

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.011

血清脂联素和脂蛋白相关磷脂酶 2 水平与晚期前列腺癌化疗效果及临床预后的相关性

任 静

(中国人民解放军陆军军医大学附属西南医院护理保障中心,重庆 400038)

摘 要:目的 探讨血清脂联素(APN)和脂蛋白相关蛋白磷脂酶 2(PLA-2)水平与晚期前列腺癌化疗效果及临床预后的关系。方法 收集该院 2012 年 9 月至 2013 年 9 月收治的 80 例晚期前列腺癌患者,均行化疗,并采用酶联免疫吸附法检测患者血清 APN、PLA-2 水平,探讨 APN、PLA-2 水平与前列腺癌化疗效果和化疗不良反应的关系,采用 Logistic 回归分析前列腺癌患者预后的风险因素。结果 APN 低水平组患者完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD)、客观有效(RR)分别有 9、8、7、13 例,化疗有效率明显低于高水平组患者($P<0.05$);而 PLA-2 低水平组患者 CR、PR、SD、PD、RR 分别有 11、12、9、8 例,化疗有效率明显高于高水平组($P<0.05$)。APN 低水平组患者恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、外周神经毒性分别为 25、18、19、9 例,各并发症发生率明显高于高水平组($P<0.05$),而 PLA-2 低水平组各并发症发生分别有 11、14、13、5 例,明显低于高水平组($P<0.05$)。肿瘤 TNM 分期($P=0.02$)、APN($P=0.03$)、PLA-2($P=0.01$)是前列腺癌患者病死、转移或复发的独立危险因素。结论 血清 APN 和 PLA-2 水平与前列腺癌化疗效果及临床预后密切相关,是患者预后不良的独立危险因素。

关键词:前列腺癌; 免疫功能; 脂联素; 脂蛋白相关蛋白磷脂酶 2

中图法分类号:R684.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)01-0038-04

Relationship between serum levels of adiponectin and lipoprotein associated phospholipase 2 in patients with advanced prostate cancer

REN Jing

(Nursing Care Centre, Southwest Hospital Affiliated to the Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the level of serum adiponectin and lipoprotein related protein phospholipase 2 in patients with advanced prostate cancer. **Methods** In the hospital from September 2012 to September 2013, 80 cases of advanced prostate cancer patients were as the objects of study, all patients underwent chemotherapy, and were detected by enzyme-linked immunosorbent assay in serum adiponectin and lipoprotein associated phospholipase 2 levels of adiponectin in serum (Adiponectin/APN), lipoprotein associated phospholipase Lipoprotein-associated (phospholipase A-2 Level 2 the relationship between the level of PLA-2), and the effect of chemotherapy in prostate cancer and the adverse reaction of chemotherapy, using logistics regression analysis of risk factors of prognosis of patients with prostate cancer. **Results** Low levels of APN in patients with CR, PR, SD, PD, RR were 9, 8, 7, 13 cases of chemotherapy, effective rate was significantly lower than the high level group ($P<0.05$), and low levels of PLA-2, PR, SD, CR in patients with PD and RR respectively in 11, 12, 9, 8 cases, the effective rate of chemotherapy was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The low level of APN in patients with malignant vomiting, leukopenia, abnormal liver function and peripheral neurotoxicity were 25, 18, 19, 9 cases, the complication rate was significantly higher than that of the high level group of APN ($P<0.05$), and the incidence of PLA-2 of the complications were 11 cases, 14 cases, 13 cases, 5 cases were significantly lower than that of the high level group ($P<0.05$). PLA-2 tumor TNM stage ($P=0.02$), APN ($P=0.03$), PLA-2 ($P=0.01$) were independent risk factors of death in patients with prostate cancer, metastasis or recurrence. **Conclusion** The levels of APN and PLA-2 in serum are closely related to the clinical efficacy and prognosis of prostate cancer, and are the independent risk factors for poor prognosis.

Key words: prostate cancer; immune function; adiponectin; protein associated protein phospholipase 2

前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤,随老龄化的不断进展和诊疗技术的进步,前列腺癌的发病率和检出率不断提高,前列腺癌根治术是治愈前列腺癌的主要方法^[1]。但是目前仍有较多前列腺癌患者就诊时已失去手术机会,只能采用化学治疗^[2]。血清肿瘤标志物水平与前列腺癌患者病情及临床预后密切相关,血清脂联素(APN)是由脂肪细胞分泌的脂肪源性激素,与内脏性肥胖呈负相关,既往有临床研究证实,在乳腺癌、胃癌、肾癌等多种肿瘤模型中明显改变,脂联素在恶性肿瘤中具有重要的临床意义^[3]。脂蛋白相关蛋白磷脂酶 2 (PLA-2)在肿瘤的发生、发展中具有重要的临床意义,PLA-2 能促进肿瘤细胞增殖,与恶性肿瘤的增殖和浸润密切相关^[4]。现探讨前列腺癌患者血清 APN 和 PLA-2 水平与前列腺癌化疗效果及临床预后的关系。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2016 年 9 月该院治疗的 80 例前列腺癌患者(观察组),本研究中前列腺癌的确诊均经病理证实,均为激素难治性前列腺癌,参照中华医学会指定的相关诊断标准。纳入标准:(1)所有患者均知情同意本研究,年龄大于 18 岁。(2)依从性好,能完成随访。排除标准:(1)合并自身免疫系统疾病可能影响患者免疫细胞水平。(2)近期存在输血、感染等疾病或合并可能影响患者 APN 和 PLA-2 水平者。(3)合并严重慢性疾病,包括高血压、糖尿病、慢性肝病等。(4)合并妊娠、哺乳、精神异常等疾病。(5)合并其他恶性肿瘤。观察组患者平均体质质量指数(BMI)(23.6±1.2) kg/m²,平均年龄(69.5±5.4)岁。本研究经伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法 (1)化疗方法:多西他赛注射液 75 mg/d,静脉注射 1 h,1 次/3 周,强的松 10 mg/d。(2)APN 和 PLA-2 水平检测:采集患者外周血 5 mL,离心半径 8 cm,3 000 r/min 离心 5 min,获得血清,采用酶联免疫吸附法检测患者血清 APN 和 PLA-2 的水平。(3)化疗疗效评估:依据 RISIST1.0 实体瘤疗效评价标

准,分为疾病进展(PD)、稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)4 个等级,其中以目标病灶最长直径总和的最小数值为参照。直径总和增大 20%或出现新病灶为 PD;直径总和缩小不到 PR 标准,增大不到 PD 为 SD;直径总和缩小至少 30%为 PR;所有已知病灶消失为 CR。以 CR+PR 计算客观有效率(RR),初步评价为 CR 或 PR 的患者,需 4 周或以后再次进行评价确认。

1.4 化疗不良反应 按照世界卫生组织制定的抗癌药物急性与亚急性不良反应和分度标准进行评价,并进行随访。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较应用 χ^2 检验。采用多元线性回归中的逐步回归方法对各变量进行相关影响因素分析,使用 Logistic 回归模型分析 APN 及 PLA-2 水平与肺癌终点事件的关系,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APN 和 PLA-2 表达水平与患者化疗效果的相关性 根据 APN 和 PLA-2 中位数分为高水平组和低水平组。APN 低水平组(APN<23.5 ng/L)患者 CR、PR、SD、PD、RR 分别有 9、8、7、13 例,化疗有效率明显低于高水平组(APN≥23.5 ng/L)(*P*<0.05);PLA-2 低水平组(PLA-2<19.5 ng/L)患者 CR、PR、SD、PD、RR 分别为 11、12、9、8 例,化疗有效率明显高于高水平组(PLA-2≥19.5 ng/L)(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 APN 和 PLA-2 表达水平与患者化疗效果的相关性

项目	APN(ng/L)		PLA-2(ng/L)	
	低水平组	高水平组	低水平组	高水平组
	(<i>n</i> =40)	(<i>n</i> =40)	(<i>n</i> =40)	(<i>n</i> =40)
CR	8	12	11	9
PR	9	11	12	8
SD	7	9	9	7
PD	13	8	8	13
RR	17	23*	23	47*

注:与低水平组比较,**P*<0.05

表 2 APN 和 PLA-2 蛋白表达水平与化疗不良反应的相关性

并发症	APN(ng/L)				PLA-2(ng/L)			
	低水平组(<i>n</i> =40)	高水平组(<i>n</i> =40)	χ^2	<i>P</i>	低水平组(<i>n</i> =40)	高水平组(<i>n</i> =40)	χ^2	<i>P</i>
恶心呕吐	25	12*	29.5	0.03	11	26*	27.8	0.03
白细胞减少	18	15*	32.4	0.02	14	19*	32.9	0.02
肝功能异常	19	15*	26.5	0.03	13	21*	34.3	0.02
外周神经毒性	9	4*	32.5	0.02	5	8*	32.4	0.02

注:与低水平组比较,**P*<0.05

2.2 APN 和 PLA-2 蛋白表达水平与化疗不良反应的相关性 APN 低水平组患者发生恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、外周神经毒性分别有 25、18、19、9 例,各并发症发生率明显高于高水平组($P<0.05$);PLA-2 低水平组患者发生恶心呕吐、白细胞减少、肝功能异常、外周神经毒性分别有 11、14、13、5 例,其并发症发生率明显低于高水平组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 APN 和 PLA-2 表达水平与患者预后的相关性 将性别、年龄、肿瘤直径、TNM 分期、病理级别、APN、PLA-2 表达水平等作为变量引入 Logistic 回归模型,多因素分析结果提示:肿瘤 TNM 分期($P=0.02$)、APN($P=0.03$)、PLA-2($P=0.01$)是前列腺癌患者病死、转移或复发的独立危险因素。见表 3。

表 3 APN 和 PLA-2 表达水平与患者预后的相关性					
变量	β	SE	HR	95% CI	P
肿瘤 TNM 分期	0.076	0.045	1.65	1.36~2.52	0.02
APN	0.054	0.042	1.72	1.36~2.37	0.03
PLA-2	1.678	0.375	1.98	1.52~2.36	0.01

3 讨 论

前列腺癌在老年男性有较高的临床发病率,早期治疗前列腺癌具有较好的临床效果,且前列腺癌根治术后生存率较高,但目前仍有不少前列腺癌患者就诊时已经失去手术机会。晚期前列腺癌首选治疗是去势治疗,包括药物和手术去势治疗^[5-7]。但仍有部分患者对去势治疗不敏感,治疗效果不良,成为难治性前列腺癌。因此,探讨影响难治性前列腺癌患者化疗效果的因素具有重要的临床意义^[8-10]。

血清中 APN 是一组脂肪细胞源性激素,APN 与细胞炎性水平密切相关,当患者 APN 水平升高可抑制多种炎性因子活化,APN 升高时可刺激血清转化生长因子- β (TGF- β),导致机体抵抗力下降。还有研究证实 APN 是前列腺癌的保护因素,能抑制恶性肿瘤细胞增殖、分化^[11]。本研究发现 APN 低水平组化疗有效率明显降低,而进一步对比 APN 水平与化疗不良反应的关系,提示 APN 低水平者白细胞减少、恶心呕吐、肝功能异常的发生率均更高,可能与 APN 影响机体炎性状态,参与恶性肿瘤细胞增殖、分化相关^[12-13]。

PLA-2 在多种恶性肿瘤中具有重要的意义,PLA-2 是一种酶的超家族成员,可以水解脂肪酸导致脂肪酸和溶血磷脂^[14]。相关研究证实 PLA-2 在动脉粥样硬化、炎性、肿瘤发生过程具有重要的临床意义,PLA-2 在恶性肿瘤中可能通过 Wnt/ β -acenin 通路影响恶性肿瘤细胞的侵袭和转移^[15]。本研究结果发现,

前列腺癌患者血清 PLA-2 水平明显增高,进一步提示癌症发展过程中 PLA-2 可能参与恶性肿瘤的浸润、发展。对比不同 PLA-2 患者化疗效果发现高水平 PLA-2 化疗效果有效率明显增高,可能与 PLA-2 参与恶性肿瘤多种生物学行为密切相关。化疗不良反应是影响化疗效果生存质量和临床预后的重要因素之一,本研究分析不同 PLA-2 水平与患者化疗效果的相关性,结果表明 PLA-2 高水平组患者的白细胞减少、恶心呕吐、肝功能异常的发病率均比低水平组更高($P<0.05$),可能是 PLA-2 高水平患者机体免疫力和抵抗力均较差所致。

本研究采用 Logistic 回归分析影响前列腺癌患者的临床预后的风险因素,纳入年龄、肿瘤 TNM 分期、肿瘤直径、血清 APN 和 PLA-2 水平等临床因素,结果显示 APN、PLA-2、肿瘤 TNM 分期是难治性前列腺癌患者转移、复发的风险因素。提示血清 APN、PLA-2 水平是前列腺癌患者的重要标志,与化疗效果、不良反应均有密切关系,可能与 APN 和 PLA-2 参与影响恶性肿瘤细胞的生物学行为有关。

综上所述,化疗是治疗难治性前列腺癌的主要临床方法之一,血清 APN、PLA-2 水平与患者化疗效果和化疗不良反应密切相关,是影响患者临床预后的重要因素,值得临床关注。

参考文献

[1] 杨金辉,代光成,许立军,等.转移性前列腺癌化疗联合内分泌治疗 1 例[J].中国肿瘤临床,2015,10(9):491.

[2] 拜艳华,陶英波,张国栋,等.动脉内化疗栓塞治疗晚期前列腺肉瘤的初步研究[J].医学影像学杂志,2016,26(8):1471-1473.

[3] 顾成元,李巧新,朱耀,等.脂联素基因多态性与前列腺癌发病风险的相关性研究[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(5):395-396.

[4] 苏佳,刘泽源,赵振虎,等.PLA2/AA 信号途径与皂苷诱导大鼠子宫平滑肌收缩活动的关系研究[J].军事医学科学院院刊,2008,32(3):264-268.

[5] 马志方,郝斌,曾胜,等.联合检测晚期前列腺癌表皮生长因子受体基因突变和常用化疗药物敏感性相关基因多态性及其临床意义[J].中国药物与临床,2016,16(11):1569-1572.

[6] 胡娜,孟凡旭,于鹏跃,等.前列腺酸性磷酸酶负载的树突细胞联合细胞因子诱导杀伤细胞过继免疫治疗晚期激素难治性前列腺癌的临床研究[J].中国老年学杂志,2016,36(8):1893-1895.

[7] 王雯,熊伟,李晓颖,等.2'-羟基黄酮对前列腺癌细胞的放射增敏作用及机制探讨[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(5):513-518.

(下转第 44 页)

型别混合 HPV 感染的检测有其独特的优势,可为生殖道感染的相关研究提供流行病学资料,并在宫颈疾病的预后判断、疗效监测等方面具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] ZUR-HAUSEN H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-abrief historical account [J]. Virology, 2009, 384(2): 260-265.
- [2] SMALL W, BACON M A, BAJAJ A, et al. Cervical cancer: A global health crisis [J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404-2412.
- [3] PONTILLO A, BRICHER P, LEAL V N, et al. Role of inflammasome genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development [J]. J Med Virol, 2016, 88(9): 1646-1651.
- [4] BOND S M, CARTMELL K B, LOPEZ C M, et al. Racial and ethnic group knowledge, perceptions and behaviors about human papillomavirus, human papillomavirus vaccination, and cervical cancer among adolescent females [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(5): 429-435.
- [5] AN H J, CHO N H, LEE S Y, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method [J]. Cancer, 2003, 97(7): 1672-1680.
- [6] GRAVITT P E, WINER R L. Natural history of HPV infection across the lifespan; Role of Viral Latency [J]. Viruses, 2017, 9(10): 267.
- [7] DEMIR F, KIMILOGLU E, IGDEM A A, et al. High risk HPV in situ hybridization, p16 INK 4A, and survivin expressions in cervical carcinomas and intraepithelial neoplasms; evaluation of prognostic factors [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(6): 708-717.

- [8] BOSCH F X, LORINCZ A, MUNOZ N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.
- [9] GILLISON M L, CHATURVEDI A K, ANDERSON W F, et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3235-3242.
- [10] SHANMUGASUNDARAM S, YOU J. Targeting persistent human papillomavirus infection [J]. Viruses, 2017, 9(8): 229.
- [11] 聂双双, 丁显平, 陈祖翼, 等. 成都地区人乳头瘤病毒感染亚型、年龄分布、多重感染及相关趋势研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 32(22): 3026-3028.
- [12] 王志远, 牛继华. 上海市松江地区人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 35(6): 821-822.
- [13] YOON J H, YOO S C, KIM W Y, et al. Role of HPV DNA testing for detection of high-grade cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance: a prospective study in a Korean population [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009, 30(3): 271-274.
- [14] XU Y, LIU S, YI H, et al. Human papillomavirus infection in 674 Chinese patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115914.
- [15] LEE B, SUH D H, KIM K, et al. Utility of human papillomavirus genotyping for triage of patients with atypical squamous cells of undetermined significance by cervical cytology [J]. Anticancer Res, 2015, 35(7): 4197-4202.
- [16] MOLLERS M, KING A J, KNOL M J, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls; Results from a longitudinal Dutch cohort study [J]. Vaccine, 2015, 33(23): 2678-2683.

(收稿日期: 2018-06-29 修回日期: 2018-09-18)

(上接第 40 页)

- [8] 朱清毅, 张庆玲, 张鑫, 等. 前列腺小细胞瘤的临床观察 [J]. 江苏医药, 2014, 40(23): 2923-2924.
- [9] 冯建勇, 陶晶, 沈志远, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌初步观察 [J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(7): 8-10.
- [10] 张姣, 翁少波, 王海涛, 等. 改良 Glasgow 预后评分对去势抵抗性前列腺癌患者多西他赛化疗后总生存期的影响及临床分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 294-298.
- [11] 孙超群, 庞自力, 潘峰, 等. 脂联素在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2010, 25(10): 780-783.
- [12] 周萍, 富路, 王秋军, 等. 老年前列腺癌去势治疗对血清脂

联素及颈动脉内膜-中层厚度的影响 [J]. 实用老年医学, 2011, 25(5): 384-387.

- [13] 戴丽萍. ACI 患者血清 APN 和 hs-CRP 测定的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 685-686.
- [14] 张学慧, 张鹏. 磷脂酶 A2 与肿瘤发生相关性研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 23(15): 1007-1010.
- [15] 万青, 邓华聪, 邱鸿鑫, 等. 2 型糖尿病患者血浆 TXA2 和 PGI2 失衡及 PLA2 活性变化 [J]. 重庆医科大学学报, 2001, 26(3): 257-260.

(收稿日期: 2018-06-21 修回日期: 2018-09-08)