

血清可溶性 Endoglin 检测在胰腺癌诊断中的应用

陈日寿¹, 张健清² (1. 广东省东莞市中医院检验科 523000; 2. 中山大学附属第一医院检验医学部, 广州 510000)

【摘要】 目的 探讨胰腺癌患者血清中可溶性 Endoglin 的表达水平及其临床意义。**方法** 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 50 例胰腺癌患者、30 例胰腺炎患者和 50 例健康对照者血清中 Endoglin 水平, 同时应用电化学发光免疫分析法测定 CA-199, 并进行比较分析。**结果** 胰腺癌组、胰腺炎组和健康对照组血清中 Endoglin 水平分别是(5.68 ± 0.91)、(3.75 ± 0.77)、(3.55 ± 0.65) $\mu\text{g/L}$ 。胰腺癌组 Endoglin 表达水平高于胰腺炎组和健康对照组($P < 0.01$)。在胰腺癌的诊断中 Endoglin 的阳性率为 70%。**结论** 血清 Endoglin 在胰腺癌中高表达, 有助于胰腺癌的临床诊断。

【关键词】 癌; 胰腺肿瘤; 可溶性 Endoglin

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.027 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)14-2041-02

Application of serum soluble Endoglin detection in diagnosis of pancreatic carcinoma CHEN Ri-shou¹, ZHANG Jian-qing² (1. Department of Clinical Laboratory, Dongguan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongguan, Guangdong 523000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression level of serum soluble Endoglin in the patients with pancreatic carcinoma and its clinical significance. **Methods** The expression level of serum Endoglin was measured by ELISA in 50 health controls, 30 pancreatitis patients and 50 cases of pancreatic carcinoma. At the same time the serum CA-199 level was detected by using electrochemiluminescence immunoassay. **Results** The serum Endoglin levels in the pancreatic carcinoma group, pancreatitis group and healthy control group were (5.68 ± 0.91), (3.75 ± 0.77), (3.55 ± 0.65) $\mu\text{g/L}$ respectively, the serum Endoglin level in the pancreatic carcinoma group was higher than that in the pancreatitis group and the healthy control group ($P < 0.01$). In the diagnosis of pancreatic carcinoma, the positive rate of Endoglin was 70%. **Conclusion** Serum Endoglin is highly expressed in pancreatic carcinoma and conducive to its diagnosis.

【Key words】 carcinoma; pancreatic neoplasm; soluble Endoglin

胰腺癌恶性程度高, 病死率高, 由于早期缺乏典型的临床表现, 诊断时已经失去根治的机会^[1-3]。早期诊断早期治疗尤为重要。血清肿瘤标志物水平测定简便经济, 而胰腺癌实验室辅助诊断标准物主要有血清糖类抗原 199(CA-199), 有待发现更多敏感性高的标志物。Endoglin 主要在血管内皮细胞上表达, 在造血祖细胞、成纤维细胞、间质细胞上表达较少, 很少在淋巴管内皮细胞上表达。细胞膜糖蛋白 Endoglin 通过调节细胞对转化生长因子 β (TGF- β) 的反应, 参与血管发育和重塑^[3-7]。Endoglin 在肿瘤新生的血管内皮细胞核肿瘤组织边缘部分血管内皮细胞中高表达, 已成为抑制肿瘤血管生成、治疗肿瘤的理想分子靶位^[6-9]。Endoglin 在血管生成中是必需的, 其在多种肿瘤组织均高表达, 与肿瘤的发生、发展相关。本研究通过检测胰腺癌患者外周血中 Endoglin 浓度, 探讨其在胰腺癌中的浓度变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2014 年 5 月胰腺癌患者 50 例, 男 30 例, 女 20 例, 平均年龄 47 岁。均经临床及病理组织学确诊, 临床资料齐全。胰腺炎患者 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 平均年龄 43 岁。健康体检对照组 50 例, 男 28 例, 女 22 例, 平均年龄 49 岁。任何两组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 Endoglin 试剂盒购于美国 Genzyme 公司(批号 CYT-2013), 酶标仪购于芬兰 Thermo Lab Systems 公司(型号 MK3)。CA-199 试剂盒为德国罗氏原装试剂盒, 测定仪器为德国罗氏 Cobale601。

1.3 方法 抽取待测者治疗前空腹静脉血 2 mL, 离心分离血清后置于聚丙烯脂试管内 -70°C 冰箱保存待测。分离的血清标本均无溶血、脂血。采用双抗体夹心法测定 Endoglin, 严格按试剂盒说明书操作, 正常参考范围 $0 \sim 4.5 \mu\text{g/L}$; CA-199 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)测定, 正常参考范围 $0 \sim 37 \text{ U/mL}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。数据呈正态分布采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组资料比较采用单向方差分析。在差异有统计学意义基础上再进行两两比较, 采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中 Endoglin 水平比较 胰腺癌组血清中 Endoglin 表达水平明显高于胰腺炎组和健康对照组($P < 0.01$); 胰腺炎组与健康对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 Endoglin 在胰腺癌诊断中的检测结果 胰腺癌组 Endoglin 的阳性率为 70% (35/50), CA-199 的阳性率为 72%;

Endoglin 诊断胰腺癌的敏感性为 70%, 特异性为 97.5%, 阳性预测值为 94.6%, 阴性预测值为 83.9%; CA-199 诊断胰腺癌的敏感性为 72%, 特异性为 95%, 阳性预测值为 90%, 阴性预测值为 84.4%。见表 2。

表 1 各组血清中 Endoglin 水平比较(̄x±s)

组别	n	Endoglin (μg/L)	CA-199(U/mL)
胰腺癌组	50	5.68±0.91 ^a	56±10.1 ^c
胰腺炎组	30	3.75±0.77 ^b	26±9.6 ^b
健康对照组	50	3.55±0.65	20±5.5

注:与胰腺炎组和健康对照组比较,均^a*P*<0.01,^c*P*<0.05;与健康对照组比较,^b*P*>0.05。

表 2 各组血清中 Endoglin 水平比较[% (n/n)]

组别	n	Endoglin (μg/L)	CA-199(U/mL)
胰腺癌组	50	70.0(35/50)	72.0(36/50)
胰腺炎组	30	6.6(2/30)	13.3(4/30)
健康对照组	50	0(0/50)	0(0/50)

3 讨 论

近年来,胰腺癌的发病率逐年增加,由于该病缺乏早期典型的临床表现,诊断时已错过最佳治疗时机,所以早诊断、早治疗非常重要^[2-3]。实验室的辅助诊断主要依赖肿瘤标志物的检测,但胰腺癌的相关肿瘤标志物较少,主要有 CA-199。CA-199 决定族是在糖蛋白或糖脂分子上的一个含唾液酸的五糖链,相对分子质量大于 5 000 000。正常人体组织中很微,消化道恶性肿瘤,特别是胰腺癌、胆囊癌患者血清 CA-199 含量明显升高,该肿瘤辅助诊断指标对监测病情变化和复发有很大的价值。但是在某些消化道炎症,如急性胰腺炎、胆囊炎、胆汁淤积性胆管炎、肝炎、肝硬化等疾病,CA-199 也有不同程度的升高,使得其辅助诊断胰腺癌特异性不高。Endoglin 蛋白基因位于第 9 号染色体,产物含 633 个氨基酸,是一种同型二聚体的膜结合性糖蛋白。Endoglin 又名 CD105,为细胞膜糖蛋白,是相对分子质量为 180×10³ 的同型二聚体膜结合性糖蛋白,有 633 个氨基酸组成,主要由 561 个氨基酸组成的胞外区,含 25 个氨基酸的跨膜区和一个短的富含丝氨酸和苏氨酸的胞内区组成^[9-12]。Endoglin 是血管生成的必需的,而血管生成是肿瘤生长所需的,是肿瘤侵袭的重要途径。Endoglin 存在多种肿瘤组织的内皮细胞中,是肿瘤血管生成标志^[6]。

本研究定量检测血清中的 Endoglin 采用双抗体夹心法,能够特异地捕获血清中微量的 Endoglin,该法所用两种单克隆抗体分别针对 Endoglin 不同部位,特异性好。本研究结果证明胰腺癌患者血清中 Endoglin 水平远高于胰腺炎患者与健康人,差异有统计学意义(*P*<0.01)。既往研究显示 Endoglin 表达在肿瘤组织内皮细胞中,肿瘤细胞坏死或转移过程中释放 Endoglin 进入血循环,使得血清中的 Endoglin 水平升高。本研究结果显示,Endoglin 在肿瘤的测定中具有重要临床意义。胰腺癌组 Endoglin 的阳性率为 70%(35/50),CA-199 的阳性率为 72%;Endoglin 诊断胰腺癌的敏感性为 70%,特异性为 97.5%,阳性预测值为 94.6%,阴性预测值为 83.9%;CA-199 诊断胰腺癌的敏感性为 72%,特异性为 95%,阳性预测值为

90%,阴性预测值为 84.4%。而血清相对于肿瘤组织标本更易于获得,在早期辅助诊断中更有意义。但由于 Endoglin 功能未完全阐明,其实用性有待一步深入研究。

综上所述,Endoglin 可能在胰腺癌的发生起关键作用,其水平的过表达与胰腺癌的发生有重要关系,其可能有助于胰腺癌的早期诊断,值得进一步深入研究。

参考文献

[1] 叶琼,涂涣平,蒋义,等. Endoglin 和脾酪氨酸激酶在胃癌组织这个的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(2):227-228.

[2] 李春海. 加强肿瘤生物学标志物的研究和评价[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(1):6-8.

[3] Bloom BR,Bennettm B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity[J]. Science, 1966,153(16):80-82.

[4] Ren Y,Tsui HT,Poon RP,et al. Macrophage migration inhibitory factor:roles in regulating tumor cell migration and expression of angiogenic factors in hepatocellular carcinoma[J]. Int J cancer,2003,107(16):22-29.

[5] 李太东,黄杰,倪武,等. 测定食管癌患者血清可溶性 Endoglin 水平及临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(11):2587-2588.

[6] Taskiran C,Erdem O,Onan A,et al. The prognostic value of endoglin (CD105) expression in ovarian carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer,2006,16(5):1789-1793.

[7] Erdem O,Erdem M,Erdem A,et al. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium,endometrial hyperplasia,and endometrial carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer,2007,17(6):1327-1332.

[8] Del Castillo G,Sánchez-Blanco E,Martín-Villar E,et al. Soluble endoglin antagonizes Met signaling in spindle carcinoma cells[J]. Carcinogenesis,2015,36(2):212-222.

[9] Basnaker M,Sr S,Bnvs S. Expression of endoglin (CD-105) and microvessel density in oral dysplasia and squamous cell carcinoma[J]. J Clin Diagn Res,2014,8(9):91-94.

[10] Sakurai T,Okumura H,Matsumoto M,et al. Endoglin (CD105) is a useful marker for evaluating microvessel density and predicting prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Anti-cancer Res,2014,34(7):3431-3438.

[11] Elnemr DM,Abdel-Azeez HA,Labib HA,et al. Clinical relevance of serum endoglin level in Egyptian hepatocellular carcinoma patients[J]. Clin Lab,2012,58(9/10):1023-1028.

[12] 梁启廉,李志东,吴斌华,等. 抗 CD105 单克隆抗体对大肠癌生长的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志,2009,26(2):165-166.