

性更高。

【参考文献】

- [1] 林芳,任阳.超高龄大动脉粥样硬化性卒中患者脑梗死复发的危险因素分析[J].神经损伤与功能重建,2018,13(2):66~68.
- [2] 高红玉,刘宏.rt-PA 静脉溶栓治疗高龄急性缺血性脑卒中的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(1):98~102.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146~153.
- [4] 王云霄,袁俊亮,胡文立.常用卒中量表的研究进展[J].中国卒中杂志,2016,11(12):1072~1077.
- [5] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136~144.
- [6] 梁育敏.急性脑梗死溶栓治疗进展[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(75):14833~14834.
- [7] 于丽波,王帅,姜瀛,等.尿激酶静脉溶栓与超选择性动脉溶栓治疗急性大脑中动脉脑梗死的效果[J].中国医药导报,2019,16(4):100~103,111.
- [8] 李胜利,李银银,信连英,等.超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗对高龄脑梗死患者的预后分析[J].西部医学,2018,30(10):1505~1508.
- [9] 柴冠军.阿替普酶溶栓对急性脑梗死患者神经功能及日常生活能力的影响[J].北方药学,2018,15(4):29~30.

临床研究

【文章编号】1006-6233(2019)11-1872-06

## GATA6 和 BMP2 在口腔鳞癌中的表达关系及临床意义

白真玉, 刘德裕, 陈尧卉, 林道志, 黄谢山

(海南省海口市人民医院/中南大学湘雅医学院附属海口医院口腔外科, 海南 海口 570208)

**【摘要】目的:**检测 GATA6 和骨形态发生蛋白(BMP2)在口腔鳞癌组织中表达情况,分析二者的表达关系并探讨其临床意义。**方法:**收集 2014 年 4 月至 2016 年 12 月经本院病理确诊的 56 例口腔鳞癌患者的石蜡标本作为观察组,同时取 42 例正常人的口腔粘膜组织作为对照组。采用免疫组化法测定口腔组织中 GATA6、BMP2 表达,分析其与口腔鳞癌临床病理特征的关系,并对全部患者进行随访,分析 GATA6、BMP2 表达对口腔鳞癌患者预后的影响。**结果:**口腔鳞癌组织中 GATA6、BMP2 阳性表达率均显著高于正常组织( $P < 0.05$ );GATA6、BMP2 表达与口腔鳞癌患者 TNM 分期及肿瘤分化程度有关( $P < 0.05$ ),与淋巴结转移、肿瘤大小无关( $P > 0.05$ );GATA6、BMP2 高表达口腔鳞癌患者 2 年存活率均显著低于低表达患者( $P < 0.05$ );Cox 模型多因素分析结果显示,TNM 分期、肿瘤分化、GATA6、BMP2 表达是影响患者预后的独立危险因素。**结论:**口腔鳞癌组织中 GATA6、BMP2 表达上调,与患者临床分期、肿瘤分化及 2 年生存情况有关,可能作为判断患者预后的生物标志物。

**【关键词】** 口腔鳞癌; GATA6; 骨形态发生蛋白

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.030

## Expressions and Clinical Significances of GATA6 and BMP2 in Oral Squamous Cell Carcinoma

BAI Zhenyu, LIU Deyu, CHEN Yaohui, et al

(Haikou People's Hospital of Hainan / Haikou Hospital Affiliated to

Xiangya Medical College of Central South University, Hainan Haikou 570208, China)

**【Abstract】Objective:** To detect the expressions of GATA6 and bone morphogenetic protein (BMP2) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) tissues, analyze their relationship and explore their clinical significance. **Methods:** From April 2014 to December 2016, paraffin specimens from 56 patients with oral squamous cell carcinoma confirmed by pathology in our hospital were collected as observation group, and oral mucosa tissues from 42 normal persons were taken as control group. The expressions of GATA6 and BMP2 in oral tissues

【基金项目】海南省医药卫生科研项目,(编号:1601320443A2001)

【通讯作者】黄谢山

were detected by immunohistochemistry, and the relationship between GATA6 and BMP2 expression and clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma was analyzed. All patients were followed up and the prognostic effects of GATA6 and BMP2 expression on oral squamous cell carcinoma were analyzed. **Results:** The positive expression rates of GATA6 and BMP2 in oral squamous cell carcinoma tissues were significantly higher than those in normal tissues ( $P < 0.05$ ); the expressions of GATA6 and BMP2 were correlated with TNM stage and tumor differentiation in OSCC patients ( $P < 0.05$ ), but not with lymph node metastasis and tumor size ( $P > 0.05$ ); the 2-year survival rate of patients with high expressions of GATA6 and BMP2 in oral squamous cell carcinoma were significantly lower than those in patients with low expression ( $P < 0.05$ ); Cox model multivariate analysis showed that TNM stage, tumor differentiation, GATA6 and BMP2 expression were independent risk factors affecting the prognosis of patients. **Conclusion:** The expressions of GATA6 and BMP2 in oral squamous cell carcinoma are up-regulated, which is related to clinical stage, tumor differentiation and 2-year survival, it may be used as a biomarker for judging prognosis of patients.

**【Key words】** Oral squamous; Cell carcinoma; GATA6; Bone morphogenetic protein

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔颌面部极常见的肿瘤疾病,常发病于口腔粘膜,目前常规临床治疗方式是手术和放射疗法,术后死亡率仍高达50%<sup>[1]</sup>。近期研究表明<sup>[2]</sup>,确诊时若TNM分期提前能够提高OSCC患者的生存率,因此探索口腔鳞癌的发病机制,筛选可反映口腔鳞癌疾病进展的潜在生物标志物十分重要,但口腔鳞癌的发病机制至今不甚清楚。研究表明<sup>[3]</sup>骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 2, BMP2)具有促进骨骼发育、再生修复及调节细胞的增殖、分化和凋亡的作用, BMP2信号通路参与多种肿瘤的发展。GATA6属于进化保守转录调节因子,是个体生长、发育中重要的调节基因,研究发现GATA6在各种肿瘤中表达异常<sup>[4]</sup>。然而BMP2、GATA6在口腔鳞癌发病机制中作用尚不清楚。本研究拟通过检测口腔鳞癌患者组织中BMP2、GATA6表达情况,探讨二者与口腔鳞癌病理特征及患者生存结局的关系,以期能为口腔鳞癌的临床诊治和预后提供参考,具体结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**收集2014年4月至2016年12月经本院病理确诊的口腔鳞癌患者56例作为观察组研究对象,收集相应石蜡标本,其中男36例,女20例,年龄40~70岁,平均年龄(49.82±6.35)岁,且患者术前均未接受化疗、放疗或其他抗肿瘤治疗,病理资料完整。根据国际抗癌联盟<sup>[5]</sup>(UICC, 2002)的分类方法将TNM分期分为I~IV期,肿瘤分化程度分为高分化、中分化、低分化三个阶段。肿瘤直径0.45~3.65cm,平均直径(2.58±0.64)cm。同时取42例正常人的口腔粘膜组织作为对照组研究对象。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,且通过本院伦理委员会批准进行研究。

**1.2 主要试剂及仪器:**BMP2单克隆抗体,购自北京义

翘神州公司;GATA-6单克隆抗体,购自圣克鲁斯生物技术公司;显微镜,购自日本奥林巴斯公司。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 样品采集与保存:**标本均采用4%甲醛溶液固定,石蜡包埋,使用石蜡切片机制成约4 $\mu$ m厚的切片。

**1.3.2 免疫组化染色:**采用免疫组化法检测各组织标本中GATA6表达水平。操作步骤如下:①切片于60℃烘烤1h;②烤片后依次置于二甲苯、无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、70%乙醇中进行脱蜡水化;③在柠檬酸缓冲液(PH为6.0;浓度为0.01mol/L)中煮沸25min进行高温修复,取出冷却至室温;④切片上滴加1滴H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(3%),室温孵育10min;⑤采用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗切片1min×3次,滴加1%的牛血清白蛋白,孵育30min;⑥吸弃封闭液(阴性对照除外),分别向切片滴加一抗试剂(GATA6、BMP2),4℃孵育过夜;⑦PBS冲洗切片3min×3次,吸去缓冲液,加生物素标记的二抗试剂,37℃孵育15min。⑧PBS冲洗切片1min×3次,加DAB显色液2滴进行染色,显微镜下观察染色情况,蒸馏水洗去浮色,然后滴加10%的苏木素复染1min;⑨乙醇梯度中脱水后,在二甲苯中脱色透明,最后使用中性树脂封片。

**1.3.3 结果判定:**显微镜高倍镜下随机选择5个视野,观察细胞染色情况,并记录。GATA6、BMP2以胞浆中出现棕色或更深颜色为阳性表达,按细胞着色程度与着色细胞数所占比例评定积分,其中染色强度评分:0分(无染色),1分(弱染色),2分(中染色),3分(强染色);阳性细胞所占比例评分:0分(<10%),1分(10%~50%),2分(50%~75%),3分( $\geq 76%$ )。两分乘积为染色指数(SI),每个标本的染色指数均由三名专业人员进行取评估取均值,SI评分为0~9分,分为4级;SI $\leq 1$ 为阴性(-);1<SI $\leq 3$ 为弱阳性(+);3<SI<6为中等阳性(++);SI $\geq 6$ 为强阳性(+++)。进一步分

类,将阴性(-)和弱阳性(+)为 GATA6、BMP2 低表达,将中等阳性(++)和强阳性(+++)为 GATA6、BMP2 高表达。

**1.4 随访:**对所有治疗出院后的患者进行复查、门诊或电话随访,随访时间为 24 个月,末次随访时间截止 2018 年 12 月 31 日,观察记录患者随访期间肿瘤复发情况、生存情况。

**1.5 统计学方法:**运用统计学软件 SPSS18.0 处理数据,计数资料用 n(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等

级程度的组间比较采用 Mann - Whitney U 检验或 Kruskal - Wallis 检验,采用 ROC 曲线分析 GATA6、BMP2 表达水平与口腔鳞癌患者预后的关系,采用 Cox 回归模型分析影响口腔鳞癌患者预后的因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 GATA6 在正常组织及口腔鳞癌组织中的表达:**口腔鳞癌组织中 GATA6 的阳性表达率显著高于正常组织 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**表 1 GATA6 在正常组织及口腔鳞癌组织中的表达 n(%)**

| 组别     | 例数 | -  | +  | ++ | +++ | 阳性率       | $\chi^2$ | P     |
|--------|----|----|----|----|-----|-----------|----------|-------|
| 正常组织   | 42 | 39 | 2  | 1  | 0   | 3(7.50)   | 29.309   | 0.000 |
| 口腔鳞癌组织 | 56 | 12 | 18 | 11 | 15  | 44(78.57) |          |       |

**2.2 BMP2 在正常组织及口腔鳞癌组织中的表达:**口腔鳞癌组织中 BMP2 的阳性表达率显著高于正常组织

( $P < 0.05$ )。见表 2。

**表 2 BMP2 在正常组织及口腔鳞癌组织中的表达 n(%)**

| 组别     | 例数 | -  | +  | ++ | +++ | 阳性率       | $\chi^2$ | P     |
|--------|----|----|----|----|-----|-----------|----------|-------|
| 正常组织   | 42 | 37 | 2  | 3  | 0   | 5(11.90)  | 55.438   | 0.000 |
| 口腔鳞癌组织 | 56 | 17 | 13 | 14 | 12  | 39(69.64) |          |       |

**2.3 GATA6 与口腔鳞癌临床病理特征的关系:**口腔鳞癌组织中 GATA6 表达与患者 TNM 分期及肿瘤分化

程度有关 ( $P < 0.05$ ),与患者淋巴结转移、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 3 GATA6 与口腔鳞癌临床病理特征的关系 n(%)**

| 病理特征      | 例数       | 低表达 (n=30) | 高表达 (n=26) | $\chi^2$  | P     |           |
|-----------|----------|------------|------------|-----------|-------|-----------|
| TNM 分期    | I ~ II   | 36         | 23(63.89)  | 13(36.11) | 4.314 | 0.038     |
|           | III ~ IV | 20         | 7(35.00)   | 13(65.00) |       |           |
| 肿瘤分化      | 10       | 4(40.00)   | 6(60.00)   | 56.000    | 0.000 |           |
|           | 中        | 28         | 16(57.14)  |           |       | 12(42.86) |
|           | 低        | 18         | 10(55.56)  |           |       | 8(44.44)  |
| 淋巴结转移     | 有        | 25         | 10(44.00)  | 15(48.00) | 3.344 | 0.067     |
|           | 无        | 31         | 20(64.52)  | 11(35.48) |       |           |
| 肿瘤直径 (cm) | <2       | 29         | 17(58.62)  | 12(41.38) | 0.617 | 0.432     |
|           | $\geq 2$ | 27         | 13(48.15)  | 14(51.85) |       |           |

**2.4 BMP2 与口腔鳞癌临床病理特征的关系:**口腔鳞

癌组织中 BMP2 与患者 TNM 分期及肿瘤分化程度有

关 ( $P < 0.05$ ), 与患者淋巴结转移、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 BMP2 与口腔鳞癌临床病理特征的关系 n (%)

| 病理特征      | 例数       | 低表达 (n=30) | 高表达 (n=26) | $\chi^2$ | P     |
|-----------|----------|------------|------------|----------|-------|
| TNM 分期    | I ~ II   | 22 (68.75) | 10 (31.25) | 7.427    | 0.006 |
|           | III ~ IV | 8 (33.33)  | 16 (66.67) |          |       |
| 肿瘤分化      | 高        | 5 (50.00)  | 5 (50.00)  | 45.949   | 0.000 |
|           | 中        | 14 (51.85) | 13 (48.15) |          |       |
|           | 低        | 11 (57.89) | 8 (42.11)  |          |       |
| 淋巴结转移     | 有        | 14 (48.28) | 15 (51.72) | 0.678    | 0.410 |
|           | 无        | 16 (59.26) | 11 (40.74) |          |       |
| 肿瘤直径 (cm) | <2       | 19 (61.29) | 12 (38.71) | 1.663    | 0.197 |
|           | $\geq 2$ | 11 (44.00) | 14 (56.00) |          |       |

表 5 影响预后因素 Cox 回归分析

| 指标     | 单因素   |             |       | 多因素   |             |       |
|--------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
|        | HR    | 95%CI       | P     | HR    | 95%CI       | P     |
| TNM 分期 | 1.595 | 1.127~2.256 | 0.020 | 1.745 | 1.341~2.203 | 0.007 |
| 肿瘤分化   | 2.372 | 1.384~4.020 | 0.000 | 2.087 | 1.106~3.895 | 0.000 |
| 淋巴结转移  | 1.568 | 0.653~1.514 | 0.641 | 0.271 | 0.833~1.950 | 0.735 |
| 肿瘤直径   | 0.295 | 0.064~1.365 | 0.352 | 0.356 | 0.102~1.237 | 0.466 |
| GATA6  | 2.977 | 1.689~5.26  | 0.000 | 2.482 | 1.162~5.310 | 0.000 |
| BMP2   | 2.956 | 1.856~4.709 | 0.000 | 2.013 | 1.020~3.979 | 0.000 |

2.5 GATA6、BMP2 表达水平与口腔鳞癌患者预后的关系:GATA6 口腔鳞癌高表达患者 2 年总存活率为 61.58%, 显著低于低表达患者 2 年总存活率 90.32% ( $\chi^2 = 4.415, P = 0.037$ )。BMP2 口腔鳞癌高表达患者 2 年总存活率为 57.69%, 显著低于低表达患者 2 年内存活率 93.33% ( $\chi^2 = 6.74, P = 0.009$ )。见图 1。

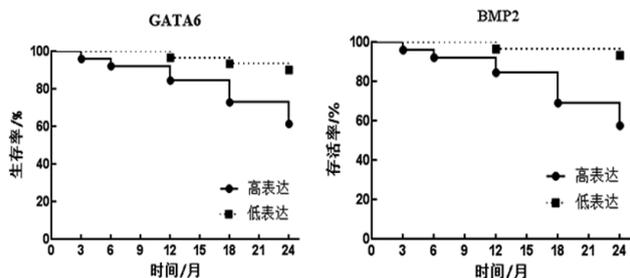


图 1 GATA6、BMP2 表达水平与口腔鳞癌患者预后的关系

2.6 影响口腔鳞癌患者预后因素的 Cox 回归分析: Cox 模型单因素分析结果显示 TNM 分期、肿瘤分化、GATA6、BMP2 是影响口腔鳞癌预后的危险因素; Cox 模型多因素分析结果显示 TNM 分期、肿瘤分化、GATA6、BMP2 是影响口腔鳞癌预后的独立危险因素。见表 5。

### 3 讨论

OSCC 是口腔面部发生的恶性肿瘤, 约占口腔肿瘤疾病发病率的 90%, 多见于 40 岁以上男性人群, 发病因素有长期吸烟、喝酒、紫外线照射、机体免疫状态、基因突变、梅毒口腔念珠菌病等, 发病部位有舌、牙龈、颊黏膜等。临床主要表现为淋巴结易转移、预后差、局部侵袭性强等<sup>[6]</sup>。由于 OSCC 分化程度的不同, 组织学特征差别较大, 且与大细胞性恶性淋巴瘤易于混淆, 给临床诊断带来了很大的困难, 因此探索口腔鳞癌的

发病机制,并筛选潜在的生物标志物预测 OSCC 的发展十分重要。

BMP2 是 BMPs 中的一种,其在 BMPs 中含量及生物活性均较高<sup>[7]</sup>,是原口腔上皮中表达中的重要信号分子,与骨的生长、多种器官的进化及与肿瘤的发展有关。朱新炜等<sup>[8]</sup>研究表明,BMP2 高表达有利于骨组织修复,但是 BMP2 过表达又会导致囊性骨变等副作用发生。李成龙等<sup>[9]</sup>研究表明 TNF- $\alpha$  直接作用于舌癌细胞可抑制细胞增殖,TNF- $\alpha$  和 BMP2 共同作用时,对细胞增殖的抑制作用更显著,说明 BMP2 可诱导 TNF- $\alpha$  抑制舌癌细胞增殖。刘鲲鹏等<sup>[10]</sup>研究表明 BMP-2 在口腔颌面部鳞癌肿瘤组织中的阳性率显著高于正常组织,但 BMP-2 在病理分级中的阳性率相比较差异无显著性,说明 BMP-2 在口腔颌面部鳞癌中呈高表达,可以作为检测口腔颌面部鳞癌的生物标志物。本研究结果显示口腔鳞癌组织中 BMP2 的阳性表达率显著高于正常组织,提示 BMP2 可能参与口腔鳞癌的发生。

GATA 是一种带有锌指结构的转录因子,共 6 种成员(GATA1~GATA6),广泛存在于动植物及真菌中。GATA6 是 GATA 成员之一,基因组 DNA 有 33088 个碱基,有 L 型和 S 型两种亚型,其中 L 型比 S 型转录活性高<sup>[11]</sup>,是个体生长、发育中重要的调节基因。研究发现 GATA6 在脊椎动物胚胎发育中起到极其重要的作用,参与调节细胞的增殖及分化等生理活动。经基因组表达谱分析鉴定 GATA6 是一个潜在的癌基因,GATA6 能调节巨噬细胞的表型,且在胰胆管癌中呈高表达。Deng 等<sup>[12]</sup>研究表明,miR-506 过表达通过降低 GATA6 mRNA 及蛋白质水平,抑制 OSCC 患者癌细胞的生长和转移,表明 miR-506 通过靶向调节 GATA6 水平,进而影响 OSCC 患者的疾病进程。本研究结果显示口腔鳞癌组织中 GATA6 的阳性表达率显著高于正常组织,提示 GATA6 可能参与口腔鳞癌的发生。

Meng 等<sup>[13]</sup>在研究胚胎发生过程中发现,BMP2/4 能够诱导胚胎干细胞中 GATA4/6 的表达。从而证明了自发分化的 GATA6 阳性胚胎干细胞代表了人类胚胎发育的重要步骤,可以作为研究胚胎发生过程的有用模型。陈晓双等<sup>[14]</sup>对胃癌病人部分差异表达基因进行 Real-time PCR 分析,结果表明 GATA6 和 BMP2 显著正相关,均在 BGC-823/CDX<sup>2</sup> 中表达下调。还有研究表明<sup>[15]</sup>,转染 BMPs II 型突变受体后肿瘤细胞的增殖减弱,因此其认为 BMPs 及其相关受体可能参与上皮组织的恶变过程,可能是由于 BMP 基因突变造成的。本研究结果表明,口腔鳞癌组织中 GATA6、BMP2 表达均与患者 TNM 分期及肿瘤分化程度有关,与淋巴结转移、肿瘤大小无无关,且 GATA6、BMP2 高表达口

腔鳞癌患者 2 年存活率均显著低于低表达患者,提示 BMP2、GATA6 均可能参与了口腔鳞癌发展,与患者预后有关。进一步运用 Cox 模型多因素分析结果显示,TNM 分期、肿瘤分化、GATA6、BMP2 表达是影响口腔鳞癌患者预后的独立危险因素,提示 TNM 分期、肿瘤分化、GATA6、BMP2 可作为口腔鳞癌患者的独立预后因素。

综上所述,口腔鳞癌组织中 GATA6、BMP2 高表达,与患者临床分期、肿瘤分化、2 年总存活率有关,提示 BMP2、GATA6 可能共同参与口腔鳞癌发生发展,可作为患者不良预后的生物标志物。但是由于本研究仅初步探讨了 BMP2、GATA6 在口腔鳞癌患者中的表达情况及与预后的关系,而关于二者在口腔鳞癌中的具体作用机制及与口腔鳞癌发生发展的具体联系还有待进一步从不同角度进行探索分析。

#### 【参考文献】

- [1] 夏冬景,黄莹莹,李海朋,等.磷酸二酯酶 4D 在口腔鳞状细胞癌发生发展过程中的作用研究[J].口腔医学研究,2017,33(6):663~667.
- [2] 许桓溪,白黎露,李宁男.口腔鳞癌患者血清中骨桥蛋白(OPN)表达水平的研究[J].实用口腔医学杂志,2015,31(2):282~283.
- [3] 陈悦,李书琴,黄兰,等.骨形态发生蛋白 2 对成牙骨质细胞中硬化蛋白表达调控机理的研究[J].华西口腔医学杂志,2016,34(3):244~247.
- [4] 赵蔚,赵艳滨,张诗博,等.转录调节因子 GATA6 在肿瘤中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(6):955~957.
- [5] 赫尔曼尼克.国际抗癌联盟肿瘤 TNM 分期图谱[M].北京:科学出版社,2002:136.
- [6] Arunkumar G, Deva Magendhra Rao AK, Manikandan M, et al. Dysregulation of miR-200 family microRNAs and epithelial-mesenchymal transition markers in oral squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(1):649~657.
- [7] 张津润,张小玉,林森,等.藏系绵羊 BMP2 基因克隆及组织表达分析[J].基因组学与应用生物学,2018,37(4):1376~1382.
- [8] 朱新炜,李云恺,韩建龙,等.人脐带间充质干细胞体外成骨分化对骨折局部 BMP-2 表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2016,24(4):362~367.
- [9] 李成龙,张君,张茜,等.肿瘤坏死因子- $\alpha$  对舌癌细胞增殖活性和重组人骨形态蛋白 2 相关蛋白及受体的影响[J].口腔医学,2015,35(11):901~906.
- [10] 刘鲲鹏,李森森,朱彬.SNCG、BMP-2、MMP-9 在口腔颌面部鳞癌中的表达情况及相关性[J].临床和实验医学杂志,2017,16(18):1857~1860.
- [11] Gharibeh L, Komati H, Bosse Y, et al. GATA6 regulates aortic valve remodeling, and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve[J]. Circulation, 2018, 138(10):1025~1038.

- [12] Deng L, Liu H. MicroRNA-506 suppresses growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma via targeting GATA6[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):1862~1870.
- [13] Meng Y, Moore R, Tao W, et al. GATA6 phosphorylation by Erk1/2 propels exit from pluripotency and commitment to primitive endoderm[J]. *Dev Biol*, 2018, 436(1):55~65.
- [14] 陈晓双, 秦蓉, 储婧, 等. 应用基因芯片技术筛选转染 CDX<sup>2</sup> 基因后胃癌细胞差异表达基因[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(6):730~734.
- [15] 赵茂媛, 王喻义, 杜驰, 等. CT26 细胞分泌的 BMPs 对小鼠树突状细胞和巨噬细胞表面 PD-L1 表达的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(1):33~40.

【文章编号】1006-6233(2019)11-1877-04

## 糖尿病肾病患者中血钙与体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统指标的相关性研究

吴燕琴, 翁锡泉, 陈燕波, 蔡洁娜, 陈丹杰

(广东省普宁市人民医院, 广东 揭阳 515300)

**【摘要】目的:**探讨糖尿病肾病(DN)患者中血钙与体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)指标的相关性。**方法:**选取2013年1月至2014年7月间收治的60例2型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象。根据患者蛋白尿水平分为观察组1(蛋白尿正常, n=18)、观察组2(微量蛋白尿, n=20)、观察组3(大量蛋白尿, n=22),并选取同期体检的30例健康人作为对照组。比较各组RAAS指标[血清肾素(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(ALD)]和血钙水平,采用Spearman相关分析法分析血钙与蛋白尿程度的关系,采用Pearman相关分析法分析DM患者PRA、AngⅡ、ALD与血钙的关系。**结果:**①观察组1、2、3患者PRA、AngⅡ、ALD水平均高于对照组(P<0.05),观察组1患者PRA、AngⅡ、ALD低于观察组2、3(P<0.05),观察组2患者PRA、AngⅡ、ALD低于观察组3(P<0.05);观察组1患者血钙水平高于观察组2、3及对照组(P<0.05),观察组2、3血钙水平低于对照组(P<0.05),观察组2血钙水平低于观察组3(P<0.05);②Spearman相关分析法显示:血钙水平与T2DM患者尿蛋白程度呈负相关关系(P<0.05);③Pearson相关分析法显示:血钙与PRA、AngⅡ、ALD均呈负相关关系(P<0.05)。**结论:**DN患者血钙与机体RAAS系统密切相关,监测患者血钙水平对诊治有利。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 血钙; 相关性

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.031

## Study on the Correlation between Serum Calcium and Renin-angiotensin-aldosterone System in Patients with Diabetic Nephropathy

WU Yanqin, WENG Xiquan, CHEN Yanbo, et al

(Puning People's Hospital, Guangdong Jieyang 515300, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the correlation between serum calcium and index of in vivo renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 60 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted between January 2013 and July 2014 were selected for the study. According to the proteinuria level, the patients were divided into observation group 1 (normal proteinuria, n=18), observation group 2 (micro-proteinuria, n=20) and observation group 3 (large proteinuria, n=22), and another 30 healthy people at the same time period for physical examination were selected as control group. The levels of RAAS indexes [serum renin (PRA), angiotensin II (Ang II), aldosterone (ALD)] and serum calcium were compared in each group. The relationship between serum calcium and proteinuria was analyzed by Spearman correlation analysis. Pearman correlation analysis was used to analyze the relationship between PRA, AngII and ALD and serum calcium in DM patients. **Results:** The levels of PRA, AngII and ALD in observation groups 1, 2 and 3 were higher than those in control group (P<0.05), and the levels of PRA, AngII and ALD in observation group 1 were lower than those in observation groups 2 and 3 (P<0.05), and the