

对地中海贫血全相合造血干细胞移植的影响[J].中国组织工程研究,2017,21(33):5293~5298.

[9] 梁立阳,劳文芹,孟哲,等.重型β-地中海贫血患儿血糖代谢异常状况及其与铁过载的关系[J].中华儿科杂志,2017,55(6):419~422.

[10] 陈钊地,龙莉玲,彭鹏,等.采用MRI T2*值定量评估重型β地中海贫血患者体内器官铁沉积的价值[J].中华放射学杂志,2017,51(4):284~287.

[11] 秦源,卫静,张怡,等.铁过载抑制人肝癌Huh7.5细胞增殖和促进细胞凋亡的机制[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(8):1056~1061.

[12] 江广斌,胡必富,苏大军,等.定量磁敏感加权图联合水

脂分离技术在肝脏铁及脂肪定量中的可行性研究[J].放射学实践,2018,33(11):81~84.

[13] 洪居陆.对比剂对MRI非对称回波三点法水脂分离测量肝脏脂肪和铁的影响[J].放射学实践,2019,34(3):328~331.

[14] 谢婷婷,何冠勇,张珍,等.肝脏脂肪变性对瞬时管电压切换单源双能CT物质分离技术量化评估肝脏铁过载的影响[J].中华放射学杂志,2019,53(3):229~232.

[15] 宋陆茜,陆弘逾,肖超,等.磁共振成像在骨髓增生异常综合征患者铁过载诊断和评估中的应用价值[J].中华血液学杂志,2019,40(3):222~226.

临床病理

【文章编号】1006-6233(2019)12-2094-05

胃癌患者血清 miR-183 E-selectin AMBP 的变化及与临床病理的关系

靳 枫, 余少康, 李 柱, 潘毅贞, 王树滨
(北京大学深圳医院肿瘤内科, 广东 深圳 518000)

【摘要】目的:分析胃癌患者血清微小核糖核酸-183(miR-183)、选择素-E(E-selectin)、α-1-微球蛋白/胰蛋白酶抑制剂前体(AMBP)的变化及与临床病理的关系。**方法:**选择我院2018年1月至2019年1月收治的96例胃癌患者,同期选择门诊健康体检者30例。比较胃癌组和对照组血清miR-183、E-selectin、AMBP水平,并分析以上指标和临床病理的联系,及对胃癌诊断的预测价值。**结果:**胃癌组血清miR-183、E-selectin、AMBP水平高于对照组,比较有统计学差异(P<0.05)。miR-183、E-selectin、AMBP水平在不同TNMⅢ~Ⅳ期、有淋巴结转移及浸润深度T3~T4者血清miR-183、E-selectin、AMBP均分别高于TNMⅠ~Ⅱ期、无淋巴结转移及浸润深度T1~T2者,比较有统计学差异(P<0.05)。miR-183的曲线下面积为0.687,敏感度和特异度分别为0.833和0.625;E-selectin曲线下面积为0.854,敏感度和特异度分别为0.831和0.829;AMBP曲线下面积为0.752,敏感度和特异度分别为0.867和0.635;联合测定曲线下面积为0.908,敏感度和特异度分别为0.900和0.843。**结论:**血清mi-183、E-selectin及AMBP水平和胃癌临床病理相关,且可利于胃癌的诊断,联合监测能够弥补单项指标的不足,在临床有较高的应用价值。

【关键词】 胃 癌; 微小核糖核酸-183; 选择素-E; α-1-微球蛋白/胰蛋白酶抑制剂前体; 临床病理

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.12.044

Changes of Serum miR-183, E-selectin and AMBP in Patients with Gastric Cancer and their Relationship with Clinical Pathology

JIN Feng, YU Shaokang, LI Zhu, et al
(Shenzhen Hospital Affiliated to Peking University,
Guangdong Shenzhen 518000, China)

【Abstract】Objective: To analyze the changes of serum Microrna-183(mir-183), E-selectin and α1-microglobulin/precursor trypsin inhibitor (AMBP) in patients with gastric cancer and their relationship with clinical pathology. **Methods:** 96 patients with gastric cancer who treated from January 2016 to January 2017 in

our hospital and 30 patients with outpatient health examination were selected at the same time. Then serum levels of miR-183, E-selectin and AMBP between the gastric cancer group and the control group were compared, and the correlation between the above indicators and clinical pathology was analyzed, and the predictive value of gastric cancer diagnosis was also analyzed. **Results:** Serum levels of miR-183, E-selectin and AMBP in gastric cancer group were higher than the control group, there were a statistically significant difference ($P < 0.05$). The levels of miR-183, E-selectin and AMBP in serum of patients with different TNM III-IV stages, lymph node metastasis and infiltration depth T3-T4 were higher than those of patients with TNM-II stages, no lymph node metastasis and infiltration depth T1-T2, with statistical difference ($P < 0.05$). Serum miR-183, E-selectin and AMBP levels showed no difference among different ages, genders, tumor distribution sites, HP infection and tumor differentiation ($P > 0.05$). The area under the curve of miR-183 was 0.687, and the sensitivity and specificity were 0.833 and 0.625; The area under the E-selectin curve was 0.854, and the sensitivity and specificity were 0.831 and 0.829; The area under the AMBP curve was 0.752, and the sensitivity and specificity were 0.867 and 0.635; The area under the curve was 0.908, and the sensitivity and specificity were 0.900 and 0.843. **Conclusion:** Serum levels of miR-183, E-selectin and AMBP are correlated with the clinical pathology of gastric cancer, it can also facilitate the diagnosis of gastric cancer, combined monitoring can make up for the deficiency of single index and has high clinical application value.

[Key words] Gastric cancer; Microrna-183; E-selectin; $\alpha 1$ -microglobulin/precursor trypsin inhibitor; Clinical pathology

胃癌为消化道的常见恶性肿瘤之一,其早期缺乏特异性症状,容易和胃溃疡、胃炎等疾病混淆,严重威胁机体生命安全^[1]。尽管目前胃癌综合治疗方案已不断进步,但病死率仍未得到明显改善,复发及转移是导致此类患者死亡的重要原因^[2]。相关研究报道,临床病理能够一定程度的反映肿瘤进展情况,评估预后,但临床上缺乏对胃癌高危人群筛选、诊治的典型标志物^[3]。遗传学研究为肿瘤病因学的重点,其中微小核糖核酸-183(miR-183)具有高度的组织及肿瘤特异性,且稳定性高,可调控基因转录,参与肿瘤发生发展,为潜在调控靶点。选择素-E(E-selectin)为细胞黏附因子,其作为内皮细胞合成的表面糖蛋白,能够参与肿瘤复发、转移等反应^[4]。 $\alpha 1$ -微球蛋白/胰蛋白酶抑制剂前体(AMBP)能够在组织损伤、防御细胞氧化及免疫调节中发挥重要作用,最新研究报道,胃癌肿瘤患者血清 AMBP 水平较正常者高^[5]。本研究旨在分析胃癌患者血清 miR-183、E-selectin、AMBP 的变化及与临床病理的关系,并为其诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择我院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 96 例胃癌患者,入选标准:经临床表现、实验室、影像学及病理组织等检查确诊为胃癌;未经放化疗、手术等治疗;病例资料完整。排除标准:肝肾等功能严重不全;其他消化道肿瘤;胃癌复发。96 例胃癌患者中男 60 例,女 36 例;年龄 42~72 岁,平均(58.19 \pm 7.34)岁;肿瘤部位:幽门 57 例,胃体部 27 例,贲门

12 例;幽门螺旋杆菌(HP)感染阳性 36 例,HP 感染阴性 60 例;低分化 67 例,中高分化 29 例。同期选择门诊健康体检者 30 例作为对照组,男 20 例,女 10 例;年龄 39~74 岁,平均(56.86 \pm 6.42)岁。两组性别、年龄等比较无差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集:记录胃癌患者年龄、性别、肿瘤部位、HP 感染情况、肿瘤分化程度、TNM 分期、有淋巴结转移及浸润深度等情况。

1.2.2 样本采集:收集胃癌患者及对照组外周血 4mL,放置于不含乙二胺四乙酸试管,在室温下放置 1h,常规离心后放置于-80 $^{\circ}$ C 低温箱中保存待检。采用反转录·聚合酶链反应(RT-PCR)法检测 miR-183 水平。采用酶联免疫吸附法检测 E-selectin、AMBP 水平。

1.3 统计学分析:选用 SPSS18.0 软件包。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,选用独立样本 t 检验;计数资料用 n (%)表示,用 χ^2 检验比较;采用受试者工作绘制特征(ROC)曲线分析各指标的预测价值。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组和对照组血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平比较:胃癌组血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平高于对照组,有统计学差异($P < 0.05$),见表 1。

表 1 胃癌组和对照组血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-183	E-selectin($\mu\text{g/L}$)	AMBP($\mu\text{g/mL}$)
胃癌组	96	5.13 \pm 0.78	54.33 \pm 8.30	9.12 \pm 1.64
对照组	30	0.89 \pm 0.15	15.90 \pm 2.74	6.50 \pm 0.87
t		29.525	24.879	8.3738
P		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平和胃癌患者临床病理的关系:血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平在不同年龄、性别、肿瘤分布部位、HP 感染、肿瘤分化程度中比较无差异 ($P > 0.05$); miR-183、E-selectin、AMBP 水平在不同 TNM III-IV 期、有淋巴结转移及浸润深度 T3-T4 者血清 miR-183、E-selectin、AMBP 均分别高于 TNM I-II 期、无淋巴结转移及浸润深度 T1-T2 者,比较有统计学差异 ($P < 0.05$),见表 2。

tin、AMBP 水平在不同 TNM III-IV 期、有淋巴结转移及浸润深度 T3-T4 者血清 miR-183、E-selectin、AMBP 均分别高于 TNM I-II 期、无淋巴结转移及浸润深度 T1-T2 者,比较有统计学差异 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平和胃癌患者临床病理的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床参数	例数	miR-183	t	P	E-selectin	t	P	AMBP($\mu\text{g/mL}$)	t	P
年龄										
≤ 60	56	5.10 \pm 0.81	0.435	0.665	53.79 \pm 9.10	0.746	0.458	8.99 \pm 1.70	0.913	0.363
> 60	40	5.17 \pm 0.73			55.08 \pm 7.18			9.30 \pm 1.55		
性别										
男	60	5.09 \pm 0.76	0.609	0.544	53.42 \pm 8.71	1.380	0.171	9.16 \pm 1.60	0.319	0.751
女	36	5.19 \pm 0.81			55.84 \pm 7.61			9.05 \pm 1.70		
肿瘤部位										
幽门	57	5.11 \pm 0.74	0.054	0.947	54.49 \pm 8.70	0.052	0.949	9.18 \pm 1.64	0.009	0.990
胃体部	27	5.17 \pm 0.85			53.87 \pm 8.94			9.13 \pm 1.58		
贲门	12	5.13 \pm 0.81			54.60 \pm 8.58			9.19 \pm 1.77		
HP 感染										
阳性	36	5.20 \pm 0.85	0.733	0.466	55.70 \pm 8.65	1.257	0.212	8.96 \pm 1.78	0.723	0.471
阴性	60	5.08 \pm 0.73			53.50 \pm 8.09			9.21 \pm 1.55		
肿瘤分化程度										
低分化	67	5.18 \pm 0.79	0.983	0.328	54.80 \pm 8.14	0.846	0.399	9.08 \pm 1.61	0.357	0.722
中高分化	29	5.01 \pm 0.75			53.24 \pm 8.66			9.21 \pm 1.70		
TNM 分期										
I-II	34	4.20 \pm 0.83	8.662	0.000	45.20 \pm 7.70	7.969	0.000	7.80 \pm 1.24	5.753	0.000
III-IV	62	5.64 \pm 0.75			59.33 \pm 8.62			9.84 \pm 1.85		
淋巴结转移										
有	66	5.63 \pm 0.90	9.081	0.000	58.10 \pm 9.15	6.522	0.000	9.87 \pm 1.90	6.464	0.000
无	30	4.03 \pm 0.51			46.03 \pm 6.43			7.47 \pm 1.06		

浸润深度										
T1-T2	28	4.18±0.60	7.589	0.000	42.10±6.90	9.204	0.000	8.18±1.26	3.552	0.001
T3-T4	68	5.52±0.85			59.36±8.87			9.50±1.79		

2.3 血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平对胃癌的预测价值:miR-183 的曲线下面积为 0.687,敏感度和特异度分别为 0.833 和 0.625;E-selectin 曲线下面积为 0.854,敏感度和特异度分别为 0.831 和 0.829;

AMBP 曲线下面积为 0.752,敏感度和特异度分别为 0.867 和 0.635;联合测定曲线下面积为 0.908,敏感度和特异度分别为 0.900 和 0.843,见表 3 及图 1。

表 3 血清 miR-183、E-selectin、AMBP 水平对胃癌的预测价值

指标	面积	SE	sig	95%ci		cutoff 值	敏感度	特异度
				下限	上限			
miR-183	0.687	0.048	0.002	0.593	0.780	0.239	0.833	0.625
E-selectin	0.854	0.036	0.000	0.783	0.925	0.258	0.831	0.829
AMBP	0.752	0.047	0.000	0.659	0.845	0.205	0.867	0.635
联合	0.908	0.026	0.000	0.856	0.959	0.256	0.900	0.843

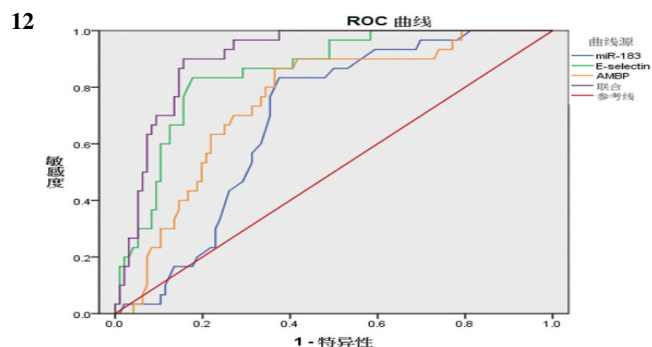


图 1 胃癌患者 ROC 曲线分析

3 讨论

胃癌为危及患者生命安全的常见恶性肿瘤,具有发病率及病死率高等特点^[6]。及时评估患者临床病理情况,可为其治疗提供最佳方案,并有利于预后的改善^[7]。临床研究认为^[8],细胞癌变为多因素及多阶段过程,和系列基因突变有着良好相关性。

miR 为小分子非编码 RNA,广泛分布于真核生物体内,其表达失调后根据作用于胃癌靶基因的不同,在调控胃癌细胞生长、细胞迁移过程中可起到类似抑癌基因及癌基因作用^[9]。miR-183 为 miR 的常见靶序列,王德韬等^[10] 研究报道,miR-183 通过反向控制凋亡基因或者调节肿瘤抑制基因,参与细胞增殖、凋亡和分化等病变反应,以促进肿瘤发生。近年来有研究发现^[11]miR-183 能够在多种恶性肿瘤中异常表达,说明其可能作为肿瘤新型癌基因,在肿瘤发生中起到重要作用。本研究显示,胃癌组血清 miR-183 水平较健康

者高,TNM 分期 III~IV 期水平高于 I~II、有淋巴结转移的水平高于无淋巴结转移,浸润深度 T3~T4 者高于 T1~T2,说明通过测定 mir-183 水平不仅可利于胃癌的筛查及诊断,且可反映临床病理状态,提示病变的恶性程度。ROC 曲线分析显示,miR-183 的曲线下面积为 0.687,且有着较高的敏感性及特异性,进一步证实 miR-183 水平对胃癌有一定的预测价值,有望作为其诊断指标。

相关研究表明,异质性黏附为肿瘤发生发展的重要过程,能够起到癌细胞侵袭及转移等作用,是由多种黏附因子共同参与完成。肿瘤细胞进入机体血液循环后,可和白细胞黏附,调节肿瘤细胞在血管内聚集并穿出血管壁^[12]。E-selectin 能够识别靶器官内皮细胞之间的黏附,提高肿瘤的转移危险性。其作为一种单链糖蛋白,还可参与机体多种炎症反应,诱导细胞起始黏附及组织特异性招募。本结果显示,胃癌组血清 E-selectin 水平相对较高,说明其与胃癌发生有一定联系。季福建等研究发现^[13],血清 E-selectin 能够反映肿瘤演化及转移进程,本研究分析可见,血清 E-selectin 不同不同 TNM 分期、有淋巴结转移及浸润深度中有差异,说明通过测定 E-selectin 表达可反映肿瘤的恶性程度。同时本研究显示,E-selectin 的曲线下面积为 0.854,说明 E-selectin 对胃癌有较高的诊断价值。

AMBP 正常状态下由肝细胞合成,其在相关转化酶作用下可转化为胰蛋白酶抑制剂及 α1-MG,其中胰蛋白酶抑制剂可参与机体细胞的炎症调节,并导致肿

瘤的侵袭和转移。相关研究表明^[14],小细胞肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌等恶性肿瘤中 AMBP 的表达明显上调。但目前临床关于 AMBP 和胃癌的关系尚未明确,冯君楠等^[15] 研究报道,胃癌患者血清中 AMBP 的水平呈上升趋势。本研究发现,胃癌患者 AMBP 水平明显高于健康者,且其水平在不同 TNM 分期、有淋巴结转移及浸润深度中有差异,说明其可一定程度的反映胃癌分期与侵袭转移等临床病理的恶性特征。恶性肿瘤的发生机制复杂,临床需联合检测多个生物标志物以提高应用价值。本结果显示,联合检测的曲线下面积较血清 miR-183、E-selectin、AMBP 高,说明多个指标联合测定在胃癌预测评估中更具优势,能够弥补单项指标测定的不足。但本研究样本量受限,有一定抽样误差,因此进一步增大样本量的研究很是必要。

综上所述,血清 mi-183、E-selectin 及 AMBP 水平和胃癌临床病理相关,且可利于胃癌的诊断,联合监测能够弥补单项指标的不足,在临床有较高的应用价值。

【参考文献】

[1] Kulig J, Wallner G, Drews M, et al. Polish consensus on treatment of gastric cancer; update 2017 [J]. Pol Przegl Chir, 2017, 89(5): 59~73.

[2] Akabah PS, Mocan S, Molnar C, et al. Importance of optical diagnosis in early gastric cancer: a case report of early gastric signet ring cell carcinoma [J]. Niger Clin Pract, 2017, 20(10): 1342~1345.

[3] Hedner C, Borg D, Nodin B, et al. Expression and prognostic significance of human epidermal growth factor receptors 1, 2 and 3 in oesophageal and gastric adenocarcinomas preneoadjuvant and postneoadjuvant treatment [J]. Clin Pathol, 2018, 71(5): 451~462.

[4] 王庆, 张长乐. E-选择素在胃癌大网膜转移中的作用及意义 [J]. 广东医学, 2014, 35(4): 570~573.

[5] Huang H, Han Y, Gao J, et al. High level of serum AMBP is associated with poor response to paclitaxel-capecitabine chemotherapy in advanced gastric cancer patients [J]. Med Oncol, 2013, 30(4): 748.

[6] Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al. A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2017, 28(9): 2142~2148.

[7] Ikoma N, Cloyd J, Badgwell BD, et al. Clinical features and survival of gastric cancer patients with DNA mismatch repair deficiency [J]. Surg Oncol, 2018, 17(4): 707~709.

[8] 黄喜顺, 邓立新, 邱耀辉, 等. 早期胃癌筛查血清学指标研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2016, 29(8): 109~116.

[9] 荣维, 王浩, 宋丽萍. 胃癌患者血清中微小 RNA 分子的特异性表达及其临床意义 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32(2): 88~90.

[10] 王德韬, 申雨晴, 马中良, 等. miR-183 家族在肿瘤中作用机理的最新进展 [J]. 生命的化学, 2015, 35(6): 757~762.

[11] 王钧, 谢艳, 姚茹. 胃癌血清 microRNA 标志物研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(3): 244~246.

[12] 操珍, 孙俊宁, 王菀菀, 等. 胃癌患者血清多种细胞因子联合检测的临床意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(3): 169~173.

[13] 季福建, 刘选文, 于哲, 等. E-选择素在胃癌中的表达及其血行转移中作用的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(9): 1469~1471.

[14] Inokuchi M, Higuchi K, Takagi Y, et al. Cadherin 5 is a significant risk factor for hematogenous recurrence and a prognostic factor in locally advanced gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2017, 37(12): 6807~6813.

[15] 冯君楠, 黄昊, 寿成超. 胃癌患者血清 AMBP 表达及临床意义 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(6): 447~450.

【文章编号】1006-6233(2019)12-2098-06

原发性肾小球疾病患者免疫球蛋白补体水平与免疫病理比较研究

李 强, 胡桂才, 孙 楠

(承德医学院附属医院肾脏内科, 河北 承德 067000)

【摘 要】目的:探讨免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)和膜性肾病(MN)患者肾脏病理荧光免疫强度与血清免疫球蛋白和补体值的关系,为原发性肾小球疾病的辅助诊断提供科学依据。**方法:**纳入我院 IgAN 及 MN 的患者共 332 例, IgAN 组 85 例, MN 组 247 例, 分别测定血液生化指标和检测病理指标, 并对结果进行比较。**结果:**①IgAN 组补体 C3 病理免疫复合物强度水平强于 MN 组($P<0.01$), IgG 病理免疫复合物沉积水平弱于 MN 组($P<0.01$); ②IgAN 组 sIgA 值、sIgG 值均高于 MN 组($P<0.01$, $P<0.01$), sC3 值、sC4 值均低于 MN 组($P<0.01$, $P<0.01$); ③IgAN 组 BUN 和 Scr 水平均高于 MN 组($P<0.01$, $P<0.05$); ④IgAN 组内 sC3 水平、sC4 水平与 C3 病理免疫复合物强度等级均呈负相关($P<0.05$, $P<0.05$); MN 组内 sC3 水平与 C3 病理免疫复合物强度等级呈负相关($P<0.05$); ⑤IgAN 组内 Scr 水平、sIgA 水平与 IgG 强度等级呈负相关($P<0.05$, $P<0.05$); MN 组内 sIgG 水平与 IgG 强度等级呈负相关($P<0.05$)。结论: IgAN 和 MN 患者, 普遍存在免疫球蛋白、补体病理与血清学水平的差异, 且在不同疾病表现不同; 免疫