

引用本文:孙娜,庄涛,张永丽,等.核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3、胱天蛋白酶-1、白细胞介素-1 β 在子宫内膜腺癌中的表达及临床意义[J].安徽医药,2022,26(12):2448-2452.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.025.

◇临床医学◇



核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3、胱天蛋白酶-1、白细胞介素-1 β 在子宫内膜腺癌中的表达及临床意义

孙娜,庄涛,张永丽,曹胜涵,张蓓

作者单位:徐州医科大学徐州临床学院,江苏 徐州 221000

通信作者:张蓓,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为妇科肿瘤,Email:bettyzhang10@163.com

基金项目:江苏省科技项目(BE2019636)

摘要: **目的** 探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(caspase-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)在子宫内膜腺癌组织中的表达及临床意义。**方法** 选择徐州市中心医院2014年1月至2016年12月行手术治疗的病人组织蜡块标本,其中121例子宫内膜腺癌、32例子宫内膜不典型增生及50例正常增殖期子宫内膜,免疫组化法检测上述组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 的阳性表达,分析NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达水平与子宫内膜腺癌病人5年生存率的关系。**结果** 子宫内膜腺癌组病人中NLRP3、caspase-1的阳性率为62.0%、71.1%,在子宫内膜不典型增生组织中的阳性率为46.9%、62.5%,其表达水平明显高于正常增殖期子宫内膜组织中NLRP3、caspase-1的阳性率14%、22%($P<0.05$)。子宫内膜腺癌病人组织中NLRP3表达与caspase-1、IL-1 β 表达呈正相关($r=0.40$, $P<0.001$; $r=0.22$, $P=0.015$),caspase-1与IL-1 β 表达呈正相关($r=0.27$, $P=0.003$)。Kaplan-Meier生存分析显示:NLRP3、caspase-1、IL-1 β 阳性表达病人5年生存率分别为77.3%(58/75)、80.2%(69/86)、79.1%(53/67),均显著短于阴性表达病人97.8%(45/46)、97.1%(34/35)、92.6%(50/54)(均 $P<0.05$)。Cox回归分析显示NLRP3是子宫内膜腺癌病人预后的独立危险因素[$HR=15.375$, 95% CI :(1.595, 148.187), $P=0.018$]。**结论** NLRP3、caspase-1、IL-1 β 可能通过细胞焦亡参与子宫内膜癌的发生发展;NLRP3高表达是影响子宫内膜腺癌病人预后的独立危险因素,可作为潜在的预后分子标志物,为肿瘤提供有效的治疗靶点。

关键词: 子宫内膜肿瘤; 腺癌; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; 胱天蛋白酶-1; 白细胞介素-1 β ; 细胞焦亡

Expression and clinical significance of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, caspase-1, and interleukin-1 β in endometrial adenocarcinoma

SUN Na, ZHUANG Tao, ZHANG Yongli, CAO Shenghan, ZHANG Bei

Author Affiliation: Xuzhou Clinical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), caspase-1 and interleukin-1 β (IL-1 β) in endometrial adenocarcinoma tissues. **Methods** The paraffin tissue specimens of patients who underwent surgical treatment from January 2014 to December 2016 in Xuzhou Central Hospital were selected, including 121 cases of endometrial adenocarcinoma, 32 cases of endometrial atypical hyperplasia and 50 cases of normal proliferating endometrium. Immunohistochemistry was used to detect the expression of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β in the above tissues, and the relationship between the expression levels of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β and the 5-year survival rate of patients with endometrial adenocarcinoma was analyzed. **Results** The positive rates of NLRP3 and caspase-1 were 62.0% and 71.1% in the endometrial adenocarcinoma group and 46.9% and 62.5% in tissues with atypical endometrial hyperplasia, respectively, and their expression levels were significantly higher than those of normal proliferating endometrial tissues by 14% and 22%, respectively ($P<0.05$). In tissues of endometrial adenocarcinoma patients, the expression level of NLRP3 was positively correlated with caspase-1 and IL-1 β expression ($r=0.40$, $P<0.001$; $r=0.27$, $P=0.003$), and caspase-1 expression was positively correlated with IL-1 β expression ($r=0.27$, $P=0.003$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year survival rates of patients with positive expression of NLRP3, caspase-1, and IL-1 β were 77.3% (58/75), 80.2% (69/86) and 79.1% (53/67), respectively, all of which were significantly shorter than those of patients with negative expression [97.8% (45/46), 97.1% (34/35) and 92.6% (50/54)] ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that NLRP3 was an independent risk factor for prognosis in patients with endometrial adenocarcinoma [$HR=15.375$, 95% CI :(1.595, 148.187), $P=0.018$]. **Conclusion** NLRP3, caspase-1 and IL-1 β may be involved in the development of endometrial cancer through pyroptosis; high NLRP3 upregulation is an independent risk factor affecting the prognosis of patients with endometrial adenocarcinoma and may serve as a potential prognostic molecular marker to provide an effective therapeutic target for tumors.

Key words: Endometrial neoplasms; Adenocarcinoma; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; Caspase-1; Interleukin-1 β ; Pyroptosis

据癌症统计调查发现,子宫内膜癌的发病率和死亡率在国内外均呈逐年上升趋势,部分发达城市的子宫内膜癌发病率已达到女性生殖系统恶性肿瘤的第一位^[1-2]。作为一种多因素疾病,其病因不十分清楚。而近期大量研究表明,细胞焦亡的发生促进肿瘤微环境的改变,进一步加快癌症的发生发展^[3-4]。细胞焦亡是由胱天蛋白酶(caspase)介导并伴随炎症反应和参与机体免疫应答的一种炎性细胞程序性死亡方式^[5-6]。其经典途径是依赖于核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)介导胱天蛋白酶-1(caspase-1)激活,切割消化道皮肤素D,在细胞膜上形成孔洞,使细胞胀裂死亡,引发细胞焦亡;同时caspase-1切割促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 前体(pro-IL-1 β)和IL-18前体(pro-IL-18),形成具有活性的IL-1 β 、IL-18,大量释放诱导炎症级联反应^[7],导致肿瘤微环境的改变,进一步刺激肿瘤的发生及进展^[8]。鉴于此,我们推测细胞焦亡可能参与了子宫内膜癌的发生发展。然而,细胞焦亡相关因子与子宫内膜癌发生发展的相关研究甚少。为此,本研究探究细胞焦亡相关因子与子宫内膜腺癌病人临床病理特征及预后意义,为分子靶向治疗及预后评估提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集徐州市中心医院妇产科2014年1月至2016年12月行手术治疗的病人组织蜡块标本,其中子宫内膜腺癌组织121例,年龄范围24~73岁,年龄(54.75 $\pm$ 9.09)岁,FIGO分期:I期85例,II期15例,III+IV期21例;高分化73例,中分化19例,低分化29例^[9]。子宫内膜不典型增生组织32例,年龄范围32~68岁,年龄(47.4 $\pm$ 8.28)岁;另选取50例同期行手术治疗的正常增殖期子宫内膜组织蜡块,年龄范围35~55岁,年龄(41.6 $\pm$ 6.32)岁。组间年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。子宫内膜腺癌纳入标准:(1)病理资料与临床资料完整;(2)未接受过抗肿瘤治疗,首次直接行手术治疗;(3)本研究方案经徐州市中心医院伦理委员会同意(XZXY-LJ-20210513-055)病人或其近亲属均签署知情同意书。排除标准:合并其他系统恶性肿瘤、来自生殖系统其他器官肿瘤的转移癌(包括原发性双癌)、有院外治疗史病人。

1.2 主要试剂 兔抗人NLRP3抗体、兔抗人caspase-1抗体、兔抗人IL-1 β 抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司,辣根过氧化物酶标记二抗购自美国

Affinity公司。

1.3 方法 将组织切片60烘片1h,分别用二甲苯I、II脱蜡各10min,100%、95%、85%、75%乙醇脱水各5min,柠檬酸盐修复抗原15min,内源性过氧化物酶去氧化20min,一抗孵育过夜,二抗孵育30min,分别用DAB染料显色苏木素染色,依次用75%、85%、95%、100%乙醇和二甲苯I、II脱水,最后中性树胶封片。

1.4 结果判读 结果判定由2名病理科医生在双盲条件下对IHC结果进行判读,标准如下:阳性细胞计数<5%,5%~25%,>25%~50%,>50%~75%,>75%分别记为0,1,2,3,4分。根据细胞着色强度分:细胞无着色,细胞轻度着色,棕黄色者,深黄色者分别记为0,1,2,3分。结合染色阳性强度=阳性细胞百分比评分 $\times$ 染色强度分,>3分为阳性, $\leq$ 3分为阴性。

1.5 随访 癌症病人每3个月进行电话随访或门诊随访。以开始治疗的时间为随访起始时间,截止日期为2021年1月和病人死亡日期。

1.6 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析,Spearman等级相关分析各指标间的关系,Kaplan-Meier方法进行生存分析,Cox比例风险回归模型进行单因素及多因素生存预后分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 在不同子宫内膜组织中的表达 免疫组化结果显示NLRP3,caspase-1,IL-1 β 阳性染色主要分布在细胞质中,部分着色于细胞核,呈棕黄色;各因子在不同子宫内膜组织中的阳性表达比例,见表1。

2.2 子宫内膜腺癌组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达的相关性 Spearman相关性分析显示NLRP3与caspase-1,IL-1 β 表达呈正相关($r=0.40$, $P<$

表1 NLRP3、caspase-1、IL- β 在正常增殖期子宫内膜组织(NET)、子宫内膜不典型增生组织(AH)及子宫内膜腺癌组织(EC)中的阳性表达/例(%)

组别	例数	NLRP3阳性	caspase-1阳性	IL- β 阳性
NET组	50	7(14.0)	11(22.0)	9(18.0)
AH组	32	15(46.9)	20(62.5)	17(53.1)
EC组	121	75(62.0) ^{①②}	86(71.1) ^{①②}	67(55.4) ^{①②}
χ^2 值		32.66	35.26	20.72
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:NLRP3为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3,caspase-1为胱天蛋白酶-1,IL-1 β 为白细胞介素-1 β 。

①与NET组比, $P<0.01$ 。②与AH组比, $P<0.01$ 。

0.001, $r=0.22$, $P=0.015$), caspase-1 与 IL-1 β 表达呈正相关($r=0.27$, $P=0.003$)。

2.3 子宫内膜腺癌组织中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达水平与各临床病理参数之间的关系 子宫内膜腺癌中 NLRP3 表达与临床分期、分化和淋巴结转移有关(P 均 <0.05); III+IV 期、低分化及淋巴结转移组织中 NLRP3 阳性表达率高于 I 和 II 期、高分化、淋巴结转移阴性组织($P<0.05$)。子宫内膜腺癌组织中 caspase-1 表达与临床分期分化相关($P<0.05$)。IL-1 β 表达与临床分期、分化、及肌层浸润相关($P<0.01$), 且 IL-1 β 随分化程度降低, 浸润深度增加而增加。详见表 2。

2.4 子宫内膜腺癌组织中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达与病人生存时间的关系 对 121 例子宫内膜癌病人进行门诊及电话随访, 存活 97 例(80.2%), 失访 6 例(5.0%), 死亡 18 例(14.9%)。NLRP3 阳性组和阴性组病人 5 年总体生存率分别为 77.3%(58/75) 和 97.8%(45/46); NLRP3 阳性组的病人预后相比阴性组病人预后差($\chi^2=9.46$, $P=0.002$)。caspase-1 阳性组和阴性组病人 5 年总体生存率分别为 80.2%(69/86) 和 97.1%(34/35); caspase-1 阳性组的病人预后相比阴性组病人预后差($\chi^2=5.62$, $P=0.018$)。IL-1 β 阳性组和阴性组病人 5 年总体生存率分别为 79.1%(53/67) 和 92.6%(50/54), IL-1 β 阳性组的病人预后相比阴性组病人预后差($\chi^2=4.30$, $P=0.038$)。

2.5 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归分析显示: FIGO 分期、分化、侵犯深度、淋巴结转移、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 与子宫内膜癌病人预后有关($P<0.05$)。在校正了可能的混杂因素后, 多因素 Cox 回

归分析得出 FIGO 分期、分化、NLRP3 是子宫内膜癌病人预后的独立危险因素($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

致癌是一个多步骤的过程, 包括从最初的致癌刺激开始到癌症的最终表现, 尽管不受控制的生长是癌细胞的基本特征, 但这些细胞也需要合适的微环境来生存和发展^[10]。已有相关研究证实, 炎症因子的变化可以引起微环境的改变, 进而影响肿瘤细胞的增殖及迁移能力^[11]。早在 2005 年, Modugno 等^[12]就提出子宫内膜癌可能与长期的炎性刺激有关的假说。

细胞焦亡是继凋亡、坏死后的一种新形式的炎性细胞程序性死亡方式^[13]。在细胞内外环境刺激下, NLRP3 先通过接头蛋白间接连接 caspase-1 前体, 形成一个高分子复合物即为炎性小体^[14], 炎症小体激活产生具有活性的效应分子 caspase-1, caspase-1 切割 IL-1 β 前体和 IL-18 前体形成活性致炎因子 IL-1 β 、IL-18, 同时切割 GSDMD 以诱导膜孔开放, 导致细胞焦亡^[15], 进一步引发促炎因子 IL-1 β 、IL-18 的释放, 扩大炎症反应, 引起微环境的改变, 促进肿瘤的进展^[16]。既往研究发现细胞焦亡与肿瘤发生发展密切相关, Guo 等^[17]研究发现, 与 NLRP3 炎症小体野生型乳腺癌小鼠模型相比, NLRP3 炎症小体缺失的乳腺癌小鼠肿瘤细胞生长和转移能力明显降低, 其通过体内实验证实 NLRP3 炎症小体激活促进乳腺癌进展。Daley 等^[18]研究发现, 在胰腺癌发生发展过程中巨噬细胞中的 NLRP3 激活驱动 CD4+ T 细胞分化为 TH2 细胞、TH17 细胞和调节性 T 细胞群, 释放大量的炎性因子 IL-1 β 、IL-18 促进胰腺癌进展, 同时

表 2 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 与子宫内膜腺癌临床病理因素的关系/例(%)

因素	NLRP3 阳性	χ^2 值	P 值	caspase-1 阳性	χ^2 值	P 值	IL-1 β 阳性	χ^2 值	P 值
分期		6.77	0.034		6.10	0.047		9.51	0.009
I 期	47(55.3)			55(64.7)			42(49.4)		
II 期	10(66.7)			12(80.0)			7(46.7)		
III+IV 期	18(85.7)			19(90.5)			18(85.7)		
分化		7.65	0.022		6.46	0.040		18.77	<0.001
高分化	42(57.5)			48(65.8)			31(42.5)		
中分化	9(47.4)			12(63.2)			10(52.6)		
低分化	24(82.8)			26(89.7)			26(89.7)		
肌层浸润		2.89	0.089		1.04	0.307		15.16	<0.001
<1/2	44(56.4)			53(67.9)			33(42.3)		
$\geq 1/2$	31(72.1)			33(76.7)			34(79.1)		
淋巴结转移		5.10	0.024		0.05	0.826		0.38	0.538
无	61(58.1)			75(74.4)			57(54.3)		
有	14(87.5)			11(68.8)			10(62.5)		

注: NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3, caspase-1 为胱天蛋白酶-1, IL-1 β 为白细胞介素-1 β 。

表3 Cox多因素回归分析子宫内膜癌病人的预后影响因素

指标	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
期别(参考=Ⅲ+Ⅳ期)			10.00	0.007		
I期	-3.757	1.207	9.69	0.002	0.023	(0.002, 0.249)
II期	-0.852	0.664	1.64	0.200	0.427	(0.116, 1.569)
分化(参考=低分化)			6.39	0.041		
分化(高分化)	-4.026	1.721	5.47	0.019	0.018	(0.001, 0.521)
分化(中分化)	-2.191	1.096	3.99	0.046	0.112	(0.013, 0.959)
浸润	1.422	0.724	3.85	0.050	4.146	(1.002, 17.150)
淋巴结转移	0.020	0.508	0.00	0.968	1.021	(0.377, 2.762)
NLRP3	2.733	1.156	5.59	0.018	15.375	(1.595, 148.187)
caspase-1	-1.317	1.541	0.73	0.393	0.268	(0.013, 5.488)
IL-1 β	-1.827	1.151	0.73	0.393	0.268	(0.013, 5.488)

注: NLRP3为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3, caspase-1为胱天蛋白酶-1, IL-1 β 为白细胞介素-1 β 。

抑制Th1细胞极化和细胞毒性CD8+T细胞活化引起免疫抑制,进一步加速胰腺癌的进展。然而细胞焦亡在子宫内膜癌中的作用有待进一步研究。

基于此,本研究采用免疫组化方法检测发现子宫内膜腺癌组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 高表达,这一结果与Liu等^[19]的研究结果相同,不同的是本研究结果表明在子宫内膜腺癌及子宫内膜不典型增生组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 高表达所占比例均高于正常子宫内膜组织,且阳性表达逐渐增高,我们推测NLRP3、caspase-1、IL-1 β 的高表达在子宫内膜正常到癌变的转变过程中发挥重要作用,而这3个因子均是焦亡经典途径中的重要相关因子,不难推测,焦亡可能促进了子宫内膜癌的发生发展。本研究还发现分期越晚、分化越低,肌层浸润越深, NLRP3、caspase-1、IL-1 β 阳性率越高,表明NLRP3、caspase-1、IL-1 β 可能参与子宫内膜癌的分化浸润过程,具有促癌基因作用。我们进一步对121例有临床随访资料的子宫内膜腺癌病人进行Kaplan Meier生存曲线分析,结果显示子宫内膜腺癌病人中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 阳性表达者生存预后较阴性表达者差($P<0.05$),证实焦亡相关因子影响子宫内膜腺癌病人预后,进一步提示细胞焦亡在子宫内膜腺癌中的促癌作用;利用多因素Cox回归分析得出分期、分化、NLRP3是子宫内膜癌病人预后的独立危险因素,提示NLRP3在治疗效果预测中可能起到一定的临床意义。同时本课题具有一定的局限性,未能体外及体内实验进一步明确细胞焦亡调控子宫内膜癌的分子作用机制,下一步我们将进行机制研究,佐证临床样本研究结果。

综上所述,本研究证实细胞焦亡相关因子NLRP3、caspase-1、IL-1 β 在子宫内膜腺癌表达上调,与病人的不良预后相关,揭示细胞焦亡可能参与子宫

内膜癌发生发展。NLRP3在子宫内膜腺癌的发生发展中发挥重要作用,可能作为潜在的预后分子标志物,为肿瘤提供有效的治疗靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD E PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109595. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
- [4] KARKI R, MAN SM, KANNEGANTI TD. Inflammasomes and cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(2): 94-99.
- [5] 陈琳, 何迎春, 吕炎, 等. 细胞焦亡与肿瘤的关系[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, (6): 488-491.
- [6] 田凤, 乔静, 陈雪阳, 等. 细胞焦亡的分子机制及其与恶性肿瘤的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(13): 682-688.
- [7] LEI Q, YI T, CHEN C. NF- κ B-gasdermin D (GSDMD) axis couples oxidative stress and NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis following myocardial infarction [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6044-6052.
- [8] SHARMA D, MALIK A, GUY CS, et al. Pyrin inflammasome regulates tight junction integrity to restrict colitis and tumorigenesis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 948-964.
- [9] AMANT F, MIRZA MR, KOSKAS M, et al. Cancer of the corpus uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143 Suppl 2: 37-50.
- [10] SAHOO SS, ZHANG XD, HONDERMARCK H, et al. The emerging role of the microenvironment in endometrial cancer [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(11): 408.
- [11] LIN C, ZHANG J. Inflammasomes in inflammation-induced cancer [J]. Front Immunol, 2017, 8: 271.
- [12] MODUGNO F, NESS RB, CHEN C, et al. Inflammation and endometrial cancer- a hypothesis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(12): 2840-2847.
- [13] LAMKANFI M, DIXIT VM. In retrospect: the inflammasome turns 15[J]. Nature, 2017, 548(7669): 534-535.

- [14] TAN Y, CHEN Q, LI X, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):153.
- [15] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526(7575):660-665.
- [16] CHEN G, CHELU MG, DOBREV D, et al. Cardiomyocyte Inflammasome signaling in cardiomyopathies and atrial fibrillation: mechanisms and potential therapeutic implications [J]. Front Physiol, 2018, 9:1115. DOI: 10.3389/fphys.2018.01115.
- [17] GUO BC, FU SJ, ZHANG JY, et al. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer Immunotherapy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36107. DOI: 10.1038/srep36107.
- [18] DALEY D, MANI VR, MOHAN N, et al. NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma [J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1711-1724.
- [19] LIU SG, WU XX, HUA T, et al. NLRP3 inflammasome activation by estrogen promotes the progression of human endometrial cancer [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6927-6936.

(收稿日期:2021-07-27,修回日期:2021-09-25)

引用本文:黄友光.皮肤鳞状细胞癌73例血清膜联蛋白A2的表达水平及与预后的关系[J].安徽医药,2022,26(12):2452-2455.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.026.



◇临床医学◇

皮肤鳞状细胞癌73例血清膜联蛋白A2的表达水平及与预后的关系

黄友光

作者单位:济宁市皮肤病防治院检验科,山东 济宁 272007

摘要: **目的** 探究皮肤鳞状细胞癌(CSCC)病人血清膜联蛋白A2的表达水平及与预后的关系。**方法** 回顾性分析2011年10月至2014年3月济宁市皮肤病防治院收治的CSCC病人73例为(CSCC组)研究对象,根据随访结果分为预后良好组($n=54$)和预后不良组($n=19$),另取同期门诊健康体检者血清标本80例为对照组,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清膜联蛋白A2水平,Cox分析影响CSCC病人不良结局的危险因素。**结果** CSCC病人血清膜联蛋白A2(64.78 ± 6.23) $\mu\text{g/L}$ 水平显著高于对照组(16.45 ± 5.64) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)。血清膜联蛋白A2水平与CSCC病人年龄、性别、发病部位、原发灶相比差异无统计学意义($P>0.05$),与淋巴结转移、分化程度、侵犯深度有关($P<0.05$)。预后不良组CSCC病人血清膜联蛋白A2(69.67 ± 10.62) $\mu\text{g/L}$ 水平显著高于预后良好组(60.09 ± 10.25) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)。Cox多因素分析发现,淋巴结转移、侵犯深度及血清膜联蛋白A2水平高是影响CSCC病人预后的独立危险因素[$HR=2.547$ 、 2.726 、 3.520 ; $95\%CI$: (1.518 , 3.274)、(2.035 , 3.652)、(1.701 , 7.284)],均 $P<0.001$ 。**结论** 血清膜联蛋白A2水平表达上调可能与CSCC病人淋巴结转移、分化程度、侵犯深度有关,推测膜联蛋白A2是影响CSCC病人不良预后的危险因素。

关键词: 皮肤肿瘤; 癌,鳞状细胞; 膜联蛋白A2; 血清; 预后

Expression of serum annexin A2 in patients with cutaneous squamous cell carcinoma and its relationship with prognosis

HUANG Youguang

Author Affiliation: Laboratory Department, Jining Skin Disease Prevention and Control Hospital, Jining, Shandong 272007, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression of Annexin A2 in serum and prognosis of patients with cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). **Methods** A retrospective analysis was conducted. A total of 73 CSCC patients admitted to Jining Dermatology Hospital from October 2011 to March 2014 were selected as the research object (CSCC group). According to the follow-up results, the patients were divided into good prognosis group ($n=54$) and poor prognosis group ($n=19$). Another 80 serum samples from healthy outpatients at the same time were taken as the control group. The serum Annexin A2 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and Cox was used to analyze the risk factors of adverse outcomes in CSCC patients. **Results** The serum Annexin A2 (64.78 ± 6.23) $\mu\text{g/L}$ level of CSCC patients was significantly higher than that of the control group (16.45 ± 5.64) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$). Serum Annexin A2 level was not related to age, gender, disease site and primary tumor of CSCC patients ($P>0.05$), but was related to lymph node metastasis, degree of differentiation and depth of invasion ($P<0.05$). The serum Annexin A2 (69.67 ± 10.62) $\mu\text{g/L}$