

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.011

Chemerin 在口腔鳞状细胞癌患者血清及唾液中的表达及意义^{*}

杨淑银,岳二丽,郭留云[△],陆珂,杨梦宇
郑州大学第一附属医院牙周科,河南郑州 450000

摘要:目的 探讨趋化蛋白 Chemerin 在口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者血清及唾液中的表达及意义。方法 收集 80 例 OSCC 患者(OSCC 组)、50 例癌前病变患者(癌前病变组)及 50 例健康体检者(对照组)的外周血和唾液,采用酶联免疫吸附试验检测血清及唾液中 Chemerin 水平并分析其与 OSCC 患者临床病理特征的相关性,然后绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价血清和唾液 Chemerin 水平对 OSCC 的诊断价值。结果 OSCC 组患者血清和唾液 Chemerin 水平均明显高于癌前病变组和对照组,且癌前病变组明显高于对照组($P<0.05$);Chemerin 水平与 OSCC 患者肿瘤最大径、TNM 分期及淋巴结转移有关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清和唾液 Chemerin 诊断 OSCC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.895 和 0.845;血清和唾液 Chemerin 鉴别诊断 OSCC 的 AUC 分别为 0.736 和 0.729。结论 Chemerin 在 OSCC 患者血清和唾液中高表达,与患者病理特征相关,且诊断性能较好,可作为诊断 OSCC 的辅助指标。

关键词:口腔鳞状细胞癌; 血清; 唾液; Chemerin; 诊断
中图分类号:R739.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)19-2632-04

Expression and significance of Chemerin in serum and saliva of patients with oral squamous cell carcinoma^{*}

YANG Shuyin, YUE Erli, GUO Liyun[△], LU Ke, YANG Mengyu
Department of Periodontics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of Chemerin in serum and saliva of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** Peripheral blood and saliva were collected from 80 patients with OSCC (OSCC group), 50 patients with precancerous lesions (precancerous lesion group) and 50 healthy subjects (control group). Chemerin levels in serum and saliva were detected by ELISA, and the correlation between Chemerin levels and clinicopathological features of OSCC patients was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the diagnostic value of serum and saliva Chemerin levels for OSCC. **Results** Serum and saliva Chemerin levels in OSCC group were significantly higher than those in precancerous lesion group and control group, and precancerous lesion group was significantly higher than control group ($P<0.05$). Chemerin level was associated with tumor size, TNM stage and lymph node metastasis in OSCC patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum and saliva Chemerin for OSCC diagnosis was 0.895 and 0.845, respectively. The AUC of serum and saliva Chemerin for differential diagnosis of OSCC was 0.736 and 0.729, respectively. **Conclusion** Chemerin is highly expressed in serum and saliva of OSCC patients, which is correlated with the pathological characteristics of patients and has good diagnostic performance. It can be used as an auxiliary indicator for the diagnosis of OSCC.

Key words: oral squamous cell carcinoma; serum; saliva; Chemerin; diagnosis

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤,具有发病率高、生存期短、预后不良等特点^[1-2]。因此寻找 OSCC 的早期特异性诊断标志物并及早干预治疗对改善患者预后,提高患者生存期和生活质量具有重要意义。Chemerin 是一种类似于趋化因子的趋化蛋白,与多种肿瘤的发生、发展及转移等恶性过程密切相关^[3],已被证实在非小细胞肺癌^[4]、肝癌^[5]及乳腺癌^[6]等多种恶性肿瘤中异常表达,可作为恶性

肿瘤早期诊断及预后评估的候选生物标志物。然而,目前关于 Chemerin 与 OSCC 相关性的研究相对较少。本研究旨在分析 Chemerin 在 OSCC 患者血清和唾液中的表达及对 OSCC 的诊断价值,以期为 OSCC 的早期诊断提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在本医院确诊为 OSCC 的患者 80 例为 OSCC 组,其中男

^{*} 基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(NO.20B320053)。
作者简介:杨淑银,女,医师,主要从事牙周疾病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:gyyls@126.com。

45 例、女 35 例,平均年龄(56.2±12.5)岁。纳入标准:(1)为本院首次确诊;(2)符合《口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南》^[7]中相关标准,且经病理学检测确诊;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有口腔手术史者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)合并心、肝、肾等重要脏器器质性病变者或先天发育异常者;(4)处于妊娠期或哺乳期等特殊时期女性。另选取 OSCC 癌前病变(白斑、红斑及扁平苔藓)患者 50 例为癌前病变组,其中男 27 例、女 23 例,平均年龄(55.5±12.1)岁;同时选取无任何口腔病变的健康体检者 50 例为对照组,其中男 28 例、女 22 例;平均年龄(56.8±12.8)岁。本研究经郑州大学第一附属医院医学伦理学委员会批准,同时所有研究对象均对参与本研究知情同意。

1.2 仪器与试剂 酶标仪(美国伯乐公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)。

1.3 方法 (1)统计 OSCC 患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤分化程度、TNM 分期及有无淋巴结转移。(2)Chemerin 水平:分别于治疗前(或体检时)收集 OSCC、癌前病变及健康体检者晨起唾液标本,采集前清水漱口 5 min;抽取清晨空腹静脉血,离心收集血清。采用 ELISA 测定血清和唾液中 Chemerin 水平,检测步骤严格按 ELISA 试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 利用 SPSS19.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;运用受试者工

作特征曲线(ROC 曲线)评估血清和唾液 Chemerin 水平对 OSCC 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Chemerin 在 OSCC 患者中表达 结果显示,OSCC 组血清和唾液 Chemerin 水平明显高于癌前病变组 and 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),癌前病变组血清和唾液 Chemerin 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 OSCC 患者血清和唾液 Chemerin 水平与临床病理特征的关系 分析血清和唾液 Chemerin 水平与 OSCC 患者临床病理特征的关系,结果显示,肿瘤最大径>3 cm、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期及淋巴结转移患者血清和唾液 Chemerin 水平明显高于肿瘤最大径≤3 cm、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期及无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余各组间血清和唾液 Chemerin 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清和唾液 Chemerin 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)			
指标	<i>n</i>	血清 Chemerin	唾液 Chemerin
OSCC 组	80	223.88±28.88* [#]	13.02±3.57* [#]
癌前病变组	50	199.19±26.33*	10.29±2.62*
对照组	50	174.08±24.73	8.84±2.15
<i>F</i>		52.742	32.831
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P < 0.05$;与癌前病变组相比,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 OSCC 患者血清和唾液 Chemerin 水平与临床病理特征的关系(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)								
临床病理特征		<i>n</i>	血清 Chemerin	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	唾液 Chemerin	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
肿瘤最大径	≤3 cm	36	216.02±31.75	2.258	0.027	12.13±3.68	2.044	0.044
	>3 cm	44	230.31±24.86			13.74±3.34		
肿瘤部位	舌癌	34	225.10±31.02	0.369	0.693	13.49±3.22	1.074	0.347
	牙龈癌	25	226.11±25.95			13.17±3.75		
	其他	21	223.88±28.88			12.06±3.86		
肿瘤分化程度	低分化	50	222.66±31.11	0.484	0.630	12.71±3.50	0.974	0.333
	中+高分化	30	225.90±25.12			13.52±3.69		
TNM 分期	Ⅰ+Ⅱ期	42	215.20±30.43	2.959	0.004	12.17±3.48	2.275	0.026
	Ⅲ+Ⅳ期	38	233.46±23.99			13.93±3.47		
淋巴结转移	无	64	220.11±28.35	2.401	0.019	12.59±3.63	2.192	0.031
	有	16	238.94±26.76			14.72±2.76		

2.3 血清和唾液 Chemerin 对 OSCC 的诊断效能 结果显示,以对照组+癌前病变组为参照,血清和唾液 Chemerin 诊断 OSCC 的曲线下面积(AUC)分别

为 0.895 和 0.845;以癌前病变组为参照,血清和唾液 Chemerin 鉴别诊断 OSCC 的 AUC 分别为 0.736 和 0.729。见表 3。

表 3 Chemerin 对 OSCC 的诊断和鉴别诊断价值分析

项目	标本类型	AUC	95%CI	约登指数	最佳截断值(ng/mL)	灵敏度(%)	特异度(%)
诊断价值	血清	0.895	0.829~0.942	0.670	201.9	75.00	92.00
	唾液	0.845	0.771~0.902	0.548	10.34	78.75	76.00
鉴别诊断价值	血清	0.736	0.625~0.710	0.430	225.99	55.00	88.00
	唾液	0.729	0.644~0.803	0.403	12.37	56.25	84.00

3 讨 论

OSCC 是口腔颌面部肿瘤中常见的恶性肿瘤之一,约占口腔颌面部恶性肿瘤的 90%^[8]。研究发现,多数 OSCC 患者确诊时已处于中、晚期阶段,中晚期 OSCC 患者术后 5 年生存率远低于早期^[9]。因此,早期的准确检测尤为重要,及早干预并最大可能地抑制 OSCC 侵袭和转移有利于患者预后。口腔癌确诊的“金标准”是基于传统的 TNM 分期系统和组织病理学分级,但这些预测因素可能存在主观差异^[10]。因此,寻找 OSCC 的早期筛选生物指标对于提高患者的生存和生活质量具有重要意义。

Chemerin 是一种脂肪因子,由脂肪细胞合成和分泌,可通过自分泌和内分泌的方式发挥作用,在脂肪组织、肝脏及肿瘤组织等中均有表达^[11]。研究发现,Chemerin 与肿瘤的发生、发展有关^[12-13]。有证据表明,Chemerin 在许多实体肿瘤中异常表达,可能作为一种新的肿瘤诊断生物标志物。佟娟^[14]研究发现,Chemerin 在非小细胞肺癌患者血清中高表达,与淋巴结转移、远端转移、疾病分期及吸烟史均相关,可以作为诊断非小细胞肺癌的新型生物标志物和诊断靶标。ALKADY 等^[15]研究发现,结直肠癌患者血清 Chemerin 水平显著升高,并随 TNM 分期的进展逐渐升高,Chemerin 在结直肠癌的发病机制和进展过程中发挥重要作用。但目前关于 Chemerin 与 OSCC 相关性的研究仍较少。WANG 等^[16]研究发现,口腔舌鳞癌组织中 Chemerin 高表达,与肿瘤分化程度、淋巴结转移、临床分期、微血管密度及不良临床预后相关。GHALLAB 等^[17]研究发现,Chemerin 可作为口腔癌前病变(OPMLs)和 OSCC 早期检测的唾液诊断生物标志物,也可用于 OPMLs 的早期检测。LU 等^[18]研究发现,Chemerin 可促进 OSCC 的发生和转移,可能成为 OSCC 新的治疗靶点。本研究结果发现,Chemerin 在 OSCC 患者血清和唾液中的表达水平明显高于癌前病变者和健康对照者,与 GHALLAB 等^[17]研究结果一致。同时本研究发现血清和唾液 Chemerin 水平与肿瘤大小、TNM 分期及淋巴结转移均相关,提示血清和唾液 Chemerin 水平与 OSCC 的发生、发展存在一定关联。ROC 曲线分析发现,血清和唾液 Chemerin 水平可以作为较好的筛选指标,用于健康人或癌前病变和 OSCC 患者的早期筛查。此外,本研究还发现,癌前病变患者血清和唾液 Chemerin 水平的表达水平明显高于健康对照者,提示 Chemerin 与

OSCC 疾病进程有关。因此,Chemerin 可能是 OSCC 的一种强有力的生物标志物和治疗靶点。以往研究发现,Chemerin 可通过多种信号通路参与癌症的发展过程。KUMAR 等^[19]研究发现,Chemerin 能促进食管癌中 p42/44、p38 和 JNK-II 的磷酸化。LI 等^[20]研究发现,Chemerin 可通过 CMKLR1-PTEN-Akt 轴抑制肝细胞癌转移。此外,有研究发现,中性粒细胞通过 Chemerin 调节 EMT 和 JAK2/STAT 3 信号通路促进 OSCC 的肿瘤进展^[21]。但 Chemerin 在 OSCC 中的具体作用机制仍需进一步探讨。

综上所述,Chemerin 在 OSCC 患者血清和唾液中高表达,并且与肿瘤大小、TNM 分期及淋巴结转移相关,可作为 OSCC 的早期诊断指标,为 OSCC 早期防治、早期诊断以及预后评估提供理论依据。但本研究样本量较少且为单中心研究,因此后续研究需要扩大样本量进行多中心研究来确证 Chemerin 对 OSCC 的诊断作用。

参考文献

[1] 鲁泽,潘亚萍. 牙龈卟啉单胞菌促进口腔鳞状细胞癌发生机制研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2019,12(10): 617-621.

[2] TOMIOKA H,YAMAGATA Y,OIKAWA Y,et al. Risk factors for distant metastasis in locoregionally controlled oral squamous cell carcinoma:a retrospective study[J]. Sci Rep,2021,11(1):5213.

[3] TREECK O,BUECHLER C,ORTMANN O. Chemerin and Cancer[J]. Int J Mol Sci,2019,20(15):3750.

[4] 吕蒙,王昂,王杰,等. 早期非小细胞肺癌患者血清巨噬细胞抑制因子-1、趋化素与临床病理特征及预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2019,19(21):4103-4107.

[5] LI J J,YIN H K,GUAN D X,et al. Chemerin suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through CMKLR1-PTEN-Akt axis[J]. Br J Cancer,2018,118(10):1337-1348.

[6] SONG Y,ZHU X,LIN Z,et al. The potential value of serum chemerin in patients with breast cancer[J]. Sci Rep, 2021,11(1):6564.

[7] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会肿瘤学组. 口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2010,3(7):395-403.

[8] 祝双双,李春明. 口腔鳞状细胞癌预后评估的研究进展[J]. 现代口腔医学杂志,2018,32(4):234-236.

[9] 李兵,傅尧,符义富,等. IL-17F 在口腔鳞状细胞癌患者血清中的表达及意义[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(6): 77-78.

(下转第 2638 页)

综上所述,桂西地区壮族 NSCLC 患者 EGFR 基因突变主要影响因素为性别和组织分型。EGFR 基因突变检测对指导临床靶向治疗效果显著,其中女性肺腺癌患者更易从 EGFR-TKI 治疗中获益。为进一步了解桂西地区 NSCLC 患者基因突变情况,今后需进一步积累样本数据,为今后临床开展精准医疗提供指导依据。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(3):63-69.

[2] 李鹤,赵燕,何婧,等. 非小细胞肺癌患者 Th22 细胞水平及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志,2020,35(6):495-500.

[3] 姜文容,蔡勇骏,缪应新,等. 上海地区肺癌患者 EGFR 突变与临床特性的相关性分析[J]. 检验医学,2017,32(1):30-34.

[4] 杨欣,林冬梅. 2015 版 WHO 肺癌组织学分类变化及其临床意义[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(6):332-336.

[5] 张用,毕建平,皮国良,等. 国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(4):313-318.

[6] 赵瑾,田俏梅,黄玉梅,等. 湖南地区 238 例非小细胞肺癌 EGFR 基因突变状态分析[J]. 肿瘤药,2014,4(3):187-192.

[7] ZANDI R, LARSEN A B, ANDERSEN P, et al. Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor[J]. Cell Signal,2007,19(10):2013-2023.

[8] 陈伟文,郑锦阳,沈冰寒,等. 泉州地区非小细胞肺癌人群中表皮生长因子受体基因突变分析[J]. 中国老年学杂

志,2016,36(20):5055-5056.

[9] 中华医学会病理学分会,国家病理质控中心,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组,等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021 版)[J]. 中华病理学杂志,2021,50(4):323-332.

[10] 王娟,苏国苗,潘国庆,等. 云南地区非小细胞肺癌 EGFR、ALK 和 ROS1 基因突变联合检测[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(9):1-6.

[11] 吴丹,李静,姚梅宏,等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体,间变性淋巴瘤激酶,ROS1 基因突变及突变共存的临床病理学意义[J]. 中华病理学杂志,2021,50(3):251-253.

[12] 睦玉霞,邓晓宇,伍铮,等. 非小细胞肺癌驱动基因突变与临床病理特征的关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(9):19-24.

[13] 师艺,潘钰,崔文丽等. 新疆地区非小细胞肺癌中表皮生长因子受体基因突变与临床病理特征的关系[J]中华病理学杂志,2017,46(5):300-313.

[14] AGUIAR F, FERNANDES G, QUEIROGA H, et al. Overall Survival Analysis and Characterization of an EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Population[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed),2018,54(1):10-17.

[15] 王芳,刁夏尧,张晓,等. EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKIs 原发性耐药相关基因突变分析[J]. 癌症,2020,39(9):421-436.

[16] 赵璐,李靖,赵晓光,等. 非小细胞肺癌患者肿瘤突变负荷影响因素探究[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(6):541-544.

(收稿日期:2021-12-26 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2634 页)

[10] TAKES R P, RINALDO A, SILVER C E, et al. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer[J]. Head Neck,2010,32(12):1693-1711.

[11] 李悦,徐丽梅. 脂肪因子趋化素的相关研究进展[J]. 安徽医药,2017,21(2):215-220.

[12] TREECK O, BUECHLER C. Chemerin Signaling in Cancer[J]. Cancers (Basel),2020,12(11):3085.

[13] SHIN W J, PACHYNSKI R K. Chemerin modulation of tumor growth: potential clinical applications in cancer[J]. Discov Med,2018,26(141):31-37.

[14] 佟娟. 血清中趋化素在非小细胞肺癌中的表达和预后意义[J]. 临床肺科杂志,2018,23(3):417-420.

[15] ALKADY M M, ABDEL-MESSEIH P L, NOSSEIR N M. Assessment of Serum Levels of the Adipocytokine Chemerin in Colorectal Cancer Patients[J]. J Med Biochem,2018,37(3):313-319.

[16] WANG N, WANG Q J, FENG Y Y, et al. Overexpression of chemerin was associated with tumor angiogenesis and poor clinical outcome in squamous cell carcinoma of the oral tongue[J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(3):997-1004.

[17] GHALLAB N A, SHAKER O G. Serum and salivary levels of chemerin and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma and oral premalignant lesions[J]. Clin Oral Investig,2017,21(3):937-947.

[18] LU Z, LIANG J, HE Q, et al. The serum biomarker chemerin promotes tumorigenesis and metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. Clin Sci (Lond), 2019,133(5):681-695.

[19] KUMAR J D, KANDOLA S, TISZLAVICZ L, et al. The role of chemerin and ChemR23 in stimulating the invasion of squamous oesophageal cancer cells[J]. Br J Cancer, 2016,114(10):1152-1159.

[20] LI J J, YIN H K, GUAN D X, et al. Chemerin suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through CMKLR1-PTEN-Akt axis[J]. Br J Cancer, 2018,118(10):1337-1348.

[21] HU X, XIANG F, FENG Y, et al. Neutrophils Promote Tumor Progression in Oral Squamous Cell Carcinoma by Regulating EMT and JAK2/STAT3 Signaling Through Chemerin[J]. Front Oncol,2022,12:812044.

(收稿日期:2022-01-30 修回日期:2022-04-08)