

口腔鳞癌患者血清膜联蛋白 A2 表达及其与放疗敏感性的关系

王玉梅* 刘炜炜 陈力

(吉林大学口腔医院口腔颌面外科 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的:**探讨口腔鳞癌患者血清膜联蛋白 A2 表达水平及其与放疗敏感性的关系。**方法:**选择 2015 年~2018 年在本院进行诊治的 77 例中晚期口腔鳞癌患者作为病例组,50 例健康者作为对照组,病例组术前进行三维适形放射治疗,分别检测两组血清膜联蛋白 A2 水平,分析血清膜联蛋白 A2 在不同放疗敏感性患者中的差异,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析放疗前血清膜联蛋白 A2 水平对口腔鳞癌患者放疗敏感性的预测价值。**结果:**77 例口腔鳞癌患者经放射治疗后,完全缓解 29 例,部分缓解 41 例,无效 7 例,放疗总有效率 90.91%;病例组治疗前后血清膜联蛋白 A2 水平显著高于对照组($P<0.05$);完全缓解组治疗前血清膜联蛋白 A2 水平显著低于部分缓解组和无效组($P<0.05$),部分缓解组治疗前血清膜联蛋白 A2 水平显著低于无效组($P<0.05$);完全缓解组和部分缓解组治疗后血清膜联蛋白 A2 水平显著降低($P<0.05$),无效组治疗后血清膜联蛋白 A2 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);血清膜脂蛋白 A2 与口腔鳞癌患者肿瘤大小、淋巴结转移有关($P<0.05$);放疗前血清膜联蛋白 A2 预测口腔鳞癌患者放疗敏感性的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.755,敏感性为 71.40%,特异性为 75.70%。**结论:**血清膜联蛋白 A2 与口腔鳞癌患者术前放疗敏感性密切相关,可作为预测患者放疗敏感性的生物标志物,对口腔鳞癌临床治疗方案制定具有重要指导意义。

[关键词] 口腔鳞癌 膜联蛋白 A2 放疗敏感性 ROC 曲线

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2019)02—0133—04

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.02.008

Expression of Serum Annexin A2 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Relationship with Radiosensitivity. WANG Yu-mei*, LIU Wei-wei, CHEN Li. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China.

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression level of serum annexin A2 in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its relationship with radiosensitivity. **Methods:** From 2015 to 2018, 77 cases of middle and advanced oral squamous cell carcinoma treated in our hospital were collected in the case group and 50 healthy persons were collected in the control group. Three-dimensional conformal radiation therapy before operation was applied in the case group. The level of serum annexin A2 was detected in the two groups, respectively. The difference of serum annexin A2 in patients with different radiosensitivity was analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum annexin A2 level before radiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. **Results:** In 77 cases of oral squamous cell carcinoma patients after the radiotherapy, 29 cases were completely relieved, 41 cases were partial remission, 7 cases were ineffective, and the total effective rate of radiotherapy was 90.91%. The serum annexin A2 level in case group before and after treatment was significantly higher than that in control group ($P<0.05$); the level of serum annexin A2 before treatment in the complete remission group was significantly lower than that in the partial remission group and the ineffective group ($P<0.05$); the serum annexin A2 level in the partial remission group was significantly lower than the ineffective group before the treatment ($P<0.05$); the serum annexin A2 level in the complete remission group and the partial remission group was significantly decreased ($P<0.05$); the serum annexin A2 level in the ineffective group was not statistically significant compared with that before treatment ($P>0.05$); serum membrane lipoprotein A2 was associated with tumor size and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma ($P<0.05$); the area of ROC curve (AUC) was 0.755;

the sensitivity was 71.40%; and the specificity was 75.70% for the prediction of radiosensitivity in patients with oral squamous cell carcinoma before radiotherapy.

Conclusion: Serum annexin A 2 is closely related to

作者简介 王玉梅(1968~),女,学士,主要从事口腔颌面外科方面的研究。

* 通讯作者 王玉梅, E-mail: cjni8611@163.com

radiosensitivity in patients with oral squamous cell carcinoma, and can be used as a biomarker to predict the sensitivity of radiotherapy for patients. It has important guiding significance for the development of clinical treatment plan for oral squamous cell carcinoma.

[Key words] Oral squamous cell carcinoma Annexin A2 Radiosensitivity ROC curve

口腔鳞癌临床预后差,生存率低^[1]。目前临床上采用外科手术联合放疗、化疗的综合治疗方法,明显提高了口腔鳞癌患者总生存率^[2]。但放疗治疗效果在很大程度上与肿瘤放疗敏感性有关,导致治疗后部分患者出现局部复发或转移,严重影响预后^[3]。随着肿瘤分子生物学发展,发掘口腔鳞癌放疗敏感性的生物标志物,探索其抗辐射机制,对提高其临床治疗效率具有重要参考意义。膜联蛋白 A2 是一类钙离子依赖性磷脂结合蛋白,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程^[4]。研究证实,膜联蛋白 A2 在多种肿瘤样本中异常表达,并通过不同途径影响肿瘤细胞增殖、凋亡、转移和侵袭等,参与肿瘤进展并与肿瘤放疗敏感性有关^[5]。目前膜联蛋白 A2 在口腔鳞癌中的表达及其与口腔鳞癌放疗敏感性的关系尚未见报道。因此本研究检测口腔鳞癌患者血清膜联蛋白 A2 水平,探讨其与患者放疗敏感性的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年~2018 年在本院进行诊治的 77 例中晚期口腔鳞癌患者作为研究对象(病例组),其中男 48 例,女 29 例,年龄 31~75 岁,平均年龄(58.62±15.67)岁,发病部位:舌癌 29 例,颊癌 18 例,牙龈癌 21 例,口底癌 9 例,根据 2016 年 AJCC 口腔鳞癌 TNM 分期指南^[6]:TNM II 期 33 例,III 期 28 例,IV 期 16 例。纳入标准:(1)均经病理学检查确诊为口腔鳞癌;(2)入院前未进行过放疗、化疗及手术治疗;(3)患者及其家属知情并同意放疗治疗;(4)经医院伦理委员会批准。排除标准:(1)有放疗相关禁忌症;(2)临床资料缺失无法准确判断放疗敏感性影响因素;(3)合并全身其他恶性肿瘤。另选择同时期健康者 50 例作为对照组,其中男 26 例,女 24 例,年龄 30~70 岁,平均年龄(57.59±14.38)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 放疗方法及疗效评定 口腔鳞癌患者入院后进行术前三维适形放射治疗,患者佩戴口腔矫形器,在 Somatom Sensation Open CT 模拟机(德国西门子子公司)下扫描定位,准确勾画肿瘤病变靶区,照射剂量 40~70 Gy,平均 56 Gy,治疗 2 周。放疗结束

后 4 周,评价口腔鳞癌放射治疗疗效:肿瘤完全消失为完全缓解;肿瘤体积缩小 50%以上且无新病灶出现为部分缓解;肿瘤体积缩小不足 50%或无明显变化或有新病灶出现为无效。定义完全缓解和部分缓解为放疗敏感,无效无放疗不敏感。

1.3 观察指标 采集口腔鳞癌患者放疗前后肘静脉血 5 mL,同时采集对照组相同量的肘静脉血,采用酶联免疫吸附实验检测血清膜联蛋白 A2 水平,人膜联蛋白 A2 检测试剂盒购于上海超研生物科技有限公司,检测方法严格参照说明书进行。

1.4 统计学分析 应用统计学软件 SPSS 22.0 和 MedCalc 分析数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两量比较采用 LSD-*t* 检验,多组间比较采用方差分析检验,计数资料采用百分数表示,行 χ^2 检验,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估膜联蛋白 A2 对口腔鳞癌患者放疗敏感性的预测价值,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组放疗疗效 77 例口腔鳞癌患者经放射治疗后,完全缓解 29 例,部分缓解 41 例,无效 7 例,放疗总有效率 90.91%。

2.2 对照组及病例组放疗前后血清膜联蛋白 A2 表达水平 病例组治疗前后血清膜联蛋白 A2 水平显著高于对照组($t = 13.226, 7.912, P = 0.000, 0.000$);病例组治疗后血清膜联蛋白 A2 水平降低,与治疗前比较差异有统计学意义($t = 8.067, P = 0.000$),见表 1。

表 1 对照组及病例组血清膜联蛋白 A2 表达水平比较

Tab. 1 Comparison of serum annexin A2 expression levels in control and case groups

组别	例数	时间	膜联蛋白 A2 $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$
对照组	50		178.37±21.56
病例组	77	治疗前	268.94±45.15*
		治疗后	218.44±31.29*#

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,与治疗前相比,# $P < 0.05$

2.3 不同放疗敏感性患者放疗前后血清膜联蛋白 A2 表达水平 不同放疗敏感性患者治疗前后血清膜联蛋白 A2 水平差异有统计学意义($F = 6.718, 125.612, P = 0.002, 0.000$);完全缓解组治疗前血

清膜联蛋白 A2 水平显著低于部分缓解组和无效组 ($t = 3.234, 8.612, P = 0.002, 0.000$); 部分缓解组治疗前血清膜联蛋白 A2 水平显著低于无效组 ($t = 5.506, P = 0.000$); 三组患者治疗后血清膜联蛋白 A2 水平均有降低, 完全缓解组和部分缓解组治疗后血清膜联蛋白 A2 水平与治疗前相比差异均有统计学意义 ($t = 8.592, 8.910, P = 0.000, 0.000$), 无效组治疗后血清膜联蛋白 A2 水平与治疗前相比差异无统计学意义 ($t = 1.908, P = 0.081$)。见表 2。

表 2 不同放疗敏感性患者放疗前后血清膜联蛋白 A2 表达水平比较

Tab. 2 Comparison of serum annexin A2 expression levels in patients with different radiosensitivity before and after radiotherapy

组别	例数	治疗前	治疗后
完全缓解组	29	247.36 ± 27.51 ^{ab}	194.25 ± 18.74 ^{abc}
部分缓解组	41	271.59 ± 33.04 ^a	217.43 ± 20.57 ^{ac}
无效组	7	342.82 ± 19.86	324.57 ± 15.69

注: 与无效组比较, ^a $P < 0.05$; 与部分缓解组比较, ^b $P < 0.05$; 与治疗前相比, ^c $P < 0.05$

2.4 血清膜脂蛋白 A2 与口腔鳞癌患者临床病理特征的关系 肿瘤 ≥ 3 cm 患者血清膜脂蛋白 A2 水平显著高于 < 3 cm 患者 ($P < 0.05$), 淋巴结转移患者血清膜脂蛋白 A2 水平显著高于未转移患者 ($P < 0.05$); 血清膜脂蛋白 A2 在 TNM 不同分期、肿瘤不同分化程度方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 血清膜脂蛋白 A2 与口腔鳞癌患者临床病理特征的关系

Tab. 3 Relationship between serum membrane lipoprotein A2 and clinicopathological features of patients with oral squamous cell carcinoma

参数	例数	膜脂蛋白 A2	F/t 值	P 值
TNM 分期			1.813	0.170
Ⅱ期	33	259.67 ± 31.96		
Ⅲ期	28	271.85 ± 40.73		
Ⅳ期	16	282.96 ± 57.41		
肿瘤分化程度			1.002	0.320
低	21	276.81 ± 35.62		
中高	56	265.99 ± 44.35		
肿瘤大小			3.475	0.001
≥ 3 cm	32	289.76 ± 51.42		
< 3 cm	45	254.13 ± 38.57		
淋巴结转移			3.179	0.002
有	25	291.63 ± 51.42		
无	52	258.03 ± 39.11		

2.5 血清膜联蛋白 A2 预测口腔鳞癌患者放疗敏感性的价值 血清膜联蛋白 A2 预测口腔鳞癌患者放疗敏感性的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.755,

95% 置信区间为 0.578 ~ 0.933, Youden 指数 J 为 0.471, $P = 0.037$, 其预测放疗敏感性的敏感性为 71.40%, 特异性为 75.70%。见图 1。

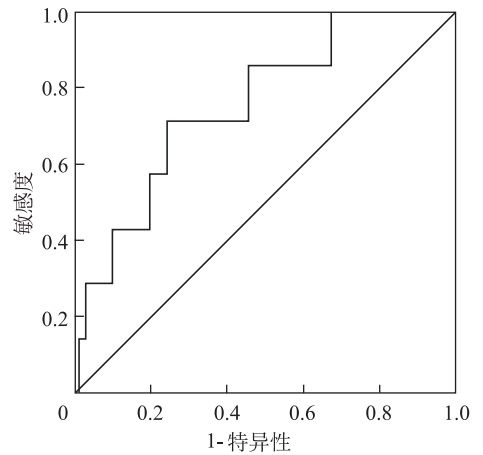


图 1 血清膜联蛋白 A2 预测口腔鳞癌患者放疗敏感性的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum annexin A2 for predicting the radiosensitivity in patients with oral squamous cell carcinoma.

3 讨论

肿瘤术后放射治疗常伴有较多严重并发症, 导致患者生存质量及生存率受到较大影响, 而术前放射治疗由于局部病灶解剖结构完整, 未被手术破坏, 可产生更好的抗肿瘤临床疗效^[7]。傅升等研究报道, 术前诱导化疗、放疗治疗口腔鳞癌的总有效率达 98.08%, 患者均为发生严重并发症^[8]。术前放疗使肿瘤体积缩小, 黏附降低, 便于后期手术切除; 使病灶周围淋巴管和小血管闭塞, 降低术中医源性播散风险; 同时避免术中过大切除及术后放疗造成的面部畸形、感染等严重并发症^[9]。本研究术前放射治疗结果, 77 例患者中 29 例肿瘤消失, 41 例肿瘤消失 50% 以上, 7 例肿瘤无变化, 总有效率 90.91%, 稍低于傅升等研究结果, 可能与患者病情及放疗技术差异有关。

尽管术前放射治疗能够提高患者生存质量和生存率, 但部分患者受放疗敏感性影响, 放疗无效后更易复发和转移, 导致更差预后。因此, 寻找放疗敏感性的特异性标志物, 早期预测患者放疗敏感性, 对制定合理的临床治疗方案, 提高疗效, 改善预后非常重要。膜联蛋白 A2 在结构上高度保守, 其基本结构包括一个高度变异性的 N-末端和一个高度同源的 C-末端, 常以单体、异源二聚体或异源四聚体形式存在^[10]。研究表明, 膜联蛋白 A2 在多种肿瘤中高表达, 有助于肿瘤细胞增殖及侵袭, 并对放化疗敏感性产生不良影响。已证实, 膜联蛋白 A2 与宫颈癌、鼻咽癌等放化疗敏感性密切相关, 具有预测放化疗敏

感性的重要价值^[11]。本研究结果,口腔鳞癌患者血清中膜联蛋白 A2 水平显著高于对照组,完全缓解组、部分缓解组和无效组治疗前血清膜联蛋白 A2 水平有显著性差异,呈逐渐升高趋势。放射治疗后,完全缓解组和部分缓解组血清膜联蛋白 A2 水平明显下降,而无效组与治疗前差异无统计学意义,说明血清膜联蛋白 A2 水平与口腔鳞癌患者放疗敏感性呈负相关关系,血清膜联蛋白 A2 越高患者放疗敏感性越差,放疗效果越差,对该类患者不适宜进行术前放射治疗。

膜联蛋白 A2 与肿瘤的关系包括促进肿瘤细胞粘附、增殖、侵袭、转移及新生血管形成等^[12]。研究表明,膜联蛋白 A2 和 S100A10 相互作用介导纤溶酶原促进纤维蛋白水解,调节纤溶亢进,组织重塑,促进肿瘤细胞粘附,同时膜联蛋白 A2 表达升高能够促进肿瘤新生血管形成^[13,14]。膜联蛋白 A2 高水平患者肿瘤细胞黏附能力和新生血管形成能力增强,可能是导致放疗敏感性差及放疗后复发率高的主要原因。本研究结果,血清膜脂蛋白 A2 表达水平与患者肿瘤大小、淋巴结是否转移有关,ROC 曲线分析结果,膜脂蛋白 A2 预测口腔鳞癌放疗敏感性的敏感度为 71.40%,特异度为 75.70%,说明血清膜联蛋白 A2 与口腔鳞癌进展有关,并对口腔鳞癌放疗敏感性具有较好的预测价值。

综上所述,口腔鳞癌患者血清膜脂蛋白 A2 表达水平明显增多,与肿瘤进展及患者放疗敏感性密切相关,检测血清膜脂蛋白 A2 水平对预测患者术前放疗敏感性具有较高的敏感性和特异性,提示血清膜脂蛋白 A2 可作为口腔鳞癌患者术前放疗敏感性的生物标志物,对指导临床治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] 张斌. 口腔鳞状细胞癌的表现遗传学研究现状和进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2016, 26(2):77-82.
- [2] 鄂利波,潘淑婷,邱嘉旋. 口腔鳞癌新辅助化疗前后多药耐药

相关蛋白的表达及临床疗效分析[J]. 口腔医学研究, 2017, 33(12):1298-1301.

- [3] 张玉宇,王利波,赵钦,等. 肿瘤微环境与肿瘤细胞放射敏感性关系的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(5): 1038-1044.
- [4] Zhou F, Schulten K. Molecular dynamics study of phospholipase A2 on a membrane surface[J]. Proteins, 2015, 25(1): 12-27.
- [5] 侯俊杰,周颖,谭岩,等. 膜联蛋白 A2 与肿瘤进展的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(11):1573-1577.
- [6] 丁洁,韩伟,孙国文. 第八版美国癌症联合委员会唇与口腔肿瘤 TNM 分期更新解读[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(8): 504-509.
- [7] Stokes CL, Stokes WA, Kalapurakal JA, et al. Timing of radiation therapy in pediatric wilms tumor: a report from the national cancer database[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(2):453-461.
- [8] 傅升,樊丽娜,周文士. 术前化疗、放疗及手术治疗中晚期口腔鳞癌的临床研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2014, 30(10):619-622.
- [9] Teitztennenbaum S, Li Q, Rynkiewicz S, et al. Radiotherapy potentiates the therapeutic efficacy of intratumoral dendritic cell administration[J]. Cancer Res, 2017, 63(23): 8466-8475.
- [10] Bharadwaj A, Bydoun M, Holloway R, et al. Annexin A2 heterotetramer: structure and function[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3):6259-305.
- [11] 苏颖,何火聪,吴君心,等. siRNA 沉默 Annexin A2 基因表达对鼻咽癌细胞放射敏感性的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2):214-217.
- [12] 马若兰,陈克能. 膜联蛋白 A2 在肿瘤发生中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(12):2931-2932.
- [13] Bydoun M, Waisman DM. On the contribution of S100A10 and annexin A2 to plasminogen activation and oncogenesis: an enduring ambiguity. [J]. Future Oncology, 2014, 10(15):2469-2479.
- [14] Liu W, Hajjar KA. The annexin A2 system and angiogenesis [J]. Biol Chem, 2016, 397(10):1005-1016.

[收稿日期:2018-08-28]

(本文编辑 李四群)