

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.013

血浆转化生长因子结合蛋白 2 联合鳞状细胞癌抗原 检测在肺癌诊断中的应用价值

黄 强,柳 啸[△]

上海市普陀区长寿街道社区卫生服务中心检验科,上海 200063

摘 要:目的 探讨血浆转化生长因子结合蛋白 2(LTBP2)联合鳞状细胞癌抗原(SCC)检测在肺癌诊断中的应用价值。**方法** 将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月该院收治的原发性肺癌患者 104 例纳入研究作为肺癌组,另选取 50 例肺炎患者作为肺炎组,100 例体检健康者作为健康对照组。采集上述人群血液标本,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)和全自动化学发光仪分别检测血清 LTBP2 和 SCC 水平。分析血清 LTBP2 水平与肺癌患者临床特征的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LTBP2 和 SCC 水平检测用于肺癌诊断的价值。**结果** 肺癌组血清 LTBP2 及 SCC 水平均高于肺炎组和健康对照组($P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、深层浸润的肺癌患者血清 LTBP2 水平较高($P<0.05$)。血清 LTBP2 水平检测用于诊断肺癌的曲线下面积(AUC)为 0.842(95%CI:0.704~0.916),灵敏度为 89.15%,特异度为 83.94%;血清 SCC 用于肺癌诊断的 AUC 为 0.794(95%CI:0.529~0.843),灵敏度为 82.17%,特异度为 70.63%。血清 LTBP2 和 SCC 联合检测用于肺癌诊断的 AUC 为 0.887(95%CI:0.752~0.974),灵敏度为 92.67%,特异度为 86.63%。**结论** 原发性肺癌患者血清 LTBP2 水平升高,可能与肺癌的发生及进展有关,LTBP2 联合 SCC 检测更利于临床肺癌的鉴别诊断。

关键词:转化生长因子结合蛋白 2; 鳞状细胞癌抗原; 肺癌

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3551-04

The application value of plasma transforming growth factor binding protein 2 combined with squamous cell carcinoma antigen detection in the diagnosis of lung cancer

HUANG Qiang, LIU Xiao[△]

Department of Clinical Laboratory, Community Healthcare Center of Changshou
Street, Putuo District, Shanghai 200063 China

Abstract: **Objective** To explore the application value of plasma transforming growth factor binding protein 2 (LTBP2) combined with squamous cell carcinoma antigen (SCC) detection in the diagnosis of lung cancer. **Methods** A total of 104 patients with primary lung cancer admitted to the hospital from January 2019 to January 2021 were enrolled in the study as lung cancer group. In addition to that, 50 patients with pneumonia were enrolled as pneumonia group, and 100 healthy people who underwent physical examination were enrolled as healthy control group. Collect blood samples from those people. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and automatic chemiluminescence instrument were used to detect serum LTBP2 and SCC levels respectively. Analyze the relationship between serum LTBP2 levels and clinical characteristics of lung cancer patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum LTBP2 and SCC levels in the diagnosis of lung cancer. **Results** Serum LTBP2 and SCC levels in the lung cancer group were higher than those in the pneumonia group and the healthy control group ($P<0.05$). The serum LTBP2 levels were higher in patients with lung cancer with TNM stage Ⅲ—Ⅳ, lymph node metastasis, and deep invasion ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum LTBP2 level for the diagnosis of lung cancer was 0.842 (95%CI:0.704—0.916), the sensitivity was 89.15%, and the specificity was 83.94%; the AUC of serum SCC for lung cancer diagnosis was 0.794(95%CI:0.529—0.843), the sensitivity is 82.17%, and the specificity is 70.63%. The AUC of the combined detection of serum LTBP2 and SCC for lung cancer diagnosis was 0.887(95%CI:0.752—0.974), the sensitivity was 92.67%, and the specificity was 86.63%. **Conclusion** The elevated serum LTBP2 level in patients with primary lung cancer may be related to the occurrence and

作者简介:黄强,男,主管技师,主要从事临床生化检验的相关研究。 [△] **通信作者,** E-mail: wq_1973@163.com。

本文引用格式:黄强,柳啸. 血浆转化生长因子结合蛋白 2 联合鳞状细胞癌抗原检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (24): 3551-3553.

progression of lung cancer. LTBP2 combined with SCC detection is more conducive to the differential diagnosis of clinical lung cancer.

Key words: transforming growth factor binding protein 2; squamous cell carcinoma antigen; lung cancer

我国肺癌的发病率、病死率均较高。尽管肺癌的临床诊治方案不断优化,但患者的整体预后仍不理想,因此探寻治疗肺癌的新途径意义重大^[1]。既往研究报道,肺癌的发生和发展过程可能与肿瘤微环境、遗传等因素有关^[2]。临床研究表明,细胞外基质具有维持细胞功能的作用,其是细胞微环境重要组成部分^[3]。转化生长因子结合蛋白 2(LTBP2)为一种细胞外基质蛋白,其在胃癌^[4]、恶性黑色素瘤^[5]等肿瘤的发生和进展中发挥重要作用。目前,临床对 LTBP2 与肺癌的关系尚未明确,本研究对此进行了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的原发性肺癌患者 104 例纳入研究,作为肺癌组。肺癌组患者均接受了手术治疗且经术后病理检查确诊,排除合并其他恶性肿瘤、术前接受过放化疗者。肺癌组男 58 例、女 46 例,年龄 32~70 岁、平均(46.36±3.82)岁;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 63 例,Ⅲ~Ⅳ期 41 例;分化程度:低分化 27 例,中分化 32 例,高分化 45 例;深层浸润 44 例,淋巴结转移 37 例。选取同期于本院治疗的 50 例肺炎患者作为肺炎组,男 27 例、女 23 例,年龄 41~69 岁、平均(46.81±3.14)岁。另外,选取 100 例体检健康者作为健康对照组,男 62 例、女 38 例,年龄 34~67 岁、平均(47.53±2.29)岁。3 组间性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集上述人群空腹静脉血 8 mL,经离心处理(3 500 r/min、10 min)后,将血清标本置于-80 ℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LTBP2 水平,ELISA 试剂盒由江莱生物公司提供,严格按照说明书操作。应用酶标仪(生产厂家:山东博科集团;型号:EL10B)检测吸光度(A)值,计算血清标本中的 LTBP2 水平。采用全自动化学发光仪(生产厂家:美国雅培公司;型号:2000SR)测定血清鳞状细胞癌抗原(SCC)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 LTBP2 和 SCC 用于肺癌诊断的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 LTBP2 和 SCC 水平的组间比较 3 组间

血清 LTBP2、SCC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组血清 LTBP2 及 SCC 水平均高于肺炎组和健康对照组($P<0.05$);肺炎组与健康对照组血清 LTBP2 及 SCC 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组血清 LTBP2 及 SCC 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)			
组别	<i>n</i>	血清 LTBP2	血清 SCC
肺癌组	104	32.57±6.09	5.61±1.12
肺炎组	50	14.04±3.12 [*]	1.31±0.59 [*]
健康对照组	100	13.26±2.53 [*]	1.17±0.34 [*]
<i>F</i>		4.019	2.965
<i>P</i>		0.012	0.037

注:与肺癌组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 肺癌患者 LTBP2 水平与临床特征的关系 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、深层浸润的肺癌患者血清 LTBP2 水平较高($P<0.05$),见表 2。

表 2 肺癌患者血清 LTBP2 水平与临床特征的关系($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)				
项目	<i>n</i>	血清 LTBP2	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别				
男	58	31.94±7.31	0.854	0.395
女	46	33.05±5.52		
年龄				
<60 岁	65	32.83±4.36	0.792	0.430
≥60 岁	39	32.05±5.61		
TNM 分期				
Ⅰ~Ⅱ期	63	28.63±3.57	8.430	<0.001
Ⅲ~Ⅳ期	41	35.63±4.89		
病理分型				
小细胞肺癌	21	33.14±5.13	0.633	0.528
非小细胞肺癌	83	32.23±6.05		
淋巴结转移				
有	37	36.08±5.22	6.204	<0.001
无	67	30.26±4.19		
深层浸润				
是	44	34.89±3.25	4.517	<0.001
否	60	31.23±4.67		
分化程度				
低分化	27	32.17±4.25	0.569	0.571
中分化	32	33.05±5.06		
高分化	45	31.39±4.93		

2.3 ROC 曲线分析 血清 LTBP2 水平检测用于诊断肺癌的曲线下面积 (AUC) 为 0.842 (95% CI: 0.704~0.916), 灵敏度为 89.15%, 特异度为 83.94%。血清 SCC 用于肺癌诊断的 AUC 为 0.794 (95% CI: 0.529~0.843), 灵敏度为 82.17%, 特异度为 70.63%。血清 LTBP2 和 SCC 联合检测用于肺癌诊断的 AUC 为 0.887 (95% CI: 0.752~0.974), 灵敏度为 92.67%, 特异度为 86.63%。见图 1。

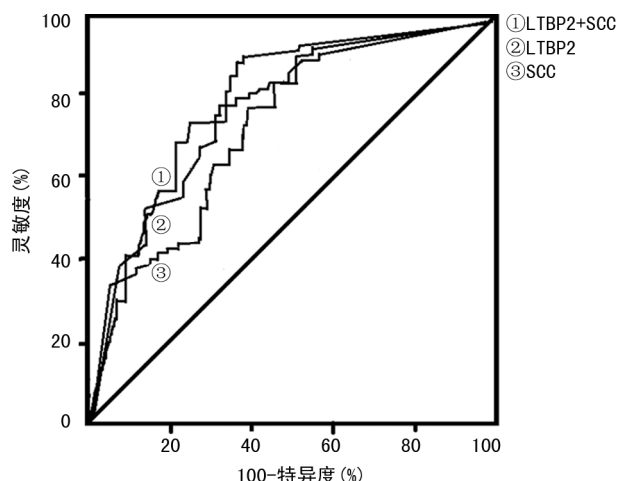


图 1 血清 LTBP2 及 SCC 水平联合检测用于肺癌诊断的 ROC 曲线

3 讨论

临床研究显示,肿瘤的发生与周围微环境有关,肿瘤细胞能够感知微环境中的信号。这些信号分子与间质细胞可共同对肿瘤生长进行调控,细胞外基质主要发挥维持细胞功能的作用^[6]。LTBP2 与细胞外基质结构有关,其在细胞黏附、弹性纤维聚集等过程中发挥作用^[7]。既往研究显示,LTBP2 具有促进细胞发生新型突变的功能,从而影响细胞功能,可通过影响心肌细胞的收缩力影响心脏发育^[8]。任亮等^[9]研究发现,低表达的 LTBP2 可减轻细胞氧化损伤,LTBP2 可能发挥促氧化损伤的作用。随着临床研究的深入,有学者研究发现,LTBP2 与乳腺癌有关,其在乳腺癌组织中呈阳性表达,可能成为乳腺癌患者预后的指标^[10]。

本研究发现,肺癌组血清 LTBP2 及 SCC 水平均明显高于肺炎组和健康对照组 ($P<0.05$)。这表明高表达的 LTBP2 可能成为肺癌的临床诊断指标。有研究显示,肝癌患者血清 LTBP2 水平较高,其表达与肿瘤的恶性程度、肿瘤的进展、肿瘤的分化等有关,LTBP2 可作为肝癌诊疗的潜在标志物^[11]。张致苍等^[12]报道,LTBP2 与特发性肺纤维化有关,可作为该类患者预后的评价指标。

本研究显示,较高 TNM 分期、有淋巴结转移、出现深层浸润的肺癌患者血清中 LTBP2 水平较高。这表明高表达的 LTBP2 可能与肺癌的发生、进展有关。王蕾等^[13]研究发现,LTBP2 参与了肿瘤发生、进展,

其与非小细胞肺癌患者临床分期、淋巴结转移有关。有研究发现,miR-421 靶向作用于 LTBP2,可促进细胞凋亡,还可抑制骨肉瘤细胞的转移^[14]。有学者报道,与正常结肠组织相比,结肠癌组织中 LTBP2 表达较高;与健康对照者相比,结肠癌患者血清 LTBP2 水平较高,且 LTBP2 的表达与结肠癌 TNM 分期有关^[15]。

本研究显示,LTBP2 诊断肺癌的 AUC 为 0.842 (95% CI: 0.704~0.916), 灵敏度为 89.15%, 特异度为 83.94%; SCC 诊断肺癌的 AUC 为 0.794 (95% CI: 0.529~0.843), 灵敏度为 82.17%, 特异度为 70.63%; LTBP2 联合 SCC 诊断肺癌的 AUC 为 0.887 (95% CI: 0.752~0.974), 灵敏度为 92.67%, 特异度为 86.63%。LTBP2 诊断肺癌的灵敏度和特异度均较高,其与 SCC 联合应用可提高肺癌的临床诊断效能。

综上所述,原发性肺癌患者血清 LTBP2 水平升高,可能与肺癌的发生、进展有关,联合检测 LTBP2 和 SCC 更有利于肺癌的鉴别诊断。

参考文献

- [1] 吴坤,皮国良. 肺癌放射治疗的应用策略及研究进展[J]. 临床内科杂志,2020,37(2):10-13.
- [2] 张馨元,周翔. 肺癌的消融治疗[J]. 中国医刊,2020,55(5):17-19.
- [3] 杨文箫,杨宁,刘尧. 细胞外基质免疫调节及在组织再生中的作用[J]. 中国组织工程研究,2020,11(35):105-106.
- [4] 刘谦,夏兴洲,李金丽,等. 血浆转化生长因子结合蛋白 2 的表达水平及其与胃癌相关性[J]. 热带医学杂志,2019,19(11):63-65.
- [5] 王丽娟,席文锦,葛睿,等. 敲低潜在转化生长因子 β 结合蛋白 2 (LTBP2) 抑制 SK-MEL-28 恶性黑色素瘤细胞的侵袭和迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019,35(2):128-133.
- [6] 杨万里,任欢. 组织定居巨噬细胞在肿瘤微环境中的作用[J]. 国际免疫学杂志,2021,44(1):86-90.
- [7] SHAHZADI M, FIRASAT S, KAUL H, et al. Genetic mapping of autosomal recessive microspherophakia to chromosome 14q24.3 in a consanguineous Pakistani family and screening of exon 36 of LTBP2 gene[J]. J Pak Med Assoc,2020,70(3):515-518.
- [8] CHEN H X, YANG Z Y, HOU H T, et al. Novel mutations of TCTN3/LTBP2 with cellular function changes in congenital heart disease associated with polydactyly[J]. J Cell Mol Med,2020,24(23):13751-13762.
- [9] 任亮,张昉,周珊珊,等. 潜在转化生长因子结合蛋白 2 在镉致人支气管上皮细胞氧化损伤中的作用[J]. 实用预防医学,2020,11(1):931-932.
- [10] 顾长江,靳钦,刘刚,等. 潜在转化生长因子 β 结合蛋白 2 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华医学杂志,2018,11(4):1031-1032.
- [11] CHEN J, GAO G, WANG H, et al. Expression and clinical significance of latent-transforming(下转第 3556 页)

种并发症,给患者造成极大的身心负担。传统医学认为,周围性面瘫是因劳作过度等导致正气虚弱、脉络空虚,而后感风寒之邪,侵袭阳明、少阳、太阳等经脉,使经脉气血痹阻,经筋失养、功能失调,肌肉纵缓不收而发病。中医治疗面瘫后遗症方法较多,可采用中药汤剂、药物贴敷、推拿、各种特殊针刺、穴位注射、穴位埋线、火罐、艾灸等治疗方法,临床常联合使用,但也存在着临床疗效参差不齐、治疗时间长、次数多以及长期针刺造成患者对针刺的恐惧等问题。为此,在临床治疗中需要寻找一种有效的、安全的、能缩短治疗时间的治疗方法。笔者在运用针刺蝶腭神经节治疗鼻病的同时,发现该治疗方法能有效改善面部歪斜、患侧眼睛流泪的情况,故大胆将针刺蝶腭神经节结合穴位注射用于治疗面瘫后遗症。

蝶腭神经节^[3](又称翼腭神经节)是内脏神经系统内最大的副交感神经节,位于颅骨侧部深达 55 mm 的翼腭窝内,在上颌神经的下方,为一扁平的呈粉红或灰色的小结,直径 3~5 mm,组成该神经节的神经元是副交感节后多极神经元,进入该节的神经根有以下 3 个^[4]:副交感根、交感根、感觉根。面神经中的中间神经加入了副交感根岩浅大神经,而蝶腭神经节包含了蝶腭神经、岩浅大神经、岩深神经的感觉根、副交感根、交感根,因此从解剖关系上支持针刺治疗的应用。针刺蝶腭神经节旨在当机体平衡状态被打破,引起局部功能失调时,精确、适量刺激蝶腭神经节这个枢纽,引发机体自身的双向良性调节反应,使失常的自主神经对各系统的作用逐渐调整和恢复,最终回到平衡状态^[5]。针刺蝶腭神经节的主要解剖层次为皮肤、皮下组织、颧肌、咬肌前方、颞肌前方、翼静脉丛、上颌动静脉,在掌握其操作规范及熟练应用后,其安全性较高。若针刺操作方向不当或针刺手法力量过大,损伤上颌动脉翼腭段以及翼静脉丛,可能会出现面部血肿、疼痛等不适症状,故针刺过程中要力求手

法轻巧、准确,尽量减少患者不适感,减少不良反应的发生。穴位注射是一种复合性的治疗方法,它结合了针刺和药物治疗的优点,既可发挥穴位针刺作用,又能发挥药物的疗效^[6-7],延长了穴位刺激的时间,增强了注射药物的疗效。维生素 B₁₂ 具有营养和保护周围性有髓神经纤维的作用,能加强面部肌纤维的收缩力,促进受损的面神经功能恢复。

针刺蝶腭神经节结合穴位注射治疗能更有效地改善症状,安全性好、疗效确切,可减少针刺次数,操作简便,在临床上治疗面瘫后遗症是可行且有效的,值得推广。

参考文献

[1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2018.

[2] 冯殿恩,勒令经,王鹏. 面瘫与面肌痉挛[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011.

[3] 李新吾,司银楚. 蝶腭神经节针刺技术的研发与临床应用[J]. 中华中医药杂志,2018,33(12):5680-5682.

[4] DRAKE R L,VOGL A W,MITCHELL A W M. Gray's Basic Anatomy[M]. 北京:北京大学医学出版社,2013.

[5] 李新吾. 针刺蝶腭神经节:“治鼻 3”穴位治疗鼻部疾病的机制分析及有关针刺方法的介绍[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(5):193-196.

[6] HUANG R,LI X,XU S,et al. Acupoint injection treatment for primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Palliat Med,2019,8(5):586-595.

[7] TIAN Y,ZHANG Y,ZHOU L,et al. Zusanli(ST36)acupoint injection for acute diarrhea in children under 5 years old;a protocol of systematic review and meta analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(34):946-949.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-08-22)

(上接第 3553 页)

growth factor beta-binding protein 2 in primary hepatocellular carcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39):e17216.

[12] 张致苍,雷尚昆. 血清 LTBP2 作为特发性肺纤维化患者预后标志物的研究[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(6):733-737.

[13] 王蕾,欧宗兴,陈忠仁,等. 非小细胞肺癌患者血浆转化生长因子结合蛋白 2(LTBP2)水平及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2019,24(7):1281-1284.

[14] LIANG X,ZHANG L,JI Q,et al. miR-421 promotes ap-

optosis and suppresses metastasis of osteosarcoma cells via targeting LTBP2 [J]. J Cell Biochem, 2019, 11(7): 1103-1105.

[15] HUANG Y,WANG G,ZHAO C,et al. High expression of LTBP2 contributes to poor prognosis in colorectal cancer patients and correlates with the mesenchymal colorectal cancer subtype [J]. Dis Markers, 2019, 2019: 5231269.

(收稿日期:2021-03-16 修回日期:2021-09-23)