

• 临床探讨 •

胶质瘤患者血清 CXCL12、CXCR4 的表达及其临床意义

栾宏权¹, 戴黎萌², 姚柱炜¹

(1. 广东省深圳市龙岗区第五人民医院神经外科 518111; 2. 广东省深圳市人民医院神经外科 518020)

摘要:目的 探讨胶质瘤患者血清中趋化因子配体 12(CXCL12)和趋化生长因子受体 4(CXCR4)水平及与脑胶质瘤临床病理特征的关系。方法 选取深圳市龙岗区第五人民医院神经外科收治的脑胶质瘤患者 75 例;纳入同期在深圳市龙岗区第五人民医院健康体检者 50 例作为健康对照组。比较胶质瘤患者和健康对照组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平;分析血清 CXCL12 和 CXCR4 的表达与脑胶质瘤临床病理特征的关系;比较随访期间死亡患者与存活患者间血清 CXCL12 和 CXCR4 水平。结果 与健康对照组比较,胶质瘤患者血清 CXCL12、CXCR4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);胶质瘤患者血清 CXCL12、CXCR4 的表达与年龄、性别、瘤灶直径、肿瘤部位无明显相关性($P > 0.05$),与病理分级和卡氏(KPS)评分呈显著相关($P < 0.05$);所有患者 1 年随访结果显示,33 例死亡,42 例存活;死亡组患者入院时血清 CXCL12 和 CXCR4 水平均明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胶质瘤患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平明显增高,与胶质瘤的恶性程度关系密切,可能是评价患者预后的有效指标。

关键词:胶质瘤; 趋化因子配体 12; 趋化生长因子受体 4; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.051 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)12-1716-03

胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤之一,有调查结果显示胶质瘤占原发性颅内肿瘤的 45% 左右^[1]。胶质瘤的异质性高,多呈侵袭性生长,目前,临床治疗胶质瘤主要采用手术及术后放疗和化疗综合治疗。然而,胶质瘤与周围脑组织间呈混合型生长,手术治疗很难做到彻底根除。此外,大部分脑胶质瘤患者经临床确诊后,其瘤质病变常处于晚期阶段,因此,如何在早期进行确诊,从而给予有效治疗,是提高胶质瘤患者生存率的关键环节^[2]。趋化因子配体 12(CXCL12)最初发现于骨髓基质细胞所分泌的细胞因子中,趋化生长因子受体 4(CXCR4)为 CXCL12 的受体。有研究发现,CXCL12 和 CXCR4 与胶质瘤的发生、转移、侵袭及肿瘤血管的生长密切相关^[3]。近年来,采用血清生物学指标方法协助临床疾病的早期诊断已成为一种重要方式^[4]。然而,关于脑胶质瘤患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平及与脑胶质瘤的临床意义少见报道,为了全面而精确对脑胶质瘤作出早期诊断,提高其诊断的敏感度、特异性,本研究对 75 例胶质瘤患者血清中 CXCL12、CXCR4 水平进行研究,旨在探讨其与脑胶质瘤临床病理特征间的相关性及对患者预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取深圳市龙岗区第五人民医院神经外科 2013 年 2 月至 2014 年 5 月收治的脑胶质瘤患者 75 例,其中男 49 例,女 26 例;年龄 45~63 岁,平均(52.36±6.27)岁。纳入同期在深圳市龙岗区第五人民医院健康体检者 50 例作为健康对照组,男 32 例,女 18 例;年龄 44~65 岁,平均(53.58±6.77)岁。两组研究对象性别、年龄等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得深圳市龙岗区第五人民医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 胶质瘤诊断标准:根据《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012)》,患者均经头颅 CT 等影像学及病理检查确诊^[5];卡氏(KPS)评分:依据《卡氏评分标准》;胶质瘤病理分级:依据 WHO(2007)年神经系统肿瘤分级标准^[6],其中 I~II 级 30 例,III~IV 级 45 例。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合上述疾病诊断标准者;(2)年龄 18~70 岁者;(3)检测前均未采用放疗和化疗及其他治疗者;

(4)所有患者知情,并签署同意书。

1.3.2 排除标准 (1)伴有心脑血管病、肝肾功能障碍及呼吸系统严重疾病者;(2)精神病者;(3)不配合随访者;(4)同时参与其他临床试验者。

1.4 方法

1.4.1 指标检测 (1)血清 CXCL12 和 CXCR4 检测。所有研究对象均在清晨采集空腹静脉血,血样静置 30 min 后离心,取血清,置于-70℃保存备用;均采用酶联免疫吸附试验进行测定,试剂盒均由南京安培化工科技有限公司提供,标本均用同一批号试剂检测。(2)患者肿瘤灶最大直径检测。

1.4.2 指标分析 (1)胶质瘤组和健康对照组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平比较。(2)分析血清 CXCL12 和 CXCR4 的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、KPS 评分及病理分级等胶质瘤临床病理特征之间的关系。(3)对所有患者进行为期 1 年的随访,记录死亡病例。

1.5 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件包分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 CXCL12 和 CXCR4 水平比较 见表 1。与健康对照组比较,胶质瘤患者血清 CXCL12、CXCR4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CXCL12(pg/L)	CXCR4(pg/mL)
健康对照组	50	3.34±0.36	22.69±2.52
胶质瘤组	75	7.16±0.75	49.75±5.13
t		43.84	109.29
P		<0.05	<0.05

2.2 胶质瘤临床病理特征与血清 CXCL12 和 CXCR4 水平的相关性 见表 2。胶质瘤患者血清 CXCL12、CXCR4 的表达与年龄、性别、瘤灶直径、肿瘤部位无明显相关性($P > 0.05$),与病理分级和 KPS 评分呈显著相关($P < 0.05$)。

表 2 胶质瘤临床病理特征与血清 CXCL12 和 CXCR4 水平的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

因素	n	CXCL12 (pg/L)	P	CXCR4 (pg/mL)	P	
年龄(岁)	<55	36	7.05±1.03	>0.05	49.08±6.77	>0.05
	≥55	39	7.27±1.21		49.95±6.90	
性别	男	49	7.06±0.94	>0.05	49.93±6.82	>0.05
	女	26	7.22±1.15		49.24±6.76	
瘤灶直径(cm)	<5	44	7.03±1.26	>0.05	49.44±6.61	>0.05
	≥5	31	7.24±1.49		50.01±6.93	
病理分级	I~II	30	6.25±0.91	<0.05	48.65±5.52	<0.05
	III~IV	45	7.96±1.05		51.42±5.47	
肿瘤部位	脑室	28	7.12±1.43	>0.05	49.56±5.21	>0.05
	脑实质	47	7.19±1.27		49.82±5.09	
KPS 评分(分)	<70	53	7.72±0.88	<0.05	52.03±5.39	<0.05
	≥70	22	6.47±0.62		48.13±5.05	

2.3 存活组和死亡组患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平比较 见表 3。所有患者随访 1 年结果显示,33 例死亡,42 例存活,死亡组患者入院时血清 CXCL12 和 CXCR4 的表达明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 存活组和死亡组患者血清 CXCL12 和 CXCR4 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CXCL12(pg/L)	CXCR4(pg/mL)
死亡组	33	8.36±0.92	51.81±5.43
存活组	42	6.02±0.67	47.22±4.92
t		12.32	3.90
P		<0.05	<0.05

3 讨 论

脑胶质瘤早期的病理变化较为隐匿且临床表现常不典型,即使采用 MRI 也不能确诊,加之显影技术滞后及临床症状不典型等,常常贻误病情。因此,提高脑胶质瘤临床诊断的敏感度、特异性,对脑胶质瘤的早期诊断及预后评估具有临床价值。目前,血清学指标的检测已广泛用于临床,具有便捷、低廉且有效等优点。在脑胶质瘤诊断中,大量的血清学指标已得到验证,如胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、人类端粒酶反转录酶(hTERT)及血清应答因子(SRF)等^[7-10]。但以上指标均不能独立代表脑胶质瘤的特异性,在其他疾病中也可能存在,故要做到更精确的诊断、评估,采用多项指标联合检测是提高其诊断和病情评估的重要方法。

CXCL12 也称前 B 细胞刺激因子或基质细胞衍生因子 1, CXCL12 在人体位于基因 10 号染色体长臂,由基质细胞持续分泌产生。有研究发现,CXCL12 的表达在恶性胶质瘤患者中明显升高,且在肿瘤血管生成及坏死区 CXCL12 表达水平更高,与胶质瘤的不良预后密切相关^[11]。Ehtesham 等细胞试验发现,胶质瘤血管内皮细胞可大量释放 CXCL12,后者参与了肿瘤的侵袭和转移过程。本研究结果显示,胶质瘤患者血清 CXCL12 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);胶质瘤患者血清 CXCL12 的表达与年龄、性别、瘤灶直

径、肿瘤部位无明显相关性($P > 0.05$),与病理分级和 KPS 评分呈显著相关($P < 0.05$);死亡组患者入院时血清 CXCL12 的表达明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,本研究结果与文献[3]报道基本一致,提示血清 CXCL12 的高表达可能与胶质瘤的发生和发展相关,在胶质瘤的浸润、远处转移及患者不良预后方面均发挥重要调节作用。

CXCR4 为 G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体蛋白,也是 CXCL12 的专属受体,不仅表达于细胞表面,在胞质中也可检测到。有研究证实,CXCR4 在脑胶质瘤中呈高水平表达,且恶性程度越高,表达水平也更高^[12-13]。体外细胞试验发现,CXCR4 可促进胶质瘤释放血管内皮生长因子、白细胞介素-8 等因子分泌,后二者在肿瘤血管的形成中起到关键性调节作用^[14]。本研究结果显示,胶质瘤患者血清 CXCR4 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);胶质瘤患者血清 CXCR4 的表达与年龄、性别、瘤灶直径、肿瘤部位无明显相关性($P > 0.05$),与病理分级和 KPS 评分呈显著相关($P < 0.05$);死亡组患者入院时血清 CXCR4 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,本研究结果与以往文献[3]报道基本一致,提示了血清 CXCR4 的高表达可能与胶质瘤的发生和发展相关,在胶质瘤的浸润、远处转移及患者预后性差等方面均发挥重要调节作用。

综上所述,胶质瘤患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平均明显增高,与胶质瘤的恶性程度关系密切,也可能是评价患者预后的有效指标。CXCL12 与 CXCR4 相互作用可作为一种新的脑胶质瘤诊断和预后的有效标记物,可能为人脑胶质瘤的分级诊断及治疗提供新方向。

参考文献

- [1] Kawanabe Y, Sawada M, Yukawa H, et al. Radiation-induced spinal cord anaplastic astrocytoma subsequent to radiotherapy for testicular seminoma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(9): 675-678.
- [2] Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(9): 1293-1300.
- [3] 景芳邈, 曲迅. 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在神经胶质瘤治疗中的作用[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(11): 788-790.
- [4] 覃川, 杨秀江, 晏怡, 等. 脑胶质瘤患者血清胶质纤维酸性蛋白浓度及临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(21): 2214-2215.
- [5] 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012)[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(31): 2418-2419.
- [6] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [7] Ferguson SD. Malignant gliomas: diagnosis and treatment [J]. Dis Mon, 2011, 57(10): 558-569.
- [8] Wei P, Zhang W, Yang LS, et al. Serum GFAP autoantibody as an ELISA-detectable glioma marker[J]. Tumour Biol, 2013, 34(4): 2283-2292.
- [9] 吕成林, 崔玉光, 施炜, 等. 血清游离 DNA hTERT 定量检

测对胶质瘤的诊断意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(2):131-134.

[10] Ziv-Av A, Taller D, Attia M, et al. RTVP-1 expression is regulated by SRF downstream of protein kinase C and contributes to the effect of SRF on glioma cell migration [J]. Cell Signal, 2011, 23(12):1936-1943.

[11] Salmaggi A, Gelati M, Polio B, et al. CXCL12 in malignant glial tumors: a possible role in angiogenesis and Cross-talk between endothelial and tumoral cells[J]. J Neurooncol, 2004, 67(3):305-317.

[12] Uemae Y, Ishikawa E, Osuka S, et al. CXCL12 secreted from glioma stem cells regulates their proliferation[J]. J

Neurooncol, 2014, 117(1):43-51.

[13] Lv S, Sun B, Zhong X, et al. The Clinical Implications of Chemokine Receptor CXCR4 in Grade and Prognosis of Glioma Patients: A Meta-Analysis [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(1):555-561.

[14] 袁宏, 赵学鑫. 趋化因子 CXCL12 受体 CXCR4 shRNA 对胶质瘤细胞 U87 增殖及血管内皮生长因子、白细胞介素-8 表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(12):1539-1542.

(收稿日期:2015-12-09 修回日期:2016-02-24)

• 临床探讨 •

急性心肌梗死患者 QRS 波时限异常与室性心律失常概率的相关性分析

张安吉¹, 吕婷婷², 杨西超^{3△}, 李 凯¹, 刘佰学¹, 张科林¹, 王美雪¹, 蔡天志¹

(1. 西安医学院第一附属医院心内科 710077; 2. 第四军医大学唐都医院风湿免疫科, 西安 712001; 3. 第四军医大学西京医院临床免疫科, 西安 712001)

摘要:目的 分析急性心肌梗死(AMI)患者 QRS 波时限异常与室性心律失常概率的相关性。方法 随机选取 2012 年 5 月至 2015 年 5 月西安医学院第一附属医院心内科收治的 AMI 患者 57 例, 依据 QRS 波时限将这些患者分为 3 组, A 组(QRS 波时限大于 160 ms, n=18), B 组(QRS 波时限为 120~160 ms, n=22), 以及 C 组(QRS 波时限小于 120 ms, n=17)。对 3 组患者进行常规心电图和动态心电图检查, 然后对其 LOWN 分级指标、心率变异性指标进行统计分析。结果 A、B 组患者 III、IV A、IV B 级发生率均显著高于 C 组, 差异有统计学意义(P<0.05), 但 A 组和 B 组患者的 III、IV A、IV B 级发生率之间差异无统计学意义(P>0.05); A、B 组患者三角指数、超过 50 ms 百分比(pNN50)、相邻正常 R-R 间期差值的均方根(RMSSD)、24 h 正常 R-R 间期的标准差(SDNN)、连续 5 min 的 24 h 正常 R-R 间期的标准差(SDANN)均显著低于 C 组, 差异有统计学意义(P<0.05), 但 A 组和 B 组患者的三角指数、pNN50、RMSSD、SDNN、SDANN 之间差异无统计学意义(P>0.05)。结论 AMI 患者 QRS 波时限异常与室性心律失常概率显著相关。

关键词:急性心肌梗死; QRS 波时限异常; 室性心律失常概率; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)12-1718-03

一些老年急性心肌梗死(AMI)患者会伴有室性心律失常(VA)现象, 尤其是通常情况下老年 AMI 患者极易在恶性 VA 的作用下猝死^[1]。现阶段, 在全球范围内, 在 AMI 患者心电图研究中, 碎裂 QRS 波(fQRS)是一个研究热点, fQRS 极易引发 QRS 波群时限增宽^[2]。本研究对 2012 年 5 月至 2015 年 5 月西安医学院一附属医院心内科收治的 AMI 患者 57 例的临床资料进行了统计分析, 分析 AMI 患者 QRS 波时限异常与室性心律失常概率的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2012 年 5 月至 2015 年 5 月西安医学院一附属医院心内科收治的 AMI 患者 57 例, 所有患者均符合 AMI 的相关诊断标准^[3]。均为首次发生 AMI, 心电图采集时间均在 AMI 发生后 6 h 至 3 d, 均知情同意。将电解质紊乱、预激综合征、先天性心脏病等患者排除在外。依据 QRS 波时限将这些患者分为 3 组, A 组(QRS 波时限大于 160 ms, n=18), B 组(QRS 波时限为 120~160 ms, n=22), 以及 C 组(QRS 波时限小于 120 ms, n=17)。A 组中男 10 例, 女 8 例; 年龄 59~71 岁, 平均(65.8±5.6)岁; 体质量指数 19~23 kg/m², 平均(21.5±1.9)kg/m²; 在合并症方面, 9 例患者有高血压, 4 例患者有糖尿病。B 组男 12 例, 女 10 例; 年龄 55~77

岁, 平均(66.4±10.6)岁; 体质量指数 18~25 kg/m², 平均(21.3±3.0)kg/m²; 在合并症方面, 12 例患者有高血压, 5 例患者有糖尿病。C 组中男 9 例, 女 8 例; 年龄 58~74 岁, 平均(66.2±7.4)岁; 体质量指数 18~24 kg/m², 平均(21.2±2.2)kg/m²; 在合并症方面, 9 例患者有高血压, 3 例患者有糖尿病。3 组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 常规心电图 让患者在安静环境下去枕平卧位休息 5 min, 应用十二导联心电图机(日本光电公司), 在心电图进行描记的过程中将 12 导联选取出来, 对 QRS 波时限分布情况进行认真细致的观察。

1.2.2 动态心电图

1.2.2.1 VA 指标 依据室性期前收缩 LOWN 分级, 如果没有室性期前收缩现象发生, 评定为 0 级; 如果室性期前收缩单个且频率在 30 个/小时以下, 评定为 I 级; 如果室性期前收缩单个或频发发生且频率在 30 个/小时或 720 次/天及以上, 评定为 II 级; 如果室性期前收缩具有多形性和多源性, 评定为 III 级; 如果室性期前收缩连发成对, 评定为 IV A 级; 如果室性期前收缩连续超过 3 个, 评定为 IV B 级; 如果有 Ron T 现象发生, 评

△ 通讯作者, E-mail: yadx777@126.com.