

血清双调蛋白对结直肠癌诊断及临床病理特征的预测价值

卢加杰, 刘晶, 冯燕, 李紫琼, 木尼拉·买买提, 高峰* (新疆维吾尔自治区人民医院 消化科, 新疆乌鲁木齐 830001)

摘要: 目的 探讨血清双调蛋白 (amphiregulin, AR) 对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 诊断及临床病理特征的预测价值。方法 选取2018年6月至2019年10月新疆维吾尔自治区人民医院收治的CRC患者187例, 收集临床及病理资料。同时期按性别、年龄匹配健康体检者187例。采用酶联免疫吸附测定法测定CRC患者和健康对照者血清AR水平。分析血清AR与CRC及其临床病理特征的关系。结果 CRC患者血清AR显著高于健康对照者 ($U=0.000, P<0.01$)。血清AR与CRC患者的性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型无相关性 ($P>0.05$)。分期中 I 期、II 期和 III 期患者血清AR差异无显著性 ($P>0.05$), IV 期患者血清AR均显著高于 I 期、II 期和 III 期患者 ($P<0.013$)。肝转移者血清AR显著高于其他部位转移者和无转移者 ($P<0.017$)。伴有脉管侵犯者和神经束侵犯者血清AR均显著高于无脉管和无神经束侵犯者 ($P<0.05$)。血清AR预测患CRC的准确性较低, 曲线下面积为0.611; 预测CRC脉管侵犯和神经束侵犯的准确性也较低, 曲线下面积分别为0.694和0.583; 但对预测CRC IV期和肝转移具有较高的准确性, 曲线下面积分别为0.917和0.958, 血清AR预测CRC IV期的最佳诊断分界点为23.28pg/ml, 敏感度和特异度分别65.32%和82.93%, 预测CRC肝转移的最佳诊断分界点为31.75pg/ml, 敏感度和特异度分别61.74%和86.55%。结论 血清AR水平与患CRC、CRC IV期、肝转移、脉管侵犯者和神经束侵犯有关, 与性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型无关。血清AR水平对预测CRC IV期和肝转移具有较高的准确性。

关键词: 结直肠癌; 双调蛋白; 临床病理特征; 生物标志物

中图分类号: R692.9 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 06-0699-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.06.022

双调蛋白 (amphiregulin, AR) 是一个含有 84 个氨基酸的糖蛋白, 是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的配体。在多种组织和器官中表达, 通过调节细胞增殖、凋亡和不同细胞类型的迁移参与机体各种生理过程^[1-2]。AR 在包括结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在内的多种肿瘤组织中表达明显上调^[3], 通过自分泌和旁分泌途径发挥促肿瘤作用^[4-6]。随后的研究显示, CRC 组织中 AR 高水平表达可能与 CRC 的临床病理特征有关^[7]。AR 不仅在癌组织中高表达, 在癌症患者血清中也同样存在高表达。血清中检测 AR 具有方便、快捷、患者易于接受的优势。本研究以是探讨血清 AR 对 CRC 诊断及临床病理特征的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 10 月本院收治的资料完整的 CRC 187 例患者。同时期按性别、年龄匹配健康体检者 187 例 (1:1 匹配)。收集患者的临床及病理资料, 包括性别、年龄、肿瘤部位、

组织学类型、分期、远处转移、脉管侵犯和神经束侵犯情况, 除外合并其他部位原发恶性肿瘤者及已接受手术或化疗者。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有研究对象确诊后, 在手术及化疗前, 用无添加剂的干燥真空管清晨空腹采集外周静脉血 6ml。血液样本采集后在室温下静置 30 ~ 60min, 然后以 1600×g 离心 10min, 取上层血清置于 -80℃ 冰箱冻存备用, 统一进行 AR 检测。AR 检测采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 按照 AR ELISA 测定试剂盒 (南京卡米洛生物工程有限公司) 的操作说明进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示。AR 水平组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。采用特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析血清 AR 对 CRC

基金项目: 自治区卫生计生委青年医学科技人才专项 (WJWY-201845)

* 通信作者, E-mail: xjgf@sina.com

诊断及临床病理特征预测的准确性,由约登指数(敏感度+特异度-1)确定最佳诊断分界点及诊断的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 CRC 患者临床及病理特征 187例CRC患者中男性106例,占56.68%,女性81例,占43.32%,男性多于女性。年龄最大84岁,最小25岁,中位年龄61岁。其中I期31例,占16.58%;II期57例,占30.48%;III期48例,占25.67%;IV期51例,占27.27%。临床及病理特征见表1。

2.2 血清AR测定结果及其与临床和病理特征的关系 健康对照者血清AR为6.32(1.25~9.83)pg/ml, CRC患者为18.55(10.28~22.70)pg/ml,显著高于

健康对照者($U=0.000, P=0.004$)。进一步分析血清AR与CRC患者临床和病理特征的关系,性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型组间血清AR差异无显著性($P > 0.05$),分期中I期、II期和III期血清AR差异无显著性($H=5.094, P=0.079$),而IV期患者血清AR均显著高于I期、II期和III期患者($H=8.308, P=0.004; H=6.564, P=0.010; H=6.564, P=0.010$)。远处转移方面,肝转移者血清AR显著高于其他部位转移者和无转移者($H=5.769, P=0.016$ 和 $H=7.410, P=0.006$),其他部位转移者和无转移者血清AR差异无显著性($H=0.410, P=0.522$)。CRC伴有脉管侵犯者和神经束侵犯者血清AR均显著高于无脉管和无神经束侵犯者($P < 0.05$)。见表1。

表1 187例CRC患者的临床病理特征和血清AR测定结果

临床病理特征	例数	占比 (%)	双调蛋白 (pg/ml)	U/H	P
性别				15.500	0.699
男性	106	56.68	17.23 (12.67 ~ 21.08)		
女性	81	43.32	16.01 (13.88 ~ 23.45)		
年龄				2.842	0.241
< 40岁	22	11.76	14.35 (9.50 ~ 19.34)		
≤ 40 ~ 64岁	89	47.59	14.99 (9.22 ~ 21.03)		
≥ 65岁	76	40.64	16.57 (8.13 ~ 25.44)		
肿瘤部位				10.000	0.196
结肠	91	48.66	18.39 (10.01 ~ 23.11)		
直肠	96	51.34	19.87 (12.45 ~ 21.90)		
组织学类型				9.000	0.150
腺癌	173	92.51	18.01 (11.56 ~ 22.98)		
黏液癌	14	7.49	20.33 (10.12 ~ 23.07)		
分期				8.405	0.038
I期	31	16.58	12.17 (4.25 ~ 15.66)		
II期	57	30.48	10.20 (4.34 ~ 13.62)		
III期	48	25.67	13.89 (6.67 ~ 17.79)		
IV期	51	27.27	27.36 (16.47 ~ 62.55)		
远处转移				7.450	0.024
肝	30	16.04	30.83 (18.44 ~ 39.35)		
其他	21	11.23	21.66 (9.09 ~ 23.39)		
无	136	72.73	18.03 (8.38 ~ 25.77)		
脉管侵犯				4.500	0.029
有	53	28.34	32.29 (17.33 ~ 40.87)		
无	134	71.66	17.01 (8.47 ~ 20.33)		
神经束侵犯				4.000	0.024
有	28	14.97	37.90 (16.66 ~ 43.38)		
无	159	85.03	16.30 (11.78 ~ 21.02)		

2.3 ROC 曲线分析血清AR对CRC诊断及临床病理特征预测的准确性 根据CRC不同临床病理特征

各组血清AR比较结果,绘制血清AR预测CRC、CRC IV期、肝转移、脉管侵犯和神经束侵犯的ROC

曲线,结果显示血清AR预测患CRC的准确性较低,曲线下面积为0.611。血清AR对预测CRC IV期和肝转移具有较高的准确性,曲线下面积分别为0.917和0.958,见图1和图2。血清AR预测CRC IV期的最佳诊断分界点为23.28 pg/ml,敏感度和特异度分别65.32%和82.93%;预测CRC肝转移的最佳诊断分界点为31.75 pg/ml,敏感度和特异度分别61.74%和86.55%。血清AR对预测CRC脉管侵犯和神经束侵犯的准确性较低,曲线下面积分别为0.694和0.583。

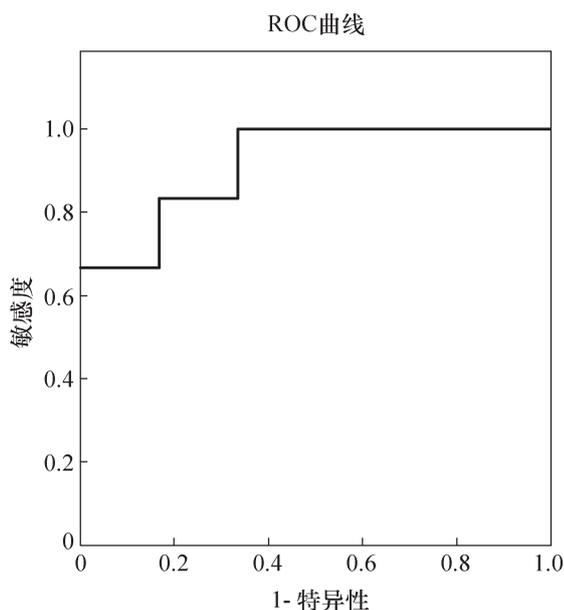


图1 血清AR预测CRC IV期的ROC曲线

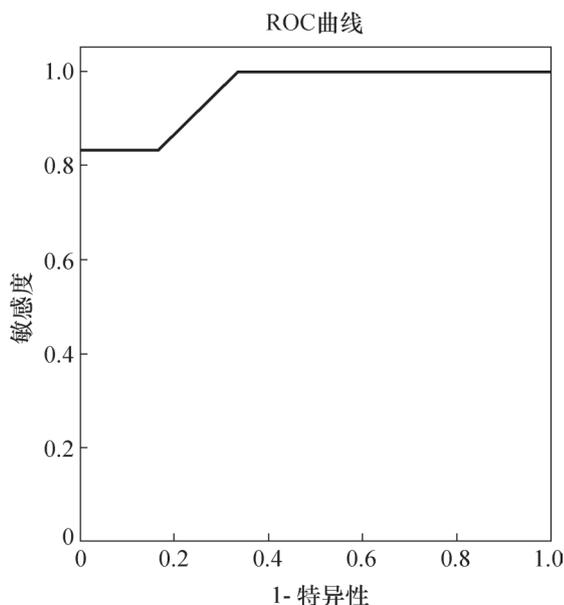


图2 血清AR预测CRC肝转移的ROC曲线

3 讨论

AR与多种肿瘤的发生、进展和转移密切相关,通过激活ERK/JNK/p38和PI3K/Akt信号通路,介导包括肿瘤增殖、侵袭、运动、血管生成和逃避凋亡在内的多种细胞效应,促进肿瘤的恶性过程^[8-9]。结肠癌肿瘤组织中的表达研究表明,癌组织AR表达水平显著高于正常黏膜组织^[7,10-11]。肿瘤患者血清AR表达的研究较少。本研究显示CRC患者血清AR水平显著升高,IV期患者血清AR水平明显高于I期、II期和III期患者,提示高水平的血清AR可能预示了较晚的CRC分期,患者的预后更差。最近一项对肝癌的研究中也有类似发现^[12],提示血清AR可作为肿瘤诊断和预后判断的血清标志物。进一步做ROC曲线分析显示血清AR水平预测CRC的准确性较低,但对预测CRC IV期具有较高的准确性,最佳诊断分界点为23.28pg/ml,敏感度和特异度分别65.32%和82.93%。

本研究也发现血清AR与CRC不良的临床特征有关,伴有肝转移、脉管侵犯者和神经束侵犯者血清AR水平显著升高,而与CRC患者的性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型无关。Watanabe等^[13]对CRC患者结肠癌组织的研究显示伴有肝转移者癌组织中存在AR的过度表达。Kuramochi等^[14]的研究还发现肝转移灶中AR的表达也明显升高,且与CRC癌组织中AR的表达存在相关性。Li等^[7]对CRC患者血清的研究显示血清AR水平增高与血管侵犯有关,而且AR表达水平与CRC患者的术后无病生存期和无肝转移生存期有关。提示血清AR可能是CRC肝转移、脉管侵犯者和神经束侵犯的预测因子。进一步的ROC曲线分析显示血清AR水平预测CRC脉管侵犯、神经束侵犯的准确性较低,但预测CRC肝转移的准确性较高,其最佳诊断分界点为31.75pg/ml,敏感度和特异度分别61.74%和86.55%。

总之,CRC患者血清AR显著升高,高水平的血清AR预示了较晚的临床分期和肝转移及脉管、神经束侵犯,血清AR水平对预测CRC晚期和肝转移具有较高的准确性。由于研究的样本量整体偏小,结果可能存在一定偏倚,血清AR能否成为一个有价值的CRC临床病理特征评价指标,仍需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] Fu NY, Pal B, Chen Y, et al. Foxp1 is indispensable for ductal morphogenesis and controls the exit of mammary stem cells from quiescence[J]. *Dev Cell*, 2018, 47(5): 629-644, e8.
- [2] 徐源,李凯迪,邢钟兴,等. 双调蛋白的结构、表达及生理功能研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(10): 1455-1459.
- [3] Ohchi T, Akagi Y, Kinugasa T, et al. Amphiregulin is a prognostic factor in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(6): 2315-2321.

- [4] Guzman MJ, Shao J, Sheng H. Pro-neoplastic effects of amphiregulin in colorectal carcinogenesis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(2): 211-221.
- [5] Culouscou JM, Remacle-Bonnet M, Carlton GW, et al. Colorectal cell-derived growth factor (CRDGF) is homologous to amphiregulin, a member of the epidermal growth factor family[J]. *Growth Factors*, 1992, 7(3): 195-205.
- [6] 王政, 王祖义. 人类双调蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *河南外科学杂志*, 2019, 25(6): 156-159.
- [7] Li XD, Miao SY, Wang GL, et al. Amphiregulin and epiregulin expression in colorectal carcinoma and the correlation with clinicopathological characteristics[J]. *Onkologie*, 2010, 33(7): 353-358.
- [8] 徐源, 李凯迪, 邢钟兴, 等. 双调蛋白在肿瘤发生和进展中的作用[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(1): 56-60.
- [9] Jiang J, Zhao W, Tang Q, et al. Over expression of amphiregulin promoted malignant progression in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152576.
- [10] Bormann F, Stinzling S, Tierling S, et al. Epigenetic regulation of amphiregulin and epiregulin in colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(3): 569-581.
- [11] 陈兰兰, 高立明, 贾如江, 等. ECHS1和Ki-67在结直肠癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. *中国医刊*, 2018, 53(3): 300-303.
- [12] Awad AE, Ebrahim MA, Eissa LA, et al. Dickkopf-1 and amphiregulin as novel biomarkers and potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2019, 13(3): 153-163.
- [13] Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, et al. Prediction of liver metastasis after colorectal cancer using reverse transcription-polymerase chain reaction analysis of 10 genes[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11): 2119-2126.
- [14] Kuramochi H, Nakajima G, Kaneko Y, et al. Amphiregulin and Epiregulin mRNA expression in primary colorectal cancer and corresponding liver metastases[J]. *BMC Cancer*, 2012(12): 88.

收稿日期: 2020-02-15; 修回日期: 2020-03-20
(本文编辑: 王丽)

超声评估不同钙化程度对甲状腺结节良恶性鉴别的影响

朱双利^{1*}, 白冬雪², 杨颖², 王阳³, 谢允红¹, 李海清¹, 赵春英¹ (1. 北京王府中西医结合医院 超声科, 北京 102200; 2. 北京大学国际医院 超声科, 北京 102206; 3. 北京王府中西医结合医院 病理科, 北京 102200)

摘要: **目的** 探讨超声评估不同钙化程度对甲状腺结节良恶性鉴别的影响。**方法** 回顾性分析2018年6月至2019年9月在北京王府中西医结合医院接受手术治疗的146例甲状腺结节患者的术前超声检查资料及术后病理结果。根据超声诊断病灶钙化程度的不同, 将146例甲状腺结节患者分为微钙化组(75例)、环状钙化组(38例)和粗钙化组(33例), 统计三组患者病理结果恶性结节检出率。**结果** 146例患者的甲状腺结节经术后病理检查证实, 微钙化组中病理结果为恶性72例, 环状钙化组中病理结果为恶性28例, 粗钙化组中病例结果为恶性20例。微钙化组恶性结节检出率(96.00%)显著高于环状钙化组(73.68%)和粗钙化组(60.60%), 差异有显著性($\chi^2=4.936$, $P=0.027$; $\chi^2=5.801$, $P=0.018$); 环状钙化组恶性结节检出率与粗钙化组恶性占比比较, 差异无显著性($\chi^2=0.162$, $P=0.688$)。**结论** 在甲状腺单发结节伴钙化的超声诊断中, 对结节内钙化程度进行分类研究, 超声在评价不同钙化程度的结节的良恶性中具有非常高的诊断价值, 具有很高的特异性和敏感性, 能够较准确的鉴别诊断结节的良恶性。

关键词: 甲状腺结节; 良性结节; 恶性结节; 钙化; 鉴别诊断

中图分类号: R581.9; R445.1 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2020)06-0702-03

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.06.023

甲状腺结节为国内人群较常见的一种甲状腺病症, 随着超声诊断的发展, 甲状腺结节的检出率逐年上升。长期临床实践研究证实, 多种病因可以引起甲状腺结节, 如甲状腺炎性病变、退行性病变、机体免疫功能减退等。根据甲状腺结节的病变性质, 可将其分为良性结节和恶性结节^[1]。早期流行病学调查结果显示, 甲状腺结节患者中, 恶性结节患者所占比例不足1%^[2], 但受多种因素的影响, 近年来甲

甲状腺结节患者发病率及恶变率有升高趋势, 个别类型的甲状腺癌恶性程度很高, 危及生命^[3]。早期明确甲状腺结节的良恶性有助于临床及时采取干预措施, 提高患者的生存质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2018年6月至2019年9月在北京王府中西医结合医院接受手术治疗的146例甲状腺结节患者的术前超声检查资料及术后病理

*通信作者, E-mail: 987804825@qq.com