

• 论 著 •

细胞因子与非小细胞肺癌术后复发的相关性

官廷华, 俞永康, 姜建青, 毛 平
(成都军区总医院胸外科, 成都 610083)

摘要:目的 探讨穿透素 3(PTX-3)、角化素蛋白片段 19(CYFRA21-1)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)的表达与非小细胞肺癌(NSCLC)术后早期复发的相关性。方法 连续性纳入 72 例 NSCLC 患者, 随访 2 年, 根据随访结果分为复发组($n=26$)和非复发组($n=46$)。所有患者分别于术前, 术后 1、3 个月检测血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平。结果 复发组患者术后 3 个月血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平均明显升高($P<0.05$)。术后 1 个月复发组患者血清 PTX-3 和 TTF-1 水平明显高于非复发组($P<0.05$); 术后 3 个月复发组血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平均明显高于非复发组($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析术后 3 个月(AUC=0.823)和 $\Delta 1$ (AUC=0.863)PTX-3 水平对 NSCLC 术后复发的预测价值最大。相关性分析提示 PTX-3(术后 3 个月、 $\Delta 1$ 和 $\Delta 2$)、CYFRA21-1(术后 3 个月和 $\Delta 1$)、TTF-1(术后 3 个月和 $\Delta 1$)与 NSCLC 患者术后复发具有相关性。结论 NSCLC 患者术后监测 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平变化有助于肿瘤复发的早期预警监测。

关键词:非小细胞肺癌; 穿透素 3; 角化素蛋白片段 19; 甲状腺转录因子-1

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)14-2067-04

Correlation between cytokines and non-small cell lung cancer recurrence

GUAN Tinghua, YU Yongkang, JIANG Jianqing, MAO Ping

(Department of Chest Surgery, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of -3(PTX-3), keratin 19(CYFRA21-1) and the expression of thyroid transcription factor(TTF-1) and early postoperative recurrence of non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 72 consecutive NSCLC patients were followed up for two years, according to the follow-up results were divided into relapse group($n=26$) and non recurrence group($n=46$). All patients were performed before and after operation in January and March to detect the serum PTX-3, CYFRA21-1 and TTF-1 concentration. **Results** The recurrence group were seen 3 months after surgery, serum PTX-3, CYFRA21-1 and TTF-1 levels were significantly increased($P<0.05$). The postoperative recurrence in January. Serum PTX-3 and TTF-1 levels were significantly higher than those in non recurrence group($P<0.05$); postoperative recurrence 3 months group serum PTX-3, CYFRA21-1 and TTF-1 levels were significantly higher than those in non the recurrence group($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that serum 3 months after surgery(AUC=0.823) and the $\Delta 1$ (AUC=0.863) PTX-3 level for NSCLC in predicting postoperative recurrence. The maximum value of the correlation analysis indicated that PTX-3(3 months after operation, delta $\Delta 1$ and delta $\Delta 2$) CYFRA21-1 and TTF-1 surgery(3 months after surgery and delta $\Delta 1$) were correlated to NSCLC in patients after operation. **Conclusion** The monitoring of PTX-3, CYFRA21-1 and TTF-1 after operation in patients with NSCLC may contribute to early warning of tumor recurrence.

Key words: non-small cell lung cancer; PTX-3; CYFRA21-1; TTF-1

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,也是病死的主要原因之一。肺癌包括小细胞性肺癌、腺癌、大细胞癌、鳞癌,根据癌细胞代谢的不同,后三者统称为非小细胞肺癌(NSCLC),约占总肺癌的 80%~85%^[1]。NSCLC 的治疗手段是根治性切除肿瘤病灶,术后给予放疗等手段减少局部复发和远处转移^[2]。评价放疗疗效的关键因子是肿瘤病灶的大小和分期^[3]。但 NSCLC 患者手术切除肿瘤病灶后缺乏有效的评价参考,此时循环中肿瘤标志物水平波动改变对评价和预测 NSCLC 术后复发和转移至关重要。穿透素家族(PTXs)是一类保守蛋白,其中 PTX-3 参与与癌细胞介导的炎症反应和免疫应答反应过程,可以负反馈调节减轻肿瘤病灶周围炎症反应区域的中性粒细胞聚集,减少炎症因子的释放,以及促进凋亡细胞清除核巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞^[4]。角化素蛋白片段 19(CYFRA21-1)是肿瘤细胞发生溶解、坏死时释放进入循环的蛋白质成分,是临床较为常用的肺癌标志物^[5]。甲状腺转录因子-1(TTF-1)主要表达于人类胚胎肺和成年肺组织中,当

肺组织细胞恶变后可大量分泌入血,是肺癌的潜在标志物之一^[6]。目前对 3 种肿瘤标志物的研究主要集中于 NSCLC 患者的早期诊断,对术后复发和远处转移的相关报道较少。现探讨 NSCLC 患者术后血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平的动态变化与临床预后的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性纳入 2013 年 1 月至 2014 年 6 月 79 例 NSCLC 患者。纳入标准:(1)年龄 15~75 岁。(2)符合 NSCLC 诊断,接受手术根治治疗,术后病理结果为 I~II 期。(3)术后未进行辅助性放疗。(4)签署知情同意书。排除标准:(1)年龄小于 15 岁,大于 75 岁。(2)合并其他部位肿瘤。(3)合并严重心肝肾等器官功能不全。(4)服用激素、免疫抑制剂患者。(5)术前接收放疗化疗治疗。(6)随访脱落。(7)孕产妇患者。(8)术后 1 个月内病死或 3 个月内复发。本研究经该院伦理委员会审批通过,所有入选患者均签署知情同意书。终止事件:复发或远处转移。随访年限为 2 年。

1.2 方法 所有患者于术前,术后 1、3 个月空腹留取静脉血约 10 mL,4 ℃,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液于 -80 ℃ 冰箱待检。PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 检测试剂盒购自上海酶联生物有限公司,货号分别为 PTX-3(ml011574)、CYFRA21-1(ml023943)和 TTF-1(ml013850)。采用 ELISA,步骤严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料正态分布且方差齐者,比较使用 *t* 检验或单因素方差分析,重复测量资料采用重复测量方差分析,若 Mauchly 球形检验 $P > 0.1$,则行单变量方差分析;若 $P < 0.1$ 则行 Green-house-Gersser 校正。非正态分布或方差不齐的计量资料,组间比较应用 Mann-Whitney *U* 检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,二元资料通过 Fisher's 精确检验分析。利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)综合分析 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平对 NSCLC 术后复发的预警价值。采用约登指数分析最佳切点数值。应用 Speaman 线性相关分析 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 与肿瘤复发的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料结果比较 根据 2 年的随访结果,一共有 7 例患者随访脱落,最终纳入 72 例 NSCLC 患者,分为复发组($n=26$)和非复发组($n=46$),复发组患者发现复发为 5~13 个月,平均(8.9 ± 4.2)个月。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 2 组患者各指标检测水平结果比较 2 组患者术前血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);组内比较,2 组术后 1 个月血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平均出现明显下降($P < 0.05$)。复发组患者术后 3 个月血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平均出现明

显升高($P < 0.05$)。术后 1 个月复发组患者血清 PTX-3、TTF-1 水平高于非复发组($P < 0.05$);术后 3 个月复发组血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平均高于非复发组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料结果比较

项目	复发组	非复发组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
例数(<i>n</i>)	26	46		
平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	62.4 ± 8.7	62.8 ± 8.1	0.620	0.270
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	18/8	29/17	1.830	0.176
病例类型[<i>n</i> (%)]				
腺癌	18(69.2)	34(73.9)	2.562	0.109
鳞癌	5(19.2)	8(17.4)	2.440	0.118
大细胞癌	2(7.7)	3(6.5)	2.806	0.094
其他	1(3.9)	1(2.2)	1.342	0.247
手术时间($\bar{x} \pm s$,min)	160.4 ± 29.5	164.3 ± 32.9	1.017	0.158
出血量($\bar{x} \pm s$,mL)	94.3 ± 20.4	97.2 ± 22.8	1.303	0.101
高血压[<i>n</i> (%)]	12(46.2)	22(47.8)	1.708	0.191
糖尿病[<i>n</i> (%)]	8(30.8)	14(30.4)	1.220	0.269
高脂血症[<i>n</i> (%)]	6(23)	10(21.8)	1.098	0.295

2.3 ROC 曲线分析 术前,术后 1、3 个月 3 个时间点血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平及其波动变化($\Delta 1 =$ 术后 1 个月-术前; $\Delta 2 =$ 术后 3 个月-术前; $\Delta 3 =$ 术后 3 个月-术前 1 个月)对 NSCLC 患者术后复发的早期预测价值。以曲线下面积(AUC)大于 0.8 为基准,术后 3 个月(AUC=0.823)和 $\Delta 1$ (AUC=0.863)PTX-3 水平对 NSCLC 术后复发的预测价值最大。见表 3。

表 2 2 组患者各指标检测水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	时间	PTX-3(g/L)	CYFRA21-1(ng/mL)	TTF-1(ng/mL)
复发组	26	术前	9.93 ± 2.31	55.56 ± 7.12	442.3 ± 39.1
		术后 1 个月	4.87 ± 0.56*#	5.32 ± 0.31#	124.2 ± 19.4*#
		术后 3 个月	8.54 ± 1.04*△	17.52 ± 6.76*#△	276.5 ± 44.7*#△
非复发组	46	术前	9.84 ± 2.81	53.72 ± 8.01	425.1 ± 42.6
		术后 1 个月	3.04 ± 0.71#	4.87 ± 0.54#	102.3 ± 18.5#
		术后 3 个月	2.87 ± 0.44#	3.95 ± 0.66#	94.6 ± 12.1#
<i>F</i> (组间)/ <i>P</i>			4.911/0.004	4.260/0.008	3.740/0.015
<i>F</i> (组内)/ <i>P</i>			4.780/0.004	3.948/0.012	3.844/0.013
<i>F</i> (组间/组内)/ <i>P</i>			1.532/0.214	1.948/0.130	1.740/0.167

注:与非复发组同一时间点比较,* $P < 0.05$;与术前比较,# $P < 0.05$;与术后 1 个月比较,△ $P < 0.05$

表 3 ROC 曲线分析

指标	时间	AUC	95%CI	<i>P</i>	cut-off	敏感性(%)	特异性(%)
PTX-3	术前	0.568	0.452~0.684	0.034	12.24	65.8	62.9
	术后 1 个月	0.697	0.599~0.797	0.011	5.23	69.1	73.5
	术后 3 个月	0.823	0.722~0.921	0.004	9.31	84.8	87.4
	$\Delta 1$	0.863	0.755~0.955	0.003	— 5.41	85.4	88.5

续表 3 ROC 曲线分析

指标	时间	AUC	95%CI	P	cut-off	敏感性(%)	特异性(%)
CYFRA21-1	$\Delta 2$	0.736	0.599~0.805	0.007	-1.11	76.4	79.1
	$\Delta 3$	0.743	0.675~0.849	0.005	4.22	84.8	82.4
	术前	0.523	0.455~0.921	0.041	63.10	64.7	68.7
	术后 1 个月	0.601	0.477~0.887	0.023	5.99	65.4	69.1
	术后 3 个月	0.702	0.621~0.841	0.014	24.25	75.4	79.4
	$\Delta 1$	0.709	0.623~0.846	0.011	-52.84	74.6	78.5
TTF-1	$\Delta 2$	0.688	0.479~0.784	0.037	-41.25	69.4	70.4
	$\Delta 3$	0.694	0.612~0.816	0.042	-15.61	69.0	72.5
	术前	0.534	0.436~0.721	0.046	485.64	62.3	68.4
	术后 1 个月	0.594	0.501~0.726	0.035	-318.98	65.3	67.4
	术后 3 个月	0.702	0.623~0.819	0.015	-255.57	75.2	72.4
	$\Delta 1$	0.715	0.622~0.836	0.012	-341.25	80.5	78.4
	$\Delta 2$	0.680	0.601~0.789	0.024	-255.41	75.8	76.1
	$\Delta 3$	0.687	0.601~0.785	0.027	-198.25	72.5	78.2

2.4 相关性分析 Spearman 相关性分析比较术前, 术后 1、3 个月 3 个时间点血清 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平及其波动变化($\Delta 1$ =术后 1 个月-术前; $\Delta 2$ =术后 3 个月-术前; $\Delta 3$ =术后 3 个月-术前 1 个月)与 NSCLC 患者术后复发的相关性。以相关系数(r)大于 0.7 为基准, 可见 PTX-3(术后 3 个月、 $\Delta 1$ 和 $\Delta 2$)、CYFRA21-1(术后 3 个月和 $\Delta 1$)、TTF-1(术后 3 个月和 $\Delta 1$)与 NSCLC 患者术后复发具有相关性。见表 4。

表 4 相关性分析

指标	时间	r	P
PTX-3	术前	0.238	0.034
	术后 1 个月	0.457	0.011
	术后 3 个月	0.727	0.004
	$\Delta 1$	0.714	0.003
	$\Delta 2$	0.636	0.007
	$\Delta 3$	0.721	0.005
CYFRA21-1	术前	0.523	0.041
	术后 1 个月	0.601	0.023
	术后 3 个月	0.702	0.014
	$\Delta 1$	0.709	0.011
	$\Delta 2$	0.688	0.037
	$\Delta 3$	0.694	0.042
TTF-1	术前	0.534	0.046
	术后 1 个月	0.594	0.035
	术后 3 个月	0.702	0.015
	$\Delta 1$	0.715	0.012
	$\Delta 2$	0.680	0.024
	$\Delta 3$	0.687	0.027

3 讨论

NSCLC 的治疗手段是根治性切除肿瘤病灶, 但术后依然一部分患者会出现肿瘤复发, 由于肿瘤病灶已切除, 缺乏影像

学观察手段。肿瘤标志物是肿瘤细胞的代谢产物, 释放进入组织液和血液中, 可用于肿瘤的早期诊断、区分病理类型、确定临床分期、判定治疗效果、监视复发及评价预后等。

PTX-3 属于多亚基糖蛋白, 参与体内免疫应答反应和急性炎症反应, 其基因序列位于第 3 号染色体 q25 区内。当体内肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 等炎性因子表达增加后, 可刺激单核细胞、内皮细胞及心肌细胞大量合成和释放 PTX-3。早期研究发现 PTX-3 与呼吸机相关肺炎和儿童难治性肺炎有较高的早期诊断和评估预后价值^[7]。本研究结果表明, NSCLC 患者术后 1 个月血清 PTX-3 明显下降, 而复发组患者术后 3 个月血清 PTX-3 明显升高, 且明显高于同时间点的非复发组患者($P < 0.05$)。ROC 曲线分析提示, 血清术后 3 个月(AUC=0.823)和 $\Delta 1$ (AUC=0.863)PTX-3 水平对 NSCLC 术后复发的预测价值最大。PTX-3 与 NSCLC 的相关性已有相关文献报道。芦珂^[8]通过比较 62 例 NSCLC 患者和 62 例肺部良性疾病患者的临床数据, 发现血清 PTX-3 水平在 NSCLC 早期诊断及预后评估中具有一定的应用价值, 可作为 NSCLC 早期辅助诊断及预后判断的标志物。易甲等^[9]的研究也得到相同的结果。本研究与上述研究都选用了肿瘤标志物 PTX-3 和 CYFRA21-1 作为切入点, 但上述研究主要是关注 PTX-3 和 CYFRA21-1 对 NSCLC 患者术前早期诊断和预后判断的价值。本研究发现 NSCLC 术后 PTX-3 和 CYFRA21-1 水平检测有助于早期诊断预测肿瘤复发, 是对上述研究的补充。

本研究还引入了肿瘤标志物 TTF-1 作为观察点。TTF-1 最早于 1989 年在动物实验中发现, 早期认为其可特异性地调控甲状腺球蛋白的基因表达, 是甲状腺球蛋白的特异性转录因子^[10]。TTF-1 基因主要位于人类染色体 14q13.3, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成的单基因编码的含有 1 个同源结构域的转录因子^[11]。本研究发现 NSCLC 患者术后 1 个月血清 TTF-1 水平明显下降, 其中复发患者在术后 3 个月时血清 TTF-1 水平明显升高。TTF-1 由 371 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 38×10^3 , 主要分布于甲状腺、呼吸道 II 型上皮细胞和部分大脑

前腹侧核等,调控甲状腺、肺、中枢神经系统^[12-13]。有研究发现 TTF-1 在肺癌组织存在特异性表达,有助于在肺活检标本中对肺鳞癌和肺腺癌的鉴别诊断^[14]。相对于病理组织活检的复杂性和创伤性,血液标本更加简便,有学者证实 TTF-1 在肺癌的发生、发展中起一定作用,其检测对肺腺癌的诊断具有重要的临床意义,过高表达有可能作为肺腺癌患者不良预后的评估指标^[15]。本研究从 TTF-1 术后水平变化,证实其对于监测 NSCLC 患者术后复发有一定的预警价值,是对 TTF-1 研究的补充。

综上所述,NSCLC 患者术后检测 PTX-3、CYFRA21-1、TTF-1 水平波动有助于肿瘤复发的早期预警监测。

参考文献

[1] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.

[2] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.

[3] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(2): 213-222.

[4] Leary J, Jenny S, Barr G, et al. Pentraxin-3 and the right ventricle; the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 250-259.

[5] 周金花,刘瑞娟. 血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角化素蛋白片段 19 与肺癌的相关性研究进展[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(21): 1920-1925.

[6] 唐彩云,岑玉兰. 甲状腺转录因子 1 在肺癌诊断与鉴别诊断中的应用及意义[J]. *检验医学与临床*, 2014(z2): 309-312.

[7] 曾宗鼎,邢崇浩,林敬明. 穿透素 3 对呼吸机相关性肺炎预后评价的临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(3): 243-246.

[8] 芦珂. CYFRA21-1、Pentraxin-3、ProGRP 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3): 378-380.

[9] 易甲其,范艳平,周宁加,等. 血清 PTX-3、CYFRA21-1 和 TPS 在非小细胞肺癌中的变化及临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(5): 58-61.

[10] Carneiro JG, Couto PG, Bastos-Rodrigues L, et al. Spectrum of somatic EGFR, KRAS, BRAF, PTEN mutations and TTF-1 expression in Brazilian lung cancer patients[J]. *Genet Res (Camb)*, 2014, 96(2): 1-9.

[11] Jimenez FR, Lewis JB, Belgique ST, et al. Developmental lung expression and transcriptional regulation of Claudin-6 by TTF-1, Gata-6, and FoxA2[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 1-10.

[12] Gurda GT, Zhang L, Wang YT, et al. Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases[J]. *Clin Transl Med*, 2015, 4(1): 1-13.

[13] Plantinga TS, Heinhuis B, Gerrits D, et al. mTOR inhibition promotes TTF1-Dependent redifferentiation and restores Iodine uptake in thyroid carcinoma cell lines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): E1368-E1375.

[14] 高福平,魏谨,马平,等. TTF-1 和 p63 在肺腺癌与鳞癌的鉴别中的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(1): 112-113.

[15] 蒋榕,莫晓能. TTF-1 在肺腺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *中国热带医学*, 2013, 13(12): 1525-1527.

(收稿日期:2017-02-19 修回日期:2017-05-01)

(上接第 2066 页)

of chemokine receptor CXCR3 expression in breast cancer[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40(2): 85-88.

[8] Klatter T, Seligson DB, Leppert JT, et al. The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2008, 179(1): 61-66.

[9] Billottet C, Quemener C, Bikfalvi A. CXCR3, a double-edged sword in tumor progression and angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 36(2): 287-295.

[10] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64(15): 31-49.

[11] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual; stomach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3077-3079.

[12] Furuya M, Yoneyama T, Miyagi E, et al. Differential expression patterns of CXCR3 variants and corresponding CXC chemokines in clear cell ovarian cancers and endometriosis[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(3): 648-655.

[13] Mukaida N, Baba T. Chemokines in tumor development and progression[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(2): 95-102.

[14] Murakami T, Kawada K, Iwamoto M, et al. The role of CXCR3 and CXCR4 in colorectal cancer metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(2): 276-287.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-05-01)