

55 例 NSCLC 患者围手术期血清肿瘤标志物的监测分析

夏杰, 于在诚

摘要 目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中细胞质胸苷激酶(TK1)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)手术前后的表达水平变化及意义。方法 选择行手术治疗的 NSCLC 患者 55 例作为肺癌组及同期普胸外科良性疾病患者 29 例作为对照组,用电化学发光法检测 NSCLC 患者手术前后及对照组血清中 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平。分析两组血清 4 种肿瘤标志物(TM)水平变化。结果 ① NSCLC 患者术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平及阳性率高于对照组水平($P < 0.05$)。② 肺癌组 NSCLC 患者血清 TK1 术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 TK1 水平变化呈先上升后下降趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$);肺癌组 NSCLC 患者手术后 1 周及术后 1 个月血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平明显低于术前水平($P < 0.05$);肺癌组 NSCLC 患者手术后 1 周、术后 1 个月血清 CEA、CYFRA21-1 水平与对照组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),其中术后 1 周血清 TK1、SCC-Ag 水平与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),术后 1 个月血清 TK1、SCC-Ag 水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。③ 肺腺癌术前血清 TK1、CEA 水平高于肺鳞癌($P < 0.05$)。④ NSCLC 患者术前血清 TK1、CYFRA21-1 水平在女性患者中高于男性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组 NSCLC 患者术前血清 CEA、SCC-Ag 水平与性别无显著相关性($P > 0.05$)。NSCLC 患者术前血清 TK1 水平与肺癌分化程度呈负相关($P < 0.05$)。结论 NSCLC 围手术期相关 TM 水平的监测对 NSCLC 的诊断、鉴别诊断提供帮助,有助于从微观角度了解机体肿瘤负荷变化情况。NSCLC 围手术期相关 TM 水平变化与手术疗效、组织类型存在一定相关性,TM TK1 和 CEA 更适合于肺腺癌的评价,值得临床进一步推广应用。

关键词 非小细胞肺癌;血清细胞质胸苷激酶;癌胚抗原;血清鳞状细胞癌抗原;血清细胞角蛋白 19 片段

中图分类号 R 655.3; R 734.2; R 730.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)07-1003-05

早期诊断的肺癌患者手术治疗的预后较中晚期肺癌明显改善,其 5 年生存率可达 60%~90%^[1]。

2014-02-17 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1208085QH159)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普胸外科,合肥 230022

作者简介:夏杰,男,硕士研究生;

于在诚,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail:13705699600@163.com

研究^[2]显示肿瘤标志物(tumor marker, TM)对于肺癌的早期诊断、手术疗效、预后评估、病情监测等有一定临床价值。监测手术疗效对评价预后及制定治疗方案至关重要。该研究旨在通过检测 NSCLC 患者血清细胞质胸苷激酶(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)4 种 TM 手术前后的表达水平变化,探讨其在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)诊断、鉴别诊断、组织学分型、临床分期、手术疗效及预后判断等临床意义以及 TM 本身的临床使用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2013 年 1 月~8 月在安徽医科大学第一附属医院普胸外科手术治疗的 55 例原发性支气管肺癌患者(肺癌组),手术方式均为肺癌根治术(肺叶和双肺叶加支气管旁及纵隔淋巴结清扫术),术后 3 个月内均未发现复发及远处转移。其中男 35 例,女 20 例;年龄 41~82(57.98 ± 9.03)岁;其中有吸烟史 33 例,无吸烟史 23 例;术后常规病理类型分布为:鳞癌 17 例、腺癌 31 例,其他 NSCLC 7 例;按国际抗癌联盟(UICC)2009 版肺癌 TNM 分期:I 期 14 例、II 期 32 例、III 期 9 例。选择同期我科良性疾病患者 29 例作为对照组,其中男 17 例,女 12 例,年龄 10~68(43.00 ± 17.33)岁。肺癌组患者均经临床、影像学 and 术后常规病理检查确诊为 NSCLC,且手术前未进行放、化疗及不合并其他恶性肿瘤及其他影响 TM 水平的疾病者;对照组均经病理证实为良性病变患者,排除肿瘤细胞异常增殖性疾病。

1.2 标本采集与处理 采集肺癌组患者术前及术后 1 周、术后 1 个月晨起空腹静脉血 4 ml 并取良性病变患者晨起空腹静脉血 4 ml。分离血清, -20℃ 保存。电化学发光检测仪及配套 TM 检测试剂,其中 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 试剂盒是由美国罗氏公司生产,TK1 试剂盒由华瑞同康生物技术(深圳)有限公司提供。四项 TM 参考值如下:TK1 0~2.0

pmol/L; CEA 0 ~ 5.0 ng/ml; SCC-Ag 0.8 ~ 22.0 ng/L; CYFRA21-1 0 ~ 3.3 ng/ml。

1.3 结果判定 以 TK1 ≥ 2.0 pmol/L; CEA ≥ 5.0 ng/ml; SCC-Ag ≥ 22 ng/L; CYFRA21-1 ≥ 3.3 ng/ml 判为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 组间比较采用方差分析, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肺癌组与对照组 TM 阳性率比较 肺癌组术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 高于对照组 ($P < 0.05$), 其中肺癌组术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 阳性率分别为 41.8% (23/55)、58.2% (32/55)、65.5% (36/55)、43.6% (24/55); 对照组血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 阳性率分别为 27.6% (8/29)、3.4% (1/29)、0% (0/29)、10.3% (3/29), 见表 1。 χ^2 检验结果显示肺癌组术前四种 TM 的阳性率与相应对照组比较, 两组血清 TK1 阳性率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.652, P = 0.240$), 血清 CEA、SCC-Ag 及 CYFRA21-1 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 23.849, P = 0.000$; $\chi^2 = 33.218, P = 0.000$; $\chi^2 = 9.649, P = 0.003$)。

2.2 肺癌组患者手术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与手术后 1 周、术后 1 个月以及对照组比较 肺癌组 NSCLC 患者手术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平明显高于对照组水平, 差异有统计学意义 ($F = 6.856, t = 3.388, P = 0.001$; $F = 9.420, t = 3.827, P = 0.000$; $F = 18.362, t = 5.673, P = 0.000$; $F = 4.954, t = 2.893, P = 0.005$); 肺癌组 NSCLC 患者术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 TK1 水平变化呈先上升后下降趋势, 其中术后 1 周与术前相比差异无统计学意义 ($t = -0.603, P = 0.549$), 术后 1 个月与术前相比差异有统计学意义 ($t = 5.890, P = 0.000$); 肺癌组 NSCLC 患者血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平在术后 1 周 ($t = 7.013, P = 0.000$; $t = 6.114, P = 0.000$; $t = 5.681, P = 0.000$)、术后 1 个月 ($t = 8.859, P = 0.000$; $t = 8.859, P = 0.000$; $t = 9.335, P = 0.000$) 明显低于术前水平, 差异有统计学意义。肺癌组 NSCLC 患者术后 1 周血清 TK1、CEA、SCC-Ag 水平与术后 1 个月差异有统计学意义 ($t = 6.676, P = 0.000$; $t = 2.092, P = 0.041$; $t = 7.487, P = 0.000$), 肺癌组 NSCLC 患者术后 1 周血清 CY-

FRA21-1 水平与术后 1 个月差异无统计学意义 ($t = 0.911, P = 0.366$), 术后 1 周、术后 1 个月血清 CEA ($F = 3.155, t = 1.710, P = 0.091$; $F = 1.355, t = 1.457, P = 0.149$)、CYFRA21-1 ($F = 3.709, t = 1.400, P = 0.165$; $F = 0.391, t = 0.511, P = 0.611$) 水平与对照组相比差异均无统计学意义; 术后 1 周血清 TK1、SCC-Ag 水平与对照组相比差异有统计学意义 ($F = 5.008, t = 4.038, P = 0.000$; $F = 5.791, t = 3.239, P = 0.002$), 术后 1 个月血清 TK1、SCC-Ag 水平与对照组相比差异无统计学意义 ($F = 0.083, t = 0.416, P = 0.679$; $F = 0.913, t = 0.306, P = 0.760$), 即血清 CEA、CYFRA21-1 在术后 1 周恢复正常, 血清 TK1、SCC-Ag 在术后 1 周恢复正常, 见表 1。

表 1 肺癌组 NSCLC 患者术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与术后 1 周、术后 1 个月以及对照组比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TK1 (pmol/L)	CEA (ng/ml)	SCC-Ag (ng/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
对照	1.67 $\pm$ 0.93	1.82 $\pm$ 1.08	9.92 $\pm$ 3.36	2.00 $\pm$ 0.88
肺癌组术前	2.78 $\pm$ 1.63 [#]	5.11 $\pm$ 2.86 [#]	17.88 $\pm$ 7.12 [#]	4.01 $\pm$ 2.26 [#]
肺癌组术后 1 周	2.85 $\pm$ 1.43 ^{#△}	2.63 $\pm$ 2.26 ^{#△}	13.44 $\pm$ 5.30 ^{#△}	2.40 $\pm$ 1.38 ^{#△}
肺癌组术后 1 个月	1.76 $\pm$ 0.96 ^{#△}	2.44 $\pm$ 2.28 ^{#△}	10.20 $\pm$ 4.23 ^{#△}	2.06 $\pm$ 1.06 ^{#△}

与对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与肺癌组术前比较: [△] $P < 0.05$

2.3 不同组织类型 NSCLC 患者术前 TM 水平比较 术前鳞癌 TK1 水平高于鳞癌水平, 术前腺癌 CEA 水平明显高于鳞癌水平, 差异均有统计学意义 ($P = 0.022, P = 0.064$), 术前血清 SCC-Ag、CYFRA21-1 在鳞癌与腺癌中水平差异无统计学意义 ($P = 0.903, P = 0.098$), 见表 2。

表 2 不同病理分型 NSCLC 患者术前 TM 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理分型	n	TK1 (pmol/L)	CEA (ng/ml)	SCC-Ag (ng/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
腺癌	37	2.45 $\pm$ 1.33	5.74 $\pm$ 3.02	17.03 $\pm$ 6.67	3.56 $\pm$ 1.78
鳞癌	17	3.56 $\pm$ 2.07	3.70 $\pm$ 1.99	17.28 $\pm$ 6.79	4.70 $\pm$ 2.85

2.4 肺癌组术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与患者临床病理等因素的关系比较 术前血清 TK1、CYFRA21-1 水平在女性患者中高于男性患者, 差异有统计学意义 ($F = 14.258, t = -2.577, P = 0.013$; $F = 1.230, t = 2.488, P = 0.016$)。术前中央型肺癌患者血清 TK1 水平高于周围型患者, 差异有统计学意义 ($F = 5.710, t = -1.706, P = 0.094$)。术前血清 TK1 水平与肺癌分化程度呈负相关, 差异有统计学意义 ($F = 10.871, P = 0.002$)。肺癌患者术

前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与年龄、吸烟与否、TNM 分期差异均无统计学意义,肺癌患者术前血清 CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与肿瘤部位、分化程度差异均无统计学意义,肺癌患者术前血清 CEA、SCC-Ag 水平与性别差异均无统计学意义 ($F = 4.507$, $t = -0.805$, $P = 0.423$; $F = 0.000$, $t = -0.397$, $P = 0.693$) ,见表 3。

表 3 肺癌组术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与患者临床病理因素的关系比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	TK1 (pmol/L)	CEA (ng/ml)	SCC-Ag (ng/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
年龄(岁)					
≤60	35	2.67 ± 1.61	3.86 ± 2.98	17.08 ± 6.64	3.42 ± 1.98
>60	20	2.97 ± 1.68	4.25 ± 2.58	19.28 ± 7.89	5.03 ± 2.40
性别					
男	35	2.37 ± 1.07	3.78 ± 2.64	17.59 ± 7.18	3.42 ± 1.98
女	20	3.48 ± 2.15	4.30 ± 3.20	18.39 ± 7.18	5.03 ± 2.40
吸烟史					
是	32	3.12 ± 1.84	4.80 ± 2.67	19.14 ± 6.80	4.66 ± 2.37
否	23	2.30 ± 1.15	5.54 ± 3.10	16.12 ± 7.35	3.11 ± 1.78
分化程度					
高分化	7	1.43 ± 0.25	4.57 ± 2.32	16.82 ± 5.43	2.48 ± 1.01
中分化	27	2.56 ± 1.70	5.47 ± 3.10	18.21 ± 7.71	4.24 ± 2.18
低分化	21	3.50 ± 1.47	4.82 ± 2.75	17.81 ± 7.09	4.22 ± 2.52
TNM 分期					
I 期	14	1.94 ± 0.71	4.78 ± 2.72	17.16 ± 7.04	2.40 ± 1.25
II 期	32	3.06 ± 1.84	5.09 ± 2.96	17.83 ± 7.60	4.86 ± 2.47
III 期	9	3.07 ± 1.47	5.69 ± 2.93	19.19 ± 5.93	3.49 ± 0.80

3 讨论

TM 是指肿瘤在发生及转移的过程中,由癌细胞分泌或者宿主对癌细胞产生反应而分泌到体液或组织,含量很低的活性物质,以抗原、抗体、酶、蛋白质、低分子质量代谢产物、激素、原癌及抑癌基因等形式存在^[3]。近年来,血清 TM 及其联合检测已逐渐成为包括 NSCLC 在内的各种肿瘤性疾病辅助诊断、疗效观察、预后评估的重要手段。

TK1 是人类细胞嘧啶合成补救途径的关键酶之一,正常细胞中 TK1 受细胞周期的调控,在 S 期、G₂ 期含量升高,而肿瘤患者处于 S 期、G₂ 期的细胞比例高,肿瘤细胞内产生 TK1 可大量释放到血液中^[4],所以 TK1 是增殖细胞增殖度的重要标志,可作为多种癌症的预测指标^[5]。本研究结果显示,肺癌组的 TK1 水平及阳性率显著高于对照组,与 Li et al^[6] 的研究结果相符。有研究^[2]表明血清 TM 水平与肿瘤负荷间呈正相关,本研究结果显示,TK1 水平在 NSCLC 术前、术后 1 周及术后 1 个月中呈现先上升后下降趋势,其原因可能为:① 与肿瘤负荷和 TM 自身生物特性有关^[7];② 手术促使癌细胞释放入

血,导致术后血清 TM 水平短暂升高;③ 可能肿瘤已有局部和(或)远处转移,转移病灶仍然可以释放 TM。有研究^[8]表明,高表达的 TK1 与肺腺癌的预后呈负相关,可作为判断肺腺癌预后的一个良好指标;而该研究表明,术前腺癌 TK1 水平低于鳞癌水平,差异有统计学意义,说明术前血清 TK1 水平高低与否与病理类型有关,有待进一步研究。通过检测血清 TK1 可以反映患者体内 NSCLC 肿瘤细胞的增殖速度,即可作为 NSCLC 一种辅助诊断,同时也有助于评估 NSCLC 手术疗效及组织类型。但是,考虑到本次研究样本量较小,所以该研究结果仍需进一步证实。

CEA 是一种具有人类胚胎特性决定簇的酸性糖蛋白,与癌细胞间及癌细胞与基质间的黏附反应有关,在肿瘤生长和转移中起到十分重要的作用。本研究显示,CEA 在 NSCLC 术前检测中敏感性较高(58.2%),肺癌组的 CEA 水平显著高于对照组;术后 CEA 较术前明显降低,表明手术切除了分泌 CEA 的肿瘤细胞,术后 1 周内下降幅度较大,术后 1 个月恢复至正常水平,表明手术治疗有效。若术后长期不下降或有上升趋势,应警惕有复发或转移的可能。CEA 水平在肺腺癌中显著高于鳞癌,差异有统计学意义,与既往研究^[9]相符,可能与 CEA 主要表达于腺癌有关。

SCC-Ag 是肿瘤相关抗原 TA-4 提纯亚单位,是鳞状上皮细胞癌的标志物。本研究显示,肺癌组的 SCC-Ag 水平高于对照组,说明 SCC-Ag 对于诊断 NSCLC 的特异性较高,有助于 NSCLC 的鉴别诊断;SCC-Ag 在 NSCLC 术前检测中敏感性较高(65.5%),但 SCC-Ag 在鳞癌中敏感性较低(23.5%)。本研究显示术前 SCC-Ag 与术后 1 周、术后 1 个月呈明显降低趋势,术后 1 个月恢复正常水平,可能系术前肿瘤局限,无明显远处转移。TM 增高与原发肿瘤有显著相关性,根治术后肿瘤完全切除,进而 TM 减低,术后 1 个月 SCC-Ag 水平恢复正常,表明手术治疗有效。

CYFRA21-1 是利用单克隆抗体 KS19 和 BM19-21 在人血清中检测细胞角蛋白 19 的一个可溶性片段,主要存在于肺组织上皮细胞中,癌变时 CYFRA21-1 含量升高、释放增加。有报道^[10]表明,血清 CYFRA21-1 对肺癌、淋巴瘤等的敏感性为 50%~65%,特异性可达 96%。在本研究中,术前肺癌组血清 CYFRA21-1 水平显著高于对照组和术后,差异有统计学意义,具有较高的敏感性和特异性,分别

为 43.6%、88.9% ,说明 CYFRA21-1 对诊断 NSCLC 有重要参考价值。肺癌术后 1 周 CYFRA21-1 水平恢复正常 ,表明手术治疗有效。研究^[11]显示 ,不同病理分型的肺癌组织 CYFRA21-1 阳性率由高到低依次为鳞癌、腺癌、小细胞肺癌。在肺鳞癌中的阳性率最高 ,CYFRA21-1 在肺鳞癌和肺腺癌中的敏感性分别为 37.50%、28.57%^[12]。本研究显示血清 CYFRA21-1 在肺鳞癌和肺腺癌中的敏感性分别为 64.70%、51.61% ,但术前血清 CYFRA21-1 水平及阳性率在鳞癌与腺癌比较中差异均无统计学意义 ,仍需进一步研究证实。

本研究表明 ,围手术期血清 TK1、CEA、SCC-Ag 及 CYFRA21-1 水平在 NSCLC 患者血清中均显著增高 ,手术治疗后降低 ,与 Holdenrieder et al^[13] 研究相符 ,但 NSCLC 患者术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平与年龄、吸烟与否、TNM 分期均无明显相关性 ,提示术前血清 TK1、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平并不能有效预测或评估以上临床因素 ,也不能作为术前分期的参考。在未来的研究中 ,可能需要大样本多因素的进一步联合检测研究 ,为 NSCLC 的临床诊治寻找更加适合的血清 TM^[14]。

参考文献

- [1] Hur J , Lee H J , Nam J E , et al. Additional diagnostic value of tumor markers in cytological fluid for diagnosis of non-small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer* , 2012 , 12: 392.
- [2] 黄穹铭. 动态检测 NSCLC 围手术期血清相关肿瘤标志物的临床意义[D]. 重庆: 重庆医科大学 2010.
- [3] 白晓雪 , 张妍蓓. 肺癌肿瘤标志物检测的研究现状[J]. *临床肺科杂志* 2011 , 16(2) : 259 - 60.
- [4] Ke P Y , Chang Z F. Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase-promoting complex/cyclosome-cdh1-mediated pathway[J]. *Mol Cell Biol* , 2004 , 24(2) : 514 - 26.
- [5] He E , Xu X H , Guan H , et al. Thymidine kinase 1 is a potential marker for prognosis and monitoring the response to treatment of patients with breast , lung , and esophageal cancer and non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010 , 29(4-6) : 352 - 8.
- [6] Li X , Asmitananda T , Gao L , et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective[J]. *Neoplasma* , 2012 , 59(5) : 500 - 7.
- [7] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社 2000 , 709.
- [8] Xu Y , Shi Q L , Ma H , et al. High thymidine kinase 1 (TK1) expression is a predictor of poor survival in patients with pT1 of lung adenocarcinoma[J]. *Tumour Biol* 2012 , 33(2) : 475 - 83.
- [9] Lee S , Lee C Y , Kim D J , et al. Pathologic correlation of serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment in resected nonsmall cell lung cancer[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* , 2013 , 46(3) : 192 - 6.
- [10] 王 英 , 黄文成 , 黄玲莎. 血清肿瘤标志物联合检测在恶性肿瘤诊断中的临床应用[J]. *现代肿瘤医学* 2004 , 12(2) : 145 - 6.
- [11] 康宁宁 , 魏大中 , 徐美清. 血清 CYFRA21-1 在肺鳞状细胞癌中的诊断价值[J]. *临床肺科杂志* 2010 , 15(3) : 375 - 6.
- [12] 李耀军 , 文凌娟. 肿瘤标记物在不同病理类型肺癌中表达意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志* 2011 , 25(2) : 176 - 7.
- [13] Holdenrieder S , von Pawel J , Dankelmann E , et al. Nucleosomes , ProGRP ,NSE , CYFRA 21-1 and CEA in monitoring first line chemotherapy of small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res* 2008 , 14(23) : 7813 - 21.
- [14] 卢 晨 , 于在诚. 食管癌相关血清肿瘤标志物的临床应用[J]. *安徽医科大学学报* 2013 , 48(2) : 192 - 5.

The monitoring analysis of perioperative tumor markers in non-small cell lung cancer of 55 cases

Xia Jie , Yu Zaicheng

(Dept of Thoracic Surgery , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the change and effect of operation on TK1 , CEA , SCC-Ag and CYFRA21-1 level in non-small cell lung cancer patients. **Methods** From January 2013 to August 2013 , 55 patients with NSCLC and 29 patients with benign lesions were recruited. The tumor indexes including TK1 , CEA , SCC-Ag and CYFRA21-1 were measured by electrical chemiluminescence assay. **Results** ① Serum TK1 , CEA , SCC-Ag and CYFRA21-1 level and the positive rates in NSCLC patients during preoperative period were higher than the benign disease control group ($P < 0.05$). ② Serum TK1 level changes in NSCLC patients preoperative and postoperative one week and one month showed a trend of hump-shaped curve , there was no obvious statistically significant difference ($P > 0.05$). Serum CEA , SCC-Ag and CYFRA21-1 level of postoperative one week and one month in NSCLC

E-cadherin 表达和 AKT 磷酸化水平与宫颈病变的相关性分析

田 园, 冯定庆, 伍娇娇, 徐 兵, 孙多祥, 胡卫平

摘要 目的 探讨 E-cadherin 的表达和 AKT 的磷酸化水平与宫颈病变程度的相关性。方法 收集 20 例正常宫颈组织、30 例宫颈上皮内瘤变(CIN)组织、50 例宫颈鳞癌组织, 采用荧光实时定量 PCR 和免疫组化方法分别检测组织中 E-cadherin、 β -catenin、p-AKT 和 Loricrin 的 mRNA 及蛋白表达情况, 分析 E-cadherin 表达和 AKT 磷酸化水平的相关性, 及其与宫颈病变程度和宫颈鳞癌分化程度的相关性。结果 免疫组化结果显示, 随着宫颈病变的进展, E-cadherin、Loricrin 的表达逐渐降低, 甚至缺失 ($P < 0.05$); 在正常宫颈上皮 β -catenin 表达于胞膜, 随着宫颈病变的进展, 逐渐由胞膜向胞质和胞核转移, 且表达阳性率逐渐降低 ($P < 0.05$); 上述指标定量 PCR 结果与免疫组化结果基本一致。p-AKT 的表达则随病变进展而逐渐升高 ($P < 0.05$)。相关分析显示, E-cadherin 的表达与宫颈病变的程度及鳞癌的分化程度呈负相关 ($r_s = -0.688, -0.438; P < 0.01$), 而与 p-AKT 的表达则呈正相关 ($r_s = 0.462, 0.692; P < 0.01$); E-cadherin 与

p-AKT 的表达呈负相关 ($r_s = -0.828, P < 0.01$)。结论 E-cadherin 的表达缺失与 AKT 磷酸化水平的增高与宫颈病变的发生发展密切相关; 二者联合可用于监测宫颈病变的进展, 指导临床治疗方案。

关键词 E-cadherin; β -catenin; p-AKT; Loricrin; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈鳞癌

中图分类号 R 711.74

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)07-1007-06

宫颈癌是常见的妇科肿瘤, 早期确诊可大大提高手术治愈率和生存率。宫颈癌的发生发展是一个连续的过程, 一般由正常宫颈组织转化为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 再进一步进展成浸润性癌和远处转移性癌。因此, 寻求一个可靠的指标来监测宫颈癌进展及评价治疗效果是改善临床宫颈癌预后的必要手段。

宫颈病变的进展常常伴随有上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象发生。在此过程中上皮细胞的极性丧失, 迁移和运动能力增强, 同时上皮表型丢失而逐渐获得间质表型。E-cadherin 是上皮组织中的一类钙依赖性跨膜糖蛋白, 与 β -catenin 共同形成复合物, 参与正常上皮间

2014-03-27 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81072127); 安徽省自然科学基金(编号: 11040606M176、11040606M178)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院妇产科, 合肥 230001

作者简介: 田 园, 女, 硕士研究生;

胡卫平, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: syhwp@163.com

patients were significantly lower than the level before the operation ($P < 0.05$). Serum CEA and CYFRA21-1 level of postoperative one week and one month in NSCLC patients showed no significant difference compared with benign disease control group ($P > 0.05$), serum TK1 and SCC-Ag level of the postoperative one week showed statistically significant difference compared with benign disease control group ($P < 0.05$), the postoperative one month level of serum TK1 and SCC-Ag showed no significant difference compared with benign disease control group ($P > 0.05$). ③ The preoperative level of TK1 and CEA in adenocarcinoma were higher than that in squamous carcinoma ($P < 0.05$). ④ The preoperative level of serum TK1 and CYFRA21-1 in female NSCLC patients were higher than male patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), preoperative serum CEA and SCC-Ag level of NSCLC patients showed no obvious statistical correlation with gender ($P > 0.05$). The preoperative level of serum TK1 in NSCLC patients negatively correlated with the degree of differentiation of lung cancer, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The perioperative level of tumor markers in NSCLC may be useful in monitoring diagnosis and differential diagnosis of NSCLC, especially in analyzing the invisible tumor burden of NSCLC patients. The perioperative level of tumor markers in NSCLC is related with the surgical effect and tissue types, and serum TK1 and CEA are more suitable for the evaluation of patients with lung adenocarcinoma. There is some value in the clinical applications.

Key words NSCLC; TK1; CEA; CYFRA21-1; SCC-Ag