

## 肝细胞癌患者血清趋化因子 CXCR12 和 SA 的表达及临床意义\*

邓旭, 王晓亮 (榆林市第一医院, 陕西榆林 719000)

**摘要:**目的 探讨血清中趋化因子 CXCR12 和唾液酸 SA 在肝细胞癌中的表达及临床意义。方法 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 86 例肝细胞癌患者血清趋化因子 CXCR12 和 SA 的表达水平,并与 30 例肝脏良性病变患者和 23 例健康对照组比较,分析其与肿瘤大小、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移以及 AFP 表达量的关系。结果 肝细胞癌患者血清 CXCR12 表达量为  $5\,362.52 \pm 985.43$  pg/L,明显高于肝脏良性病变组( $2\,784.46 \pm 976.33$  pg/L)和健康对照组( $2\,768.89 \pm 980.42$  pg/L),差异均具有统计学意义( $t=352.15, 387.77, P<0.05$ ),而肝脏良性病变组与健康对照组比较差异无统计学意义( $t=1.80, P>0.05$ );肝细胞癌患者血清 SA 的表达量为  $728.22 \pm 169.43$  mg/L,明显高于肝脏良性病变组( $569.16 \pm 87.66$  mg/L)和健康对照组( $564.26 \pm 89.23$  mg/L),差异均具有统计学意义( $t=56.48, 61.53, P<0.05$ ),而乳腺良性病变组与健康对照组比较差异无统计学意义( $t=1.88, P>0.05$ )。相关分析显示肝细胞癌患者血清 CXCR12 和 SA 水平之间呈正相关( $r=0.634, P<0.05$ )。肝细胞癌患者血清 CXCR12 和 SA 的表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移、AFP 水平及 TNM 分期明显相关( $P<0.05$ ),但与肿瘤分化程度无明显相关性( $P>0.05$ )。结论 CXCR12 和 SA 可能在肝细胞癌的发生发展中起着重要作用,两者联合检测对于肝细胞癌的辅助诊断、疗效监测及预后判断具有一定的临床意义。

**关键词:**肝细胞癌;趋化因子 CXCR12;唾液酸

中图分类号:R735.7;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)06-049-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.014

### Expression and Clinical Significance of Serum CXCR12 and SA in Patients with Hepatocarcinoma

DENG Xu, WANG Xiao-liang

(the First Hospital of Yulin City, Shaanxi Yulin 719000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the expression and its clinical significance of serum CXCR12 and SA in patients with hepatocarcinoma. **Methods** 86 patients with hepatocarcinoma, 30 patients with benign hepatic diseases and 23 healthy controls were recruited in this study. The CXCR12 and SA levels were measured by ELISA in the serum of 86 patients with hepatocarcinoma, 30 patients with benign hepatic diseases and 23 healthy controls. **Results** The level of serum CXCR12 in the hepatocarcinoma group ( $5\,362.52 \pm 985.43$  pg/L) was significantly higher than those in benign hepatic diseases ( $2\,784.46 \pm 976.33$  pg/L) and healthy controls ( $2\,768.89 \pm 980.42$  pg/L) ( $t=352.15, 387.77, P<0.05$ ). The level of serum SA in the hepatocarcinoma group ( $728.22 \pm 169.43$  mg/L) was significantly higher than those in benign hepatic diseases ( $569.16 \pm 87.66$  mg/L) and healthy controls ( $564.26 \pm 89.23$  mg/L) ( $t=56.48, 61.53, P<0.05$ ). No obvious difference in the levels of CXCR12 and SA was observed between benign hepatic diseases group and healthy control group ( $t=1.80, 1.88, P>0.05$ ). Correlation analysis showed a positive correlation between the levels of CXCR12 and SA ( $r=0.634, P<0.05$ ). The levels of serum CXCR12 and SA were significantly associated with tumor size, lymph node metastasis, the expression of AFP and TNM stage ( $P<0.05$ ), but were not associated with tumor differentiation ( $P>0.05$ ). **Conclusion** CXCR12 and SA play a role in the tumorigenesis and development of hepatocarcinoma. Measuring of serum CXCR12 and SA may be a useful tool for diagnosis, effect monitoring and prognosis in hepatocarcinoma.

**Keywords:** hepatocarcinoma; chemokine CXCR12; sialic acid

肝癌是临床消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 占有所有癌症发病率的第 10 位, 我国肝癌新发和死亡患者均约占全球总数的 51%<sup>[1]</sup>。肝癌的临床特点主要表现为起病隐匿、恶性程度高、病情进展快、治疗难度大、治疗效果差<sup>[2]</sup>。趋化因子及其受体参与的调控过程在肿瘤细胞生物学研究领域已受到

广泛关注, 特别是趋化因子 CXCR12 在肿瘤发生发展过程中的作用<sup>[3~5]</sup>。血清唾液酸(sialic acid, SA)是一种氨基酸糖类物质, 其本质是神经氨酸的乙酰化衍生物, 是一种广泛有效的肿瘤标志物, 可用于肝癌的诊断<sup>[6]</sup>。本研究通过联合检测肝细胞癌患者血清中 CXCR12 和 SA 表达的变化及两者

\* 作者简介: 邓旭(1980-), 女, 本科, 主管护理师, 内科护理学, Tel: 15609125608, E-mail: 1164191646@qq.com。

的相关性,探讨其在肝细胞癌中的作用及临床意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2011年6月~2015年8月在榆林市第一医院收治的临床诊断为肝细胞癌的患者86例,年龄32~78岁,平均年龄56岁,有淋巴结转移者35例,无淋巴结转移者51例;肝脏良性病变组30例,年龄30~75岁,平均年龄53岁;再选取23例健康体检合格者作为对照组,年龄28~67岁,平均年龄52岁;术前未接受放化疗,术后经病理学确诊其病理类型、有无淋巴转移及病理分期等,所有受试者均签署知情同意书并经过我院医学伦理委员会批准。

1.2 试剂和仪器 血清CXCR12与SA检测采用罗氏Cobas 8000全自动生化分析仪试剂盒由浙江东瓯津玛生物科技有限公司生产;血清AFP检测采用雅培ARCHITECT 2000SR全自动化学发光免疫分析仪及其原装进口试剂。

1.3 方法 所有研究对象均在清晨空腹采集2ml静脉血于2支干燥管中,待凝固后尽快分离血清3h内完成血清CXCR12,SA和AFP检测,所有操作都严格按照仪器和试剂说明书进行,并保证质控均在控制范围。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。计量资料检测结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝细胞癌患者血清CXCR12和SA表达水平

见表1。肝细胞癌患者血清CXCR12的表达水平明显高于正常对照组及良性病变组,差异有统计学意义( $t = 352.15, 387.77, P < 0.05$ )。肝细胞癌患者血清中SA的表达水平明显高于正常对照组及良性病变组,差异有统计学意义( $t = 56.48, 61.53, P < 0.05$ )。CXCR12和SA表达水平在良性病变组与正常对照组无明显变化,差异无统计学意义( $t = 1.80, 1.88, P > 0.05$ )。

表1 肝细胞癌患者血清CXCR12和SA含量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CXCR12(pg/L)	SA(mg/L)
健康对照组	23	2 768.89±980.42	564.26±89.23
良性病变组	30	2 784.46±976.33	569.16±87.66
肝细胞癌组	86	5 362.52±985.43	728.22±169.43

2.2 肝细胞癌患者血清中CXCR12和SA含量与临床病理特征的关系 见表2。肝细胞癌患者血清CXCR12和SA的表达水平与肿瘤大小、淋巴结

转移情况、AFP水平及TNM分期明显相关( $P < 0.05$ ),但与肿瘤分化程度无明显相关性( $P > 0.05$ )。

表2 肝细胞癌患者血清CXCR12和SA表达水平与临床病理特征之间的关系( $\bar{x} \pm s$ )

项目	参数	n	CXCR12(pg/L)	SA(mg/L)
肿瘤大小(cm)	<5	38	5 173.98±978.55	665.35±166.44
	≥5	48	5 511.78±994.54	777.99±173.45
淋巴结转移	有	35	4 893.36±976.33	636.28±165.12
	无	51	5 684.49±996.97	791.32±173.22
AFP水平(ng/ml)	<400	29	5 024.86±980.92	659.86±167.86
	≥400	57	5 534.31±991.02	762.99±171.69
分化程度	低分化	18	5 357.56±976.62	726.26±168.33
	中分化	36	5 364.86±987.48	730.43±163.28
	高分化	32	5 362.67±991.87	726.83±176.49
TNM分期	I-II	49	5 108.63±993.46	670.84±170.32
	III-IV	37	5 519.06±978.62	804.21±168.72

2.3 CXCR12与SA在肝细胞癌患者血清中的相关性 Spearman相关性分析表明肝细胞癌患者血清中CXCR12与SA的表达呈正相关( $r = 0.634, P < 0.05$ )。

3 讨论 肿瘤发生进展和转移是一种非随机复杂的过程,肿瘤细胞所处的肿瘤微环境对肿瘤的发生发展起着至关重要的作用,近年来众多研究发现肿瘤细胞表达一些趋化因子,并存在趋化因子信号传导途径的失调<sup>[7,8]</sup>。趋化因子调控网络在恶性肿瘤微环境中存在着极为复杂的作用,其机制可能是恶性肿瘤利用趋化因子募集大量白细胞至肿瘤微环境,这些白细胞参与肿瘤免疫,促进肿瘤细胞增殖、增生及血管形成,同时对肿瘤细胞转移或浸润也产生影响。CXCR12对肿瘤消长发挥着重要作用,主要影响肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等过程<sup>[4]</sup>,有研究报道,在乳腺癌、胰腺癌等肿瘤中存在CXCR12表达,在这些肿瘤易发生转移的组织(如肺、肝、骨骼等)中也出现表达。CXCR12在靶器官中的表达对肿瘤特异性器官转移起着关键作用<sup>[4,7~8]</sup>。另有研究指出,CXCR12参与子宫内膜癌的进展过程,而抑制CXCR12-CXCR4反应轴可以作为肿瘤治疗的一个新靶点<sup>[7,8]</sup>。本研究着重研究趋化因子血清浓度与肿瘤的发生发展关系,发现肝细胞癌患者血清中CXCR12水平显著高于肝脏良性病变患者及健康人群,且CXCR12的表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移情况、AFP水平及TNM分期明显相关,说明CXCR12与肝细胞癌的发生发展及转移呈正相关,从新的角度来阐明CXCR12与肿瘤进展的关系。

血清 SA 是广泛存在于人体组织细胞的一类生物大分子,是一系列含有 9 个碳原子羟基化单糖酰化衍生物的统称。SA 通常位于糖蛋白和糖脂的寡糖侧链的终端位置,是糖复合物结构和功能多样化的重要物质基础,也是细胞膜和可溶性蛋白的重要组成部分,参与机体的多种生理功能。正常代谢时血清 SA 含量是稳定的,但当正常细胞转变为肿瘤细胞并恶性增殖时,细胞膜上糖脂合成增加及细胞膜上糖脂转化异常,造成脱落或分泌入血中,从而导致肿瘤患者血清中 SA 含量的升高<sup>[6]</sup>。另外,由于肝脏是最重要的糖基化部位之一,因此作为重要的糖基化修饰形式的血清 SA 与肝病密切相关,国内外研究证明血清 SA 可以作为肝癌的诊断方法之一<sup>[6,9]</sup>。本研究中肝良性疾病组患者血清 SA 与健康对照组相比,虽有升高,但差异无统计学意义,这可能是由于肝炎和肝硬化虽可以引发肝功能异常和炎症反应但还不足以使唾液酸化酶的活性显著增高<sup>[10]</sup>,也可能与本研究的肝良性疾病组患者病情较稳定有关,有待进一步研究血清 SA 在急性肝炎中的变化情况,这也是本研究中的不足。肝细胞癌患者血清中 SA 显著高于肝脏良性疾病患者及健康人群,与季海生等<sup>[11]</sup>研究结果相一致,提示血清 SA 在肝良恶性疾病的鉴别诊断中有重要的意义。相关研究证实,血清 SA 水平在消化系统的恶性肿瘤中有显著性增高<sup>[11]</sup>,王春燕等<sup>[12]</sup>研究也发现血清 SA 在妇科恶性肿瘤中升高。

本研究中相关性分析发现肝细胞癌患者血清 CXCR12 水平与 SA 水平之间呈显著正相关( $P < 0.05$ ),CXCR12 和 SA 含量的增加可能是肝细胞癌发生发展及转移的重要因素之一,共同参与了肝细胞癌的病理生理进程。因此,联合检测血清中 CXCR12 和 SA 的水平有助于肝细胞癌的辅助诊断,对患者预后判断亦具有重要的价值,可能为肝细胞癌的诊治提供了潜在的靶点。

#### 参考文献:

- [1] 段秀枝,陶志华. 肝癌的实验室标志物检测现状与展望[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(2):84-86.  
Duan XZ, Tao ZH. The current status and future prospects of laboratory biomarkers in the diagnosis of liver cancer[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(2):84-86.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2):87-108.
- [3] Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014 [J]. Journal of Gynecologic Oncology, 2015, 26(2):156-167.
- [4] Xu QH, Wang Z, Chen X, et al. Stromal-derived factor-1 $\alpha$ /CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(7):4717-4732.
- [5] 郑福利,党 森,张森芳,等. 子宫内膜癌组织中趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 表达水平研究[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(4):21-23,27.  
Zheng FL, Dang M, Zhang MF, et al. Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in endometrial carcinoma tissue[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(4):21-23,27.
- [6] 田亚平,齐 军,高春芳,等. 血清唾液酸临床应用价值和临床研究中应重视的问题[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(10):880-882.  
Tian YP, Qi J, Gao CF, et al. Some interesting questions about the clinical significance and future research on serum sialic acid[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(10):880-882.
- [7] Wendel C, Hemping-Bovenkerk A, Krasnyanska J, et al. CXCR4/CXCL12 participate in extravasation of metastasizing breast cancer cells within the liver in a rat model[J]. PloS One, 2012, 7(1):e30046.
- [8] Sakai N, Yoshidome H, Shida T, et al. CXCR4/CXCL12 expression profile is associated with tumor microenvironment and clinical outcome of liver metastases of colorectal cancer[J]. Clinical & Experimental Metastasis, 2012, 29(2):101-110.
- [9] Chrostek L, Cylwik B, Panasiuk A, et al. Lipid-bound sialic acid(LSA) in liver diseases of different etiologies[J]. Annals of Hepatology, 2011, 10(2):150-154.
- [10] 王敏杰,严翠娥,李学祥,等. 血清唾液酸在肝癌患者诊疗中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(7):643-647.  
Wang MJ, Yan CE, Li XX, et al. The clinical significance of serum sialic acid detection for diagnosis and therapy monitoring in liver cancer patients[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(7):643-647.
- [11] 季海生,厉 波,杨 爱,等. 血清唾液酸检测在恶性肿瘤诊治中的临床研究[J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(5):345-346.  
Ji HS, Li B, Yang A, et al. Serum sialic acid levels in diagnosis and monitoring of malignant tumor [J]. Chin J Gen Pract, 2010, 9(5):345-346.
- [12] 王春燕,刘 健,贾 玫,等. 血清唾液酸检测在妇科恶性肿瘤诊断中的评价[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10):1375-1377.  
Wang CY, Liu J, Jia M, et al. To evaluate the serum level of sialic acid in gynaecological malignant tumors[J]. Chin J Lab Diagn, 2009, 13(10):1375-1377.

收稿日期:2015-10-03  
修回日期:2015-11-08