



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.014

· 论著 ·

# 血清 P53、可溶性自杀因子蛋白对海南黎族胃癌患者的诊断及其在病情评估中的价值研究

周真真 曾俊涛 卓恩挺 翁国武 陈志国 侯本新

**【摘要】 目的** 探讨血清 P53 和可溶性自杀因子蛋白(sFas)对海南黎族胃癌(GC)患者的诊断及在病情评估中的价值。**方法** 选择 2016 年 9 月~2018 年 7 月于我院经胃镜及病理组织学检查确诊为 GC(GC 组)、慢性浅表性胃炎(CSG 组)、慢性萎缩性胃炎(CAG 组)的海南黎族患者各 92 例,另选取同期于我院体检的健康海南黎族人 100 例作为对照组;再将 GC 组患者按不同病理分期分为 I、II 期组(32 例)和 III、IV 期组(60 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组受试者血清 P53、sFas 水平。采用 Pearson 相关分析探讨血清 P53、sFas 表达水平与 GC 病理分期的相关性;使用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 P53、sFas 在 GC 中的诊断价值。**结果** GC 组患者 P53 表达水平明显高于 CSG 组、CAG 组及对照组,sFas 表达水平明显低于 CSG 组、CAG 组及对照组( $P$  均  $<0.05$ )。GC I、II 期组患者血清 P53 表达水平明显低于 III 期组,血清 sFas 表达水平明显高于 III、IV 期组( $P$  均  $<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,血清 P53、sFas 表达水平与 GC 患者病理分期分别呈正相关( $r=0.514, P=0.007$ )和负相关( $r=-0.443, P=0.009$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 P53 在 GC 中的诊断敏感度(0.725)与特异度(0.654)较高,而 sFas 的诊断敏感度(0.656)与特异度(0.564)较低,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.750 和 0.507。**结论** 血清 P53、sFas 在 GC 患者中的表达水平与 CSG、CSG 患者有明显差异,且在 GC 不同病理分级患者中表达差异明显,对 GC 诊断及病情评估具有重要辅助作用。

**【关键词】** P53; 可溶性自杀因子蛋白; 胃癌; 海南黎族; 诊断; 病情评估

胃癌(GC)是指发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,多表现为腹部不适、食欲下降等消化道症状,常因未引起患者重视而失去了早期诊断的机会。随着病情的进展不仅会对患者的生活质量造成影响,而且会发生转移,直接对患者的生命造成威胁<sup>[1-5]</sup>。目前,早期 GC 患者经过手术治疗后预后较好,但晚期 GC 患者尚无较好的治疗方法。因此,寻找一种早期诊断 GC 的方法、准确评估病情等一直是临床关注的热点<sup>[2,6]</sup>。P53 是一种常见的突变抑癌基因,其发生突变后会细胞的生长、凋亡及 DNA 修复等失去控制,导致机体肿瘤的发生和发展。自杀因子(Fas)主要在细胞表面表达,能够介导细胞凋亡,在转录过程中可产生可溶性 Fas 蛋白(sFas),然后释放到外周血中,在多种肿瘤的发生、

发展过程中具有重要作用<sup>[7-9]</sup>。海南黎族人群为少数民族,其饮食文化与汉族不同。本研究通过探讨血清 P53、sFas 与海南黎族 GC 患者诊断的相关性及在病情评估中的价值,旨在为 GC 的早期发现及病情评估提供依据。

## 对象与方法

1. 对象:2016 年 9 月~2018 年 7 月于我院经胃镜检查及病理组织学检查确诊为 GC(GC 组)、CSG(CSG 组)、CAG(CAG 组)的海南黎族患者各 92 例,另选取同期于我院体检的健康海南黎族人群 100 例为对照组。纳入标准:(1)均经病理检查或胃镜检查明确病理类型;(2)未行化疗、手术、放疗等治疗;(3)神志清醒,具有良好沟通能力。排除标准:(1)精神障碍;(2)合并其他部位肿瘤;(3)合并严重脏器疾病;(4)入组前使用过质子泵抑制剂、非甾体抗炎药;(5)妊娠或哺乳期。GC 组男 45 例,女 47 例,年龄 45~82 岁,平均年

基金项目:海南省三亚市医疗卫生科技创新项目(2017YW08)

作者单位:572000 海南三亚,海南省第三人民医院消化内科(周真真、曾俊涛、翁国武、陈志国),普外科(卓恩挺、侯本新)

龄( $62.02 \pm 8.83$ )岁;CGS 组男 42 例,女 50 例,年龄 42~79 岁,平均年龄( $61.02 \pm 8.78$ )岁;CAG 组男 43 例,女 49 例,年龄 39~75 岁,平均年龄( $61.29 \pm 8.57$ )岁;对照组男 47 例,女 53 例,年龄 43~81 岁,平均年龄( $61.25 \pm 8.36$ )岁。4 组受试者性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。根据肿瘤病理分期将 GC 组患者分为 I、II 期组(32 例)和 III、IV 期组(60 例),I、II 期组男 14 例,女 18 例,年龄 45~80 岁,平均年龄( $61.84 \pm 8.81$ )岁;III、IV 期组男 31 例,女 29 例,年龄 43~81 岁,平均年龄( $62.12 \pm 8.84$ )岁。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:分别采集 4 组患者空腹肘静脉血 5 ml 左右,收集于真空采血管内,以 3 000 r/min 离心 8 min,取出上清于  $-25^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 P53、sFas 的表达水平,操作严格按照试剂盒说明书进行(产品购自上海裕霞生物科技有限公司)。根据幽门及贲门特征定位,切除肿瘤及其边缘组织,同时按照淋巴结引流区域对胃周淋巴结进行分组。将淋巴结及肿瘤组织按每隔 3 mm 左右平行切开,采用苏木素-伊红(HE)染色检测肿瘤细胞形态及浸润情况。胃癌病理分期:I 期:无淋巴结转移的表浅癌或肿瘤侵入肌层但不超过一个分区的 1/2。II 期:有第一站淋巴结转移的表浅癌、T2 癌、T3 癌(无淋巴结转移也属于 II 期)。III 期:有第二站淋巴结转移的各种肿瘤或肿瘤大小超过一个区。IV 期:有第三站淋巴结转移或远处转移的肿瘤。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析探讨血清 P53、sFas 表达水平与 GC 病理分期的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 P53、sFas 在 GC 中的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1.4 组受试者血清 P53、sFas 表达水平比较:GC 组受试者 P53 表达水平明显高于 CSG 组、CAG 组及对照组,sFas 表达水平明显低于 CSG、CAG 组及对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. GC 组不同病理分期患者血清 P53、sFas 表达水平比较:GC I、II 期组患者血清 P53 表达水平明显低于 III、IV 期组,血清 sFas 表达水平明显高于 III、IV 期组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 4 组受试者血清 P53、sFas 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	P53 ( $\mu\text{g/ml}$ )	sFas ( $\text{ng/L}$ )
GC 组	92	45/47	$62.02 \pm 8.83$	$30.66 \pm 4.23$	$1\ 309.19 \pm 172.93$
CSG 组	92	42/50	$61.02 \pm 8.78$	$27.48 \pm 3.43$	$1\ 375.74 \pm 158.68$
CAG 组	92	43/49	$61.29 \pm 8.57$	$28.60 \pm 3.98$	$1\ 391.55 \pm 168.65$
对照组	100	47/53	$61.25 \pm 8.36$	$21.23 \pm 2.96$	$1\ 562.37 \pm 152.43$
$\chi^2/t$ 值		0.204	0.936	6.712	5.273
P 值		0.977	0.209	0.009	0.028

表 2 GC 组不同病理分期患者血清 P53、sFas 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	P53 ( $\mu\text{g/ml}$ )	sFas ( $\text{ng/L}$ )
I、II 期组	32	14/18	$61.84 \pm 8.81$	$29.53 \pm 3.75$	$1\ 342.25 \pm 178.84$
III、IV 期组	60	31/29	$62.12 \pm 8.84$	$31.26 \pm 4.49$	$1\ 291.56 \pm 169.78$
$\chi^2/t$ 值		0.523	0.684	3.156	6.824
P 值		0.469	0.315	0.018	0.032

3. 血清 P53、sFas 表达水平与 GC 病理分期的相关性分析:Pearson 相关性分析结果显示,血清 P53、sFas 表达水平与 GC 患者病理分期分别呈正相关( $r = 0.514$ ,  $P = 0.007$ )和负相关( $r = -0.443$ ,  $P = 0.009$ )。

4. 血清 P53、sFas 在 GC 中的诊断价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 P53 在 GC 中的诊断敏感度与特异度较高(0.725 和 0.654),而 sFas 的诊断敏感度与特异度较低(0.656, 0.564),ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.750 和 0.507。见图 1。

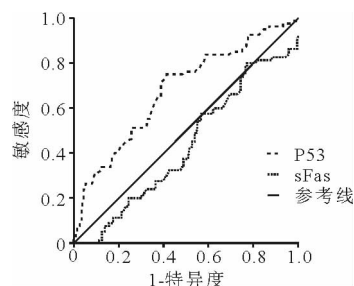


图 1 血清 P53、sFas 在 GC 中诊断价值的 ROC 曲线

## 讨 论

通常早期 GC 患者并无明显临床症状,易被认为是由 CSG 等引起的消化不良,胃部疾病确诊的金标准是通过胃镜取活检进行病理检查,但该方法对患者造成一定的损伤,且检查过程中患者较痛苦,检查费用较高,通常不易被患者所接受<sup>[10-12]</sup>。因而,GC 患者确诊时已多处于中晚期,治疗效果不佳。GC 的发病原因复杂,主要包括遗传因素、环境因素、幽门螺杆菌感染及基因突变等<sup>[13-15]</sup>。随着分子生物学技术的发展,分子标记检测逐渐应用于临床,该方法仅需采集患者血液

即能进行检测,较为方便,患者易接受<sup>[16-17]</sup>。P53 是一种抑癌基因,其突变率在各种肿瘤中均较高,与机体细胞内 DNA 修复、细胞增殖及凋亡等有关,在肿瘤的发生、发展中具有重要作用<sup>[18-19]</sup>。sFas 是 P53 下游的一个基因,与机体细胞内凋亡的发生有关,属于肿瘤坏死因子(TNF)受体家族,其表达下降可导致细胞增殖与凋亡处于失衡状态。但目前临床关于血清 P53、sFas 在 GC 诊断及病情评估中的应用报道较少,关于海南黎族 GC 患者的相关报道更少<sup>[1,20-21]</sup>。

本研究对海南黎族 GC 患者进行血清 P53、sFas 检测,分析其与 GC 分期的关系,结果显示,GC 组患者 P53 表达水平明显高于 CSG 组、CAG 组及对照组,sFas 表达水平明显低于 CSG 组、CAG 组及对照组,提示血清 P53、sFas 在 GC 的诊断中可能具有重要价值。GC 发生 P53 突变的概率较高,会导致细胞生长负调控失衡和肿瘤发生;血清 sFas 表达水平降低,细胞生长凋亡作用受到抑制,突变细胞积累,进而导致细胞恶变。相关文献报道 P53 及 sFas 在 GC 的早期诊断中均具有重要作用<sup>[8,12]</sup>,与本研究结论相似。另外本研究选取海南黎族人群作为研究对象,将其血清 P53、sFas 同时检测并比较分析,目前尚无文献报道。本研究的目的是为了探讨不同民族人群胃癌的发生率是否有区别,由于海南黎族人群为少数民族,其饮食文化与汉族不同;且海南黎族人群主要分布在海南地区,属于我院的分辖区,所以我们选取海南黎族人群为对象进行研究。GC I、II 期患者血清 P53 表达水平明显低于 III、IV 期患者,而血清 sFas 表达水平明显高于 III、IV 期患者,提示血清 P53、sFas 水平在 GC 病情分期中具有一定提示意义,有可能作为临床治疗效果评估的一项指标,其原因可能与血清 P53、sFas 水平与体内细胞的增殖、凋亡状态有关。Pearson 相关性分析结果显示,血清 P53、sFas 表达水平与 GC 患者病理分期分别呈正相关和负相关,进一步提示血清 P53、sFas 与 GC 的发生发展密切相关。ROC 曲线分析结果显示,血清 P53 在 GC 的诊断中具有较高的敏感度与特异度,提示血清 P53 对 GC 的诊断价值较高。另外,本研究将海南黎族人群作为研究对象,为海南黎族 GC 患者的诊断等提供了一定的依据。然而,本研究由于病例及人力资源限制等,未将 CAG 患者进一步分组,存在一定的不足,以后会在样本数量、研究深度等方面继续探讨,为临床提供更多可靠的依据。

综上所述,血清 P53、sFas 在 GC 患者中的表达水平与 CSG、CAG 患者有明显差异,且在 GC 不同病理分

期患者中的表达也有明显差异,对 GC 的诊断及病情评估具有重要辅助作用,值得进一步深入探讨。

## 参 考 文 献

- [1] 周真真. 海南黎族胃癌患者血清 P53 蛋白、sFas 的检测及临床意义[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 1032-1035.
- [2] Kunizaki M, Fukuda A, Wakata K, et al. Clinical Significance of Serum p53 Antibody in the Early Detection and Poor Prognosis of Gastric Cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(4): 1979-1984.
- [3] Maehara Y, Kakeji Y, Watanabe A, et al. Clinical implications of serum anti-p53 antibodies for patients with gastric carcinoma[J]. Cancer, 2015, 85(2): 302-308.
- [4] 叶振君, 邓明辉. 影响老年进展期胃癌患者化疗远期预后的危险因素分析[J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1200-1203.
- [5] 方瑜洁, 张明丽. 不可切除进展期胃癌患者内镜下止血后再出血的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 691-693.
- [6] 周真真, 王学红, 马臻奇, 等. 青海地区汉族胃癌患者血清 P53、sFas 蛋白表达[J]. 青海医学院学报, 2015, 36(1): 20-22.
- [7] 岳恺, 张成辉, 万里新, 等. 高压氧联合顺铂处理对食管鳞癌荷瘤裸鼠肿瘤细胞凋亡的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2018, 25(2): 86-89, 93.
- [8] 王立平, 张正银, 郭振华, 等. 胃癌患者血清 CXCL12、TPS、sFas 的表达和临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 21(17): 1431-1433.
- [9] Yokomizo H, Yoshimatsu K, Yano Y, et al. Clinical Significance of Serum p53 Antibody Measurement in Colorectal Cancer Patients[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(10): 1301.
- [10] 陈卿奇, 李巨元, 冯彩团, 等. 血清 miR-132 及 miR-183 对胃癌的诊断价值[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4): 299-302.
- [11] Hoshino I, Nagata M, Takiguchi N, et al. Panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer[J]. Cancer Science, 2017, 108(3): 308-315.
- [12] 王娜, 徐小艳, 申洪, 等. NEDD9、Ki67、P53 联合检测对胃癌的早期诊断和恶性程度评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(12): 1961-1965.
- [13] Trikas A, Antoniadis C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(8): 804-809.
- [14] 齐越, 刘爽, 孙梦静, 等. 胃癌组织中溶质载体家族 4 的磷酸钠转运蛋白成员 11 和肿瘤蛋白 P53 的表达与患者临床病理特征和预后的相关性[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(12): 811-817.
- [15] 周丽雅, 肖士渝. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12): 797-799.
- [16] Gawłowski A, Niedziński JK. Evaluation of TGF- $\beta$ 1, CCL5/RANTES and sFas/Apo-1 urine concentration in children with ureteropelvic junction obstruction[J]. Arch Med Sci, 2013, 9(5): 888-894.
- [17] 刘红, 万哲, 张勤. 自然杀伤细胞对舌鳞状细胞癌裸鼠 Fas 蛋白表达的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(11): 25-28.
- [18] 潘晶晶, 朱文宇, 汪舸. 胃癌组织中 P53 蛋白的表达和微卫星不稳定性及其与预后的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(5): 587-589.
- [19] 慕星, 白志刚, 张忠涛, 等. 核 PTEN 和 p53 基因在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1238-1245.
- [20] 潘晶晶, 朱文宇, 汪舸. 胃癌组织中 P53 蛋白的表达和微卫星不稳定性及其与预后的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(5): 587, 589.
- [21] 秦娟, 晏伟, 王三喜, 等. Ki67、p53 及 EGFR 在胃癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 37-39, 43.

(收稿日期: 2019-09-03)

(本文编辑: 余晓曼)