

三项血清指标在非小细胞肺癌患者中的表达及其临床意义

江 健,王 秋,李 懿,陈 洁,钟俐强

四川省宜宾市第二人民医院,四川 宜宾 644000

【摘要】 目的 分析血清谷胱甘肽 S 转移酶 P1(GSTP1)、纤维母细胞生长因子受体 1(FGFR1)、细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的表达及其临床意义。**方法** 我院收治的 96 例 NSCLC 患者(NSCLC 组)和同期体检健康者 60 例(对照组),比较两组血清 GSTP1、FGFR1、CD147 水平以及不同临床病理特征患者上述血清指标水平,分析 3 项指标对 NSCLC 的诊断效能。**结果** NSCLC 组血清 GSTP1、FGFR1、CD147 高于对照组($P<0.05$);不同 TNM 分期、淋巴结转移情况的 NSCLC 患者血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);3 项指标联合诊断 NSCLC 的 AUC、特异度、灵敏度分别为 0.908、91.70%、90.00%,均高于单一指标检测($P<0.05$)。**结论** 血清 GSTP1、FGFR1、CD147 在 NSCLC 患者中显著上调,且能影响疾病的发生、进展及预后,联合检测在 NSCLC 临床诊疗中发挥重要价值。

【关键词】 非小细胞肺癌;谷胱甘肽 S 转移酶 P1;纤维母细胞生长因子受体 1;细胞外基质金属蛋白酶诱导因子;诊断价值

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0084-04

Expression and clinical significance of three serum indicators in patients with non-small cell lung cancer JIANG Jian, WANG Qiu, LI Yi, CHEN Jie, ZHONG Li-qiang Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, China

【Abstract】 Objective To analyze the expression and clinical significance of serum glutathione S-transferase P1 (GSTP1), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) and extracellular matrix metalloproteinase inducible factor (CD147) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Ninety-six patients with NSCLC (NSCLC group) and 60 healthy individuals (control group) were included in this study. Serum GSTP1, FGFR1 and CD147 levels in the two groups, and in patients with different clinicopathological characteristics were compared. The diagnostic efficacy of the three indicators for NSCLC was analyzed. **Results** The levels of serum GSTP1, FGFR1 and CD147 in the NSCLC group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were statistical significance in the levels of serum GSTP1, FGFR1 and CD147 in NSCLC patients with different TNM stages and with/without lymph node metastasis ($P>0.05$). The AUC, specificity and sensitivity of the combination of the three indicators for diagnosing NSCLC were 0.908, 91.70% and 90.00%, respectively, which were higher than those with a single indicator ($P<0.05$). **Conclusions** The levels of serum GSTP1, FGFR1 and CD147 are significantly elevated in patients with NSCLC. They affect the occurrence, progression and prognosis of the disease. Joint detection of these indicators plays an important role in the clinical diagnosis and treatment of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Glutathione S-transferase P1; Fibroblast growth factor receptor 1; Extracellular matrix metalloproteinase inducible factor; Diagnostic value

近年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率大幅度升高,五年生存率仅为 11%~15%,对患者生命健康造成极大威胁^[1,2]。该病在发病早期未见显著性症状,诊断治疗时已处于中晚期,致使预后极差^[3],故积极预防及早期诊断是该病防治的关键。谷胱甘肽 S 转移酶 P1(glutathione S-transferase P1, GSTP1)作为一种解毒酶,其作用是降解及排泄致癌物质;且在多种恶性肿瘤疾病中呈异常表达^[4]。纤维母细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)及其配体在生理过程中具备重要作用,在多种肿瘤中

存在异常扩增,且在 NSCLC 中表现更为突出^[5]。细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, CD147)对肿瘤细胞的侵袭及迁移具备促进作用^[6]。以上 3 项指标从不同方面反映肿瘤的发生及发展过程,目前在 NSCLC 中的表达情况尚不清楚。本研究分析血清 GSTP1、FGFR1、CD147 在非小细胞肺癌患者中的表达,旨在探究其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021 年 2 月至 2022 年 12 月我院收治的 96 例 NSCLC 患者(研究组)。纳入标准:①符合《原发性肺癌诊疗规范》^[7]中的相关诊断标准,且经病理学确诊为 NSCLC;②年龄超过 18 岁;③自愿参与本研究,获得患者及其家属签署的知情同意书。排除标准:①合并患有其他类型的恶性肿瘤;

【基金项目】 四川省医学会医学科研青年创新课题(编号:Q22072)

②合并肝肾等器质性病变者;③病例资料不完整者;④怀孕或哺乳期妇女;⑤合并凝血功能异常、精神异常者。选取同期体检健康者 60 例为对照组,两

组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究已获得医院伦理委员会审核通过。

表 1 两组组基线资料比较

组别	例数	性别[$n(\%)$]		年龄(岁)	体质量指数(kg/m^2)	吸烟史[$n(\%)$]
		男	女			
对照组	60	38(63.33)	22(36.67)	62.25±6.85	22.03±1.25	24(40.00)
NSCLC 组	96	56(58.33)	40(41.67)	62.12±6.96	22.16±1.18	38(39.58)
统计量		$\chi^2=0.385$		$t=0.114$	$t=0.654$	$\chi^2=0.003$
P		0.535		0.909	0.514	0.959

1.2 方法

1.2.1 血清 GSTP1、FGFR1、CD147 检测①取患者入院次日清晨空腹静脉血 5 ml,3000 r/min 离心 10 min,取上清液,以酶联免疫吸附法检测血清 GSTP1、CD147 水平。②取患者入院次日清晨空腹静脉血 2 ml,不加抗凝剂,自然凝固后 2000 g 离心,分离血清,然后 12000 g 离心 10 min,取上清液 1.5 ml,置于 EP 管中,保存温度设置为 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$;取 200 μl 血清标本,于室温条件下进行解冻,然后加入蛋白酶 K 20 μl 以及裂解液 200 μl ,充分混合均匀后,设置温度为 $56\text{ }^{\circ}\text{C}$,在此温度下孵育 10min,再加入 200 μl 乙醇,充分混合均匀之后借助柱离心法将游离 DNA 收集起来,然后使用 50 μl 的 Buffer AE 将游离的 DNA 洗脱,并在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存;将提取的 DNA 为模板,合成引物序列如下:上游:5' GGCCATGGAGGCT-GTTAGAC3',下游:5' ACACCACTAAAAGCAAAA CCA3'。以上述引物进行 PCR 扩增,反应条件:98 $^{\circ}\text{C}$ 10 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,一共进行 40 个循

环。计算标准曲线:利用标准品 RT-PCR 反应扩增的结果制作出标准曲线,线性相关系数 $R^2=0.996>0.98$ 。计算样本 FGFR1 DNA 水平:通过样本 Ct 值和标准曲线计算出样本起始 FGFR1 DNA 水平。

1.2.2 收集临床资料 包含所有受试对象的性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、TNM 分期、淋巴结转移情况及病理分型。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。计数资料以例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GSTP1、FGFR1、CD147 对 NSCLC 的诊断效能。检查水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较 NSCLC 组血清 GSTP1、FGFR1、CD147 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较

组别	例数	GSTP1(ng/ml)	FGFR1 DNA	CD147(ng/L)
对照组	60	0.68±0.11	0.59±0.09	2.78±0.32
NSCLC 组	96	2.51±0.29	6.42±0.72	6.51±0.75
t		46.775	62.343	36.470
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病理特征 NSCLC 患者血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较 不同 TNM 分期、淋巴结转移情况的 NSCLC 患者血清 GSTP1、FGFR1

DNA、CD147 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同病理特征 NSCLC 患者血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较

项目		例数	GSTP1 (ng/ml)	FGFR1 DNA	CD147 (ng/L)
性别	男	56	2. 47±0. 29	6. 32±0. 67	6. 42±0. 64
	女	40	2. 51±0. 27	6. 58±0. 62	6. 67±0. 68
年龄	<60 岁	45	2. 46±0. 32	6. 88±0. 63	6. 39±0. 65
	≥60 岁	51	2. 55±0. 27	6. 54±0. 68	6. 62±0. 63

项目		例数	GSTP1 (ng/ml)	FGFR1 DNA	CD147 (ng/L)
体质量指数	<24 kg/m ²	62	2.56±0.28	6.42±0.56	6.52±0.72
	≥24 kg/m ²	34	2.47±0.32	6.58±0.68	6.65±0.67
吸烟史	有	38	2.61±0.42	6.34±0.88	6.38±0.64
	无	58	2.46±0.35	6.42±0.67	6.56±0.65
饮酒史	有	42	2.55±0.37	6.32±0.69	6.40±0.68
	无	54	2.48±0.42	6.50±0.61	6.59±0.64
淋巴结转移	有	26	3.20±0.33	8.32±0.82	8.77±0.93
	无	70	2.25±0.24 ^a	5.71±0.61 ^a	5.68±0.62 ^a
TNM 分期	I ~ II	55	1.89±0.20	5.65±0.58	5.25±0.54
	III ~ IV	41	3.35±0.37 ^b	7.45±0.77 ^b	8.24±0.83 ^b
病理分型	大细胞癌	12	2.65±0.27	6.12±0.62	6.34±0.65
	鳞状细胞癌	60	2.52±0.29	6.45±0.65	6.48±0.67
	腺癌	24	2.41±0.26	6.51±0.61	6.72±0.68

a与无淋巴结转移, $P<0.05$;b与 TNM 分期 I ~ II 期比较, $P<0.05$

2.3 血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 对 NSCLC 的诊断价值分析 ROC 曲线分析显示,3 项指标联合诊断 NSCLC 的 AUC、特异度、灵敏度分别

为 0.908、91.70%、90.00%,均高于单一指标检测 ($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 对 NSCLC 的诊断价值分析

指标	AUC	标准差	95% CI	P	临界值	敏感性(%)	特异性(%)
GSTP1	0.803	0.041	0.723 ~ 0.883	<0.001	2.35 ng/ml	62.50	85.00
FGFR1 DNA	0.836	0.035	0.767 ~ 0.905	<0.001	0.76	86.50	76.70
CD147	0.798	0.042	0.716 ~ 0.880	<0.001	3.6 ng/L	87.50	78.30
三者联合	0.908	0.028	0.854 ~ 0.963	<0.001	-	91.70	90.00

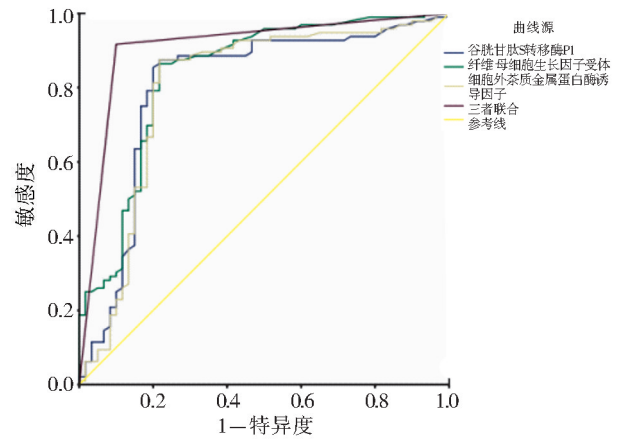


图 1 血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 单独及联合检测诊断 NSCLC 的 ROC 曲线图

3 讨论

NSCLC 是一种发病率及死亡率均较高的恶性肿瘤,且五年生存期低,对患者生命健康造成极大的威胁^[8,9]。血清标志物及相应检测技术的发展,为临床该疾病的预防及诊断提供新的思路,对于减少疾病发病率及改善预后有积极的临床意义。

本研究对比 NSCLC 患者与对照组的血清

GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平发现,组间差异明显。GSTP1 作为生物转化的代谢酶,在机体内发挥着重要作用;还是抗癌变及细胞抗损伤的解毒系统;经研究证实,该指标在多种肿瘤中呈异常表达,如乳腺癌、卵巢癌等^[10]。此外,GSTP1 基因多态性对其相应酶的活性均能造成影响,从而增加特定肿瘤的发病率。GSTP1 可作用于癌细胞,增加癌细胞对抗肿瘤药物的转运能力,对抗肿瘤药物治疗效果产生影响。在一项小鼠模型研究中证实,GSTP1 能有效增强肿瘤组织中的肿瘤浸润淋巴细胞的水平,故提示下调以上指标,在增强机体抗肿瘤免疫力方面作用显著^[11]。文献表明,该指标在肺癌组织呈高水平表达^[12]。本研究 NSCLC 患者与对照组的血清 GSTP1 组间存在差异,与上述研究结论一致,表明与 NSCLC 的发生存在关联。FGFR1 是一种受体酪氨酸激酶,属于 FGFR 家族,参与介导多个信号转导通路,其配体主要为 FGF,而 FGFR1 与 FGF 亲和力最高,结合后能使受体二聚化及激活,进而对多个信号通路进行激活。其中 RAS/MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR0 是 FGFRs 及 FGF 主要的下游信号,在

加快新血管生成、促进肿瘤生长及转移等方面发挥重要作用,且能诱导肿瘤组织及淋巴内皮细胞的生长。故该指标的异常扩增,与多种肿瘤的浸润、生长及转移存在密切联系^[13,14]。一项国外研究发现,NSCLC 的发生与 FGFR1 基因的扩增有关^[15]。在本次研究结果中,NSCLC 组 FGFR1 DNA 显著高于对照组,表明 FGFR1 有望成为诊断 NSCLC 的生物标志物。CD147 能介导细胞与细胞或者细胞与间质之间的黏附性;除此之外还能对肿瘤周围的成纤维细胞产生基质蛋白酶,继而对基底膜与细胞间质产生降解作用,有利于肿瘤细胞的浸润及转移^[16]。在本次研究中 NSCLC 患者血清 CD147 水平显著升高,其作用机制推测如下:CD147 对血管内皮生长因子生成具备促进作用,继而能加速肿瘤新生血管的生成,加快 NSCLC 发展。该指标还能抑制前凋亡蛋白聚集,继而对肿瘤细胞产生保护作用,加快肿瘤生长;且能使肿瘤细胞加快适应缺氧环境,有助于肿瘤分化^[17,18]。现阶段较为缺乏对 NSCLC 的早期诊断及治疗手段,深入了解与发病机制相关的因子对于早期诊断、发现肿瘤复发、转移以及改善预后均有重要意义。进一步探究血清 GSTP1、FGFR1、CD147 在非小细胞肺癌患者中的临床意义,发现不同 TNM 分期、淋巴结转移情况的 NSCLC 患者血清 GSTP1、FGFR1 DNA、CD147 水平比较,组间存在显著性差异,提示血清 GSTP1、FGFR1、CD147 可作为评估 NSCLC 发生、进展有效指标。分析以上 3 项指标对 NSCLC 的诊断价值发现,3 项指标联合诊断 NSCLC 的 AUC、特异度、灵敏度分别为 0.908、91.70%、90.00%,均高于单一指标检测。表明血清 GSTP1、FGFR1、CD147 对 NSCLC 具有良好的诊断价值。

综上所述,血清 GSTP1、FGFR1、CD147 在 NSCLC 患者中显著上调,且能影响疾病的发生、进展及预后,联合检测在 NSCLC 临床诊疗中发挥重要价值。本研究纳入的样本量有限,均来源于本院,今后还需多中心的队列对本研究结论进一步论证;且患者多仍在随访中,与生存情况的关系有待补充论证。此外,3 项指标联合诊断 NSCLC 的模型较单个指标有较高的应用价值,但该模型的应用后续还需进行验证。

【参考文献】

[1] 朱蕾,陈蕾. BCL-2、Bax 及 Beclin-1 表达与非小细胞肺癌临床病理特征的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践,2023,20(4):

- 49-54.
- [2] 贾俊,赵勇,陈方. 胸腔镜肺叶切除术与肺段切除术治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 保健医学研究与实践,2023,20(5):40-43,52.
- [3] 黄圣凯,李琼,黄莺,等. 三维可视化辅助单孔胸腔镜肺癌根治术治疗效果的临床研究[J]. 感染、炎症、修复,2022,23(2):99-101.
- [4] 李昂,杨川,胡敏. miR-133b 调控 GSTP1 表达降低结肠肿瘤细胞在低营养环境下的生存能力[J]. 四川大学学报(医学版),2017,48(5):699-704.
- [5] 锦桂花,李科岩,张玲,等. 成纤维细胞生长因子受体 FGFR1 真核表达质粒的构建及其在 HEK293T 细胞的表达[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(2):16-20.
- [6] 吴狄,邓海媚,姚睿智,等. 前列腺癌中 CD147、MMP-2 mRNA 表达与临床分期、病理学分级的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):824-827.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023.
- [8] 赵云龙,刘阳. 非小细胞肺癌功能基因与化疗药物疗效关系的研究进展[J]. 感染、炎症、修复,2020,21(1):61-64.
- [9] 景正全,吴大富,陈明. PD-L1、Beclin-1、P62 在 NSCLC 中的表达与复发转移的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):168-172.
- [10] 贺琦多,曲宝林,马娜,等. 干涉谷胱甘肽 S-转移酶 P1 加重辐射诱导的肺细胞损伤[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2019,28(5):385-388.
- [11] 梁延杰,张沛,杜乐辉,等. 谷胱甘肽 S-转移酶 P1 对小鼠肺癌细胞放射敏感性调控作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2021,30(5):498-502.
- [12] 刘亚杰,马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(14):42-46.
- [13] 徐超,韩正祥,周雷,等. 三阴性乳腺癌组织中 FGFR1 蛋白水平及 Ki67 表达与微血管密度的关系分析[J]. 实用老年医学,2021,35(8):833-836.
- [14] 杨彩英,范贤明,肖贞良. FGFR1、miR-26a、EZH2 表达水平的变化与肺癌患者预后的关系[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(12):5754-5759.
- [15] Gadgil SM, Chen W, Cote ML, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 amplification in non-small cell lung cancer by quantitative real-time PCR[J]. PLoS One,2013,8(11):e79820.
- [16] 张晶晶,张强,董旭鹏. 低剂量 CT 扫描结合 CD147、TK1 水平检验在肺小结节良恶性鉴别中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(12):1327-1330.
- [17] 周景芬,李秀娟. α -硫辛酸对兔动脉粥样硬化斑块 CD147 及基质金属蛋白酶的表达的影响[J]. 医学分子生物学杂志,2017,14(3):147-151.
- [18] 乔晓娟,邢智伟,赵美娜,等. 肺癌病人血清 CD147 表达及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(1):31-33,35.

(收稿日期:2024-01-05;修回日期:2024-03-15)

(本文编辑:林 赞)