

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌胸腔积液中细胞角蛋白片段 21-1 与可溶性血管内皮生长因子受体-1 的临床意义

周菁, 李索妮, 焦咪, 郭亚焕, 郑琪

陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者胸腔积液中细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1)与可溶性血管内皮生长因子受体-1(sVEGFR-1)表达的变化及其临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的合并胸腔积液的 NSCLC 患者 80 例,对所有患者行无菌胸腔穿刺取患者胸腔积液,并抽取静脉血,分离取上清液,采用免疫电化学发光法检测患者胸腔积液及血清中 CYFRA21-1 表达水平,采用酶联免疫吸附试验法检测患者胸腔积液及血清中 sVEGFR-1 表达水平。用 Pearson 相关性分析 CYFRA21-1、sVEGFR-1 之间的相关性。**结果** 在 NSCLC 患者胸腔积液中,CYFRA21-1 的表达水平高于患者血清表达水平($P < 0.01$),sVEGFR-1 的表达水平低于患者血清表达水平($P < 0.01$)。在 III 期~IV 期、肺鳞癌、死亡组患者胸腔积液中,CYFRA21-1 的表达水平分别高于 I 期~II 期、肺腺癌、存活组患者($P < 0.01$),sVEGFR-1 的表达水平分别低于 I 期~II 期、肺腺癌、存活组患者($P < 0.01$)。Pearson 相关性分析显示,CYFRA21-1 与 sVEGFR-1 的表达水平呈负相关($r = -0.390, P < 0.01$)。**结论** 在 NSCLC 患者胸腔积液中,CYFRA21-1 高表达,sVEGFR-1 低表达,且均与患者病理分期、肿瘤类型相关,两者呈负相关。

关键词: 非小细胞肺癌; 胸腔积液; 细胞角蛋白片段 21-1; 可溶性血管内皮生长因子受体-1

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1649-04

Detection of CYFRA21-1 and sVEGFR-1 in pleural effusion of NSCLC patients and the clinical significance

ZHOU Jing, LI Suo-ni, JIAO Mi, GUO Ya-huan, ZHENG Qi

Department of Medicine, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: ZHENG Qi, E-mail: zebc07@163.com

Abstract: Objective To study the expressions and clinical significance of cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in pleural effusion of the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Eighty NSCLC patients with pleural effusion admitted to hospital from January 2017 to January 2018 were selected, in whom the pleural effusion was obtained with aseptic pleural puncture, and the supernatant was separated from venous blood samples. The expression levels of CYFRA21-1 and sVEGFR-1 in pleural effusion and serum were detected respectively by ELISA. Pearson correlation was used to analyze the relationship between CYFRA21-1 and sVEGFR-1. **Results** In pleural effusion of NSCLC patients, the level of CYFRA21-1 was significantly higher than that in serum of NSCLC patients, and the level of sVEGFR-1 was lower than that in serum of NSCLC patients ($P < 0.01$). The levels of CYFRA21-1 in pleural effusion of stage III - IV NSCLC, squamous-cell lung carcinoma and dead patients were significantly higher than those in stage I - II NSCLC, adenocarcinoma and survival patients (all $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that CYFRA21-1 was negatively correlated with sVEGFR-1 ($r = -0.390, P < 0.01$). **Conclusion** In NSCLC patients, high expression of CYFRA21-1 and low expression of VEGFR-1 in pleural effusion are correlated with pathological stage and tumor type, and there is a negative correlation between CYFRA21-1 and VEGFR-1. **Key words:** Non-small cell lung cancer; Pleural effusion; Cytokeratin fragment 21-1; Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1

Fund program: Xi'an Science and Technology Plan Project (2017113SF/YX007-4)

临床研究发现,发生胸腔积液的患者自身预后情况与原发疾病具有一定的相关性^[1]。有研究认为,胸腔积液为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一种常见的并发症,胸腔积液的发生严重影响着患者疾病恢复^[2]。因此寻找合理有效的 NSCLC 的临床指标,对患者的临床诊治具有重要的意义,细胞角蛋白片段 21-1 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1) 为细胞角蛋白 19 的可溶性片段 21-1,当肿瘤细胞发生溶解或者坏死时,CYFRA21-1 会出现异常高表达,参与肿瘤的发生发展^[3]。可溶性血管内皮生长因子受体-1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sVEGFR-1) 属于血管内皮生长因子受体-1 (VEGFR-1),可抑制新生血管生成、抗血管渗透性和抗炎症等,是一种重要的内源性血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 负调节因子,但当肿瘤患者出现胸腔积水后其水平会异常升高,其水平升高可能反映了对 VEGF 表达的一种代偿反应^[4]。本研究分析 NSCLC 患者胸腔积液和血清中 CYFRA21-1、sVEGFR-1 的表达水平,探讨二者与肿瘤病理特征的关系及二者之间的相关性,以期为临床 NSCLC 患者的诊断及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月陕西省肿瘤医院收治的合并胸腔积液的 NSCLC 患者 80 例,男性 43 例,女性 37 例;年龄 35 ~ 75 (49.3 ± 2.5) 岁;病理分期: I 期 15 例, II 期 24 例, III 期 20 例, IV 期 21 例;肿瘤类型:腺癌 35 例,鳞癌 45 例。本研究所有患者及其家属均知情,均签署了知情同意书。研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:所有患者均经病理活检确诊为 NSCLC,经 B 超和 X 线片检查均存在胸腔积液。排除标准:(1)排除既往严重肺部疾病史的患者;(2)排除存在肿瘤细胞侵袭中枢神经系统或者重要血管的患者;(3)排除存在全身感染、免疫性疾病的患者;(4)排除存在心、肾、肝功能不全的患者;(5)排除合并其他恶性肿瘤的患者。

1.3 样本采集 对所有患者行无菌胸腔穿刺取胸腔积液,将胸腔积液与抗凝剂以 9:1 的比例放置于抗凝管内(内含 3.8% 柠檬酸钠),混合均匀后,以 2 500 g 离心处理 10 min 后收集上清液,待用。另外取患者清晨空腹静脉血 3 ml,以离心半径为 5 cm、以转速 3 000 r/min 离心处理 10 min,分离上层血清,-80 °C 保存,待用。

1.4 CYFRA21-1 表达水平检测 使用德国罗氏公

司电化学发光仪及配套试剂盒采用免疫电化学发光法对患者胸腔积液及血清中 CYFRA21-1 表达水平进行检测。

1.5 sVEGFR-1 表达水平检测 使用武汉华美生物工程公司及配套试剂盒采用酶联免疫吸附试验法对患者胸腔积液及血清中 sVEGFR-1 表达水平进行检测。

1.6 随访 对所有患者进行随访,随访至 2019 年 10 月,根据患者生存情况分为存活组 24 例和死亡组 56 例,对比分析 CYFRA21-1、sVEGFR-1 表达情况。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在 NSCLC 患者血清、胸腔积液中表达水平比较 如表 1 所示,在 NSCLC 患者胸腔积液中,CYFRA21-1 的表达水平高于患者血清表达水平 ($P < 0.01$),sVEGFR-1 的表达水平低于患者血清表达水平 ($P < 0.01$)。

2.2 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在不同病理分期 NSCLC 患者胸腔积液中表达水平比较 如表 2 所示,NSCLC 患者胸腔积液中,CYFRA21-1 在 III 期 ~ IV 期的表达水平高于 I 期 ~ II 期患者 ($P < 0.01$);sVEGFR-1 在 III 期 ~ IV 期的表达水平低于 I 期 ~ II 期患者 ($P < 0.01$)。

2.3 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在不同疾病类型 NSCLC 患者胸腔积液中表达水平比较 如表 3 所示,在肺鳞癌患者胸腔积液中,CYFRA21-1 的表达水平高于肺腺癌患者 ($P < 0.05$);sVEGFR-1 的表达水平低于肺腺癌患者 ($P < 0.01$)。

2.4 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在死亡组和存活组患者胸腔积液中表达水平比较 如表 4 所示,在死亡组患者胸腔积液中,CYFRA21-1 的表达水平高于存活组患者 ($P < 0.01$);sVEGFR-1 的表达水平低于存活组患者 ($P < 0.01$)。

表 1 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在 NSCLC 患者血清、胸腔积液中表达水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1	sVEGFR-1
血清	80	35.46 ± 1.15	4.16 ± 0.25
胸腔积液	80	48.67 ± 2.45	3.12 ± 0.16
<i>t</i> 值		43.660	31.340
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

表 2 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在不同病理分期 NSCLC 患者胸腔积液中表达水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

病理分期	例数	CYFRA21-1	sVEGFR-1
I ~ II 期	39	47.59 ± 1.00	3.34 ± 0.09
III ~ IV 期	41	55.59 ± 2.31	3.00 ± 0.10
<i>t</i> 值		28.430	22.600
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 3 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在不同疾病类型 NSCLC 患者胸腔积液中表达水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

肿瘤类型	例数	CYFRA21-1	sVEGFR-1
腺癌	35	46.38 ± 1.98	3.38 ± 0.50
鳞癌	45	57.65 ± 3.19	3.12 ± 0.16
<i>t</i> 值		26.850	4.430
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 4 CYFRA21-1、sVEGFR-1 在死亡组和存活组患者胸腔积液中表达水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1	sVEGFR-1
存活组	24	48.14 ± 1.08	3.42 ± 0.29
死亡组	56	59.68 ± 3.46	3.10 ± 0.15
<i>t</i> 值		28.480	8.766
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

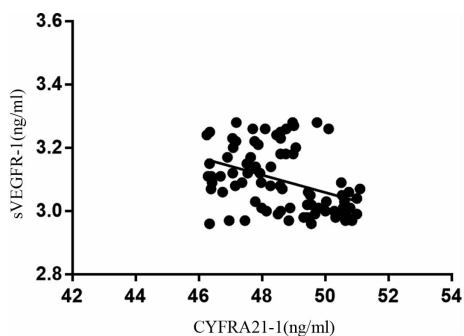


图 1 CYFRA21-1 与 sVEGFR-1 之间相关性分析

2.5 CYFRA21-1 与 sVEGFR-1 之间相关性分析 如图 1 所示, Pearson 相关性分析结果显示, 在 NSCLC 患者胸腔积液中 CYFRA21-1 与 sVEGFR-1 的表达水平呈负相关 ($r = -0.390, P < 0.01$)。

3 讨论

胸腔积液是由局部或者全身病变所导致的胸膜腔内液体吸收障碍, 胸腔内液体积聚形成, NSCLC 是目前临床上引发恶性胸腔积液的常见原因, 大多数患者均表现为预后不良^[5-6]。

CYFRA21-1 为一种由上皮起源的肿瘤细胞降解所释放的因子, 属于构成细胞的酸性蛋白, 主要在乳腺上皮、肺中分布, 正常机体含量较低, 由癌变上皮细胞释放至血液中^[7-8]。临床上根据 CYFRA21-1 双向电泳中等电点不同及其分子量将 CYFRA21-1 分为 20 种类型, 包括酸性蛋白、碱性蛋白, 而酸性蛋白、碱性蛋白两类角蛋白所组成的异聚集体为细胞角蛋

白^[9]。细胞角蛋白 19 属于一种相对分子量为 40 000 的酸性蛋白类角蛋白, 在机体细胞发生恶性病变后, 会将机体内的蛋白酶激活, 当机体内的蛋白酶被激活后可加速细胞发生降解作用, 使得血液中分布较多的细胞角蛋白片段, 其可溶性片段被称为 CYFRA21-1^[10-11]。CYFRA21-1 相对分子量约为 30 000, 在 NSCLC 含量较为丰富, 且其水平高低受手术和放疗治疗的影响, 患者疾病好转其含量显著降低, 因此临床上将 CYFRA21-1 作为 NSCLC 肿瘤标志物, 以诊断 NSCLC 和评价患者预后情况^[12-13]。本研究对 NSCLC 患者胸腔积液中 CYFRA21-1 表达情况进行检测, 结果显示, 患者胸腔积液中 CYFRA21-1 的表达水平高于血清中的表达; 进一步分析 CYFRA21-1 与 NSCLC 患者病理分期、肿瘤类型的关系, 发现 CYFRA21-1 在 III 期 ~ IV 期、肺鳞癌、死亡患者胸腔积液中高表达, 此结果提示, CYFRA21-1 可能参与 NSCLC 肿瘤进展。且与陆媛等^[14]分析肺癌患者胸腔积液中 CYFRA21-1 表达情况的研究结果一致。

sVEGFR-1 属于一种由 VEGFR-1 转录产物经过多种不用剪切方式所形成的可溶性受体, 也可经 VEGFR-1 直接裂解所产生, 可通过与机体多种靶物质相结合, 在机体内发挥其生物学特性^[15]; 属于一种较为重要的内源性 VEGF 负调节因子, 通过对 VEGF 与 VEGFR-1 结合发挥其抗血管渗透性生物学效应, 通过与细胞表面的 VEGFRs 竞争性高亲和力结合配体家族成员发挥抗新生血管生成生物学效应, 通过减弱 VEGF 与 VEGFR-1 结合后巨噬细胞、单核细胞活化、迁徙发挥其抗炎生物学效应^[16-17]。在无约束的血管生成疾病如乳腺癌、星形细胞瘤、急性髓系白血病、胰腺癌等恶性疾病中异常表达^[18]。另外促血管生成因子 VEGF 引起血管通透性增加, 是胸腔积液产生的关键原因, 胸腔积液的形成依赖于肿瘤细胞侵犯胸膜以及高水平 VEGF 的表达。本研究结果显示, sVEGFR-1 在 NSCLC 患者胸腔积液中的表达水平低于血清表达水平, 且与患者病理分期、肿瘤类型相关。

同时, 本研究 Pearson 相关性分析结果显示, CYFRA21-1 与 sVEGFR-1 在 NSCLC 患者胸腔积液的表达水平呈负相关, 提示, 两者可能共同参与 NSCLC 的发生发展。

综上所述, 在 NSCLC 患者胸腔积液中, CYFRA21-1 高表达, sVEGFR-1 低表达, 且均与患者病理分期、肿瘤类型有关, 两者表达水平呈负相关, 可为临床上 NSCLC 的诊治提供参考。

参考文献

[1] 王静. 胎盘生长因子在非小细胞肺癌胸腔积液中的临床价值

- [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 1017 - 1021.
- [2] 万明明, 张梁. α -烯醇化酶对非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1225 - 1227.
- [3] 陈礼文, 盛守琴, 周强, 等. CEA 与 CYFRA21-1 在非小细胞肺癌血清和胸腔积液差异表达及其相关性分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1221 - 1224.
- [4] Zhu YY, Wu HM, Liu RY. Diagnostic values of sVEGFR-1 and endostatin in malignant pleural effusions in patients with lung cancer [J]. Clin Lab, 2017, 63(9): 1371 - 1378.
- [5] 徐玲玲, 汪睿, 王小艳, 等. 非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床特征及预后影响因素[J]. 安徽医学, 2016, 37(12): 1531 - 1533.
- [6] 周明, 胡成平. 非小细胞肺癌恶性胸腔积液研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(22): 1742 - 1746.
- [7] 陈燕, 马尚, 白万秋, 等. 联合检测血清 IDH1 和 Cyfra21-1 在非小细胞肺癌中的临床价值[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(14): 1053 - 1056.
- [8] 陈坚, 王棣, 向小俐, 等. 血清 TK1、CD147、VEGF、CYFRA21-1 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1135 - 1140.
- [9] 朱超男, 陆学荣, 郑贤根, 等. 非小细胞肺癌患者中 SCCAg、Pro-GRP 及 CYFRA21-1 的表达水平及诊断价值分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(15): 1796 - 1799.
- [10] 牛玉峰, 施城东. 血清 CEA、CYFRA21-1 及 TK1 联合早期诊断非小细胞肺癌研究[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1546 - 1548.
- [11] 孙磊, 张珏. CYFRA21-1 联合 PTEN 检测对非小细胞肺癌诊断价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 29 - 32.
- [12] 姜祥宁, 武红莉, 邓小梅, 等. 血清 NSE 与 Cyfra21-1 水平在非小细胞肺癌与非小细胞肺癌辅助诊断中的价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(6): 921 - 923, 940.
- [13] 吴勤如, 刘飞. 血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2921 - 2923.
- [14] 陆媛, 邹江浩, 李江博, 等. 肺癌患者胸腔积液 Cyfra21-1、NSE 的测定及临床意义[J]. 海南医学, 2019, 30(10): 1283 - 1285.
- [15] Cao C, Sun SF, Lv D, et al. Utility of VEGF and sVEGFR-1 in bronchoalveolar lavage fluid for differential diagnosis of primary lung cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2443 - 2446.
- [16] 王美. 妊娠期高血压疾病患者血清 PECAM-1、sVEGFR-1 的临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(3): 352 - 354.
- [17] 刘萍, 朱小华. 可溶性血管内皮生长因子受体-1、2 及其配体等因素在视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(12): 1505 - 1509.
- [18] 王军玲, 罗淑红. 血管内皮生长因子及其可溶性受体在子宫内膜异位症患者血清、腹腔液中的表达及意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4): 47 - 49, 58.

收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-04-27 编辑: 石嘉莹

(上接第 1648 页)

- [2] 王亚豪. 低分子肝素钠 + rt-PA 治疗老年急性次大面积肺栓塞患者的临床效果[J]. 临床研究, 2020, 28(1): 99 - 100.
- [3] van der Hulle T, Dronkers CEA, Klok FA, et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism [J]. J Intern Med, 2016, 279(1): 16 - 29.
- [4] 王松茂, 韩伟, 王林君, 等. 高危肺栓塞介入溶栓与静脉溶栓治疗效果探讨[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(3): 265 - 266, 274.
- [5] 邹雍维, 王晓慧, 陈虹. 肺栓塞合并咯血的诊治进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12): 924 - 927.
- [6] 贾中芝. 下腔静脉滤器常见并发症影像诊断与治疗策略[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(3): 179 - 183.
- [7] 戴群瑶, 关键, 张坤, 等. 下腔静脉滤器置入后表现及相关并发症的 CT 评估[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2017, 5(3): 183 - 188.
- [8] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315 - 352.
- [9] 米玉红, 陆艳辉, 王海云, 等. 中危急性肺栓塞患者补救性溶栓治疗时机初探及理念更新[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(8): 921 - 926.
- [10] Ataya A, Cope J, Shahmohammadi A, et al. Do patients with submassive pulmonary embolism benefit from thrombolytic therapy? [J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(12): 923 - 932.
- [11] 雷万锋. 急性肺栓塞中危组的溶栓与抗凝治疗观察[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 103 - 106.
- [12] 王爱丽, 王金祥, 李晓辉, 等. 中高急性性肺血栓栓塞症患者溶栓联合抗凝与单纯抗凝治疗的近期疗效比较[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(7): 524 - 528.
- [13] 徐燕能, 袁罡, 胡伟, 等. 机械性抽栓治疗滤器源性症状性下腔静脉-髂静脉血栓形成 8 例[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(12): 1136 - 1139.
- [14] Chan PG, Goh GS. Safety and efficacy of the AngioJet device in the treatment of thrombosed arteriovenous fistula and grafts: a systematic review [J]. J Vasc Access, 2018, 19(3): 243 - 251.
- [15] Zhang LY, Gao BA, Jin Z, et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism [J]. Saudi Med J, 2018, 39(11): 1090 - 1095.

收稿日期: 2020-06-10 编辑: 叶小舟