

Association between cardiometabolic index and atherosclerotic progression in patients with peripheral arterial disease[J]. Clin Chim Acta, 2015, 446: 231-236.

index; insights from a population-based Chinese cohort [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 294.

[15] WANG H Y, SHI W R, YI X, et al. Value of reduced glomerular filtration rate assessment with cardiometabolic

(收稿日期: 2022-12-22 修回日期: 2023-05-11)

• 短篇论著 •

VEGF 联合 TRAP1、CEA 在食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期中的临床价值

严铃铃, 冯晓云[△], 马庆霞

南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226006

摘要:目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)联合肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TRAP1)、癌胚抗原(CEA)在食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期中的临床价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2022 年 1 月在该院行手术治疗的食管癌患者 162 例作为研究组,另选取同期体检的健康体检者 100 例作为对照组。根据实体瘤疗效评价标准,将研究组分为缓解组(70 例)和未缓解组(92 例)。于化疗前 1 天检测研究组及健康体检当天检测对照组血清 CEA、TRAP1 及 VEGF 水平,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,预测价值评估采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果 研究组 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于对照组($P < 0.05$);未缓解组 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于缓解组($P < 0.05$);肿瘤转移、肿瘤高中分化患者 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于不存在肿瘤转移及低分化患者($P < 0.05$),临床分期 I ~ II 期患者上述指标水平低于 III ~ IV 期患者($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,TRAP1、CEA 及 VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化程度、临床分期均存在相关性($P < 0.05$)。TRAP1、CEA 及 VEGF 联合预测食管癌患者化疗疗效的准确度高于各指标单独预测($P < 0.05$)。结论 血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平与食管癌患者肿瘤转移、分化程度和临床分期均有一定相关性,且在食管癌患者中呈高表达,血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 联合检测对食管癌患者化疗疗效的预测价值较高。

关键词:血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1; 食管癌; 肿瘤转移; 肿瘤分化; 临床分期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.026

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2023)18-2301-04

文献标志码:A

食管癌的病死率较高,主要病理类型为鳞状细胞癌。发病初期可能没有明显症状。化疗是治疗食管癌的有效方法,但部分患者治疗后病情仍未缓解,预后较差^[1]。该病的主要检查方法包括胃镜检查 and 血清肿瘤标志物检测。然而,前者费用昂贵,患者有明显的不适感和高风险。后者在食管癌诊断中的准确性较低,目前尚无特异性较高的肿瘤标志物,因此无法及时诊断^[2]。肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (TRAP1)有抗氧化作用,可维持肿瘤细胞代谢和生存,促进其恶性行为,其在胃肠道癌组织中高度表达,如食管癌和胃癌。据推测,TRAP1 可能会影响食管癌患者的化疗效果^[3]。食管癌患者血清癌胚抗原(CEA)水平升高与化疗疗效有关^[4]。血管内皮生长因子(VEGF)被认为直接可参与肿瘤血管生成因子的诱导,其可能参与了肿瘤的发生发展过程,与食管癌的转移和侵袭有一定的关系^[5]。本文通过检测食管癌患者血清 TRAP1、CEA、VEGF 水平,结合患者的

疾病分期和转移情况来探讨其对食管癌疾病发生发展及转移、侵袭的关系,分析上述 3 项指标单独及联合检测对化疗疗效的预测价值,旨在为临床食管癌的诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2022 年 1 月在本院行手术治疗的食管癌患者 162 例作为研究组,其中男 108 例,女 54 例;年龄 28 ~ 75 岁,平均(60.17 ± 6.22)岁;高分化 25 例,中分化 32 例,低分化 105 例;按国际抗癌联合会(UICC)食管癌分期标准进行临床分期:T1 期 37 例,T2 期 35 例,T3 期 48 例,T4 期 42 例。所有患者均采用紫杉醇+顺铂化疗方案。第 1、8 天静脉滴注注射用紫杉醇 135 mg/m²,3 h 内静脉滴注完毕;第 1 ~ 3 天静脉滴注注射用顺铂 30 mg/m²;以 3 周为 1 个疗程。化疗 2 个疗程后行影像学检查,根据实体瘤疗效评价标准评估化疗疗效^[6]。完全缓解(CR)为化疗后病灶完全消失;部分缓解(PR)为化

[△] 通信作者,E-mail:342542458@qq.com。

疗后病灶缩小 $\geq 50\%$;稳定(SD)为化疗后病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;进展(PD)为化疗后病灶增大 $\geq 25\%$ 。CR 和 PR 患者纳入缓解组,SD 和 PD 患者纳入未缓解组。

纳入标准:(1)经病理检查证实为食管癌,且为鳞状细胞癌;(2)术前未进行任何治疗;(3)一般资料完整并随访成功;(4)存在手术禁忌证;(5)预计生存时间 ≥ 3 个月。排除标准:(1)伴有其他脏器重大疾病;(2)对化疗药物过敏;(3)存在免疫缺陷性疾病;(4)合并全身性感染;(5)合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍。另选取同期在本院体检的健康体检者 100 例作为对照组,其中男 66 例,女 34 例;年龄 27~72 岁,平均(60.22 \pm 6.17)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有的研究对象签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审查通过。

1.2 方法 化疗前 1 天采集研究组及健康体检时采集对照组空腹肘静脉血 3 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min,取血清,使用康华生物全自动化学发光免疫分析仪,采用磁微粒化学发光法检测 VEGF 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 TRAP1 水平,采用免疫发光法检测 CEA 水平。试剂盒均购自艾康生物技术(杭州)有限公司,严格按试剂盒说明书操作。

1.3 诊断标准 疗效预测的金标准:实体瘤疗效评价标准。TRAP1、CEA 及 VEGF 诊断价值:分别绘制 TRAP1、CEA 及 VEGF 预测疗效的受试者工作特征(ROC)曲线,根据各切点的灵敏度和特异度,计算约登指数,以约登指数最大所对应的数值作为最佳截断值。TRAP1、CEA 及 VEGF 联合诊断的方式为平行联合,即任何一个检测方法出现阳性,则判定为阳性。采用灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值和曲线下面积(AUC)评价诊断效果。AUC < 0.5 视为无诊断价值,0.5~0.7 视为诊断准确性较低, $>0.7\sim 0.9$ 视为诊断准确性较高, >0.9 视为诊断准确性最高。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.00 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,两组比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,两组比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析,绘制 ROC 曲线评估血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平预测食管癌患者疗效的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组的血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平比较 研究组 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组的血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TRAP1(ng/L)	CEA(μ g/L)	VEGF(pg/mL)
研究组	162	60.24 \pm 5.07	3.69 \pm 0.22	589.22 \pm 50.24
对照组	100	30.01 \pm 4.02	1.24 \pm 0.01	61.24 \pm 10.17
<i>t</i>		50.598	111.211	103.716
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 缓解组和未缓解组的血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平比较 根据实体瘤疗效评价标准,缓解组患者 70 例,未缓解组 92 例,未缓解组 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于缓解组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 TRAP1、CEA 及 VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期的关系 存在肿瘤转移患者的 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平均高于不存在肿瘤转移患者($P<0.05$),高中分化程度患者的上述指标水平均高于低分化程度患者($P<0.05$),临床分期 I~II 期患者的上述指标水平均低于 III~IV 期患者($P<0.05$)。见表 3。

表 2 缓解组和未缓解组的血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TRAP1(ng/L)	CEA(μ g/L)	VEGF(pg/mL)
缓解组	70	40.21 \pm 4.17	2.96 \pm 0.12	200.13 \pm 40.12
未缓解组	92	75.49 \pm 5.09	4.25 \pm 0.11	885.27 \pm 52.27
<i>t</i>		47.174	71.084	91.109
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 TRAP1、CEA 及 VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	TRAP1			CEA			VEGF		
		水平(ng/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	水平(μ g/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	水平(pg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
肿瘤转移			15.819	<0.001		4.684	<0.001		4.464	<0.001
有	96	65.69 \pm 5.22			4.01 \pm 1.03			600.24 \pm 42.36		
无	66	52.31 \pm 5.39			3.22 \pm 1.09			573.19 \pm 30.21		
分化程度			15.952	<0.001		2.339	0.020		7.152	<0.001
高中分化	58	69.27 \pm 5.63			3.96 \pm 1.05			623.24 \pm 50.22		
低分化	104	55.20 \pm 5.24			3.54 \pm 1.12			570.25 \pm 42.18		
临床分期			22.433	<0.001		5.335	<0.001		5.486	<0.001
I~II 期	73	48.17 \pm 6.18			3.15 \pm 1.09			564.80 \pm 50.23		
III~IV 期	89	70.14 \pm 6.22			4.13 \pm 1.22			609.25 \pm 52.18		

2.4 TRAP1、CEA、VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化及临床分期的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,TRAP1、CEA 及 VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化程度、临床分期均存在相关性($P<0.05$)。见表 4。

表 4 TRAP1、CEA 及 VEGF 与食管癌患者肿瘤转移、分化程度、临床分期的相关性			
临床病例特征	TRAP1	CEA	VEGF
肿瘤转移			
<i>r</i>	0.787	0.505	0.461
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
分化程度			
<i>r</i>	0.798	0.312	0.359
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
临床分期			
<i>r</i>	-0.764	-0.372	-0.345
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 单项及联合预测疗效的价值 血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 联合预测食管癌患者化疗疗效的准确度高于各指标单独预测。见图 1、表 5。

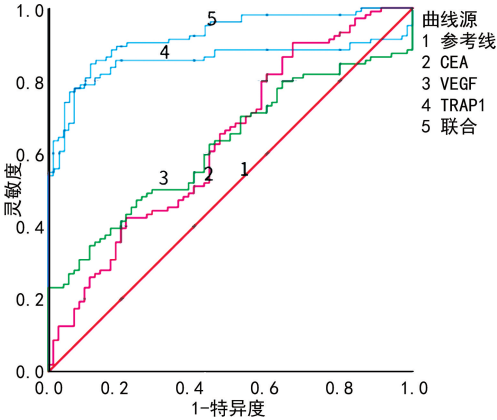


图 1 血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 单项预测及联合预测疗效的 ROC 曲线

表 5 血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 单项及联合预测疗效的价值

指标	AUC	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
TRAP1	0.885	58.868 ng/L	77.20	92.90	84.00	77.20	92.90
CEA	0.631	3.000 μg/L	75.00	41.40	60.50	75.00	41.40
VEGF	0.620	619.849 pg/mL	30.40	91.40	56.80	30.40	91.40
TRAP1+CEA+VEGF	0.923	—	80.40	90.00	84.60	80.40	90.00

注:—表示无数据。

3 讨 论

食管癌是导致死亡的重要恶性肿瘤。在我国,食管癌的发病率远超过心脑血管疾病。由于食管癌在确诊时通常处于中晚期,病死率非常高,及时诊断和预测其疗效具有重要的临床意义^[7]。随着分子生物学的不断加深,免疫相关因子的作用越来越突出^[8]。有研究发现,肿瘤的侵袭和转移是基于血供,血供与肿瘤新生血管及其所处的环境有关^[9]。肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子等在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中起着重要作用。目前尚未发现具有高度特异性的肿瘤标志物^[10]。因此,探讨血清免疫相关因子的表达与食管癌临床病理特征的关系,将为预测疗效和制订治疗方案提供新思路。

TRAP-1 是一种位于细胞线粒体内的热休克蛋白,与细胞凋亡密切相关,也与 TRAP-1 防止线粒体损伤密切相关。目前,有研究发现 TRAP-1 可以调节和控制肿瘤细胞的代谢,通过影响 TRAP-1 的表达杀死肿瘤细胞,但对正常细胞没有伤害。因此,TRAP-1 可以作为恶性肿瘤的临床治疗方向,受到医务工作者的高度重视^[11]。目前,TRAP-1 已被证实在于诸多肿瘤组织中异常表达,通过检测其在食管癌及癌旁组织中

的表达,研究人员发现其表达与食管癌的转移和分期有关,TRAP-1 低表达患者的生存期比高表达患者更长,推测其表达与食管癌的临床病理特征及预后有关^[12]。CEA 是一种具有光谱特征的胚胎肿瘤抗原,主要存在于消化道上皮等组织中。在成年人中,其在消化道中少量存在,一般在分泌后进入胃肠道,很少进入血液,因为肿瘤细胞侵入周围组织,其被迫进入血液^[13]。VEGF 是肿瘤细胞分泌的关键血管生成因子之一,也是被广泛研究的促进血管生成因子。肿瘤血管生成是一个非常复杂的过程,其通过精确地调节和控制来维持抗血管和促血管生成因子之间的平衡,VEGF 的高表达与食管癌等多种恶性肿瘤的临床病理特征有关^[14]。

本研究发现,研究组血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平明显高于对照组,表明食管癌患者血清存在 TRAP1、CEA 及 VEGF 高表达。进一步对血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平与食管癌患者临床病理特征的关系分析发现,患者临床分期越高,血清中 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平越高,说明 TRAP1、CEA 及 VEGF 在食管癌血清中高表达,并随着肿瘤恶性程度的升高而升高。由此可见,TRAP1、CEA 及

VEGF 水平越高,表明患者可能处于中晚期,因此,可把血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 表达水平作为检测食管癌恶性程度的生物学指标。原因分析:随着瘤体的持续增大转移,此时疾病已进入中晚期,机体丧失了对 TRAP1、CEA 及 VEGF 的负性调节和控制能力,使血液中的 TRAP1、CEA 及 VEGF 增多^[15]。本研究成果显示,肿瘤发生转移和低分化患者血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平明显升高,提示随瘤体持续增大和转移,血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平会升高,高表达的 TRAP1、CEA 及 VEGF 说明患者癌细胞已发生转移,需进行进一步检查,以防再次手术。本研究成果显示,未缓解组 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平高于缓解组,CEA 高表达是食管癌患者化疗后未缓解的影响因素之一。正常状态下,血清中 CEA 水平很低,而在内胚层分化而来的肿瘤细胞表面其可呈高表达,并分泌进入血液^[16]。化疗后未缓解的患者血清 TRAP1、VEGF 高表达,肿瘤细胞抗凋亡能力提升,繁殖速度加快,易发生转移,对化疗低敏感,易发生治疗后未缓解的情况,而血清中 TRAP1、VEGF 由癌组织分泌,因此,血清 TRAP1、VEGF 水平升高^[17]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,TRAP1、CEA 及 VEGF 单独及联合预测疗效的 AUC 分别为 0.885、0.631、0.620、0.923,提示癌组织 TRAP1、CEA 及 VEGF 联合预测食管癌患者化疗疗效的准确性高于各指标单独预测。

综上所述,血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 水平与食管癌患者肿瘤转移、分化程度和临床分期都具有一定程度相关性,在食管癌患者中呈高表达,食管癌化疗未缓解患者血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 呈高表达,血清 TRAP1、CEA 及 VEGF 联合检测对食管癌患者化疗疗效有一定的预测价值。

参考文献

[1] 曹孟昆,朱晓雷,耿国军. 食管癌术前预康复的研究进展[J]. 中国微创外科杂志,2020,20(12):1123-1128.

[2] 刘毅,曹敏,胡筠,等. 蓝激光成像结合放大内镜及肿瘤异常蛋白检测在食管癌诊断中的价值[J]. 中国临床医生杂志,2022,50(1):69-72.

[3] RAMOS R I, SANTOS C B, AMBRÓSIO A F, et al. TRAP1 in oxidative stress and neurodegeneration[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11):1829.

[4] YAJIMA S, SUZUKI T, OSHIMA Y, et al. New assay system elecsys anti-p53 to detect serum anti-p53 antibodies in e-

sophageal cancer patients and colorectal cancer patients: multi-institutional study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7): 4007-4015.

[5] WANG M, LI Y, XIAO Y, et al. Nicotine-mediated OTUD3 downregulation inhibits VEGF-C mRNA decay to promote lymphatic metastasis of human esophageal cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):7006.

[6] 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5):839-841.

[7] 陈颖,胡容,王芳,等. 2016—2018 年成都市双流区恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(7): 630-636.

[8] 赵恒,马杰. 伴多层菊形团胚胎性肿瘤的分子生物学改变研究现状[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(1):104-106.

[9] 何伟,张亚密,胡勇,等. 肿瘤微环境新生血管的病络机制[J]. 天津中医药, 2021, 38(12):1553-1556.

[10] 王艳红,于景翠. 外泌体 miRNA 作为肿瘤标志物在消化系统肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(4): 336-340.

[11] 赵莉,黄景荣,龚承先,等. 紫草素对人食管癌 TE-1 细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响及其可能的机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(8):889-894.

[12] AMASH V, PAITHANKAR K, DHARASKAR S P, et al. Development of nanocarrier-based mitochondrial chaperone, TRAP-1 inhibitor to combat cancer metabolism[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(7):4188-4197.

[13] LI M, TAN J, ZHANG Y, et al. Assessing CT imaging features combined with CEA and CA125 levels to identify endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(6):2367-2375.

[14] KUMAR A R, DEVAN A R, NAIR B, et al. Anti-VEGF Mediated immunomodulatory role of phytochemicals: scientific exposition for plausible HCC treatment[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(11):1288-1316.

[15] 吴琰媛,丁杰,白强,等. 循环肿瘤细胞在早期与晚期前列腺癌诊断治疗中的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(10):934-940.

[16] 王宁,付立业,隋承光,等. 胃癌患者血清中 IGF-1 与 CEA、CA125、CA199、CA724 水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2):194-197.

[17] 曾保征,王赣,陈超,等. miR-613 在肝细胞癌中的表达变化及其对癌细胞增殖、凋亡及侵袭、迁移能力的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(10):41-44.