

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 16. 015

血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平检测在消融联合化疗治疗晚期肺癌患者预后中的评估价值

戴 斌, 曾颖鸥, 乔 弟, 邹云龙, 王 勤, 王 强[△]

上海健康医学院附属周浦医院胸外科, 上海 201318

摘 要:目的 观察血清巨噬细胞抑制因子 1(MIC-1)、Lemur 酪氨酸激酶 3(LMTK-3)和胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP-7)水平在消融联合化疗治疗晚期肺癌患者预后评估中价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在该院就诊的晚期肺癌患者 95 例为肺癌组。选择同期在该院就诊的健康体检者 45 例为健康对照组。所有晚期肺癌患者采用经皮微波热消融疗法治疗, 完成后 1 周内进行化疗。比较肺癌组和健康对照组、肺癌组治疗前后和不同疗效患者治疗前血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平, 对影响患者预后的因素进行单因素和多因素分析, 分析血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平预测晚期肺癌患者预后的效能。结果 肺癌组治疗前后血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肺癌组治疗前后血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组治疗前后血清 IGFBP-7 水平明显低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后肺癌组血清 IGFBP-7 水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后肺癌患者出现完全缓解(CR)+部分缓解(PR) 66 例, 稳定(SD)+进展(PD)29 例, SD+PD 晚期肺癌患者治疗前血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平明显高于 CR+PR 晚期肺癌患者, 而 SD+PD 晚期肺癌患者治疗前血清 IGFBP-7 水平明显低于 CR+PR 晚期肺癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平升高, IGFBP-7 水平降低是晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平联合检测预测晚期肺癌治疗后 1 年内发生死亡的灵敏度为 91.3%, 特异度为 95.8%, AUC 为 0.974, 其 AUC 明显大于 MIC-1($Z = 2.378, P = 0.017$)、LMTK-3($Z = 2.897, P = 0.004$)和 IGFBP-7($Z = 3.213, P = 0.001$)单独检测的 AUC, 而 3 项指标单独检测的 AUC 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 是消融联合化疗治疗晚期肺癌后的重要疗效评估指标, 联合检测有助于预测晚期肺癌治疗后预后。

关键词:巨噬细胞抑制因子 1; Lemur 酪氨酸激酶 3; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 消融; 晚期肺癌
中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)16-2369-06

Assess value of serum MIC-1, LMTK-3 and IGFBP-7 levels detection in the prognosis of patients with advanced lung cancer treated by ablation combined with chemotherapy

DAI Bin, ZENG Ying'ou, QIAO Di, WU Yunlong, WANG Meng, WANG Qiang[△]

Department of Thoracic Surgery, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai Medical College, Shanghai 201318, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum levels of macrophage inhibitory factor 1 (MIC-1), Lemur tyrosine kinase 3 (LMTK-3) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) in the prognosis of patients with advanced lung cancer treated by ablation combined with chemotherapy. **Methods** A total of 95 patients with advanced lung cancer treated in the hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the lung cancer group. A total of 45 healthy subjects were selected as the healthy control group. All patients with advanced lung cancer received chemotherapy within 1 week after percutaneous microwave thermal ablation. The serum levels of MIC-1, LMTK-3 and IGFBP-7 between lung cancer group and healthy control group, before and after lung cancer treatment and patients with different therapeutic effects were observed. Univariate and multivariate analysis were performed on the factors affecting the prognosis of patients, and the efficacy of serum MIC-1, LMTK-3 and IGFBP-7 in predicting the prognosis of patients with advanced lung cancer was analyzed. **Results** Before and after treatment, serum MIC-1 and LMTK-3 levels in lung cancer group were significantly higher than those in

healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum MIC-1 and LMTK-3 in lung cancer group after treatment were significantly lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum IGFBP-7 level in lung cancer group before and after treatment was significantly lower than that in healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum IGFBP-7 level of lung cancer group was significantly higher than that before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, there were 66 cases of complete response (CR) and partial response (PR), 29 cases of stable (SD) and progressive (PD). Serum MIC-1 and LMTK-3 levels in SD and PD patients with advanced lung cancer were significantly higher than those in CR and PR patients with advanced lung cancer, the serum IGFBP-7 level in SD and PD patients with advanced lung cancer was significantly lower than that in CR and PR patients with advanced lung cancer, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Increased serum MIC-1 and LMTK-3 levels and decreased IGFBP-7 level before treatment were independent risk factors for death within 1 year after treatment in patients with advanced lung cancer ($P < 0.05$). The combined detection of serum MIC-1, LMTK-3 and IGFBP-7 levels predicted death within 1 year after treatment for advanced lung cancer with a sensitivity of 91.3%, specificity of 95.8% and AUC of 0.974, the AUC was significantly greater than those of MIC-1 ($Z = 2.378, P = 0.017$), LMTK-3 ($Z = 2.897, P = 0.004$) and IGFBP-7 ($Z = 3.213, P = 0.001$) detected separately, while there was no significant difference on AUC among the three indicators detected separately ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum MIC-1, LMTK-3 and IGFBP-7 levels are important efficacy indicators after ablation combined with chemotherapy for advanced lung cancer, and the combined detection is helpful to predict the prognosis of advanced lung cancer after treatment.

Key words: macrophage inhibitory factor 1; Lemur tyrosine kinase 3; insulin-like growth factor binding protein 7; ablation; advanced lung cancer

肺癌是临床上最为常见的恶性肿瘤,具有发病率和病死率均较高等特点,其病死人数在恶性肿瘤死亡人数中占比最多,严重威胁患者的生命安全。肺癌中绝大部分为非小细胞肺癌,由于缺乏早期的典型症状和敏感的诊断指标,在确诊时往往已经发展至中晚期,对患者的预后极为不利^[1]。化疗和放疗是治疗晚期肺癌的重要手段,经济实用,但疗效并不理想。经皮微波热消融疗法是近些年来发展起来的新型治疗方法,具有效果显著,微创和并发症低等优势,被广大患者所接受^[2]。血清学指标在肺癌诊断、治疗效果和预后评估方面仍具有不可替代的作用。巨噬细胞抑制因子 1(MIC-1)是肺癌的特异性指标,参与了肺癌的增殖、侵袭和转移等过程,同时也是评估预后的指标之一^[3];Lemur 酪氨酸激酶 3(LMTK-3)是酪氨酸激酶的一种亚型,参与了细胞信号通路的转导,在肺癌的发生、发展过程中具有重要作用^[4];胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP-7)是一种抑制肿瘤细胞增殖的细胞因子,对肿瘤发生、发展具有重要的抑制作用^[5]。本研究通过检测晚期肺癌患者血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平,观察其在消融联合化疗方案治疗后的变化及其在预后评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在本院就诊的晚期肺癌患者 95 例为肺癌组,其中男 50

例,女 45 例;年龄 45~75 岁,平均(61.20±8.97)岁;病灶部位:周围型 54 例,中央型 41 例;肿瘤类型:腺癌 43 例,非腺癌 52 例;肿瘤最大径:≥4 cm 48 例,≤4 cm 47 例。纳入标准:预计生存期超过 3 个月;经支气管镜下活检确诊为非小细胞肺癌;Karnofsky 功能状态评分在 60 分以上。排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;临床资料不完整;存在凝血功能障碍;既往有放疗、化疗史;存在心、肝、肾等重要脏器功能不全;伴有严重基础疾病;存在智力低下或者精神性疾病。选择同期在本院就诊的健康体检者 45 例为健康对照组,其中男 23 例,女 22 例;年龄 47~77 岁,平均(60.89±7.11)岁。两组年龄和性别等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2018-周医-0153)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有晚期肺癌患者采用经皮微波热消融疗法治疗,完成后 1 周内进行化疗。经皮微波热消融疗法:术前常规检查,明确穿刺点、穿刺角度和进针的深度,在局部麻醉满意后,插入微波穿刺针,并进行 CT 检查,确定针尖位置准确后,在进针的皮肤部位固定穿刺针,连接微波管和生理盐水进出管进行消融,一般持续时间为 12~20 min,功率为 30~45 W,治疗结束后再次进行 CT 复查,观察病灶残存情况。

化疗方案:根据肿瘤类型不同采取不同的化疗方案,对于腺癌患者采用培美曲塞联合顺铂方案治疗,第 1~3 天顺铂按照 75 mg/m² 静脉滴注,第 1 天采用培美曲塞 500 mg/m² 静脉滴注。对于鳞癌患者采用吉西他滨联合顺铂(GP)方案治疗,第 1~3 天顺铂按照 75 mg/m² 静脉滴注;第 1、8 天吉西他滨按照 1 000 mg/m² 静脉滴注。21 d 为一个治疗周期,连续 4 个周期为一个疗程。

1.2.2 疗效评估 患者疗程结束后进行疗效评估,可见的肿瘤全部消失,临床症状消失至少 4 周以上为完全缓解(CR);肿瘤病灶体积缩小 50%以上,临床症状消失 4 周以上,无新病灶出现为部分缓解(PR);肿瘤病灶缩小 25%~50%,无新病灶出现为稳定(SD);肿瘤体积缩小<25%,或者肿瘤出现增大,为进展(PD)。

1.2.3 随访 患者治疗后通过门诊复查、微信、QQ 和电话等方式均得到随访,随访截止日期为 2022 年 7 月 30 日,所有患者随访 1 年以上,死亡是其终点事件。患者治疗后第 1 年 3 个月随访一次,第 2 年 6 个月随访一次。

1.2.4 血液标本收集 患者入院后和化疗一个疗程结束后抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,去上清液约 3 mL,放置在一 80 ℃的冰箱中待测,采用酶联免疫吸附试检测血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平,严格按照试剂盒说明书操作,试剂盒购自迈克生物股份有限公司。

1.3 观察指标 观察肺癌组和健康对照组血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平的变化;比较晚期肺癌患者治疗前后和不同疗效患者血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平的变化,并对影响预后的因素进行单因素和多因素分析;分析治疗前血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平在预测晚期肺癌治疗后发生死亡中的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本比较采用独立样本 *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;采用多因素 Logistic 回归分析晚期肺癌患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标预测 1 年内晚期肺癌出现患者的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平变化 肺癌组治疗前后血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺癌组血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组治疗前后

血清 IGFBP-7 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后肺癌组血清 IGFBP-7 水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同疗效晚期肺癌患者治疗前血清 MIC-1、LMTK-3、IGFBP-7 水平比较 疗程结束后晚期肺癌患者出现 CR+PR 66 例,SD+PD 29 例,SD+PD 晚期肺癌患者治疗前血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平明显高于 CR+PR 晚期肺癌患者,血清 IGFBP-7 水平明显低于 CR+PR 晚期肺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MIC-1 (pg/mL)	LMTK-3 (ng/mL)	IGFBP-7 (ng/L)
健康对照组	45	378.42±98.51	5.42±1.25	57.22±7.13
肺癌组	95			
治疗前		1 909.59±589.68 ^a	16.41±4.79 ^a	24.54±5.15 ^a
治疗后		1 242.32±234.21 ^{ab}	8.82±2.17 ^{ab}	39.52±6.28 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同疗效晚期肺癌患者治疗前血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平比较($\bar{x} \pm s$)

疗效	<i>n</i>	MIC-1 (pg/mL)	LMTK-3 (ng/mL)	IGFBP-7 (ng/L)
CR+PR	66	1 643.22±412.87	14.39±3.41	26.82±3.77
SD+PD	29	2 515.80±473.06	21.02±4.31	19.37±4.00
<i>t</i>		9.069	8.041	8.714
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 晚期肺癌患者预后的单因素分析 所有患者均成功随访 1 年以上,死亡 23 例,存活 72 例。死亡患者中腺癌和肿瘤最大径>4 cm 患者比例,治疗前血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平明显高于存活患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),而死亡患者治疗前血清 IGFBP-7 水平明显低于存活患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 晚期肺癌患者预后的多因素分析 将单因分析中差异有统计学意义的指标作为自变量,进行赋值:肿瘤类型(腺癌=1,非腺癌=0)、肿瘤最大径(>4 cm=1,≤4 cm=0)、血清 MIC-1(>1 909.59 pg/mL=1,≤1 909.59 pg/mL=0)、LMTK-3(>16.41 ng/mL=1,≤16.41 ng/mL=0)和 IGFBP-7(>24.54 ng/L=1,≤24.54 ng/L=0),进行多因素 Logistic 回归分析,发现治疗前血清 MIC-1 和 LMTK-3 水平升高,IGFBP-7 水平降低是晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 治疗前血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平预测晚期肺癌患者治疗后发生死亡的效能 根据是否发生死亡将指标进行二元 Logistic 回归分析,得到方程 $Y = 0.004 \times X_{\text{MIC-1}} + 0.29 \times X_{\text{LMTK-3}} - 0.35 \times X_{\text{IGFBP-7}} - 7.77$, 将其作为联合检测指标,联合检测预测晚期肺癌患者治疗后发生死亡的灵敏度为 91.3%,

特异度为 95.8%, AUC 为 0.974, AUC 明显大于 MIC-1($Z = 2.378, P = 0.017$)、LMTK-3($Z = 2.897, P = 0.004$)和 IGFBP-7($Z = 3.213, P = 0.001$)单独检测,而 3 项指标单独检测间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5 和图 1。

表 3 晚期肺癌患者预后的单因素分析(n 或 $\bar{x} \pm s$)

临床指标	死亡($n=23$)	存活($n=72$)	χ^2/t	P
年龄(岁)			0.275	0.600
>60	11	41		
≤60	12	31		
性别			0.593	0.441
男	10	40		
女	13	32		
病灶部位			0.077	0.781
周围型	12	42		
中央型	11	30		
肿瘤家族史			0.182	0.669
有	5	21		
无	18	51		
肿瘤类型			8.586	0.003
腺癌	17	26		
非腺癌	6	46		
肿瘤最大径(cm)			10.859	0.001
>4	19	29		
≤4	4	43		
MIC-1(pg/mL)	2 530.77±511.48	1 711.16±463.01	7.205	<0.001
LMTK-3(ng/mL)	20.36±4.41	15.15±4.21	5.113	<0.001
IGFBP-7(ng/L)	19.44±4.48	26.17±4.21	6.577	<0.001

表 4 晚期肺癌患者预后的多因素分析

临床指标	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
肿瘤类型	1.940	1.877	1.069	0.301	6.961	0.176~275.502
肿瘤最大径	-2.362	1.917	1.519	0.218	0.094	0.002~4.033
MIC-1	0.004	0.001	9.436	0.002	1.004	1.002~1.007
LMTK-3	0.289	0.116	6.177	0.013	1.335	1.063~1.676
IGFBP-7	-0.329	0.123	7.190	0.007	0.719	0.565~0.915

表 5 血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平预测晚期肺癌治疗后发生死亡的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
MIC-1	2 096.75 pg/mL	82.6	80.6	0.883	0.801~0.940
LMTK-3	19.79 ng/mL	65.2	91.7	0.801	0.707~0.876
IGFBP-7	23.60 ng/L	95.7	73.6	0.875	0.791~0.934
MIC-1+MTK-3+IGFBP-7	—	91.3	95.8	0.974	0.919~0.996

注:—为无数据。

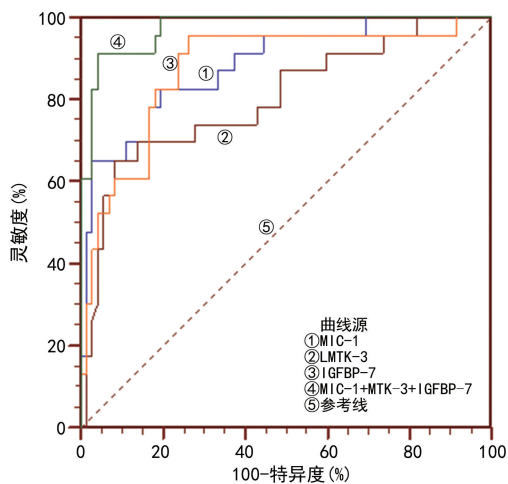


图 1 各项指标预测晚期肺癌治疗后发生死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

肺癌是病死率居第一位的恶性肿瘤,中晚期肺癌 5 年生存率不足 15%,严重影响患者预后。晚期肺癌的患者临床上主要采取化疗、放疗和靶向治疗等方案治疗,但长期使用会导致患者耐药和并发症发生,影响患者的预后^[6]。近年来,微波热消融疗法被应用于多种肿瘤的治疗中,已经取得较好的效果,创伤小,能够缓解患者的症状,延长生存期,从而改善患者的预后^[7]。临床上对晚期肺癌患者预后的评估主要依靠影像学检查,但由于价格昂贵和存在辐射等局限性,短期内重复检查并不适用。而血清学指标对恶性肿瘤疗效的评估具有较高的价值,并且具有重复性好,检测速度快和采样方便等优势,逐渐被应用到临床对恶性肿瘤预后的评估中,已经成为评价恶性肿瘤的热点。

本研究结果显示,肺癌组治疗前血清 MIC-1 水平明显高于健康对照组,并且消融联合化疗后能够明显降低血清 MIC-1 水平,说明 MIC-1 的来源可能与肺癌具有密切关系。MIC-1 是人转化生长因子 β 族的重要成员之一,对恶性肿瘤细胞具有明显调控作用,在癌症的早期主要诱导肿瘤的凋亡,抑制肿瘤的增殖,而在肿瘤的晚期具有促进肿瘤细胞转移的作用,参与肿瘤的进展^[8]。本研究结果发现,SD+PD 晚期肺癌患者血清 MIC-1 水平明显高于 CR+PR 晚期肺癌患者,并且发现晚期肺癌死亡患者肿瘤最大径 >4 cm 患者比例和 MIC-1 水平明显高于存活患者 ($P < 0.05$)。多因素分析发现血清 MIC-1 水平升高是晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的独立危险因素,提示血清 MIC-1 水平可能是影响晚期肺癌患者预后的重要指标。MIC-1 在结肠癌、肝癌和肺癌患者血清中呈高表达^[9],在卵巢癌中的研究发现 MIC-1 的高表达与淋巴结转移具有密切关系^[10]。在健康人内血清 MIC-1 呈低表达,而在急性炎症患者中其血清水平呈一过性升高,在癌症中期患者体内其水平呈持续性升

高,目前的研究结果显示血清 MIC-1 水平有望成为判断恶性肿瘤患者预后的血清标志物。本研究结果显示,治疗前血清 MIC-1 水平为 2 096.75 pg/mL 时,预测晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的灵敏度为 82.6%,特异度为 80.6%,AUC 为 0.883,与文献^[11]报道的结果一致,说明治疗前血清 MIC-1 水平对晚期肺癌患者的预后具有较高的预测价值。

本研究结果显示,肺癌组治疗前血清 LMTK-3 水平明显高于健康对照组,治疗后血清 LMTK-3 水平较治疗前明显降低,说明血清 LMTK-3 与肺癌具有一定的联系。LMTK-3 是络氨酸激酶的一种亚型,通过对蛋白质磷酸化的催化,参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡和分化过程,通过信号通路的转导,影响细胞的生物学特征,并认为 LMTK-3 在癌症发生、发展过程中可能起促进作用^[12]。本研究结果显示疗效为 SD+PD 的晚期肺癌患者治疗前血清 LMTK-3 水平明显高于疗效为 CR+PR 晚期肺癌患者,并且发现治疗后 1 年内发生死亡的患者治疗前血清 LMTK-3 水平明显高于存活患者,并发现血清 LMTK-3 水平升高是晚期肺癌治疗后 1 年内发生死亡的独立危险因素,与文献^[13]报道一致。雌激素一般通过雌激素受体(ER)的通路提高基因的转录水平,促进细胞的增殖和凋亡,而 LMTK-3 通过促进 ER 基因的激活,从而调节 ER 通路^[14]。现有研究结果显示 ER 通路广泛存在于肺和胃等靶器官中,尤其肺癌患者的生物学特征与 ER 水平具有密切关系,故 ER 通路被激活是肺癌患者的癌组织和血清中 LMTK-3 出现高表达的原因之一^[15]。本研究结果显示,治疗前血清 LMTK-3 水平为 19.79 ng/mL 时,预测晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的灵敏度为 65.2%,特异度为 91.7%,AUC 为 0.801,说明治疗前血清 LMTK-3 有可能成为预测晚期肺癌患者 1 年内发生死亡的指标。

本研究结果显示,肺癌组治疗前血清 IGFBP-7 水平明显低于健康对照组,治疗后肺癌患者血清 IGFBP-7 水平出现明显升高,说明 IGFBP-7 是肺癌的重要保护因子^[16]。IGFBP-7 是胰岛素样生长因子(IGF)的重要受体,属分泌蛋白,广泛存在于组织和器官中。IGFBP-7 与肿瘤的关系较为复杂,主要通过调节细胞增殖、侵袭和血管形成,从而抑制肿瘤的生长^[17]。在恶性肿瘤中 IGFBP-7 的基因表达受到明显抑制,从而促进血管内皮生长因子(VEGF)引起的肿瘤血管形成被激活,促进肿瘤的生长和转移^[18]。IGFBP-7 主要通过竞争性抑制 IGF-1 与其受体结合,从而保持 IGF-1 免受相关水解酶的降解^[19]。本研究结果显示,疗效为 SD+PD 的晚期肺癌患者血清 IGFBP-7 水平明显低于疗效为 CR+PR 的晚期肺癌患者,并且发现死亡患者血清 IGFBP-7 水平明显低于存活患者,多因素分析发现血清 IGFBP-7 水平降低是晚期肺癌治疗后 1 年内发生死亡的独立危险因素。本

研究结果显示,治疗前血清 IGFBP-7 水平为 23.6 ng/L 时,预测晚期肺癌患者治疗后 1 年内死亡的灵敏度为 95.7%,特异度为 73.6%,AUC 为 0.875,说明治疗前血清 IGFBP 水平在预测晚期肺癌的预后中具有重要的价值。同时,本研究将 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 进行 Logistic 回归分析,得到的方程作为联合检测模型,发现联合检测预测晚期肺癌患者治疗后 1 年内发生死亡的灵敏度为 91.3%,特异度为 95.8%,AUC 为 0.974,其 AUC 明显高于 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 单独检测的 AUC。这说明 3 项指标之间具有某种互补性,其具体内在联系仍不清楚,现已知 ER 通路和 IGF-1 信号通路具有相互干扰和协同促进肺癌发展的作用^[15,17],故其具体机制仍需进一步研究。

综上所述,血清 MIC-1、LMTK-3 和 IGFBP-7 水平是消融联合化疗治疗晚期肺癌后的重要疗效评估指标,联合检测有助于预测晚期肺癌治疗后的预后。

参考文献

[1] SONG K, FLORES R M. A narrative review of hyperthermic intrathoracic chemotherapy for advanced lung cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(11):958.

[2] 潘廷红,王洪鲁,肖伟,等. 经皮微波热消融联合放化疗治疗周围型非小细胞肺癌效果观察[J]. *山东医药*, 2016, 56(6):42-44.

[3] 杨芳,王雅,梁丽红,等. 巨噬细胞抑制因子-1、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 水平对早期非小细胞肺癌诊断、预后的价值研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(3):115-118.

[4] 唐权,刘华,余清源,等. 三种肿瘤标志物联合检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(9):1139-1142.

[5] 程典文,李劲,吴幸谕,等. 重组人血管内皮抑制素辅助化疗对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤细胞增殖迁移的影响[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(2):251-253.

[6] WANG Y, ZHANG Q, CHEN C, et al. Association of brain metastases with immune checkpoint inhibitors efficacy in advanced lung cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:721760.

[7] DONLON P, DENNEDY M C. Thermal ablation in adrenal disorders: a discussion of the technology, the clinical evidence and the future[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(3):291-302.

[8] XU C, LI L, WANG W, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 as a clinical marker for non-small cell lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6):3169-3172.

[9] 周有文,杨新魁. MIC-1 与消化肿瘤的关系研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(10):1528-1531.

[10] LU D, KUHN E, BRISTOW R E, et al. Comparison of candidate serologic markers for type I and type II ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(3):560-566.

[11] 赵洪煊,韩素桂,陈艳梅,等. 非小细胞肺癌患者 miR-744-5p、血清巨噬细胞抑制因子-1 与临床病理特征的关系及对预后的预测价值研究[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2022, 14(4):332-336.

[12] 贺文广,吉霄,武鹏鹏,等. Lemur 酪氨酸激酶 3、双调蛋白、巨噬细胞抑制因子 1 在肺癌患者中的表达差异及对预后的评估价值[J]. *中国临床实用医学*, 2021, 12(5):8-12.

[13] 孟田田,张桐桐,邓秋,等. 晚期非小细胞肺癌患者经肺动脉灌注辅助埃克替尼治疗前后血清 Lemur 酪氨酸激酶 3 及 Pokemon 变化情况分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(8):1284-1289.

[14] XU Z, QI X, ZHANG X, et al. Preoperative serum LMTK3 as a novel biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):5007-5011.

[15] ZHANG K, CHEN L, DENG H, et al. Serum lemur tyrosine kinase-3: a novel biomarker for screening primary non-small cell lung cancer and predicting cancer progression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):629-635.

[16] 王恺晨,柳正植,彭煜,等. 参赭镇气汤联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2022, 44(3):785-789.

[17] TOPRAK Z, CEBECI E, HELVACI S A, et al. Cisplatin nephrotoxicity is not detected by urinary cell-cycle arrest biomarkers in lung cancer patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(6):1041-1047.

[18] WU S G, CHANG T H, TSAI M F, et al. IGFBP7 drives resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition in lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):36.

[19] TANG X, MU J, MA L, et al. IGFBP7 overexpression promotes acquired resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 571:38-45.

(收稿日期:2022-09-25 修回日期:2023-04-11)