

胃癌患者血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平及临床意义

王静^a, 王亚明^{b,c}, 田云霄^a, 吴士茜^a, 孙颖^a, 袁艳龙^a, 张桂东^c, 王海红^c, 王杰^d, 霍双^e
(邯郸市中心医院 a. 病理科, b. 普外一科, c. 普外科, d. 泌尿外科, e. 科教科, 河北 邯郸 056001)

摘要:目的 分析胃癌患者血清中 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平及其与临床病理特征间的相关性。方法 纳入该院肿瘤科收治的胃癌患者 96 例, 收集同期在该院体检健康者 60 例作为对照组。检测两组研究对象血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平; 分析胃癌患者血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平与胃癌临床病理特征间的相关性; 比较随访期间存活组与死亡组患者间血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 表达。结果 与对照组比较, 胃癌组患者血清 E-钙黏蛋白显著降低而膜联蛋白 A7 显著增高 ($P < 0.01$)。胃癌患者的年龄、性别以及胃癌的大小、位置对血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。1 年期随访发现 30 例死亡, 66 例存活; 死亡组患者入院时血清 E-钙黏蛋白水平明显低于存活组, 膜联蛋白 A7 水平显著高于存活组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 胃癌患者血清 E-钙黏蛋白水平明显降低而膜联蛋白 A7 水平明显增高, 与胃癌的分化、临床分期及淋巴结转移联系密切, 对胃癌患者的预后具有重要评价作用。

关键词:胃癌; E-钙黏蛋白; 膜联蛋白 A7; 相关性

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.024

The clinical significance of serum E-cadherin and annexin A7 in gastric cancer

WANG Jing^a, WANG Yaming^{b,c}, TIAN Yunxiao^a, WU Shiqian^a, SUN Yin^a, YUAN Yanlong^a,
ZHANG Guidong^c, WANG Haihong^c, WANG Jie^d, HUO Shuang^e

(a. Department of Pathology, b. Department of General Surgery, c. Department of 1st General Surgery,
d. Department of Urology, e. Department of Scientific Research and Education, Handan
Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To analyze levels of serum E-cadherin and annexin A7 in gastric cancer and the correlation with clinical pathological character. **Methods** 96 patients with gastric cancer were chose from tumor department of our hospital and 60 healthy cases were regarded as control group. Levels of serum E-cadherin and annexin A7 of two groups were measured. Correlation between levels of serum E-cadherin and annexin A7 with clinical pathological character of gastric cancer was investigated. Levels of serum E-cadherin and annexin A7 were compared between survival group and death group. **Results** Compared to control group, level of serum E-cadherin in gastric cancer was remarkably descended and annexin A7 was evidently elevated ($P < 0.01$). Levels of serum E-cadherin and annexin A7 were no significant correlation with age, sex, and size and location of tumor ($P > 0.05$). And there were significant correlation with differentiation, TNM clinical stage and lymph node metastasis ($P < 0.01$). 30 death and 66 survival were recorded by following by one year, level of serum E-cadherin of death group was obviously lower than those of survival group with statistical significance ($P < 0.01$), while annexin A7 was higher obviously. **Conclusions** The level of serum E-cadherin in gastric cancer is obviously decreased and annexin A7 is remarkably increased, significantly related with differentiation, TNM clinical stage and lymph node metastasis of gastric cancer, which play an important role in evaluating prognosis of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; E-cadherin; annexin A7; correlation

在世界范围内, 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 调查显示其发病率居第 4 位, 病死率位列癌症死因的第 2 位^[1], 在中国等发展中国家约有 70% 的胃癌新发病例和死亡病例^[2]。临床资料显示,

胃癌的早期确诊率很低, 大部分患者在诊时已处于中晚期, 近 80% 的患者存在局部淋巴结转移, 提示探寻胃癌特异性的血清肿瘤标志具有重要临床价值。E-钙黏蛋白是一种介导细胞-细胞间黏附的钙依赖性跨膜蛋白, 黏附下降是引起肿瘤发生发展的重要因素之一, 提示其有作为胃癌早期标志的可能^[3]。膜联蛋白 A7 属膜联蛋白家族成员, 具

基金项目: 邯郸市级科技研发计划(17232080112C)

通信作者: 王亚明, 男, 副主任医师, 研究方向: 胃癌临床诊治, E-mail: WYMDZ2008@163.com

有典型的磷脂结合特性、Ca²⁺通道形成特性,在细胞生长调节、分化、凋亡、膜转运及钙离子信号转导等方面起到重要作用^[4-5]。本研究通过检测 96 例胃癌患者及 60 例正常人血清中 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平,旨在分析其与胃癌临床病理特征间的相关性以及胃癌预后评估临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取邯郸市中心医院肿瘤科 2014 年 5 月—2015 年 1 月收治并确诊的胃癌患者 96 例,其中男性 61 例,女性 35 例;年龄 54~71 岁,平均(65.03±8.82)岁;I 期 17 例,II 期 20 例,III 期 40 例,IV 期 19 例。I 期和 II 期为胃癌早期组,III 期和 IV 期为胃癌晚期组。收集同期在邯郸市中心医院体检健康者 60 例作为对照组,其中男性 39 例,女性 21 例;年龄 50~75 岁,平均(64.17±8.95)岁。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 患者采取胃镜和病理检查进行确诊。胃癌的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移等根据国际抗癌联盟(2002 年)相关标准制定^[6]。

1.3 入选标准 (1)符合胃癌相关标准;(2)年龄 20~75 岁;(3)首次确诊者;(4)进行本研究前未接受放化疗等相关治疗;(5)患者或患者近亲属知情,且签署知情协议书。

1.4 排除标准 (1)伴有心、脑、肝等脏器严重障碍者;(2)生存期预计少于 1 年者;(3)不能配合随访者;(4)同时有其他类型肿瘤者。

1.5 实验方法

1.5.1 指标检测 所有研究对象静脉血采集均在晨起空腹进行,约 3 mL,血样室温离心,血清置于 -70℃ 下保存。E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 测定采取酶联免疫吸附法(ELISA),检测均使用同一批次试剂。检测所有患者肿瘤灶直径。

1.5.2 分析指标 (1)比较对照组健康体检者和胃癌组患者血清中 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平;(2)分析血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平与患者的性别、年龄和肿瘤的位置、大小、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移间的相关性;(3)随访结果:所有患者予 1 年化疗后随访,记录死亡例数,比较生存病例和死亡病例在入院时血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验或 t' 检验比较组间差异;计数资料以频数表示,用 χ^2 检验比较组间差异,所有检验均为双侧

检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平比较 与对照组比较,胃癌组患者血清 E-钙黏蛋白显著降低,膜联蛋白 A7 显著提高,比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组血清血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | E-钙黏蛋白 | 膜联蛋白 A7 |
|-------|----|------------|------------|
| 对照组 | 60 | 15.13±1.87 | 10.22±1.31 |
| 胃癌组 | 96 | 2.27±0.29 | 27.06±2.97 |
| t 值 | | 52.873 | 48.515 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 胃癌临床病理参数对血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平的影响 不同年龄、性别以及胃癌的大小、肿瘤位置的患者血清中 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平差异无统计学意义($P>0.05$);不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的患者血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 死亡组和存活组血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平比较 1 年期随访发现 30 例死亡,66 例存活。死亡组患者在入院时血清 E-钙黏蛋白水平显著低于存活组,膜联蛋白 A7 水平显著高于存活组,比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 死亡组和存活组患者血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | E-钙黏蛋白 | 膜联蛋白 A7 |
|-------|----|-----------|------------|
| 死亡组 | 30 | 1.72±0.23 | 33.41±3.93 |
| 存活组 | 66 | 2.82±0.39 | 22.71±2.86 |
| t 值 | | 17.247 | 13.388 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

3 讨论

采取肿瘤标志物筛查已成为胃癌早期诊断重要方式之一。血清生物学标志物是近年临床常用于肿瘤诊断的手段,具有敏感性好、操作便捷等优点^[7]。近年来验证的血清标志物如癌胚抗原^[8]、多种糖类抗原^[9]等。但是以上血清标志物仅仅能表示胃癌发病机制中的某一方面,要达到对胃癌进行早期更好地、全面地确诊,探寻提取新的特异性更高、敏感性更好的胃癌血清标志物仍是当前临床面临的重要科学问题。

表2 血清 E-钙黏蛋白和膜联蛋白 A7 水平与胃癌临床病理特征的相关性/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

| 病理因素 | 例数 | E-钙黏蛋白 | | | 膜联蛋白 A7 | | |
|----------|----|-------------|--------|--------|---------------|-------|--------|
| | | 数值 | t 值 | P 值 | 数值 | t 值 | P 值 |
| 年龄/岁 | | | 1.534 | 0.128 | | 0.446 | 0.657 |
| <60 | 46 | 2.18 ± 0.60 | | | 27.75 ± 6.92 | | |
| ≥60 | 50 | 2.36 ± 0.55 | | | 28.37 ± 6.71 | | |
| 性别 | | | 1.125 | 0.263 | | 0.044 | 0.965 |
| 男 | 61 | 2.21 ± 0.51 | | | 28.09 ± 6.41 | | |
| 女 | 35 | 2.33 ± 0.49 | | | 28.03 ± 6.56 | | |
| 大小/cm | | | 1.077 | 0.284 | | 0.553 | 0.581 |
| <5 | 40 | 2.35 ± 0.67 | | | 28.44 ± 6.72 | | |
| ≥5 | 56 | 2.19 ± 0.75 | | | 27.68 ± 6.57 | | |
| 肿瘤位置 | | | 0.473 | 0.637 | | 0.584 | 0.561 |
| 胃体 | 33 | 2.30 ± 0.61 | | | 27.63 ± 6.81 | | |
| 贲门或幽门 | 63 | 2.24 ± 0.58 | | | 28.49 ± 6.88 | | |
| TNM 分期 | | | 14.648 | <0.001 | | 8.224 | <0.001 |
| I + II | 37 | 2.73 ± 0.34 | | | 25.18 ± 2.97 | | |
| III + IV | 59 | 1.81 ± 0.22 | | | 30.94 ± 3.55 | | |
| 分化程度 | | | 13.475 | <0.001 | | 9.223 | <0.001 |
| 高、中分化 | 36 | 2.69 ± 0.32 | | | 24.90 ± 2.83 | | |
| 低分化 | 60 | 1.85 ± 0.25 | | | 31.22 ± 3.85 | | |
| 淋巴结转移 | | | 12.965 | <0.001 | | 8.370 | <0.001 |
| 未见转移 | 35 | 2.64 ± 0.30 | | | 24.99 ± 3.05 | | |
| 有转移 | 61 | 1.90 ± 0.25 | | | 31.13 ± 3.671 | | |

E-钙黏蛋白为 I 型跨膜糖蛋白,存在于人体上皮细胞膜,作为细胞黏附分子在维持上皮细胞极性和细胞紧密连接中发挥了关键性作用^[10]。研究发现 E-钙黏蛋白在人类很多恶性肿瘤中相对于正常组织呈现异常表达或低表达,且与肿瘤分化程度、淋巴结转移等临床病理参数密切相关^[11]。研究发现,E-钙黏蛋白在胃癌组织中呈低表达,且与肿瘤分化、淋巴结转移、临床分期等呈明显相关^[3,12]。本组结果显示,胃癌组患者血清 E-钙黏蛋白显著降低 ($P < 0.01$),血清 E-钙黏蛋白水平与胃癌患者的年龄、性别以及胃癌的大小、位置差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与分化程度、TNM 分期及淋巴结转移呈明显相关 ($P < 0.01$),死亡组患者入院时血清 E-钙黏蛋白水平显著低于存活组 ($P < 0.01$)。提示了血清 E-钙黏蛋白水平可能与胃癌发生和病情恶化联系密切,有可能成为评估胃癌治疗预后的重要临床指标之一。

膜联蛋白 A7 属钙依赖性磷脂结合蛋白。研究发现,敲除小鼠膜联蛋白 A7 基因后,23% 小鼠产生自发性肿瘤,提示膜联蛋白 A7 基因表达异常参与了肿瘤的发生发展过程^[13]。随后多项研究证实,膜联蛋白 A7 在前列腺癌和胶质母细胞瘤组织中较正

常组织中表达明显降低^[4,13]。其他研究发现,膜联蛋白 A7 乳腺癌和胃癌组织中表现明显升高^[13-14]。本组结果显示,胃癌组患者血清膜联蛋白 A7 水平明显升高 ($P < 0.01$),血清膜联蛋白 A7 水平与胃癌患者的年龄、性别以及胃癌的大小、位置无明显相关 ($P > 0.05$),与胃癌的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移呈明显相关 ($P < 0.01$),死亡组患者入院时血清膜联蛋白 A7 水平显著高于存活组 ($P < 0.01$)。提示了血清膜联蛋白 A7 水平可能与胃癌的发生发展联系密切,有望成为评估预后的重要临床指标之一。

综上,胃癌患者血清 E-钙黏蛋白水平显著低于对照组,而膜联蛋白 A7 水平明显升高,且两者的血清学水平与胃癌的临床病理特征如分化程度、TNM 分期、淋巴结转移呈明显相关,可作为胃癌的早期诊断的备选标志物之一,有待于大样本、多中心胃癌血清样品的验证。

参考文献

- [1] 张春霞,董杰.胃癌前病变及早期胃癌诊治的进展[J].世界华人消化杂志,2014,22(10):1365-1372.
- [2] 陈业阳,刘金禄,王震,等.P糖蛋白与胃癌多药耐药关系的研究进展[J].广东医学,2014,35(5):774-777.