~0.910,*P*<0.001),灵敏度分别为 0.778、0.810、0.714,特异度分别为 0.667、0.630、0.705,见图 1。

表 4 增加胃癌患者死亡的危险因素分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
TNM 分期(Ⅲ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	0.511	0.296	6.058	0.015	1.372(1.014~2.851)
分化程度(低分化 vs. 高-中分化)	0.238	0.074	4.593	0.042	2.009(1.506~4.739)
淋巴结转移(有 vs. 无)	0.356	0.185	9.127	0.001	1.518(1.237~3.466)
MIC-1(升高 vs. 降低)	0.297	0.103	7.366	0.003	1.436(1.159~3.025)
DPYSL3(升高 vs. 降低)	0.416	0.202	10.245	<0.001	2.124(1.610~5.087)
ITGβ6(升高 vs. 降低)	0.328	0.145	5.812	0.020	1.389(1.005~2.692)

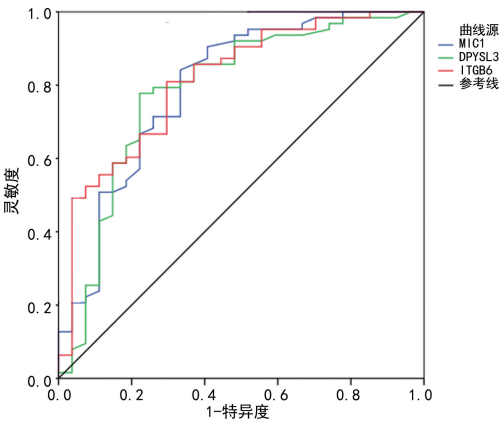


图 1 血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 对胃癌患者死亡预测价值

3 讨 论

胃癌作为临床常见癌症,其发病机制较为复杂,与年龄、吸烟等因素有关,具有高发病率、高病死率和预后差等特点。随着社会快速发展人们饮食结构改变和老年人口增多,胃癌的发病率明显升高,若不能快速诊断及治疗,将严重威胁着人们生命安全。虽然靶向药物及化疗药物的不断进步,降低了患者的病死率,但患者预后仍较差,晚期胃癌患者的 5 年生存率仅 20%^[5]。因此,寻找评估胃癌患者临床结局的生物标记物,对提升患者临床预后至关重要。
MIC-1 是一种分泌型二聚体蛋白,可参与调节机体细胞增殖、凋亡、血管生成及免疫炎症反应,并与肿瘤发生、转移密切相关。MIC-1 可通过以自分泌方式直接刺激癌细胞并通过激活肿瘤微环境中癌细胞和基质细胞间的促癌相互作用来促进肿瘤发展^[6];其还

可通过 ErbB2 受体酪氨酸激酶的激活参与过度表达 ErbB2 的癌细胞的恶性进展或通过激活 P53 通路或磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和糖原合酶 3β 信号通路及上调 uPA 系统增强癌细胞的侵袭性或转移^[7],从而促进患者病情进一步发展。LEE 等^[8]报道,黑色素瘤细胞产生的 MIC-1 可通过增强肿瘤血管化促进黑色素瘤肿瘤在体内的生长和转移。研究表明,恶性肿瘤(如结直肠癌^[9]、非小细胞肺癌^[10]等)患者血清 MIC-1 水平明显上升,MIC-1 表达上调与恶性肿瘤患者的预后不良有关。本研究结果发现,与对照组相比,胃癌组血清 MIC-1 水平明显升高,说明肿瘤患者长期存在慢性炎症反应或免疫功能失衡,致使巨噬细胞产生大量 MIC-1 并释放入血,致使 MIC-1 血清值明显上升,提示 MIC-1 血清水平可用于胃癌的早期诊断,与既往报道结果相似^[11]。本研究发现,胃癌患者血清 MIC-1 水平明显升高,并且水平与 TNM 分期、肿瘤组织分化、淋巴结转移有关。另外本研究发现,胃癌患者血清 MIC-1 预测胃癌患者死亡的 AUC 分别为 0.796,灵敏度和特异度分别为 0.778、0.667,提示 MIC-1 可能成为胃癌的生物标志物,对生存预后的评价有重要价值。
DPYSL3 也称为 Collapsin 反应介质蛋白 4 (CRMP4),是 DPL 基因家族成员,既往被发现与乳腺癌细胞增殖、侵袭、迁移和上皮间质转换有关^[12]。也有研究表明,DPYSL3 可参与肺癌和肝细胞癌进展,其高表达与患者不良生存预后有关^[13-14]。KANDA 等^[15]检测了癌患者血清 DPYSL3 水平,发现 DPYSL3 与肿瘤浸润深度、血管侵犯及 TNM 分期有

关。本研究同样发现,胃癌患者血清 DPYSL3 表达水平明显升高,并且表达水平与 TNM 分期、肿瘤组织分化、淋巴结转移有关。与本研究结果类似的是,ZHONG 等^[16]发现,与健康对照组相比,胃癌患者血清 DPYSL3 水平明显上升,血清 DPYSL3 值变化与肿瘤 TNM 分期、分化程度等密切相关。另外,ROC 曲线分析显示,血清 DPYSL3 预测胃癌患者死亡的 AUC 分别为 0.785,灵敏度为 0.810,特异度为 0.630。提示 DPYSL3 可参与胃癌进展,检测其血清表达水平有助于预测不良生存预后。

ITGβ6 是整合素 αvβ6 的关键亚单体,其仅在上皮细胞表面表达,并在 EMT 期间上调,且参与伤口愈合、纤维化、上皮修复及肿瘤生长等病理生理过程。ITGβ6 的沉默可通过调节 JAK/STAT3 信号通路来抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导癌细胞的凋亡^[17]。研究表明,ITGβ6 在癌组织中显著上调,并通过 ERK-ETS 通路促进恶性细胞侵袭、转移,也是胰腺导管细胞癌早期诊断和预后的新型血清生物标志物^[18]。BENG S 等^[19]报道,结直肠癌患者血清 ITGβ6 水平明显升高,ITGβ6 血清水平与肿瘤复发及转移密切相关。本研究发现,与对照组相比,胃癌组血清 ITGβ6 水平显著升高,差异有统计学意义,说明 ITGβ6 参与胃癌的发生过程,与既往报道^[20]相似。另外,本研究还发现血清 ITGβ6 高表达水平可以预测胃癌患者的不良生存预后,灵敏度和特异度分别为 0.714、0.705。对于入院时 ITGβ6 血清水平升高的患者,应该及时调整治疗方案,以防止患者不良预后出现。

本研究也存在一些局限性,例如未检测胃癌患者术后血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 水平;未验证 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 三者之间的调控关系及作用机制。未来需要开展临床和基础研究,进一步分析 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 在胃癌中的作用机制及临床意义。

综上所述,胃癌患者的血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 水平明显上升,并与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度有关。血清 MIC-1、DPYSL3、ITGβ6 均对胃癌生存预后的评估有一定价值。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZUO T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012 [J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(1): 1-11.
- [2] 曾瑶, 彭俊红. PET/CT 联合血清 MIC-1、SCC-Ag 诊断肺癌的临床效能分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 93-97.
- [3] ZHONG H, LUO X. Serum dihydropyrimidinase-like 3 concentration in patients with gastric cancer and its diagnostic value [J]. Iran J Public Health, 2021, 50(9): 1789-1795.
- [4] 韦翔凌. ITGB6 在胰腺导管腺癌中的表达和生物学功能研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2020.
- [5] WU D, ZHANG P, MA J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer [J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1576-1583.
- [6] HUANG M, NARITA S, KOIZUMI A, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 induced by a high-fat diet promotes prostate cancer progression by stimulating tumor-promoting cytokine production from tumor stromal cells [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(5): 389-403.
- [7] MUNIYAN S, POTHURAJU R, SESHACHARYULU P, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer: beyond the cellular phenotype [J]. Cancer Lett, 2022, 536: 215664.
- [8] LEE J, JIN Y J, LEE M S, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 produced by melanoma cells contributes to melanoma tumor growth and metastasis in vivo by enhancing tumor vascularization [J]. Melanoma Res, 2022, 32(1): 1-10.
- [9] DAI C, ZHANG X, MA Y, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 serves as a novel diagnostic biomarker of early-stage colorectal cancer [J]. Biomarkers, 2021, 26(7): 598-605.
- [10] XU C, LI L, WANG W, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 as a clinical marker for non-small cell lung cancer [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(6): 3169-3172.
- [11] ZHANG N, LU B. Expression of macrophage inhibitory cytokine-1 in early gastric cancer cases treated using endoscopic mucosal resection and the correlation with prognosis [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1967-1970.
- [12] MATSUNUMA R, CHAN D W, KIM B J, et al. DPYSL3 modulates mitosis, migration, and epithelial-to-mesenchymal transition in claudin-low breast cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(51): E11978-E11987.
- [13] TSAI Y M, WU K L, CHANG Y Y, et al. Upregulation of Thr/Tyr kinase increases the cancer progression by neurotensin and dihydropyrimidinase-like 3 in lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1640.
- [14] OYA H, KANDA M, SUGIMOTO H, et al. Dihydropyrimidinase-like 3 is a putative hepatocellular carcinoma tumor suppressor [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(5): 590-600.
- [15] KANDA M, SUH Y S, PARK D J, et al. Serum levels of ANOS1 serve as a diagnostic biomarker of gastric cancer: a prospective multicenter observational study [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(2): 203-211.
- [16] ZHONG H, LUO X. Serum dihydropyrimidinase-like 3 concentration in patients with gastric cancer and its diagnostic value [J]. Iran J Public Health, 2021, 50(9): 1789-1795.
- [17] ZHENG X, ZHU Y, WANG X, et al. Silencing of ITGB6 inhibits the progression of cervical carcinoma via regulating JAK/STAT3 signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(9): 803.
- [18] LENGGENHAGER D, BENG S, FRITSCH R, et al. β6-integrin serves as a potential serum marker for diagnosis

and prognosis of pancreatic adenocarcinoma [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(8): e00395.

[19] BENGS S, BECKER E, BUSENHART P, et al. β -integrin serves as a novel serum tumor marker for colorectal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 145(3): 678-685.

[20] LI Z, SUN Y, XU J, et al. Integrin- β 6 serves as a potential prognostic serum biomarker for gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 770997.

(收稿日期: 2022-12-02 修回日期: 2023-03-28)

• 短篇论著 •

CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 在肺癌诊断、分型、分期和治疗中的综合应用*

余立峰¹, 魏修奇², 王 晖^{3△}

1. 湖北民族大学科技学院, 湖北恩施 445000; 2 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心检验科, 湖北武汉 430020; 3 华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 湖北武汉 430022

摘 要:目的 探讨癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)在肺癌诊断、分型、分期和治疗中的应用价值。方法 将 132 例肺癌患者和 220 例体检健康者纳入研究, 分别作为肺癌组和对照组。将患者依据诊断、分型、分期和治疗方式的不同进行分组, 对肿瘤标志物的差异进行比较。结果 与对照组比较, 肺癌组 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 水平显著增高($P<0.001$)。联合 4 项肿瘤标志物诊断肺癌的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)为 0.978。CYFRA21-1 在 T₃~T₄ 期患者中的水平高于 T₁~T₂ 期患者($P<0.05$), CEA 在 M₁ 期患者中的水平高于 M₀ 期患者($P<0.05$); CEA、NSE 均在小细胞肺癌患者中水平最高($P<0.05$), SCC 在鳞癌患者中水平最高($P<0.05$); 化疗后患者 NSE 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P<0.05$)。结论 CEA 适用于健康筛查、小细胞肺癌的辅助分型和转移预警, CYFRA21-1 适用于肺癌的早期诊断、辅助 TNM 分期和化疗疗效监测, SCC 适用于健康筛查和肺鳞癌辅助诊断, NSE 适用于健康筛查、小细胞肺癌辅助诊断和化疗疗效监测。4 项肿瘤标志物联合检测可以有效地用于肺癌的早期诊断。

关键词:癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 鳞状细胞癌抗原; 疗效监测
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.022 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)13-1641-05 **文献标志码:**A

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 其发病率近年来呈上升趋势^[1]。由于肺癌的早期症状不明显, 大部分患者发现时已经到了中晚期, 后续治疗的疗效和预后往往较差, 病死率高。早期诊断和准确的病理分型对于提高肺癌患者的生存率具有重要意义^[2]。肿瘤标志物是一类特征性存在于恶性肿瘤细胞, 由恶性肿瘤细胞异常生成, 或因宿主对肿瘤的反应而产生的物质^[3]。肿瘤标志物可以反映肿瘤的发生、发展, 并能监测肿瘤治疗的疗效^[4]。单项的肿瘤标志物在肿瘤诊断中灵敏度和特异度通常较低, 因此在临床上常联合多项肿瘤标志物来进行诊断。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种特异度和灵敏度都比较高的小细胞肺癌标志物。治疗有效时 NSE 浓度逐步下降到正常值, 病情反复时则增加。NSE 亦可应用于神经母细胞瘤治疗状态的监测^[5]。鳞状细胞癌抗原(SCC)主要应用于鳞状细胞癌的动态监测, 以辅助判断病情的进展和治疗效果, 如宫颈癌、肺癌、头颈癌等^[6]。细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是一类含有 20 种

以上的角质多肽的细胞角蛋白片段, 其纤维溶解度很低, 但是在蛋白质水解酶的作用下会有大量的可溶解的细胞角蛋白 19 片段的碎片进入体内并被排入体液。CYFRA21-1 水平随着肿瘤 TNM 分期的增高而增高^[7-9]。CYFRA21-1 与肿瘤的发生有很大的相关性, 对手术判断与治疗预后效果有一定的参考价值^[10]。癌胚抗原(CEA)是从大肠癌和胚胎中分离而来的类似于人类胚胎抗原的酸性糖蛋白。CEA 是早期肠癌的一种诊断指标, 同时也是一种广泛的肿瘤标记, 对鉴别诊断、监测病情、评价疗效等具有一定的参考价值^[11-13], 经常与其他肿瘤标记物联合应用^[14]。本研究回顾性分析了 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 在肺癌患者血清中的水平, 并进一步分析了这 4 项肿瘤标志物在肺癌的病理分型、分期和治疗疗效监测中的作用, 旨在为肺癌的诊断与治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2020 年 5 月至 2022 年 5 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心确诊

* 基金项目: 湖北省卫生健康科研基金(WJ2019M158)。
△ 通信作者, E-mail: m18971574342@163.com。