

TXNIP 和 CEA 联合检测对良恶性胸腔积液的诊断价值

袁杰清¹, 束 军¹, 王丹平¹, 沈继龙²

摘要 目的 探讨硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)、癌胚抗原(CEA)联合检测在良、恶性胸腔积液鉴别诊断中价值。方法

收集 57 例胸腔积液患者(良性 32 例,恶性 25 例)的临床资料,采用 ELISA 法测定血清和胸腔积液中 TXNIP 和 CEA 浓度水平。结果 恶性胸腔积液中 TXNIP 浓度明显低于良性胸腔积液中的含量;良恶性胸腔积液患者的血清中 TXNIP 浓度水平差异无统计学意义。TXNIP 浓度 89.57 $\mu\text{g/L}$ 为最佳临界值,恶性胸腔积液的诊断灵敏度 76%,特异度 87.5%,符合率 86.96%;CEA 浓度 5.285 $\mu\text{g/L}$ 为最佳临界值,恶性胸腔积液的诊断灵敏度 88%,特异度 90.6%,符合率 91.23%。联合试验,并联诊断的灵敏度为 97.12%,特异度为 79.28%;串联诊断灵敏度为 66.88%,特异度 98.83%。结论 TXNIP 对恶性胸腔积液的诊断具有一定价值,与 CEA 联合检测可以提高诊断灵敏度与特异度。但是 TXNIP 对恶性胸腔积液的诊断价值并不优于 CEA。

关键词 硫氧还蛋白结合蛋白;癌胚抗原;胸腔积液;诊断

中图分类号 R 561.3; R 734.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)03-0341-04

硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)基因是一种新型的肿瘤相关抑制基因,在乳腺癌、肺癌、胃癌等人体实体肿瘤组织中呈低表达^[1],并且与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等过程密切相关^[2]。目前国内外对 TXNIP 的研究主要在肿瘤发生机制或组织学等方面,对其在良、恶性胸腔积液中的浓度变化研究尚未见报道。癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)是临床上最常用的肿瘤标志物之一,在鉴别良、恶性胸腔积液的诊断中使用广泛^[3]。该研究通过检测患者血清和胸腔积液中 TXNIP、CEA 含量,探讨对良、恶性胸腔积液的鉴别诊断价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2013 年 10 月~2014 年 6 月安徽医科大学第四附属医院内科住院患者中胸腔积液患者 57 例。良性胸腔积液 32 例作为良性组,其中男 19 例,女 13 例,年龄 19~78(49.90 $\pm$ 21.41)岁,肺结核 17 例,肺部感染 12 例,心力衰竭 2 例,胸膜炎 1 例;恶性胸腔积液 25 例作为恶性组,其中男 16 例,女 9 例,年龄 33~81(61.16 $\pm$ 12.65)岁,肺癌 12 例,肺鳞癌 5 例,小细胞肺癌 2 例,其他类型

2014-11-23 接收

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(编号:1308085MH141);
安徽医科大学科研基金资助项目(编号:2010xkj115)

作者单位:¹安徽医科大学第四附属医院呼吸内科,合肥 230022

²安徽病原生物学省级实验室和人兽共患病安徽重点实验室(安徽医科大学基础医学院病原生物学教研室),合肥 230032

作者简介:袁杰清,男,硕士研究生;

束 军,男,医学博士,硕士生导师,责任作者,E-mail: J. Shu@126.com

mon ward, they accounted for 48.5%. Cocci mainly for *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*, accounted for 13.3%. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* and *Bacillus* accounted for 64.0% in ICU, coccus of *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*, accounted for 11.2%. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* was separated from general wards had high sensitivity on carbon alkene, above 90.0%, 80.0%, 60.0% respectively, compared to 29.7% of *Acinetobacter baumannii* sensitive. *Staphylococcus aureus* separated from general wards of benzene westwood sensitive rate was 54.7%. *E. coli*'s sensitivity to imipenem was 98.5%, sensitivity rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* was 50.0% in ICU, *Acinetobacter baumannii* drug resistance was serious, only 6.0%. Acteria genera of benzene westwood sensitive rate was only 33.3%. It has obvious difference compared with general wards. **Conclusion** Bacteria distribution and drug resistance of bacteria between ICU and the common wards exist obvious difference, negative bacilli and the resistance in the common ward increased significantly compared with ICU. So bacterial drug resistance surveillance on a regular basis in ICU and the whole hospital will help to understand the distribution and drug resistance of bacteria in ICU, so as to guide clinical rational drug use.

Key words bacteria; drug resistance; intensive care unit

或类型不明确 6 例。恶性胸腔积液合并糖尿病患者 4 例。结核性胸腔积液诊断符合以下其中一项: ① 痰涂片或胸腔积液中找到抗酸杆菌; ② 组织或胸膜活检发现抗酸杆菌; ③ 结核中毒症状、结核菌素试验阳性、胸片提示结核活动病灶, 抗结核治疗有效; 其他良性病例诊断通过结合临床表现、影像学检查及疗效观察明确。恶性胸腔积液诊断经痰液及胸腔积液脱落细胞学检查或者组织病理学检查明确。糖尿病诊断符合 WHO 诊断标准(1999 年)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院后抽取晨起空腹静脉血液 3 ml, 首次行胸腔穿刺时留取胸腔积液标本 10 ml。标本收集后在 4 °C 条件下 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 分装上清液于 1.5 ml EP 管中, -20 °C 保存, 期间避免反复冻融, 待检。

1.2.2 标本检测 测试前标本在室温下充分解冻, 离心或混匀, 分别进行 TXNIP、CEA 检测。应用 ELISA 法检测患者血清、胸腔积液中 TXNIP、CEA 含量, 严格按照试剂盒说明书对患者血清、胸腔积液中 TXNIP 与 CEA 分别进行测定。使用酶标仪(美国 BioTek 公司)读数, 并根据吸光度(optical density value, OD 值)计算样品浓度。ELISA 试剂盒由合肥欣乐生物有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov test 以确定所得数据是否符合正态分布。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较用 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC) 用以分析和评价试验所得数据。

2 结果

2.1 胸腔积液和血清中 TXNIP、CEA 含量测定结果比较 良性组与恶性组胸腔积液中 TXNIP、CEA 的浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。恶性组 TXNIP 浓度明显低于良性组; 恶性组 CEA 浓度明显高于良性组。血清中 CEA 浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。恶性组明显高于良性组。血清中 TXNIP 浓度差异无统计学意义。见表 1。

2.2 不同因素对恶性胸腔积液中 TXNIP 浓度变化的影响 不同性别、年龄(以 60 岁分界)、是否吸烟、肺癌组织学分型的患者胸腔积液中 TXNIP 含量差异无统计学意义。肺癌合并糖尿病与肺癌未合并糖尿病患者的胸腔积液中 TXNIP 含量差异无统计

学意义。伴有肺癌远处转移的恶性胸腔积液 TXNIP 浓度明显低于无远处转移的恶性胸腔积液 TXNIP 水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 胸腔积液和血清中 TXNIP 与 CEA 浓度($\bar{x} \pm s$)

项目	良性组($n=32$)	恶性组($n=25$)	P 值	t 值
胸腔积液				
TXNIP	112.00 $\pm$ 16.13	77.36 $\pm$ 17.58	<0.05	7.73
CEA	2.80 $\pm$ 1.71	21.00 $\pm$ 20.86	<0.05	4.93
血清				
TXNIP	123.52 $\pm$ 23.52	117.28 $\pm$ 14.90	0.24	1.16
CEA	2.35 $\pm$ 1.29	10.65 $\pm$ 7.78	<0.05	5.47

表 2 25 例恶性胸腔积液中 TXNIP 的浓度($\bar{x} \pm s$)

项目	n	TXNIP($\mu\text{g/L}$)	P 值	t/F 值
性别				
男	16	75.59 $\pm$ 21.05	0.549	0.572
女	9	80.01 $\pm$ 11.07		
年龄(岁)				
≥ 60	15	76.10 $\pm$ 16.01	0.671	0.430
<60	10	79.24 $\pm$ 20.48		
吸烟				
有	11	73.22 $\pm$ 19.60	0.308	1.044
无	14	80.60 $\pm$ 15.80		
合并糖尿病				
患病	4	77.75 $\pm$ 25.63	0.962	0.048
未患病	21	77.28 $\pm$ 16.51		
肺癌组织类型				
腺癌	12	77.03 $\pm$ 17.11	0.942	0.060
鳞癌	5	79.82 $\pm$ 19.10		
其他类型	8	76.31 $\pm$ 19.65		
远处转移				
有	4	61.63 $\pm$ 12.51	0.049	2.083
无	21	80.35 $\pm$ 16.99		

2.3 恶性胸腔积液中 TXNIP、CEA 的诊断价值 应用 ROC 曲线分析实验所得数据, 约登指数最大值对应的切点为诊断的最佳临界点。选取约登指数为 0.635, 胸腔积液 TXNIP < 89.57 $\mu\text{g/L}$ 为最佳临界点(灵敏度 76%, 特异度 87.5%, 符合率 86.96%, 曲线下面积 AUC 0.864 > 对角线面积 0.500)。见图 1。选取约登指数为 0.786, 胸腔积液 CEA > 5.285 $\mu\text{g/L}$ 为最佳临界点(灵敏度 88%, 特异度 90.6%, 符合率 91.23%, AUC 0.943 > 0.500)。见图 2。由上可见, TXNIP 和 CEA 对恶性胸腔积液均有一定诊断价值, 且 CEA 对恶性胸腔积液的诊断价值优于 TXNIP。选取胸腔积液 TXNIP 浓度为 89.57 $\mu\text{g/L}$, CEA 浓度为 5.285 $\mu\text{g/L}$ 进行联合试验, TXNIP 和 CEA 并联对恶性胸腔积液诊断灵敏度为 97.12%, 特异度为 79.28%; 串联对恶性胸腔积液诊断灵敏度为 66.88%, 特异度 98.83%。见表 3。

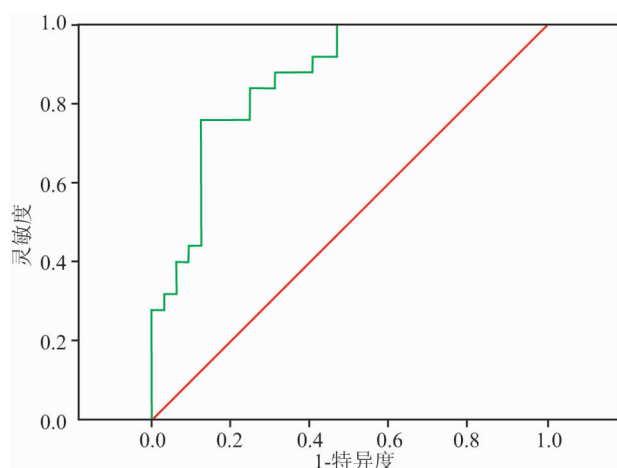


图1 恶性胸腔积液 TXNIP ROC 曲线

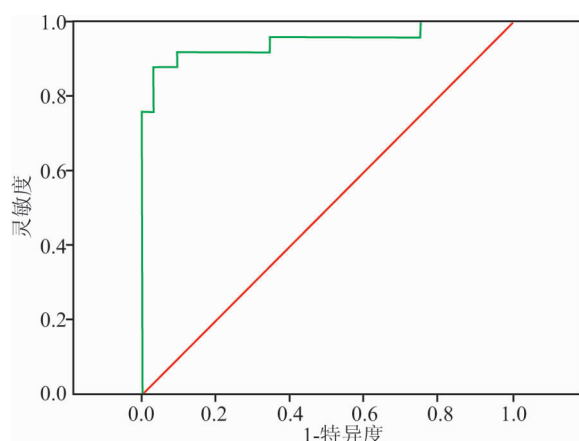


图2 恶性胸腔积液 CEA ROC 曲线

表3 TXNIP 和 CEA 对恶性胸腔积液组的诊断效能(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值	符合率
TXNIP	76.00	87.50	84.00	87.50	85.96
CEA	88.00	90.60	88.46	93.55	91.23
TXNIP + CEA(并联)	97.12	79.28	88.00	90.63	89.47
TXNIP + CEA(串联)	66.88	98.83	98.04	100	99.12

2.4 相关性分析 恶性胸腔积液的 TXNIP 浓度水平与 CEA 浓度水平之间无显著相关性($r=0.095$, $P=0.652$)。

3 讨论

TXNIP 是一种氧化还原调节蛋白,可与硫氧还蛋白活性半胱氨酸残基结合,影响体内活性氧水平及参与调节线粒体通路,从而发挥调节细胞生长的作用^[4]。此外, TXNIP 参与丝裂原活化蛋白激酶途径所介导的细胞凋亡^[5]; 促进 p27 激酶抑制蛋白 1 稳定表达,使细胞周期停滞在 G1/S 周期以对抗肿瘤细胞生长^[6]; NK 细胞是免疫系统的重要组成部分

分,在抗肿瘤过程中发挥重要作用。TXNIP 的缺失可使 NK 细胞发育异常,数量及活性下降,造成免疫系统受到抑制并促使肿瘤的发生及进一步发展^[7]。所以 TXNIP 通过多种机制参与抑制肿瘤发生、发展、转移等过程。

研究^[8]显示 TXNIP 基因敲除或基因突变的小鼠比野生型更容易导致肿瘤发生,提示其可能是一种新型肿瘤抑制因子,并且在肝癌、胃肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤组织中呈低表达^[9]。体外实验^[10]进一步表明 TXNIP 对肺肿瘤细胞的生长有抑制作用。因此, TXNIP 水平的检测可能对肺肿瘤的诊断有一定的帮助。本研究显示肺癌所致恶性胸腔积液中 TXNIP 浓度明显低于良性胸腔积液。TXNIP 在肺部肿瘤及恶性胸腔积液发生过程中可能作为肿瘤抑制因子参与其中,并在恶性胸腔积液中呈低表达,这与前述相关研究结果一致。良、恶性胸腔积液患者血清中 TXNIP 浓度水平差异无统计学意义,其可能与 TXNIP 组织起源和表达强度有关,也有可能与样本量、误差及偏倚等因素有关,这需要扩大样本量等进行进一步研究。本研究提示恶性胸腔积液中 TXNIP 水平与患者年龄、性别、是否吸烟、是否合并糖尿病、肿瘤组织类型等因素无明显相关性。

Kiss1 基因是肿瘤转移抑制基因,与肿瘤转移的发生关系密切^[11]。TXNIP 通过调控 Kiss1 基因,发挥抗肿瘤转移功能^[12]。低氧诱导因子 1 α 是介导肿瘤转移的重要因子, TXNIP 通过影响其功能,抑制肿瘤细胞转移^[13]。本研究显示伴有远处转移的恶性胸腔积液 TXNIP 含量低于无远处转移的恶性胸腔积液,提示 TXNIP 可能在抑制肺部肿瘤细胞转移过程中发挥作用。但是 TXNIP 抑制肺部肿瘤转移的发生机制尚不清楚。CEA 是目前临床上应用最广泛的恶性肿瘤标志物,用于多种恶性肿瘤的筛查和诊断。本研究显示 TXNIP 单项检测对鉴别诊断良恶性胸腔积液有一定价值,但是并不优于 CEA。本研究观察到联合检测可以提高恶性胸腔积液诊断的灵敏度和特异度。

综上所述, TXNIP 对恶性胸腔积液的诊断具有一定价值,与 CEA 联合检测可以提高诊断灵敏度与特异度。然而,目前有关 TXNIP 在肺癌及肺癌所致胸腔积液的发病机制中的作用尚未明确,影响标本检测的因素等也未见相关报道。TXNIP 能否成为临床恶性胸腔积液诊断中一个新的肿瘤分子标志物,有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Han S H, Jeon J H, Ju H R, et al. VDUP1 upregulated by TGF- β and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor cell growth by blocking cell-cycle progression [J]. *Oncogene*, 2003, 22(26): 4035–46.
- [2] Zhou J, Chng W J. Roles of thioredoxin binding protein (txnip) in oxidative stress, apoptosis and cancer [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(3): 163–9.
- [3] Wang X F, Wu Y H, Wang M S, et al. CEA, AFP, CA125, CA153 and CA199 in malignant pleural effusions predict the cause [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15(1): 363–8.
- [4] Spindel O N, World C, Berk B C. Thioredoxin interacting protein: redox dependent and independent regulatory mechanisms [J]. *Antioxid Redox Signal* 2012, 16(6): 587–96.
- [5] Kim S Y, Suh H W, Chung J W, et al. Diverse functions of VDUP1 in cell proliferation, differentiation, and diseases [J]. *Cell Mol Immunol* 2007, 4(5): 345–51.
- [6] Jeon J H, Lee K N, Hwang C Y, et al. Tumor suppressor VDUP1 increases p27 (kip1) stability by inhibiting JAB1 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4485–9.
- [7] Lee K N, Kang H S, Jeon J H, et al. VDUP1 is required for the development of natural killer cells [J]. *Immunity* 2005, 22(2): 195–208.
- [8] Nishizawa K, Nishiyama H, Matsui Y, et al. Thioredoxin-interacting protein suppresses bladder carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis* 2011, 32(10): 1459–66.
- [9] 陈文君, 李荣, 罗荣城. TXNIP 在乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志* 2013, 18(6): 498–501.
- [10] Frullanti E, Colombo F, Falvella F S, et al. Association of lung adenocarcinoma clinical stage with gene expression pattern in non-involved lung tissue [J]. *Int J Cancer* 2012, 131(5): E643–8.
- [11] Ulasov I V, Kaverina N V, Pytel P, et al. Clinical significance of KISS1 protein expression for brain invasion and metastasis [J]. *Cancer* 2012, 118(8): 2096–105.
- [12] Goldberg S F, Miele M E, Hatta N, et al. Melanoma metastasis suppression by chromosome 6: Evidence for a pathway regulated by crsp3 and txnip [J]. *Cancer Res* 2003, 63(2): 432–40.
- [13] Shin D, Jeon J H, Jeong M, et al. Vdup1 mediates nuclear export of hif1 α via crm1-dependent pathway [J]. *Biochim Biophys Acta* 2008, 1783(5): 838–48.

Diagnostic value of TXNIP and CEA combined detection in differentiating between benign and malignant pleural effusion

Yuan Jieqing, Shu Jun, Wang Danping, et al

(Dept of Respiratory Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the diagnostic value of combined detection by thioredoxin – interacting protein (TXNIP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in discriminating between benign and malignant pleural effusion.

Methods The clinical data of 57 patients were collected from 25 cases of malignant pleural effusion and 32 of benign pleural effusion. The levels of TXNIP, CEA in serum and pleural effusion were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

Results The concentrations of TXNIP in patients with malignant pleural effusion were significantly lower than those patients in benign pleural effusion. But the difference in serum was not statistically significant between benign group and malignant group. Diagnostic sensitivity, specificity and agreement rate for TXNIP in malignant pleural effusion were 76%, 87.5% and 86.96% respectively at diagnostic cut-off point of 89.57 μ g/L, 88%, 90.6% and 91.23% for CEA at 5.285 μ g/L. Diagnostic sensitivity and specificity value were 97.12%, 79.28% respectively in parallel test, and 66.88%, 98.83% in serial test.

Conclusion The detection of TXNIP has certain value to the diagnosis of malignant pleural effusion, and joint detection with CEA can improve the diagnostic sensitivity and specificity value. However, the diagnostic value of TXNIP to malignant pleural effusion is not superior to CEA.

Key words thioredoxin-interacting protein; carcinoembryonic antigen; pleural effusion; diagnosis