

• 论 著 •

胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与胃癌临床分期、淋巴结转移度及临床预后的关系*

许琦华

(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

摘要:目的 探讨胃癌患者血清中 Dickkopf-1(DKK-1)、人类附睾蛋白-4(HE4)、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)水平与胃癌临床分期、淋巴结转移度及患者临床预后的关系。**方法** 应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 128 例胃癌患者和 50 例健康对照组的血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平,分析其与患者胃癌临床分期、淋巴结转移度、临床预后的关系,并探讨血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者临床预后的关系。**结果** 胃癌患者血清 DKK-1、HE4、PARP-1 水平分别为(29.6±9.6)、(52.6±18.6)、(6.1±1.8)μg/L,而健康对照组患者水平分别为(15.8±1.5)、(17.5±2.6)、(3.6±1.8)μg/L,胃癌组的血清 DKK-1、HE4、PARP-1 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);年龄越高、分化程度越低、临床分期晚、伴有淋巴结转移的患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$);血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 与患者性别、年龄无相关性,而与 TNM 分期、淋巴结转移度呈正相关,DKK-1、HE4、PARP-1 是胃癌患者预后不良的独立危险因素。**结论** 胃癌患者中血清 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者临床预后密切相关,是患者预后不良的独立危险因素。

关键词:胃癌; 淋巴结转移; 临床分期; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3219-03

The relationship between serum Dickkopf-1, HE4 and PARP-1 levels and clinical staging of gastric cancer and lymph node metastasis and its clinical prognosis*

XU Qihua

(The Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum Dickkopf-1, HE4 and PARP-1 levels and clinical staging of gastric cancer and lymph node metastasis and its clinical prognosis. **Methods** The serum levels of DKK-1, HE4 and PARP-1 in 50 patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 50 healthy volunteers (control group) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the relationship between serum Dickkopf-1, HE4 and PARP-1 levels and clinical staging of gastric cancer, lymph node metastasis was analyzed, and the clinical prognosis was explored. **Results** Serum DKK-1, HE4, PARP-1 levels of gastric cancer group were (29.6±9.6), (52.6±18.6), (6.1±1.8)μg/L respectively, and the levels of control group were (15.8±1.5), (17.5±2.6), (3.6±1.8)μg/L respectively. Serum DKK-1, HE4 and PARP-1 levels of gastric cancer group were significantly higher than those of control group, DKK-1, HE4, PARP-1 levels were higher in gastric cancer patients with older age, lower degree of differentiation, in late clinical stage, and with lymph node metastasis; serum DKK-1, HE4, PARP-1 levels had no obvious relationship with gender and age but were positively related to TNM stage, and lymph node metastasis; DKK-1 ($P=0.04$), HE4 ($P=0.03$) and PARP-1 ($P=0.04$) are independent risk factors of poor prognosis of patients with gastric cancer. **Conclusion** The levels of serum Dickkopf-1, HE and PARP-1 in patients with gastric cancer are closely related to the clinical prognosis of the patients and are independent risk factors of poor prognosis.

Key words: gastric cancer; lymph node metastasis; clinical stage; prognosis

胃癌是当前发病率最高的恶性肿瘤之一,随着医疗诊治技术的不断提高,胃癌生存率已经有极大提高,但是大多数胃癌患者在就诊时已经失去了手术机会,需进行化学治疗^[1]。胃癌临床预后是影响患者生存质量和医疗负担的重要因素,找到可预测患者临床预后的指标具有重要的临床意义^[2]。Dickkopf-1(DKK-1)是 Wnt/β-catenin 信号通路的拮抗剂,在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用,已经被证实存在肺癌、乳腺癌诊疗中有重要的临床意义^[3]。人类附睾蛋白-4(HE4)存在于女性生殖系统上皮及男性生殖系统的附睾及输精管上皮,目前 HE4 已经在卵巢癌、胃肠道癌、肝癌、肺癌等多种癌症模型中得到证实,其与肿瘤分期和预后相关^[4]。聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)是存在于真核细胞中催化聚 ADP 核糖化的细胞核酶,近年来成为肿瘤研究热点^[5]。本研究通过回顾性分析本院 128 例患者的临床资料,探讨血清中 DKK-1、HE4 和

PARP-1 水平与胃癌临床分期及临床预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 12 月本院收治的 128 例胃癌患者为胃癌组,其中男 78 例,女 50 例,年龄为 39~84 岁,平均(66.4±6.6)岁,体质指数(BMI)为(18.6~25.7)kg/m²,平均 BMI 为(22.3±3.5)kg/m²。本研究中胃癌的诊断参照中华医学会指定的相关诊断标准,胃癌分期采用 TNM 进行临床分期,所有患者均经病理组织学确诊为胃癌。另取同期 30 例体检健康者作为良性胃病组,并以 30 例胃溃疡和胃炎患者作为对照组,本研究中胃溃疡、胃炎、胃癌的诊断均经病理学确诊,其中男 27 例,女 23 例,年龄 25~69 岁,平均(58.2±6.4)岁, BMI 为(18.2~25.5)kg/m²,平均 BMI 为(22.8±2.9)kg/m²。本研究方案通过上海市第七人民医院伦

* 基金项目:浦东新区卫生系统学科带头培养计划(PWRd 2016-12);上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划(CBX 2016-01)。

作者简介:许琦华,女,医师,主要从事消化道肿瘤方向研究。

理委员会审批,所有患者受检前签署知情同意书。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤者;(2)伴有心脑肝肾等其他脏器严重疾病者;(3)合并有骨病者;(4)采血前已接受放化疗及手术治疗者;(5)不能签署知情同意者。

1.2 方法 其中 118 例患者需进行化疗,化疗方案采用 FOL-RI 方案:伊立替康 160 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1 天;亚叶酸钙 200 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1、2 天;5-氟尿嘧啶先给予 400 mg/m² 静脉滴注 2 h,后续 600 mg/m² 持续微量泵泵入,第 1、2 天;每 2 周重复 1 次,2 次为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.3 血清中 DKK-1、HE4 和 PARP-1 水平检测 取患者循环静脉血 2 mL,离心取上清后采用酶联免疫吸附法检测患者血清中 DKK-1 和 PARP-1、HE4 水平,采用十字交叉连续稀释分析法确定抗原浓度,加入 100 μL 的底物溶液,待显色充分后加入 100 μL 的终止液并在酶标仪上测定相应波长吸光度值,以磷酸缓冲盐溶液作为阴性对照。

1.4 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件进行资料的统计分析。符合正态分布的计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,等级资料采用方差分析,采用 Logistic 回归分析探讨血清中各标志与患者临床预后的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与对照组、良性胃病组比较 胃癌患者血清 DKK-1、HE4、PARP-1 水平分别为(29.6±9.6)、(52.6±18.6)、(6.1±1.8)μg/L 明显高于对照组和良性胃病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与对照组、良性胃病组人群比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	DKK-1	HE4	PARP-1
胃癌	128	29.6±9.6	52.6±18.6	6.2±1.8
良性胃病组	30	18.8±2.9	23.5±2.9	4.5±1.8
对照组	30	15.8±1.5	17.5±2.6	3.6±1.8
χ^2		18.5	23.6	19.8
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同病理参数下血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平比较 对比不同年龄、分化程度、临床分期患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平发现年龄越高、分化程度越低、临床分期晚、伴有淋巴结转移的患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平明显高与相应的对照组患者,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同病理参数下血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

影响因素		DKK-1	HE4	PARP-1
不同分类				
年龄	<65 岁	17.6±9.5*	52.6±18.6*	3.6±0.9*
	>65 岁	39.7±3.5	76.7±21.3	6.4±1.2
分化程度	高	15.8±2.6*	48.6±12.6*	2.6±0.8*
	中	20.5±11.5	65.5±23.4	4.1±1.3
	低	32.3±12.6	78.3±17.6	6.8±1.9
临床分期	I+II	21.6±9.5*	53.4±9.6*	3.4±0.8*
	III+IV	36.4±11.9	82.5±12.6	6.5±1.3
淋巴结	无转移	26.3±8.6*	62.9±9.5*	3.2±0.9*
	伴有转移	36.2±12.5	81.9±12.2	6.8±1.3

注:与不同分类相比,* $P < 0.05$ 。

2.3 胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者化疗效果的关系 采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析探讨患者

血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 与患者性别、年龄、TNM、淋巴结转移度的关系,结果提示患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 与患者性别、年龄无相关关系;而与 TNM 分期、淋巴结转移度呈正相关,见表 3。

表 3 胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者化疗效果的关系

项目	DKK-1		HE-4		PARP-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	0.398	>0.05	0.435	>0.05	0.386	>0.05
年龄	0.365	>0.05	0.527	>0.05	0.478	>0.05
TNM 分期	0.256	<0.05	0.467	<0.05	0.358	<0.05
淋巴结转移度	0.748	<0.05	0.452	<0.05	0.523	<0.05

2.4 Logistic 回归分析 以性别、年龄、BMI、肿瘤分期、肿瘤病理类型、血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 表达水平为单因素,以死亡、转移、复发为终点事件,Logistic 分析结果提示 DKK-1、HE4、PARP-1 是胃癌患者预后不良的独立危险因素,具体见表 4。

表 4 胃癌患者临床预后的多因素分析

变量	死亡				
	β	SE	HR	95%CI	<i>P</i>
DKK-1	0.095	0.045	1.65	1.16~2.18	0.04
HE4	0.036	0.036	1.55	1.15~2.12	0.03
PARP-1	1.724	0.375	1.98	1.46~2.25	0.04

3 讨 论

胃癌是发病率仅次于肺癌、肝癌的恶性肿瘤。胃癌根治术后患者生存期长,预后较好,早期胃癌患者临床预后更佳^[6]。但是不同病理类型胃癌患者临床预后不一。血清中肿瘤标志物水平能反应胃癌的恶性程度,与临床预后及病理分期密切相关,早期发现胃癌患者血清中肿瘤标志物,对预测患者临床预后具有积极重要的临床意义^[7]。本研究对比了胃癌患者和正常人群血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平,结果发现胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 明显高于健康人群,提示 DKK-1、HE4、PARP-1 参与胃癌的病理生理过程。

HE4 存在于女性生殖系统上皮及男性生殖上皮,目前 HE4 已经在卵巢癌、胃肠道癌、肝癌、肺癌等多种癌症模型患者得到证实,同样还包括附睾及输精管^[8]。HE4 已经被证实可在胃癌中可以促进胃癌细胞增殖、促进肿瘤细胞在组织中浸润和增长^[9]。本研究证实高龄、肿瘤分期晚、伴有淋巴结转移的胃癌患者血清中 HE4 水平更高,而且高水平 HE4 的缓和化疗敏感性低,提示高水平的 HE4 患者恶性程度高。

DKK-1 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂,Wnt 信号通路活化可能有助于促进肿瘤增殖、分化,是肿瘤生长微环境中重要物质基础。DKK-1 在 Wnt 信号途径的负反馈调节中有重要的意义^[10-11]。本研究证实了 DKK-1 在恶性胃癌中具有重要的临床意义,与胃癌恶性程度密切相关,在肿瘤分期晚、伴有淋巴结转移的患者中 DKK-1 水平更高,相关性分析提示患者 DKK-1 与患者 TNM 分期、淋巴结转移密切相关,这可能是由于 DKK-1 可能通过旁分泌或自分泌激活多种信号通路,参与肿瘤增生、浸润或转移的负反馈调节^[12]。

PARP-1 是催化聚 ADP 核糖化的重要功能酶,在 DNA 损伤修复、基因组稳定性、细胞周期调整、能量代谢、凋亡的过程中有重要的作用^[13]。PARP-1 蛋白通过参 DNA 修复参与细胞的生物学行为,其高表达在多种疾病过程中有重要临床意义。有研究提示^[14-15] PARP-1 在胃癌中高度表达可促进恶性

肿瘤增殖、迁移等恶性生物学行为。本研究中临床分期晚、伴有淋巴结转移的患者血清中 PARP-1 水平更高。进一步采用相关性分析探讨两组患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 与患者年龄、性别、肿瘤分期、淋巴结转移度的关系,结果提示 DKK-1、HE4、PARP-1 水平均与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移度呈正相关,而与患者年龄、性别无相关关系,提示 DKK-1、HE4、PARP-1 参与肿瘤恶性生物学进程,与肿瘤迁移、浸润密切相关。

综上所述,血清中肿瘤标志物水平能反应胃癌的恶性程度,且与胃癌临床预后及病理分期密切相关,早期发现胃癌患者血清中肿瘤标志物,对预测患者临床预后具有积极重要的临床意义。胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者肿瘤分期、淋巴结转移正相关,是患者预后不良的独立危险因素,临床对于胃癌患者需要加强患者恶性肿瘤生物学水平的监测,有助于监测患者病情、判断患者临床预后,值得临床推广运用。

参考文献

[1] 赵磊,陈广斌.胃癌根治术后 5 年生存率与病理分期及淋巴结清扫数目的关系[J]. 长治医学院学报,2015,31(2):107-108.

[2] 张波,刘茂荣,高恒岭,等. Her-2 基因在相同病理分期胃癌组织中的表达及其意义[J]. 中华普通外科杂志,2010,25(10):850.

[3] 张书俊,王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清 Pen-traxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4 水平的影响[J]. 中药材,2016,39(4):914-917.

[4] 李春辉,潘理会,佟晓波,等. Wnt 信号通路的组件蛋白 DKK-1、 β -链接素及周期素 D1 蛋白表达与胃癌的相关性[J]. 中国老年学杂志,2015,35(5):1171-1173.

[5] 康士亮,李玉民,何雯婷,等. PARP-1 基因多态性与胃癌易感性的关系[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(14):

1434-1441.

[6] 姚凡保,黄仕尧,付汐,等. 胃癌患者血清中 OPN、sLAG-3、DKK-1 含量检测及其与肿瘤病理分期、凋亡基因表达的关系[J]. 海南医学院学报,2016,22(6):596-599.

[7] 杨学丽,路三军,魏娉,等. GSK-3 β 、DKK-1、 β -catenin 在近端胃癌中的表达及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(24):2646-2648.

[8] 周岩,宋伟杰,张飞,等. 人附睾蛋白 4 在乳腺癌发生发展中的机制研究[J]. 天津医科大学学报,2015,21(6):466-468,483.

[9] 张书俊,王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清 Pen-traxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4 水平的影响[J]. 中药材,2016,39(4):914-917.

[10] 卢起飞,张展飞,王小花,等. 胃癌患者血清 DKK-1 水平变化及意义[J]. 山东医药,2016,56(40):69-71.

[11] 魏礼清,向春香,胡建华,等. DKK-1 在胃癌患者血清和组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(7):1577.

[12] 潘理会,李春辉,佟晓波,等. Wnt 信号通路的组件蛋白 DKK-1、 β -catenin 及 CyclinD1 在胃癌中的表达与相互关系[J]. 实用医学杂志,2013,29(15):2517-2519.

[13] 单勇. PARP-1、P53 基因多态性, H. pylori 感染与甘肃河西地区胃癌高发关系的研究[D]. 兰州:兰州大学,2008.

[14] 唐小凡,何正德,李玉民,等. PARP-1 基因多态性与临夏回族自治州回族人群众胃癌易感性的关联研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(3):151-154.

[15] 张自森,王世超,夏兴洲,等. 奥曲肽对胃癌 AGS 细胞多聚 ADP 核糖聚合酶 1,细胞增殖核抗原蛋白表达的影响[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(9):2163-2165.

(收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-08-08)

(上接第 3218 页)

综上所述,早期应用 CRRT 能够有效的改善重症急性胰腺炎患者的各项生理指标,快速抑制炎症反应,减少对腹腔脏器的损害,值得在临床上推广和应用。

参考文献

[1] Xiping Z, Ruiping Z, Binyan Y, et al. Protecting effects of a large dose of dexamethasone on spleen injury of rats with severe acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2):302-308.

[2] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury[J]. J Crit Care, 2009, 24(1):129-140.

[3] 中华医学会消化病学分会胰腺炎疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 现代消化及介入治疗, 2007, 12(3):206.

[4] Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, et al. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(13):1966-1969.

[5] 刘君玲. 连续性血液净化技术在脓毒症中的应用进展[J]. 中国血液净化, 2011, 10(1):44-46.

[6] Doctor N, Agarwal P, Gandhi V. Management of severe acute pancreatitis[J]. Indian J Surgery, 2012, 74(1):40-46.

[7] Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of

sepsis: why has nothing worked[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(1):75-82.

[8] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. Chest, 2000, 118(1):146-155.

[9] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(6):978-986.

[10] Malbrain M, De Laet I, Viaene D, et al. In vitro validation of a novel method for continuous intra-abdominal pressure monitoring[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(4):740-745.

[11] Wig JD, Bharathy KG, Kochhar R, et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis[J]. JOP, 2009, 10(3):271-275.

[12] 李云. 急性重症胰腺炎并发感染的诊断新进展[J]. 医学综述, 2010, 16(19):2959-2961.

[13] Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(3):G552-G558.

(收稿日期:2017-07-01 修回日期:2017-08-14)