

非小细胞肺癌患者血清 periostin 水平及其临床意义

邵吉宝^{1,2}, 唐晓燕², 姚根宏¹, 李春梅²

(1. 南京大学医学院, 江苏 南京 210093; 2. 南京市胸科医院, 江苏 南京 210029)

摘要: [目的] 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 periostin 水平及其临床意义。[方法] 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 102 例 NSCLC 患者和 40 例良性肺部疾病患者血清 periostin 水平, 并以 35 例健康人血清作为对照, 比较不同分期、有无转移及术后 1 年复发与否的患者之间是否存在差异。[结果] NSCLC 患者血清 periostin 水平 $[(38.6 \pm 18.7) \text{ ng/ml}]$ 显著高于健康对照者 $[(21.1 \pm 15.8) \text{ ng/ml}, t=6.78, P<0.01]$ 和良性肺部疾病者 $[(23.3 \pm 14.7) \text{ ng/ml}, t=5.17, P<0.01]$ 。Ⅲ/Ⅳ期患者血清 periostin 水平 $[(45.8 \pm 26.9) \text{ ng/ml}]$ 显著高于 I / II 期患者 $[(34.6 \pm 18.7) \text{ ng/ml}, t=4.79, P<0.01]$ 。有转移患者和术后 1 年内复发患者血清 periostin 水平分别高于无转移患者和无复发患者, 差异均有统计学意义(t 值分别为 3.67, 6.71, $P<0.01$)。[结论] NSCLC 患者血清 periostin 水平有可能作为肿瘤转移和术后复发的预测指标。

关键词: 肺肿瘤; periostin; 酶联免疫吸附测定

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)05-0373-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.05.B005

The Level of Serum Periostin in Patients with Non-small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance

SHAO Ji-bao^{1,2}, TANG Xiao-yan², YAO Gen-hong¹, et al.

(1. School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210093, China; 2. Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China)

Abstract: [Purpose] To investigate serum periostin level in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. [Methods] Patients with NSCLC ($n=102$), with benign lung disease ($n=40$) and healthy controls ($n=35$) were enrolled. Serum periostin level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were compared between patients with different tumor stages, with or without metastasis, with or without postoperative recurrence one year after surgery. [Results] Patients with NSCLC had higher periostin levels $[(38.6 \pm 18.7) \text{ ng/ml}]$ than patients with benign lung disease $[(23.3 \pm 14.7) \text{ ng/ml}, t=5.17, P<0.01]$ and the control group $[(21.1 \pm 15.8) \text{ ng/ml}, t=6.78, P<0.01]$. Serum periostin levels in stage III/IV patients $[(45.8 \pm 26.9) \text{ ng/ml}]$ were significantly higher than those in stage I / II patients $[(34.6 \pm 18.7) \text{ ng/ml}, t=4.79, P<0.01]$. Serum periostin levels were higher in patients with distant metastasis or postoperative recurrence than those without ($t=3.67$ and 6.71 , both with $P<0.01$). [Conclusion] Serum periostin level in patients with NSCLC might be a useful marker for predicting of metastasis and postoperative recurrence.

Subject words: lung neoplasms; periostin; enzyme-linked immunosorbent assay

血管生成是恶性肿瘤发生发展中的基本过程, 与多种恶性肿瘤的转移及预后有关^[1]。Periostin 有促进恶性肿瘤新生血管形成的作用。临床研究表明, 在多种恶性肿瘤中, 血清 periostin 浓度升高, 且升高程度与恶性肿瘤临床病理特征有一定关系, periostin 有望成为评估恶性肿瘤临床病情和判断患者预后的

新指标^[2-5]。本研究采用酶联免疫吸附法(ELISA)方法检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 periostin 水平, 以探讨其与 NSCLC 临床特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在南京市胸

通讯作者: 李春梅, 技师, 硕士; 江苏省南京市胸科医院检验科, 江苏省南京市广州路 215 号(210029); E-mail: YangYQ72@126.com
收稿日期: 2013-12-05; **修回日期:** 2014-01-21

科医院住院患者的病例资料,所有患者均经临床及病理组织学确诊,临床资料齐全。肺癌组 102 例,男性 52 例,女性 50 例,年龄 35~78 岁,中位年龄 55.5 岁。其中腺癌 60 例,鳞癌 42 例;高分化癌 14 例,中分化癌 40 例,低分化癌 48 例。根据 2009 年国际抗癌联盟(UICC)修订的肺癌 TNM 分期:Ⅰ期 13 例、Ⅱ期 30 例、Ⅲ期 29 例、Ⅳ期 30 例;无转移者 52 例,有转移者 50 例。手术病人 58 例,年龄 38~74 岁。良性肺疾病组为同期住院患者 40 例(其中肺错构瘤 5 例,肺结核瘤 15 例,肺炎性假瘤 15 例,肺纤维瘤 5 例),男性 25 例,女性 15 例,年龄 35~74 岁,中位年龄 56.0 岁。健康对照组 35 名,均为门诊健康体检者,男性 25 名,女性 10 名,年龄 23~69 岁,中位年龄 52.5 岁。3 组研究对象的年龄和性别无统计学差异($P>0.05$)。所有研究对象均知情同意。

1.2 检测方法

所有患者均于明确诊断后空腹抽静脉血 5ml,室温下静置 30min,3 000r/min 离心,15min,分离血清,-70℃保存待测。收集标本时患者未接受过手术、放化治疗及其他抗肿瘤治疗。periostin 测定采用 ELISA 法,按照人 periostin 检测试剂盒(上海研吉生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.3 统计学处理

应用 SSPS 13.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者与良性肺疾病及健康对照者血清 periostin 水平比较

NSCLC 患者血清 periostin 水平显著高于良性肺疾病患者和健康对照者(t 分别为 5.17,6.78, P 均 <0.01);良性肺疾病组与健康对照组相比差异无统计学意义($t=0.17, P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Comparison of serum periostin level among three groups

Groups	N	Periostin (ng/ml)
Control group	35	21.1±15.8
Benign lung disease group	40	23.3±14.7
Lung cancer group	102	38.6±18.7 ^{*△}

Note:*,compared with control group, $P=0.001$;△:compared with benign lung disease group, $P=0.001$.

2.2 NSCLC 患者血清 periostin 水平与临床病理特征的关系

NSCLC 患者血清中 periostin 水平与年龄、性别、病理类型及病理分级均无关($P>0.05$);而与 TNM 分期具有显著相关性($P<0.01$)(Table 2)。

Table 2 The relationship between the serum periostin level and clinical features in NSCLC patients

Features	N	Periostin (ng/ml)	t	P
Gender				
Male	52	37.8±21.6	0.73	0.356
Female	50	38.6±20.9		
Age(years old)				
< 60	44	38.7±23.8	1.02	0.118
≥60	58	40.8±21.1		
Histological type				
Squamous cell carcinoma	42	39.1±25.6	1.57	0.176
Adenocarcinoma	60	38.2±19.8		
Tumor differentiation				
Well-moderate	54	37.9±22.5	0.79	0.673
Poor	48	40.3±23.8		
TNM stage				
Ⅰ~Ⅱ	43	34.6±18.7	4.79	0.001
Ⅲ~Ⅳ	59	45.8±26.9		
Metastasis				
No	52	34.6±23.6	3.67	0.001
Yes	50	42.9±26.7		
Postoperative recurrence				
No	50	29.8±13.7	6.71	0.001
Yes	8	45.6±21.8		

2.3 NSCLC 患者血清 periostin 水平与肿瘤转移和术后复发的关系

本组患者有 50 例发生转移,转移患者血清 periostin 水平显著高于未转移患者。102 例患者中有 58 例患者接受手术治疗,50 例患者手术时间超过 1 年,其中 8 例患者 1 年内复发,复发患者血清 periostin 水平显著高于未复发患者(Table 2)。

3 讨 论

Periostin 是一种胞外基质分泌性蛋白,研究发现肿瘤组织与正常组织间 periostin 的表达具有明显差异,且 periostin 可以促进肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成及转移,提示其与肿瘤的恶性程度、转移及预后密切相关。

Zhang 等^[6]研究发现乳腺癌组织中 periostin 的 mRNA 和蛋白含量较乳腺良性肿瘤和正常乳腺组织增加,且其增高程度与肿瘤 TNM 分期正相关。Puglisi 等^[7]检测乳腺癌患者的肿瘤组织切片,发现 periostin 主要定位于肿瘤间质以及肿瘤细胞胞质,并且胞质 periostin 的表达水平与肿瘤大小、孕酮受体、VEGFR 密切相关,进一步提示了 periostin 的促肿瘤生长及血管生成作用。Bao 等^[8]测定了正常结肠组织、原发结肠癌组织以及结肠癌肝转移灶组织中的 periostin 含量,发现 80% 的原发结肠癌组织表达 periostin,所有的肝转移灶组织均表达 periostin。Ben 等^[4]检测了结直肠癌患者和健康对照者的血清 periostin 浓度,发现前者更高,且与肿瘤远处转移、疾病分期及预后密切相关。Baril 等^[5]测定了胰腺导管腺癌、胰腺炎症及正常对照三者血清 periostin 浓度,发现前者较后两者明显增高($P<0.05$),证实 periostin 通过增强肿瘤细胞的活性促进肿瘤细胞发生侵袭。

Sasaki 等^[2]首次报道 periostin 与 NSCLC 的相关性,发现 periostin 主要在肿瘤间质高表达,提示 periostin 的表达可能与肿瘤的侵袭有关。同时,测定了 92 例 NSCLC 患者术后 4 周的血清 periostin 含量,发现高表达 periostin 的患者存活率较低表达者低($P=0.04$),提示血清 periostin 水平可作为 NSCLC 的预后指标。Sohermann 等^[9]检测了 533 例 NSCLC 患者肿瘤组织切片中 periostin 的表达情况,发现 periostin 在肿瘤上皮及间质中都有表达,其表达水平与男性、瘤体大小、肿瘤分期及无进展生存期正相关,并且肿瘤间质中 periostin 高表达的患者手术后肿瘤复发的概率更高。Takanami 等^[10]发现肿瘤组织中 periostin 的表达水平与微血管、微淋巴管的形成密切相关,肿瘤组织中 periostin 阳性表达的患者 5 年生存率更低。以上研究表明,periostin 在肺癌患者异常表达,对肺癌的发生、发展起重要作用,影响肺癌患者的预后。

本研究结果表明,NSCLC 患者血清 periostin 水平随着肿瘤分期提高而增高,Ⅲ~Ⅳ期患者血清 periostin 水平显著高于Ⅰ~Ⅱ期患者,表明血清 periostin 水平可以作为 NSCLC 进展的指标之一。另外,发生转移的患者血清 periostin 水平显著高于未发生转移的患者,手术后 1 年内复发的患者血清 periostin 水平显著高于未复发患者,表明血清 pe-

riostin 水平还可以作为 NSCLC 转移和预后的指标。

测定血清 periostin 水平不需要组织标本,易于在临床实践中推广应用。进一步研究血清 periostin 水平在 NSCLC 中的意义,具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Maeda A, Nakata M, Yasuda K, et al. Influence of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms on non-small cell lung cancer tumor angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 39-44.
- [2] Xu D, Xu H, Ren Y, et al. Cancer stem cell-related gene periostin: a novel prognostic marker for breast cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46670.
- [3] Utispan K, Thuwajit P, Abiko Y, et al. Gene expression profiling of cholangiocarcinoma-derived fibroblast reveals alterations related to tumor progression and indicates periostin as a poor prognostic marker [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 13.
- [4] Ben OW, Zheo Z, Ce SF, et al. Circulating levels of periostin may help identify patients with more aggressive colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(3): 821-828.
- [5] Nuzzo PV, Rubagotti A, Zinoli L, et al. Prognostic value of stromal and epithelial periostin expression in human prostate cancer: correlation with clinical pathological features and the risk of biochemical relapse or death [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 625.
- [6] Zhang Y, Zhang G, Li J, et al. The expression analysis of periostin in human breast cancer [J]. *J Surg Res*, 2010, 160(1): 102-106.
- [7] Puglisi F, Puppini C, Pegolo E, et al. Expression of periostin in human breast cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(4): 494-498.
- [8] Bao S, Ouyang G, Bai X, et al. Periostin potentially promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the AktK/PKB pathway [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4): 329-339.
- [9] Soltermann A, Tiseler V, Arbogast S, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transition protein expression in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7430-7437.
- [10] Takanami I, Abiko T, Koizumi S. Expression of periostin in patients with non-small cell lung cancer: correlation with angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Int J Biol Markers*, 2008, 23(2): 182-186.