

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.011

胃癌患者血清铁调素和促红细胞生成素表达特点及其与贫血的关系分析

单涪涪, 程 珍, 严 敏, 潘湘涛[△]

苏州大学附属太仓医院血液科, 江苏苏州 215400

摘要:目的 探讨胃癌患者血清铁调素、促红细胞生成素、铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 表达特点及其与贫血的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院住院的胃癌患者 146 例, 根据是否贫血将其分为贫血组(86 例)和无贫血组(60 例), 采用化学发光法测定两组患者铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 水平, 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测其中的 70 例患者[贫血 1 组(30 例)和无贫血 1 组(40 例)]血清铁调素和促红细胞生成素水平, 并分析其与胃癌患者贫血之间的关系。结果 贫血组和无贫血组年龄、临床分期和消化道出血情况比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。贫血 1 组叶酸水平明显低于无贫血 1 组, 而铁调素、促红细胞生成素、维生素 B₁₂ 水平均明显高于无贫血 1 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌患者血红蛋白水平与铁调素、促红细胞生成素水平均呈负相关($r = -0.237, -0.299$, 均 $P < 0.05$), 铁调素与促红细胞生成素水平无相关性($r = -0.014, P > 0.05$)。结论 胃癌患者铁调素高表达, 以及铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 的缺乏是贫血发生的重要原因, 年龄、临床分期和有消化道出血是贫血发生的影响因素, 而促红细胞生成素水平升高可能是贫血后的一种代偿表现。

关键词: 胃癌; 贫血; 铁调素; 促红细胞生成素; 铁蛋白; 叶酸; 维生素 B₁₂

中图分类号: R730.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)03-0330-04

Analysis on the expression characteristics of serum Hcpidin and EPO and
their relationship with anemia in patients with gastric cancer

SHAN Tiantian, CHENG Zhen, YAN Min, PAN Xiangtao[△]

Department of Hematology, Taicang Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215400, China

Abstract: Objective To investigate the expression characteristics of serum Hcpidin, erythropoietin, ferritin, folic acid, vitamin B₁₂ and their relationship with anemia in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 146 gastric cancer patients hospitalized in the hospital from January 2019 to December 2020 were divided into anemia group (86 cases) and non-anemia group (60 cases) according to whether they were anaemic or not. The levels of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ in the two groups were determined by chemiluminescence. The serum levels of Hcpidin and erythropoietin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 70 patients (30 cases in anemia 1 group and 40 cases in non-anemia 1 group), and their relationship with anemia in gastric cancer patients was analyzed. **Results** There were statistically significant differences in age, clinical stage and gastrointestinal bleeding between anemia group and non-anemia group ($P < 0.05$). The level of folic acid in anemia 1 group was significantly lower than that in non-anemia 1 group, while the levels of Hcpidin, erythropoietin and vitamin B₁₂ were significantly higher than those in non-anemia 1 group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a negative correlation between hemoglobin level and the levels of Hcpidin and erythropoietin in gastric cancer patients ($r = -0.237, -0.299$, both $P < 0.05$), but there was no correlation between Hcpidin and erythropoietin levels ($r = -0.014, P > 0.05$). **Conclusion** The high expression of Hcpidin and the deficiency of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ in gastric cancer patients are the important causes of anemia. Age, clinical stage and gastrointestinal bleeding are the influencing factors of anemia, while the increase of erythropoietin level may be a compensatory manifestation of anemia.

Key words: gastric cancer; anemia; Hcpidin; erythropoietin; ferritin; folic acid; vitamin B₁₂

胃癌是全球癌症死亡的第四大主要原因^[1], 而作为肿瘤患者独立预后因素的贫血是恶性肿瘤较为常

见的伴随疾病之一, 可以发生在疾病发生、发展的任何阶段^[2]。导致肿瘤性贫血的因素较多, 包括患者相

作者简介: 单涪涪, 女, 在读硕士研究生, 主要从事血液病的临床与基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: drpanxiangtao@163.com。

本文引用格式: 单涪涪, 程珍, 严敏, 等. 胃癌患者血清铁调素和促红细胞生成素表达特点及其与贫血的关系分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 330-332.

关的自身因素,如年龄、性别、临床分期及营养状况等,治疗相关的外在因素,如外科手术、放化疗的影响等,肿瘤相关的因素,如失血、溶血、肿瘤浸润骨髓破坏及慢性病贫血等^[3]。从病理生理学角度看,肿瘤患者发生贫血的一大重要原因是免疫和炎症系统的激活,影响了细胞因子的水平,从而导致红细胞生成相对不足,可归纳为 3 种不同的作用机制:铁利用受损、红系祖细胞分化抑制及促红细胞生成素(EPO)生成不足^[4]。

铁调素(Hepcidin)作为机体内铁的负性调节因子,可以抑制小肠铁吸收,抑制巨噬细胞铁释放,导致铁的失利用^[3]。造血原料[包括铁、叶酸及维生素 B₁₂(Vit B₁₂)等]是红细胞生成的重要基础,其缺乏是导致贫血的重要因素。EPO 是刺激红细胞生成的首要因子,其产生主要受单一负反馈机制控制,与血氧含量呈负相关关系。本研究测定了 146 例胃癌患者的铁蛋白(SF)、叶酸和 Vit B₁₂ 水平,同时检测了其中 70 例胃癌患者的 Hepcidin 和 EPO 水平,以分析其与胃癌患者贫血之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院住院的胃癌患者 146 例,均经手术后病理检查确诊,其中男 99 例、女 47 例,年龄 27~87 岁。146 例胃癌患者入院时均进行了血常规、SF、叶酸及 Vit B₁₂ 水平检测。参考中华医学会血液学分会确定的诊断标准,以男性血红蛋白(Hb)<120.00 g/L 和女性 Hb<110.00 g/L 为贫血的诊断标准,将 146 例胃癌患者分为贫血组(86 例)和无贫血组(60 例),对其中 70 例患者[贫血 1 组(30 例)和无贫血 1 组(40 例)]同时检测血清 Hepcidin 和 EPO,比较贫血 1 组、无贫血 1 组患者 SF、叶酸、Vit B₁₂、Hepcidin、EPO 水平,并分析其与胃癌患者贫血之间的关系。

1.2 方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Hepcidin 和 EPO,试剂由上海生物科技有限公司提供。采用化学发光法检测 SF、叶酸和 Vit B₁₂ 水平(SF 参考范围为 22.0~322.0

ng/mL,叶酸参考范围为 12.19~44.72 nmol/L, Vit B₁₂ 参考范围为 156.0~672.0 pmol/L),检测仪器为西门子全自动生化分析仪。采用常规方法测定血常规指标,检测仪器为日本 Sysmex XE-5000。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件包进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率或构成比表示,分别采用 *t* 检验、 χ^2 检验进行比较,相关性分析采用 Pearson 相关法。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 146 例胃癌患者 SF、叶酸、Vit B₁₂ 水平 146 例胃癌患者 SF 水平为(197.49±66.54)ng/mL,与 SF 参考范围比较,降低 26 例,正常 98 例,升高 22 例;叶酸水平为(21.00±9.36)nmol/L,与叶酸参考范围比较,降低 36 例,正常 104 例,升高 6 例;Vit B₁₂ 水平为(545.94±119.87)pmol/L,与 Vit B₁₂ 参考范围比较,降低 6 例,正常 106 例,升高 34 例。

2.2 贫血组、无贫血组患者一般情况比较 贫血组、无贫血组患者性别构成比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),贫血组、无贫血组年龄、临床分期和消化道出血情况比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 贫血组、无贫血组患者一般情况比较(<i>n</i>)									
组别	<i>n</i>	性别		年龄		临床分期		消化道出血	
		男	女	≤60 岁	>60 岁	I/II 期	III/IV 期	无	有
贫血组	86	63	23	22	64	21	65	38	48
无贫血组	60	36	24	26	34	25	35	37	23
χ^2		2.84		5.05		4.57		4.32	
<i>P</i>		>0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

注:消化道出血包括呕血和黑便。

2.3 70 例胃癌患者造血功能相关指标水平比较 贫血 1 组的叶酸水平明显低于无贫血 1 组,而 Hepcidin、EPO、Vit B₁₂ 水平均明显高于无贫血 1 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);但贫血 1 组、无贫血 1 组 SF 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 70 例胃癌患者造血功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb(g/L)	SF(ng/mL)	叶酸(nmol/L)	Vit B ₁₂ (pmol/L)	EPO(mg/mL)	Hepcidin(mg/mL)
贫血 1 组	30	102.70±15.17	197.23±179.88	18.54±12.40	632.23±534.01	22.58±16.23	6.42±5.32
无贫血 1 组	40	135.35±14.24	203.03±196.59	23.34±12.98	422.40±164.52	14.45±9.03	3.65±2.20
<i>t</i>		9.230	0.087	1.961	2.346	2.669	2.575
<i>P</i>		<0.01	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05

2.4 胃癌患者 Hb、EPO、Hepcidin 水平的关系 Pearson 相关分析结果显示,Hb 水平与 Hepcidin 水平呈负相关(*r*=-0.299,*P*<0.05),Hb 水平与 EPO 水平呈负相关(*r*=-0.237,*P*<0.05),但 EPO 水平

与 Hepcidin 水平无相关性(*r*=-0.014,*P*>0.05)。

3 讨 论

有研究显示,胃癌患者贫血的发病率较高^[5]。近年来,肿瘤驱动的炎性反应在肿瘤贫血中的作用受到

越来越多的重视^[6-8]。炎症细胞释放的大量细胞因子,可促进 Hepsidin 分泌增加,从而导致肿瘤患者发生贫血。Hepsidin 是铁代谢的核心,肿瘤相关炎症状态、细胞因子释放等许多因素均会增加 Hepsidin 的表达,导致铁在细胞内的滞留。本研究结果显示,贫血 1 组血清 Hepsidin 水平明显高于无贫血 1 组,并且 Hepsidin 水平与 Hb 水平呈负相关关系,提示 Hepsidin 过表达能够导致胃癌患者贫血的发生,这与本课题组既往的研究结果一致^[8]。

胃癌患者造血原料(主要为铁、叶酸及 Vit B₁₂)的缺乏也与贫血密切相关。铁是 Hb 的主要成分,SF 是体内铁储存的可靠指标,能反映体内铁水平的高低。叶酸与 Vit B₁₂ 主要在 DNA 甲基化过程中起着传递一碳单位的作用^[8],是红细胞发育成熟过程中不可缺少的物质,低叶酸或低 Vit B₁₂ 水平均会导致 DNA 甲基化异常,促进肿瘤的发生^[9]。多项研究表明,肿瘤患者存在相当比例的造血原料缺乏^[10-12]。胃癌患者发生叶酸等造血原料缺乏的原因可能为:(1)吸收减少。外科的胃大部手术,切除了造血原料吸收部位,影响了铁、叶酸和 Vit B₁₂ 的吸收;胃大部切除术后胃壁细胞分泌的内因子减少也会降低 Vit B₁₂ 的吸收。(2)合成减少。由于肿瘤细胞增殖分化迅速,正常组织细胞相对减少,细胞不能发挥正常的生理合成作用。(3)摄入不足、消耗增多。肿瘤患者整体代谢功能异常,消化系统器官受损时,手术、化疗和放疗等治疗手段可明显影响患者的食欲^[13]。可见,对于胃癌患者适当补充造血原料、加强营养治疗,可以有效预防或减少贫血的发生,对改善患者的生存质量和预后具有重要意义^[14-15]。本研究还发现,年龄、临床分期和消化道出血也是胃癌患者发生贫血的原因之一,但与性别关系不大,这与周坤等^[13]的报道也基本一致。

本研究结果发现,胃癌患者也存在 SF、叶酸和 Vit B₁₂ 水平升高的现象,尤其是贫血 1 组患者 Vit B₁₂ 水平明显高于无贫血 1 组($P < 0.05$),这与 ZULFIQAR 等^[16]、ARENDT 等^[17]及 ANDRÈS 等^[18]的研究结果一致,并且他们在研究中探讨了 Vit B₁₂ 过多症与胃癌、肠癌、胰腺癌、肝癌等实体肿瘤的关系,结果表明患者血清 Vit B₁₂ 升高系肿瘤过度合成的结果或继发于响应白细胞增多症,如果发生在肝癌患者中,则与肝细胞对 Vit B₁₂ 复合物的清除率降低有关。

SUEGA 等^[19]及 SENJO 等^[20]研究了高铁蛋白血症发生的原因,认为 SF 升高的原因如下:(1)肿瘤患者处于慢性炎症状态,白细胞介素-6 及 C 反应蛋白等炎症因子水平升高,刺激 Hepsidin 高表达,慢性疾病患者贫血时,机体正常细胞处于低增殖状态,这些因素导致机体对铁的失利用,从而引起 SF 水平的相对升高;(2)许多恶性肿瘤细胞包括肝癌、肺癌、胰腺癌、白血病细胞等也可以合成和分泌 SF,导致 SF 合

成或释放增加;(3)一些不恰当的铁剂治疗、过多的输血及溶血等因素也会导致铁贮存增加,SF 水平相对升高^[19]。

本研究结果发现,贫血 1 组患者 EPO 水平明显高于无贫血 1 组,并且 Hb 水平与 EPO 水平呈负相关,这与 KALYANI 等^[21]的研究结果相符。本研究结果还发现, Hepsidin 与 EPO 并无相关性,提示 Hepsidin 并不是通过 EPO 介导途径引起胃癌患者贫血。从现有的资料来看,更有可能是 Hb 的下降导致机体缺氧并通过体内的负反馈作用机制导致 EPO 水平增加,EPO 升高是贫血发生后的一种代偿表现,从而促进造血,纠正或改善贫血。

总之,胃癌患者发生贫血的原因是多方面的。Hepsidin 的高表达是引起贫血的重要原因,EPO 升高可能是机体的一种代偿反应,同时胃癌患者还存在 SF、Vit B₁₂ 等造血原料代谢的异常,一方面 SF 等的缺乏也可以引起贫血,另一方面 SF 异常升高也与肿瘤的异常代谢有关。此外,贫血的发生还与年龄、临床分期和消化道出血有关。但由于本研究的样本量尚不多、入选患者的标准也不完全一致,因此贫血与胃癌发生、发展的关系还不十分明确,需要更深一步的研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 李石, 宋晓玉, 张莉. 肿瘤相关性贫血的患病情况及与性别、年龄和肿瘤类型的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 44-46.
- [3] ABDEL-RAZEQ H, HASHEM H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145: 102837.
- [4] LEBOVIC D. Anemia in malignancy[M]//Management of anemia. New York: Springer, 2018: 157-171.
- [5] LUDWIG H, VAN BELLE S, BARRETT-LEE P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [6] WEISS G, GANZ T, GOODNOUGH L T. Anemia of inflammation[J]. Blood, 2019, 133(1): 40-50.
- [7] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [8] CHENG Z, YAN M, LU Y, et al. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia[J]. Hematology, 2020, 25(1): 134-138.
- [9] EBARA S. Nutritional role of folate[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2017, 57(5): 138-141. (下转第 337 页)

- bivalirudin vs heparin in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(6):e19064.
- [2] LI C, LI Q, XU J, et al. The efficacy and safety of compound danshen dripping pill combined with percutaneous coronary intervention for coronary heart disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5067137.
- [3] 周绍喜. 冠心病患者使用超声心动图与心脏超声造影的价值分析[J]. *现代医用影像学*, 2020, 29(5):940-942.
- [4] ZHU H, LIN X, ZHENG P, et al. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2):2214-2220.
- [5] WU H, SHOU X, LIANG L, et al. Correlation between plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2 and matrix metalloproteinase-2 in coronary heart disease[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(6):1214-1219.
- [6] ZHANG H, CHANG R. Effects of exercise after percutaneous coronary intervention on cardiac function and cardiovascular adverse events in patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Sports Sci Med*, 2019, 18(2):213-222.
- [7] PANG J, WU Q, ZHANG Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 23:100317.
- [8] 张玉琦. 心脏超声左心室造影对冠心病介入治疗前后左心室功能变化的影响[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(19):130-132.
- [9] 肖青叶, 李蓬. 心脏超声造影联合血清 Hcy、PCSK9 诊断冠心病的效果及与冠脉病变程度的关系[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(6):962-966.
- [10] 蔡丽珠, 吕云, 陈宗宁. 心脏超声左心室造影对冠心病介入治疗前后左心室功能变化的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(9):1398-1400.
- [11] 朱徐青, 黄海英, 袁明远. 基于不同影像检查技术的冠心病诊断研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(10):1449-1453.
- [12] KLINKHAMMER B M, FLOEGE J, BOOR P. PDGF in organ fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62:44-62.
- [13] FOLESTAD E, KUNATH A, WAGSATER D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62:1-11.
- [14] 唐晋, 井晶, 宋恒良, 等. 高浓度血浆血小板衍生生长因子 C 对冠心病患者冠状动脉病变的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(5):447-451.
- [15] PANG S, TAO Z, MIN X, et al. Correlation between the serum platelet-derived growth factor, angiopoietin-1, and severity of coronary heart disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020:3602608.
- [16] 李振宇, 李传昶, 杨天伦, 等. 冠状动脉侧支循环形成与血管生成素 1 和 2 的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(2):109-112.

(收稿日期:2021-05-15 修回日期:2021-11-22)

(上接第 332 页)

- [10] ABIRI B, VAFA M. Iron deficiency and anemia in cancer patients: the role of iron treatment in anemic cancer patients[J]. *Nutr Cancer* 2020, 72(5):864-872.
- [11] LIM C H, KIM S W, KIM W C, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42):6114-6119.
- [12] DUTHIE S J. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability[J]. *Br Med Bull*, 1999, 55(3):578-592.
- [13] 周坤, 郑遵荣, 周玉珍. 消化道恶性肿瘤患者 FA, Vit B₁₂, Fer 及 HCY 的检测与预后分析[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(2):193-198.
- [14] GALVÑN-PORTILLO M V, OÑATE-OCANA L F, PÉREZ-PÉREZ G I, et al. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers[J]. *Nutrition*, 2010, 26(2):201-208.
- [15] NASIR A, BULLO M M H, AHMED Z, et al. Nutrigenomics: epigenetics and cancer prevention: a comprehensive review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(8):1375-1387.
- [16] ZULFIQAR A A, ANDRES E, LORENZO VILLALBA N. Hypervitaminosis B₁₂. Our experience and a review[J]. *Medicina (B Aires)*, 2019, 79(5):391-396.
- [17] ARENDT J F, PEDERSEN L, NEXO E, et al. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels as a marker for cancer: a population-based cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(23):1799-1805.
- [18] ANDRÉS E, SERRAJ K, ZHU J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B₁₂ in clinical practice[J]. *QJM*, 2013, 106(6):505-515.
- [19] SUEGA K, WIDIANA G R. Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(4):342-348.
- [20] SENJO H, HIGUCHI T, OKADA S, et al. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital[J]. *Hematology*, 2018, 23(10):817-822.
- [21] KALYANI P, JAMIL K. A study on biochemical facet of anemia in cancers: a strong link between erythropoietin and tumor necrosis factor alpha in anemic cancer patients[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(1):127-132.

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-10-22)