

血清 Dickkopf 相关蛋白 1 水平与肺癌及其病理类型的相关性分析

林文涛(湖北省仙桃市第一人民医院检验科 433000)

【摘要】 目的 探讨血清 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)水平与肺癌及其病理类型之间的相关性。**方法** 收集 101 例经纤支镜活检或病理切片确诊的肺癌患者和 102 例健康体检者。101 例肺癌患者中鳞癌 55 例,腺癌 16 例,小细胞性肺癌 30 例。所有对象均测定血清 DKK1、细胞角蛋白 19 片段抗原(Cyfra21-1)水平,并进行组间比较。**结果** 与对照组比较,肺癌各组 DKK1 水平均有明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺癌各病理分组中 DKK1 水平为小细胞性肺癌组最高,鳞癌次之,腺癌最低。组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 DKK1 水平的升高可能与肺癌的发生相关,但与其病理类型无关。

【关键词】 Dickkopf 相关蛋白 1; 肺癌; 病理类型
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.09.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)09-1045-01

Correlation analysis of the serum DKK1 level, lung cancer, and its pathological types LIN Wen-tao(Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Xiantao, Hubei 433000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association between serum Dickkopf 1(DKK1) level, lung cancer, and its pathological types. **Methods** 101 patients with lung cancer diagnosed by bronchoscopic biopsy or Pathological section, including 55 cases of squamous cell carcinoma, 16 cases of adenocarcinoma and 30 cases of small cell lung cancer, and 102 healthy individuals were enrolled in this study. Serum DKK1 and Cyfra21-1 level of all subjects were measured. Difference comparison of measured data among groups was determined by single factor variance analysis. **Results** Comparing with the control group, the mean level of DKK1 in patients with lung cancer was significantly higher than the samples in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between different histological types of lung cancer ($P>0.05$). The serum level of DKK1 was the highest in squamous cell carcinoma, followed by adenocarcinoma and small cell lung cancer. **Conclusion** Serum level of DKK1 is related to the lung cancer but not related to its pathological types.

【Key words】 DKK1; lung cancer; pathological types

肺癌是世界十大恶性肿瘤之一。据国际癌症中心统计,全球肺癌年新发病例数已达到 60 万人,死亡约 54 万人,其中半数以上发生在我国。Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)是 Wnt 信号通路重要的负向调节因子,目前已经发现它与多种肿瘤的发生和进展相关。研究证实,DKK1 优先表达在肺部肿瘤细胞上。本研究旨在从血清学水平探讨 DKK1 与肺癌的发生及其病理类型之间的相关性,以期对肺癌的诊断和治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 2 月至 2010 年 5 月在本院就诊的肺癌患者 101 例,其中男 58 例,女 43 例,平均年龄(67.8±9.2)岁。均经纤支镜活检或手术后病理确诊。对照组为来本院体检科的健康体检者 102 例,其中男 64 例,女 38 例,平均年龄(66.4±8.8)岁。所有试验样本的采集均获患者知情并同意。

1.2 DKK1 和细胞角蛋白 19 片段抗原(Cyfra21-1)的测定

DKK1 的测定采用酶联免疫吸附试验法,试剂盒购自 R&D 公司,严格按照试剂说明书操作。Cyfra21-1 测定采用德国罗氏(Cabas6000)全自动电化学分析仪测定,所有血样均在上午 7:30~8:30 之间空腹采集,30~45 min 后分离离心,取血清保存,于上午 12:00 前测定完毕,无溶血。所有试剂均为原装进口配套试剂,并采用罗氏原装进口质控品分高、中、低 3 个水平进行质控。

1.3 统计学方法 实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间计量资料差异比较采用单因素方差分析检验,两组间比较采用 LSD 检验。采用 Pearsons 相关性分析 DKK1 与 Cyfra21-1 之间的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计学分析均在 SPSS 12.0 软件上进行。

2 结果

2.1 对照组与各病理分组肿瘤标志物测定结果比较 见表 1。

表 1 对照组与各病理分组肿瘤标志物测定结果比较

检测项目	对照组(n=102)	鳞癌(n=55)	腺癌(n=16)	小细胞性肺癌(n=30)
DKK1(μg/L)	4.57±0.67	16.21±4.54*	15.45±4.60*	17.33±2.34*
Cyfra21-1(ng/mL)	4.77±0.45	79.10±24.60*	57.13±15.80*	32.20±15.46*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 DKK1 与 Cyfra21-1 的 Pearsons 相关性分析 Pearsons 分析结果表明,DKK1 与 Cyfra21-1 之间的 Pearsons 相关系数为 0.671。此结果提示,DKK1 水平与 Cyfra21-1 水平呈正

相关。

3 讨论

DKK1 是 Dickkopf 家族的一员,为一种(下转第 1047 页)

不同临床分期之间比较,血清 S100 蛋白水平随临床分期的不同而增加,差异均有统计学意义($t=7.625, P<0.05$)。不同病理类型之间比较,血清 S100 蛋白水平差异无统计学意义($\chi^2=0.465, P>0.05$)。

3 讨论

S100 蛋白是 1965 年在牛脑浸液中首先分离出来的一组可溶性、低相对分子质量、高酸性的蛋白质。因其中性饱和硫酸胺溶液中 100% 溶解而命名, S100 蛋白能特异性亲和钙离子,通过激活多种酶来调节蛋白之间的相互作用,在细胞周期生长和分化中发挥重要作用。研究证实, S100 蛋白与 P53 肿瘤抑制蛋白在核酸水平上相互影响,抑制蛋白激酶磷酸化,从而影响对细胞生长的调控。S100 蛋白还能改变细胞的黏附性,使癌细胞更容易附着于组织并引起克隆增生。

S100 蛋白血清学检测在中枢神经系统损伤诊断中的价值已经得到临床认可,其作为肿瘤标志物的价值也逐渐被引起关注^[1-2]。Salama 等^[3]报道了 S100 蛋白在侵袭性肝细胞性肝癌中表达明显上调,并认为 S100 蛋白可能成为一种有应用价值的肝癌分类、侵袭预测的分子标志物。Bulk 等^[4]和 Chen 等^[5]的研究证实 S100 蛋白与非小细胞性肺癌等的发生密切相关。Ji 等^[6]和 Stulik 等^[7]报道了 S100 蛋白在食道癌和结肠癌中的表达明显上调。

本次实验结果表明,与对照组比较,大肠癌组的血清 S100 蛋白水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 Dukes 分期组间比较,血清 S100 蛋白水平差异有统计学意义($P<0.05$)。但不同病理类型之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以上结果提示, S100 蛋白的血清学水平上升可能与大肠癌的发生和临床分期相关,但与病理类型无关。

S100 蛋白血清学检测简单快捷,但其在大肠癌诊断中的灵敏度和特异性有待后期扩大样本量继续调查。相信随着对 S100 蛋白的认识逐渐加深和实验室检测技术的不断发展,对

大肠癌的诊治和预后判断会提供更多、更可靠的诊断信息。

参考文献

- [1] Lin J, Blake M, Tang C, et al. Inhibition of P53 transcriptional activity by the S100B calcium-binding protein[J]. Biot Chem, 2001, 276(37): 35037-35041.
- [2] Ilg EC, Schafer BW, Heizmann CW. Expression pattern of S100 calcium-binding proteins in human tumors[J]. Int J Cancer, 2008, 68(3): 325-332.
- [3] Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, et al. A review of the S100 proteins in cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(4): 357-364.
- [4] Bulk E, Sargin B, Krug U, et al. S100A2 induces metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1): 22-29.
- [5] Chen XL, Zhang WG, Chen XY, et al. Correlations of S100A4 protein expression to invasion and metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Ai Zheng, 2006, 25(9): 1121-1134.
- [6] Ji J, Zhao L, Wang X, et al. Differential expression of S100 gene family in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(8): 480-486.
- [7] Stulik J, Osterreicher J, Koupilova K, et al. The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma; the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass[J]. Electrophoresis, 2008, 20(425): 1047-1054.

(收稿日期: 2010-12-15)

(上接第 1045 页)

分泌型糖蛋白。它通过与其相应的受体结合来调控细胞内的信号传导,进而来决定细胞的分化、增殖、生存、凋亡、迁移等特性,在肿瘤发生方面发挥重要作用。DKK1 是重要的分泌性糖蛋白,含有 1 个信号肽序列、2 段富含半胱氨酸的保守结构域,其羧基端能通过与低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的互相作用而抑制 Wnt 信号通路^[1-3]。DKK1 的生物学功能尚未完全明确,但 DKK1 蛋白在神经胶质瘤、乳腺癌、肝母细胞瘤等多种肿瘤中表达异常已经得到实验证实^[4-6]。Sheng 等^[7]报道了 DKK1 水平在非小细胞性肺癌中的变化,并认为 DKK1 在非小细胞性肺癌的诊断、治疗和预后判断中均有潜在的应用价值。国内相关报道少见。

本文同时调查并比较了 101 例肺癌患者和 102 例健康者的血清 DKK1 和 Cyfra21-1 水平,结果发现,101 例患者血清 DKK1 和 Cyfra21-1 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。101 例肺癌患者血清中 DKK1 和 Cyfra21-1 测定结果显示,鳞癌组大于腺癌组大于小细胞性肺癌组,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DKK1 与 Cyfra21-1 的 Pearsons 相关性分析结果表明,二者之间呈正相关。以上结果提示,血清 DKK1 水平上升可能与肺癌的发生相关,但与肺癌的病理类型之间没有相关性。

DKK1 的表达变化可能是肿瘤发生和发展的重要分子机制。研究血清 DKK1 水平在肺癌中的变化及其与病理类型的关系有利于进一步明确肺癌发生和发展的机制,为临床诊断提供新的依据。

参考文献

- [1] Licchesi JD, Van Neste L, Tiwari VK, et al. Transcriptional regulation of Wnt inhibitory factor-1 by Miz-1/c-Myc[J]. Oncogene, 2010, 29(44): 5923-5934.
- [2] Von Marschall Z, Fisher L. Secreted Frizzled-related protein-2 (sFRP2) augments canonical Wnt3a-induced signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 400(3): 299-304.
- [3] Filipovich A, Gandhirajan RK, Gehrke I, et al. Evidence for non-functional DKK1 (DKK-1) signaling in chronic lymphocytic leukemia (CLL)[J]. Eur J Haematol, 2010, 85(4): 309-313.
- [4] 刘芳,周幽心,王秀云,等. Dickkopf1 在人脑胶质瘤细胞株中的表达及意义[J]. 山东医药, 2009, 19(4): 109-113.
- [5] 王诗卓,姜涛,张淑兰. DKK1 在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 5(2): 67-69.
- [6] 于彬,余艳军,游海燕,等. 肝癌 DKK1 基因的表达及突变分析[J]. 肿瘤, 2006, 7(3): 112-116.
- [7] Sheng SL, Huang G, Yu B, et al. Linical significance and prognostic value of serum DKK1 concentrations in patients with lung cancer[J]. Clin Chem, 2009, 55(9): 1656-1664.

(收稿日期: 2010-12-15)