

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.020

血清 IGFBP-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型食管胃
结合部腺癌患者临床病理参数和预后的关系*刘诺凡¹, 赵瑞兴^{2△}, 任更朴², 田金静¹, 田佳³

山东省聊城市第二人民医院:1. 检验科;2. 胸外科;3. 病理科, 山东聊城 252699

摘要:目的 分析血清胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌(AEG)患者临床病理参数和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 11 月山东省聊城市第二人民医院收治的 264 例 Siewert II、III 型 AEG 患者作为 AEG 组,另选取同期在山东省聊城市第二人民医院体检中心体检的 112 例健康志愿者作为对照组。检测所有研究对象的血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平并统计 AEG 患者的临床病理参数。随访患者 3 年生存情况,根据生存情况将患者分为死亡组和存活组。以 IGFBP-1、IGFBP-7 的均值界限将患者分为高水平 IGFBP-1 组、低水平 IGFBP-1 组、高水平 IGFBP-7 组、低水平 IGFBP-7 组。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 IGFBP-1、IGFBP-7 水平与 Siewert II、III 型 AEG 患者预后的关系。采用多因素 Logistic 回归分析 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGFBP-1、IGFBP-7 对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测价值。结果 AEG 组血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 4 cm、低中分化患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平分别低于肿瘤最大径 < 4 cm、高分化患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间死亡 75 例,存活 189 例。高水平 IGFBP-1 组、低水平 IGFBP-1 组、高水平 IGFBP-7 组、低水平 IGFBP-7 组患者分别有 129、135、136、128 例。低水平 IGFBP-1 组 3 年生存率为 59.26%,低于高水平 IGFBP-1 组的 81.40%($P = 0.017$)。低水平 IGFBP-7 组 3 年生存率为 57.81%,低于高水平 IGFBP-7 组的 81.26%($P = 0.011$)。死亡组低中分化、淋巴管侵犯、壁外血管侵犯患者比例高于存活组,血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,低中分化程度、淋巴管侵犯、IGFBP-1 水平降低、IGFBP-7 水平降低是 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IGFBP-1、IGFBP-7 单独及 2 项指标联合预测 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的曲线下面积分别为 0.741、0.722、0.786。结论 Siewert II、III 型 AEG 患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平显著降低,与肿瘤最大径、分化程度有关。低水平 IGFBP-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡有关。血清 IGFBP-1 联合 IGFBP-7 对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测价值较高。

关键词:食管胃结合部腺癌; 胰岛素生长因子结合蛋白-1; 胰岛素生长因子结合蛋白-7; 临床病理参数; 预后

中图法分类号:R735.1;R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2717-07

Relationship between serum IGFBP-1, IGFBP-7 and clinicopathological
parameters and prognosis of Siewert type II and III patients
with esophagogastric junction adenocarcinoma*LIU Nuofan¹, ZHAO Ruixing^{2△}, REN Gengpu², TIAN Jinjing¹, TIAN Jia³1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Thoracic Surgery; 3. Department of Pathology,
the Second People's Hospital of Liaocheng City, Liaocheng, Shandong 252699, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum insulin growth factor binding protein (IGFBP-1), IGFBP-7 and clinicopathological parameters and prognosis of Siewert type II and III patients with esophagogastric junction adenocarcinoma (AEG). **Methods** A total of 264 patients with Siewert type II and III AEG treated in the Second People's Hospital of Liaocheng City from January 2019 to November 2020 were

* 基金项目:2020 年度山东省医药卫生科技发展计划项目(20204120342)。

作者简介:刘诺凡,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail: zhaoruixing121@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240828.1406.002.html>(2024-08-29)

selected as AEG group, and 112 healthy volunteers who underwent physical examination in the physical examination center of the Second People's Hospital of Liaocheng City during the same period were selected as control group. The serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-7 in all subjects were detected, and clinicopathological parameters of AEG patients were analyzed. Patients were followed up for 3 years and divided into death group and survival group according to survival situation. Patients were divided into high level IGFBP-1 group, low level IGFBP-1 group, high level IGFBP-7 group and low level IGFBP-7 group according to the mean limits of IGFBP-1 and IGFBP-7. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between IGFBP-1 and IGFBP-7 levels and the prognosis of Siewert type II and III AEG patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of death in Siewert II and III AEG patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum IGFBP-1 and IGFBP-7 for the death of Siewert type II and III AEG patients. **Results** The levels of serum IGFBP-1 and IGFBP-7 in AEG group were lower than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum IGFBP-1 and IGFBP-7 levels in patients with maximum tumor diameter ≥ 4 cm and low to medium differentiation were lower than those in patients with maximum tumor diameter < 4 cm and highly differentiation respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up, 75 patients died and 189 survived. There were 129, 135, 136 and 128 patients in high level IGFBP-1 group, low level IGFBP-1 group, high level IGFBP-7 group and low level IGFBP-7 group respectively. The 3-year survival rate of the low level IGFBP-1 group was 59.26%, which was lower than that of the high level IGFBP-1 group (81.40%, $P = 0.017$). The 3-year survival rate of the low level IGFBP-7 group was 57.81%, which was lower than that of the high level IGFBP-7 group (81.26%, $P = 0.011$). The proportion of patients with low to medium differentiation, lymphatic vessel invasion and extramural vessel invasion in death group were higher than those in survival group, and the serum IGFBP-1 and IGFBP-7 levels were lower than those in survival group, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low to medium differentiation, lymphatic vessel invasion, decreased IGFBP-1 level and decreased IGFBP-7 level were risk factors for death in Siewert type II and III AEG patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve of IGFBP-1 and IGFBP-7 alone and the combination of the two indexes predicted the death of Siewert type II and III AEG patients were 0.741, 0.722 and 0.786 respectively. **Conclusion** The serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-7 in Siewert type II and III AEG patients were significantly decreased, which was related to the maximum size and differentiation of the tumor. Low levels of IGFBP-1 and IGFBP-7 are associated with death in Siewert type II and III AEG patients. Serum IGFBP-1 combined with IGFBP-7 has high predictive value for death in Siewert type II and III AEG patients.

Key words: esophagogastric junction adenocarcinoma; insulin growth factor binding protein-1; insulin growth factor binding protein-7; clinicopathological parameter; prognosis

食管胃结合部腺癌(AEG)指的是发生在食管胃交界处(EGJ)上下 5 cm 区域内的腺癌,与食管癌和胃癌在流行病学、病因学、病理特征等方面有明显区别,被认为是独立于食管癌和胃癌的实体肿瘤^[1-2]。Siewert II、III型是最常见的 AEG 分型,其肿瘤中心位置靠近 EGJ^[3-4]。胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)是胰岛素样生长因子(IGF)结合和转运所必需的蛋白家族,除了调节 IGF 活性外,还与血管生成、恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[5]。IGFBP-1 是 IGFBP 家族成员之一,在细胞生长、分化和凋亡中起关键作用^[6]。有研究发现,IGFBP-1 可作为诊断食管鳞状细胞癌、AEG 和胃癌的血清生物标志物,有较高准确

率^[7]。IGFBP-7 是 IGFBP 家族的新成员,研究表明血清 IGFBP-7 水平与胃癌患者预后相关,且可作为早期诊断胃癌的潜在标志物^[8];此外也有研究发现,外周血 IGFBP-7 启动子甲基化与食管癌发生有关^[9]。关于 IGFBP-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III型 AEG 的报道较少,其关系还需进一步探讨。鉴于此,本研究拟检测 Siewert II、III型 AEG 患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平,旨在分析其与临床病理参数及预后的关系,为临床诊疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 11 月山东省聊城市第二人民医院收治的 264 例 Siewert II、

Ⅲ型 AEG 患者作为 AEG 组,另选取同期在山东省聊城市第二人民医院体检中心体检的 112 例健康志愿者作为对照组。AEG 组男 167 例,女 97 例;年龄<60 岁的患者有 102 例,≥60 岁的患者有 162 例;肿瘤最大径≥4 cm 114 例,<4 cm 150 例;Siewert 分型:Ⅱ型 110 例、Ⅲ型 154 例;分化程度:高分化 97 例,低中分化 167 例;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 146 例,ⅢA 期 118 例。对照组男 70 例,女 42 例;年龄<60 岁 46 例,≥60 岁 66 例。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:(1)符合《食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018 年版)》^[10]中 AEG 的诊断标准,且经上消化道造影、全腹部增强 CT、核磁共振、胃镜及组织病理学检查确诊为 Siewert Ⅱ型或Ⅲ型 AEG;(2)年龄>18 岁;(3)入组前未接受放、化疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)恶病质;(3)合并严重脏器功能不全;(4)随访失访。本研究经山东省聊城市第二人民医院医学伦理委员会审核批准(20180712A),所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 在 AEG 患者治疗前及健康志愿者体检当日采集空腹静脉血 3 mL,注入无抗凝剂的试管,取血液标本凝固后的上层液以 2 500 rpm 离心 10 min,离心半径为 10 cm,取上清液置于-80 ℃环境中保存待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平,IGFBP-1 试剂盒购自上海一研生物科技有限公司(批号:BJ-E987502),IGFBP-7 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司(批号:SD-A903516),酶标仪为 Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪(购自美国赛默飞公司)。对 Siewert Ⅱ型 AEG 患者进行近端胃切除术,Siewert Ⅲ型 AEG 患者进行全胃切除术,均配合淋巴结清扫术,记录患者临床病理参数。患者经治疗出院后通过电话或门诊复查形式随访 3 年,前

两年每 3 个月随访 1 次,第 3 年每 6 个月随访 1 次,随访截至 2023 年 1 月 31 日,统计随访期间患者 3 年生存情况,根据生存情况将患者分为死亡组和存活组。以 IGFBP-1、IGFBP-7 的均值界限将患者分为高水平 IGFBP-1 组、低水平 IGFBP-1 组、高水平 IGFBP-7 组、低水平 IGFBP-7 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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 Kaplan-Meier 生存曲线分析 IGFBP-1、IGFBP-7 水平与 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者预后的关系。采用多因素 Logistic 回归分析 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGFBP-1、IGFBP-7 对 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AEG 组和对照组血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平比较 AEG 组血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 AEG 组和对照组血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	IGFBP-1	IGFBP-7
AEG 组	264	1 252.35±234.20	1.56±0.27
对照组	112	2 211.68±341.82	1.87±0.34
<i>t</i>		-27.123	-8.571
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理参数血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平比较 肿瘤最大径≥4 cm、低中分化患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平分别低于肿瘤最大径<4 cm、高分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理参数患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平比较(ng/mL)

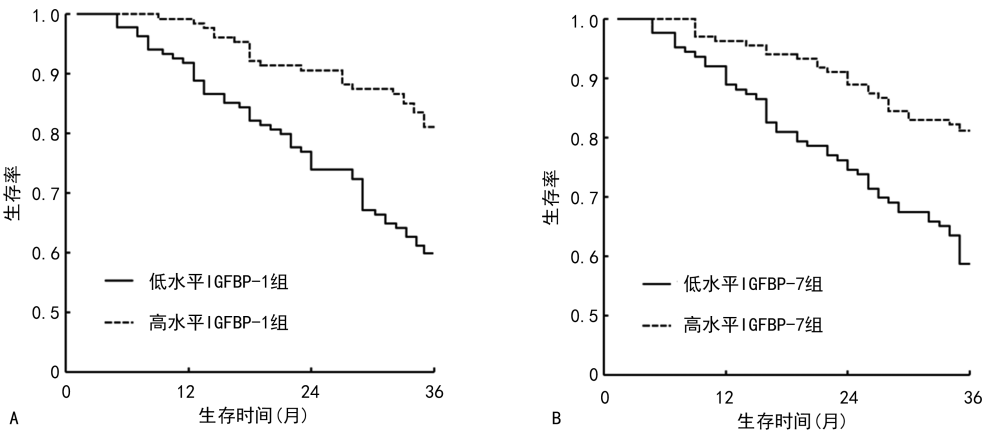
项目	<i>n</i>	IGFBP-1			IGFBP-7		
		$\bar{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.395	0.693		1.648	0.101
<60	102	1 259.34±217.49			1.59±0.24		
≥60	162	1 248.89±204.09			1.54±0.24		
性别			0.124	0.901		0.777	0.438
男	167	1 254.32±224.08			1.55±0.19		
女	97	1 250.66±241.73			1.57±0.22		
肿瘤最大径(cm)			9.858	<0.001		8.302	<0.001
<4	150	1 394.19±206.32			1.68±0.20		
≥4	114	1 147.21±198.02			1.45±0.25		

续表 2 不同临床病理参数患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平比较 (ng/mL)

项目	n	IGFBP-1			IGFBP-7		
		$\bar{x} \pm s$	t	P	$\bar{x} \pm s$	t	P
分化程度			6.436	<0.001		7.727	<0.001
高分化	97	1 360.15±220.74			1.68±0.20		
低中分化	167	1 191.49±195.79			1.47±0.22		
Siewert 分型			0.251	0.802		1.496	0.136
Ⅱ型	110	1 248.90±231.84			1.53±0.22		
Ⅲ型	154	1 255.89±217.32			1.57±0.21		
TNM 分期			0.143	0.886		0.737	0.462
Ⅰ~Ⅱ期	146	1 254.61±198.63			1.56±0.21		
ⅢA期	118	1 251.03±206.81			1.54±0.23		

2.3 不同 IGFBP-1、IGFBP-7 水平 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者生存情况 随访期间死亡 75 例,存活 189 例。高水平 IGFBP-1 组($\geq 1\,252.97$ ng/mL)、低水平 IGFBP-1($< 1\,252.97$ ng/mL)、高水平 IGFBP-7 组(≥ 1.55 ng/mL)、低水平 IGFBP-7 组(< 1.55 ng/mL)患者分别有 129、135、136、128 例。低水平 IGFBP-1 组 3 年生存率为 59.26%,低于高水平 IGFBP-1

组的 81.40%($\chi^2=5.723, P=0.017$)。低水平 IGFBP-7 组 3 年生存率为 57.81%,低于高水平 IGFBP-7 组的 81.26%($\chi^2=6.480, P=0.011$)。见图 1。
2.4 死亡组和存活组临床资料比较 死亡组低中分化、淋巴管侵犯、壁外血管侵犯患者比例高于存活组,血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。



注:A 为不同 IGFBP-1 水平 AEG 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为不同 IGFBP-7 水平 AEG 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 1 不同 IGFBP-1、IGFBP-7 水平 AEG 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 死亡组和存活组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	死亡组(n=75)	存活组(n=189)	χ^2/t	P
年龄(岁)			2.474	0.116
<60	34(45.33)	66(34.92)		
≥ 60	41(54.67)	123(65.08)		
性别			1.286	0.257
男	52(69.33)	117(61.90)		
女	23(30.67)	72(38.10)		
肿瘤最大径(cm)			1.616	0.204
<4	38(50.67)	112(59.26)		
≥ 4	37(49.33)	77(40.74)		

续表 3 死亡组和存活组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	死亡组($n=75$)	存活组($n=189$)	χ^2/t	P
分化程度			4.576	0.032
高分化	20(26.67)	77(40.74)		
低中分化	55(73.33)	112(59.26)		
Siewert 分型			2.112	0.146
Ⅱ型	26(34.67)	84(44.44)		
Ⅲ型	49(65.33)	105(55.56)		
TNM 分期			0.121	0.728
Ⅰ~Ⅱ期	41(54.67)	104(55.03)		
ⅢA 期	34(45.33)	85(44.97)		
IGFBP-1(ng/mL)	1 102.35±205.19	1 258.94±194.93	5.799	<0.001
IGFBP-7(ng/mL)	1.46±0.21	1.64±0.25	5.510	<0.001
手术方式			0.206	0.650
近端胃大部切除术	33(44.00)	89(47.09)		
全胃切除术	42(56.00)	100(52.91)		
术后并发症			0.995	0.608
反流性食管炎	7(9.33)	11(5.82)		
肠梗阻	5(6.67)	13(6.88)		
切口感染	9(12.00)	12(6.35)		
淋巴管侵犯			5.072	0.024
是	30(40.00)	49(25.93)		
否	45(60.00)	140(74.07)		
壁外血管侵犯			13.555	<0.001
是	28(37.33)	31(16.40)		
否	47(62.67)	158(83.60)		

2.5 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析 以患者生存情况作为因变量(死亡=1,存活=0),将表 4 中差异有统计学意义的指标[分化程度(低中分化=1,高分化=0)、淋巴管侵犯(是=1,否=0)、壁外血管侵犯(是=1,否=0)、IGFBP-1(原值输入)、IGFBP-7(原值输入)]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,低中分化程度、淋巴管侵犯、IGFBP-1 水平降低、IGFBP-7 水平降低是 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的危险因素

($P<0.05$)。见表 4。
2.6 IGFBP-1、IGFBP-7 对 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的预测效能 将死亡组作为阳性对照,存活组作为阴性对照进行 ROC 曲线分析并建立回归风险预测模型: $\ln(P/1-P)=-0.259\times X_{\text{IGFBP-1}}-0.662\times X_{\text{IGFBP-7}}$,结果显示,IGFBP-1、IGFBP-7 单独及 2 项指标联合预测 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.741、0.722、0.786。见表 5。

表 4 Siewert Ⅱ、Ⅲ型 AEG 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	$OR(95\%CI)$
分化程度	0.443	0.197	5.077	0.024	1.557(1.059~2.291)
淋巴管侵犯	0.331	0.136	5.902	0.015	1.392(1.067~1.818)
壁外血管侵犯	0.350	0.214	2.673	0.102	1.419(0.933~2.159)
IGFBP-1	-0.259	0.119	4.752	0.029	0.772(0.611~0.975)
IGFBP-7	-0.662	0.261	6.447	0.011	0.516(0.309~0.860)

表 5 IGFBP-1、IGFBP-7 对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测效能

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
IGFBP-1	0.741(0.525~0.950)	1.2 ng/mL	0.760	0.704	0.464	<0.05
IGFBP-7	0.722(0.499~0.934)	1.6 ng/mL	0.707	0.714	0.421	<0.05
2 项联合	0.786(0.618~0.948)	-1.37 ng/mL	0.813	0.746	0.559	<0.05

3 讨 论

EGJ 是 1 个特殊的解剖部位,其腺癌的发生风险较高,而特定的解剖位置导致其生物学行为不同于食管癌和胃癌^[11]。临床治疗 Siewert II、III 型 AEG 常采用手术切除,但术后仍有可能复发,患者预后较差^[12]。因此,探讨预测 AEG 预后的标志物具有重要意义。相关学者对此进行了探索,如有研究表明,TNM 分期、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值、体质量指数为 Siewert II、III 型 AEG 根治术预后不良的影响因素,且基于此构建的预测模型具有较高的一致性指数,列线图的校准曲线可靠。然而,目前关于 AEG 预后的预测指标较少且效能不一,因此探寻灵敏度、特异度较高的 AEG 相关生物学标志物仍然是 1 项重要课题。

IGFBP-1 是一种分泌蛋白,通过与 α5/β1 整合素相互作用,以不依赖 IGF 的方式影响细胞增殖、凋亡、黏附和迁移^[13]。有研究表明,IGFBP-1 在肿瘤组织中表达异常,并通过不同的分子机制在调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和黏附等行为中发挥重要作用^[14]。既往研究表明,胃腺癌组织中 IGFBP-1 信使 RNA(mRNA)水平降低,且与胃腺癌患者总生存时间相关^[15]。然而,IGFBP-1 是否参与了 Siewert II、III 型 AEG 发病机制尚不明确,且相关报道甚少。本研究结果显示,AEG 组血清 IGFBP-1 水平低于对照组,肿瘤最大径≥4 cm、低中分化患者血清 IGFBP-1 水平分别低于肿瘤最大径<4 cm、高分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 IGFBP-1 水平降低会促进 AEG 恶性进展。而本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,IGFBP-1 水平降低是 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素($P<0.05$),这与 LUO 等^[16]研究结果相符,提示 IGFBP-1 在 AEG 中具有抑癌作用,分析因为 IGFBP-1 在幽门螺杆菌感染后表达上调,IGFBP-1 过表达可降低基质金属蛋白酶-9 对胃癌细胞迁移的促进作用,可见高水平 IGFBP-1 对逆转胃和食管恶性病变和进展有益,在 AEG 中发挥保护作用。

IGFBP-7 是一种多效性蛋白,又名 IGFBP-rP1,在 N 端结构域与 IGFBP-1 具有 30% 的结构同源性,IGFBP-7 可通过结合 IGF1 受体(IGF1R)阻止 IGF 信号传导,抑制血管生成和诱导癌细胞凋亡,发挥肿瘤抑制作用^[17]。有研究表明,IGFBP-7 与食管腺癌组织中基因表达的沉默有关^[18]。胃癌患者 IGFBP-7 水

平降低可诱导胃癌细胞生长抑制和凋亡^[19]。然而 IGFBP-1 是否参与了 Siewert II、III 型 AEG 患者的病情进展尚不明确,且相关报道较少。本研究结果显示,AEG 组血清 IGFBP-7 水平低于对照组,肿瘤最大径≥4 cm、低中分化患者血清 IGFBP-7 水平分别低于肿瘤最大径<4 cm、高分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析结果显示,IGFBP-7 水平降低是 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素($P<0.05$),提示 IGFBP-7 参与 AEG 发生、发展过程。分析因为上皮间质转化与胃癌、食管癌癌细胞侵袭和转移有关,IGFBP-7 可通过阻断 Smad 信号通路抑制转化生长因子-β 介导的上皮间质转化,从而抑制肿瘤侵袭和转移^[20]。因而 IGFBP-7 过表达可能抑制上皮间质转化进程,抑制 AEG 恶性进展,改善患者预后。本研究 ROC 曲线分析结果显示,IGFBP-1、IGFBP-7 单独及 2 项指标联合预测 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的 AUC 分别为 0.741、0.722、0.786,提示检测血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平有助于预测 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡。

综上所述,Siewert II、III 型 AEG 患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平显著降低,IGFBP-1 和 IGFBP-7 与 Siewert II、III 型 AEG 患者肿瘤最大径、分化程度、及预后有关。血清 IGFBP-1、IGFBP-7 联合检测对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测价值较高。

参考文献

[1] ZHANG S,ORITA H J E,FUKUNAGA T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11 (8): 567-578.

[2] AJANI J A,D'AMICO T A,BENTREM D J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(7): 855-883.

[3] 刘凯,张维汉,陈心足. 食管胃结合部腺癌的定义、分型和分期: 争议中的进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(9): 1040-1045.

[4] 赵龙,蒋洪朋,杨长江,等. Siewert II 型和 III 型食管胃结合部腺癌的临床病理特征及预后影响因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(12): 1560-1566.

[5] 周秀珍,张丽娜,申静,等. 脑胶质瘤患者血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与临床病理特征和预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 693-697.

[6] KASHYAP M K, Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8247-8257.

[7] XU Y W, CHEN H, HONG C Q, et al. Serum IGFBP-1 as a potential biomarker for diagnosis of early-stage upper gastrointestinal tumour [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102566.

[8] ZHAO Q Y, ZHAO R L, SONG C H, et al. Increased IGFBP7 expression correlates with poor prognosis and immune infiltration in gastric cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(5): 1343-1355.

[9] KAYA Z, ALMALI N, SAHIN E S, et al. Association of insulin-like growth factor binding protein-7 promoter methylation with esophageal cancer in peripheral blood [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(5): 3423-3431.

[10] 国际食管疾病学会中国分会, 食管胃结合部疾病跨界联盟, 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 等. 关于《食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018 年版)》的勘误[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(2): 131.

[11] 屠霖, 赵恩昊. 美国国立综合癌症网络食管与食管胃结合部癌临床实践指南(2022. V1-V4)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(1): 18-20.

[12] DING B C, YONG J H, ZHANG L X, et al. Impact of examined lymph node number on accurate nodal staging and long-term survival of resected siewert type II—III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a large population-based study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 979338.

[13] DOWERY R, BENHAMOU D, BENCHETRIT E, et al. Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging

through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis[J]. Blood, 2021, 138(19): 1817-1829.

[14] LIN Y W, WENG X F, HUANG B L, et al. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3): 813-832.

[15] LUO X Y, ZHANG Y P, ZHENG F, et al. Multiple bioinformatics analysis identifies IGFBP1 as associated with the prognosis of stomach adenocarcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(13): e33346.

[16] LUO C F, SUN F Y, ZHU H, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) upregulated by Helicobacter pylori and is associated with gastric cancer cells migration[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(9): 1029-1036.

[17] AKIEL M, GUO C Q, LI X, et al. IGFBP7 deletion promotes hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 4014-4025.

[18] SMITH E, RUSZKIEWICZ A R, JAMIESON G G, et al. IGFBP7 is associated with poor prognosis in oesophageal adenocarcinoma and is regulated by promoter DNA methylation[J]. Br J Cancer, 2014, 110(3): 775-782.

[19] KIM J, KIM W H, BYEON S J, et al. Epigenetic down-regulation and growth inhibition of IGFBP7 in gastric cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 667-675.

[20] 孙盈, 杨锋, 夏靖华, 等. HIP1 影响食管鳞癌 Akt/GSK3 β 信号通路及 EMT 相关蛋白表达分析[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(5): 407-412.

(收稿日期: 2024-01-25 修回日期: 2024-04-28)

(上接第 2716 页)

[14] TAO L L, CHEN Y X, CHANG P, et al. Association between ondansetron use and mortality of patients on mechanical ventilation in the intensive care unit: a retrospective cohort study[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(2): 43.

[15] WANG M Z, XU X, WU S, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant organisms after cardiac surgery in adults[J]. BMC Cardio-vasc Disord, 2022, 22(1): 465.

[16] LI S H, SHANG L P, YUAN L R, et al. Construction and validation of a predictive model for the risk of ventilator-associated pneumonia in elderly ICU patients[J]. Can Respir J, 2023, 2023: 7665184.

[17] HLOPHE Y N, JOUBERT A M. Vascular endothelial growth factor-C in activating vascular endothelial growth factor receptor-3 and chemokine receptor-4 in melanoma adhesion [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(23): 5743-5754.

[18] VAN DOORN L, VISSER W J, VAN DORST D C H, et al. Dietary sodium restriction prevents vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension[J]. Br J Cancer, 2023, 128(2): 354-362.

[19] LEI Y, CHEN X, MO J L, et al. Vascular endothelial growth factor promotes transdifferentiation of astrocytes into neurons via activation of the MAPK/Erk-Pax6 signal pathway[J]. Glia, 2023, 71(7): 1648-1666.

[20] CHI C, FU H, LI Y H, et al. Exerkine fibronectin type-III domain-containing protein 5/irisin-enriched extracellular vesicles delay vascular ageing by increasing SIRT6 stability[J]. Eur Heart J, 2022, 43(43): 4579-4595.

[21] CHENG W H, KAO S Y, CHEN C L, et al. Amphiregulin induces CCN2 and fibronectin expression by TGF- β through EGFR-dependent pathway in lung epithelial cells [J]. Respir Res, 2022, 23(1): 381.

(收稿日期: 2024-01-25 修回日期: 2024-04-27)