

# 肿瘤相关性贫血患者 Neogenin 的表达特点及其与 Hepcidin, SF 的关联性研究<sup>\*</sup>

史玉娟, 陆 晔, 王金湖, 程 旭, 潘湘涛 (苏州大学附属太仓医院, 江苏太仓 215400)

**摘要:**目的 研究肿瘤相关性贫血患者中再生蛋白(Neogenin)的表达特点, 以及与铁调素(Hepcidin), 血清铁蛋白(SF)的关系及其意义。方法 应用双抗夹心生物素-亲和素-酶联免疫吸附试验方法检测 55 例肿瘤贫血患者和 52 例无贫血肿瘤患者的血清 Neogenin, Hepcidin 和 SF 水平, 并分析它们之间的相互关系。结果 ①贫血组 Neogenin 为  $0.77 \pm 0.45$  ng/ml, 明显低于无贫血组( $0.98 \pm 0.60$  ng/ml) ( $t=2.0038, P<0.05$ ); Hepcidin 则为  $6.03 \pm 4.25$   $\mu$ g/L, 显著高于无贫血组( $4.51 \pm 2.23$   $\mu$ g/L) ( $t=2.3195, P<0.05$ )。②贫血组 SF 虽也高于无贫血组, 但差异无统计学意义( $t=1.8980, P>0.05$ )。③Hb 与 Neogenin 呈正相关关系( $r=0.2124, t=2.2264, P<0.05$ ), 与 Hepcidin 呈负相关关系( $r=-0.3101, t=3.3452, P<0.01$ ), 而与 SF 无相关关系( $P>0.05$ )。④Neogenin 与 Hepcidin 和 SF 均无明显相关关系(均  $P>0.05$ )。但 Hepcidin 与 SF 呈正相关关系( $r=0.4866, P<0.01$ )。结论 肿瘤贫血患者低表达 Neogenin, 高表达 Hepcidin。Neogenin 与 Hb 呈正相关, Hepcidin 与 Hb 呈负相关。Neogenin 和 Hepcidin 在肿瘤贫血的发生发展中起重要的作用。

**关键词:**再生蛋白; 铁调素; 铁蛋白; 肿瘤相关性贫血

**中图分类号:** R556.9; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)01-071-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.020

## Expression and Significance of Neogenin, Hepcidin and SF in the Anemia Patients with the Tumor

SHI Yu-juan, LU Ye, WANG Jin-hu, CHENG Xu, PAN Xiang-tao

(Affiliated Taicang Hospital of Suzhou University, Jiangsu Taicang 215400, China)

**Abstract:** Objective To study the expression and significance of Neogenin, Hepcidin and serum ferritin(SF) in patients with cancer-related anemia. **Methods** To test the serum levels of Neogenin, Hepcidin and SF in 107 cases, including 55 cases with cancer-related anemia and 52 cases of non-anemia with tumor by ABC-ELISA. **Results** ①The serum levels of Neogenin in patients with cancer-related anemia were  $0.77 \pm 0.45$  ng/ml, which were lower than  $0.98 \pm 0.60$  ng/ml in non-anemia group ( $t=2.0038, P<0.05$ ). The serum levels of Hepcidin in patients with cancer-related anemia were  $6.03 \pm 4.25$   $\mu$ g/ml, which was higher than  $4.51 \pm 2.23$   $\mu$ g/ml in non-anemia group ( $t=2.3195, P<0.05$ ). ②There were no difference in patients between anemia and non-anemia ( $t=1.8980, P>0.05$ ). ③In patients with cancer, there were positive correlation between Neogenin and Hb ( $r=0.2124, t=2.2264, P<0.05$ ), there were negative correlation between Hepcidin and Hb ( $r=-0.3101, t=3.3452, P<0.01$ ), but there were no correlation between SF and Hb ( $P>0.05$ ). ④There were positive correlation between Hepcidin and SF ( $r=0.4866, P<0.01$ ). **Conclusion** There were lower expression of Neogenin, higher expression of Hepcidin in patients with cancer-related anemia is a complex process. The abnormal expression of Neogenin and Hepcidin which were lead to the loss of use of iron are the key factors attribute to anemia in patients with cancer.

**Keywords:** neogenin; hepcidin; SF; cancer-related anemia

铁调素(Hepcidin)在慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)中的作用近来已受到广泛重视, 国外对此研究日益增多。而近年发现再生蛋白(Neogenin)在贫血的发生发展中也起作用, 并与 Hepcidin 相关。但有关 Neogenin 在 CAD 中的作用文献报道较少见, 因此, 本文应用双抗夹心生物素-亲和素-酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)方法检测 107 例肿瘤患者的血清 Neogenin 水平, 以研

究其在 CAD 中的表达特点, 并分析与 Hepcidin, 血清铁蛋白(SF)的关系, 以及在肿瘤相关性贫血(tumor-related anemia, TRA)的发生发展中的意义。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 我院 2012 年 1 月~12 月期间的住院癌症患者 107 例, 均为术后病理确诊。其中男性 49 例, 女性 58 例, 年龄 23~83 岁, 平均年龄

<sup>\*</sup> 基金项目: 2013 年苏州市社会发展科技项目(SZD2012080)。

作者简介: 史玉娟(1987—), 女, 硕士, 现在复旦大学附属上海市第五人民医院, 主要从事血液病的基础与临床研究工作。

通讯作者: 潘湘涛, Tel: 18915768003, E-mail: panxiangtao@cscs.org.cn。

60.9 岁。疾病种类为胃癌 42 例,乳腺癌 32 例,结直肠癌 22 例,肺癌 6 例,淋巴瘤 5 例。以 Hb 值男性 $<120.0\text{ g/L}$ 和女性 $<110.0\text{ g/L}$ 作为贫血的诊断标准,根据有无贫血将所研究的病例组患者再细分为贫血组(55 例)和无贫血组(52 例),并进行对比分析及相关分析。同时列出正常对照值以作为参考。

1.2 试剂与仪器 Hepcidin 试剂购自美国 DRG International Inc. USA, Neogenin 等其他试剂均为 R&D 公司生产,上海天驭科贸有限公司提供。全部根据试剂产品说明书,以及德国 SIEMENS 全自动生化分析仪操作要求进行。

1.3 试验方法 于清晨抽血分置于试管中,其中 Hb 测定应用常规方法即时检测,而其余血清标本

超低温冰箱保存,对 107 例患者血清标本同时应用 ABC-ELISA 方法检测 Neogenin 和 Hepcidin。应用化学发光法检测 SF, Vit B12 和叶酸,用以排除 VitB12 和叶酸缺乏所致的营养不良性贫血病例。

1.4 统计学分析 应用 SPSS13.0 版软件包进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,其中三组的数据分析比较采用方差分析  $F$  检验,而对贫血和无贫血两组之间应用  $t$  检验,相关分析应用 Spearman 等级相关法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Neogenin, Hepcidin 和 SF 测定结果 见表 1。

表 1	各组血清 Neogenin, Hepcidin 和 SF 测定结果( $\bar{x}\pm s$ )及统计学结果				
项 目	贫血组( $n=55$ )	无贫血组( $n=52$ )	对照组( $n=20$ )	$F$ 值	$t$ 值
Hb(g/L)	98.00 $\pm$ 16.00	126.80 $\pm$ 9.50	144.80 $\pm$ 6.90	11.33**	11.374 40**
Neogenin(ng/ml)	0.77 $\pm$ 0.45	0.98 $\pm$ 0.60	1.00 $\pm$ 0.51	3.11*	2.003 8*
Hepcidin(ug/L)	6.03 $\pm$ 4.25	4.51 $\pm$ 2.23	3.07 $\pm$ 1.68	8.45**	2.319 5*
SF(ng/ml)	292.98 $\pm$ 233.14	163.46 $\pm$ 162.68	178.80 $\pm$ 108.11	1.10	1.898 0

注:①\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ , 余均  $P>0.05$ 。②  $F$  值为三组比较结果,  $t$  值为贫血与无贫血组比较结果。

2.2 相关分析 应用 Spearman 等级相关法进行相关分析。

2.2.1 Hb 与 Neogenin, Hepcidin 及 SF 水平之间的相关关系: Hb 与 Neogenin 呈正相关关系( $r=0.212\ 4, t=2.226\ 4, P<0.05$ ); Hb 与 Hepcidin 呈负相关关系( $r=-0.310\ 1, t=3.345\ 2, P<0.01$ ); 而 Hb 与 SF 无相关关系( $r=-0.156\ 7, t=1.625\ 5, P>0.05$ )。

2.2.2 Neogenin, Hepcidin 和 SF 三者之间的相互相关关系: Neogenin 与 Hepcidin 和 SF 均无相关关系(分别为  $r=0.168\ 0$  和  $-0.108\ 0$ , 均  $P>0.05$ )。但 Hepcidin 与 SF 呈正相关关系( $r=0.486\ 6, t=5.796\ 9, P<0.01$ )。

3 讨论 我们的研究表明贫血患者的 Hepcidin 表达明显高于无贫血患者( $P<0.05$ ), Hb 与 Hepcidin 呈负相关关系, 并且与 SF 呈正相关关系, 这与我们<sup>[1]</sup>既往的研究结果与国外文献相一致<sup>[2,3]</sup>。说明 Hepcidin 的高表达与肿瘤患者的贫血有密切的关系, 即是肿瘤患者高表达 Hepcidin, 从而导致铁代谢紊乱, 机体铁丢失利用, 患者发生贫血, 同时大量的铁积累于机体组织。

本研究同样发现贫血患者的 Neogenin 水平明显低于无贫血患者( $P<0.05$ ), 并与 Hb 呈正相关关系, 提示 Neogenin 其与肿瘤患者的贫血有一定

的关系。但我们发现 Neogenin 与 Hepcidin 之间并无明确的相关关系, 与 SF 之间也无相关关系, 似乎与肿瘤贫血患者中的上述 Neogenin 的低表达和 Hepcidin 高表达不相一致。我们分析认为这与 Neogenin 和 Hepcidin 代谢和作用途径是有关的。因为 Hepcidin 的表达尚受到其他多种因素影响, 如我们<sup>[4]</sup>既往的研究证实细菌脂多糖(LPS)可以诱导 IL-6 的表达, 而后者则促进 Hepcidin 的高表达; 另外机体缺血、缺氧抑制 Hepcidin 的表达, 而体内铁的含量也影响 Hepcidin。如我们<sup>[5]</sup>既往的研究发现缺铁性贫血(IDA)患者 Hepcidin 明显低于正常对照者。Lee 等<sup>[6]</sup>通过研究认为 Neogenin 通过抑制可溶性铁幼素(s-HJV)的分泌而增强 HJV-BMP 信号而促进 Hepcidin 的表达, 但并不影响 Hepcidin 具体的表达; Xia 等<sup>[7]</sup>的研究结果也证实了这一点。可见, 在肿瘤相关性贫血患者中, Neogenin 的表达与 Hepcidin 表达有一定的关联性, 但对具体 Hepcidin 表达的数量来说则并不是决定性因素。

总之, 肿瘤相关性贫血患者低表达 Neogenin, 而高表达 Hepcidin, 它们在贫血的发生发展过程中起重要的作用。至于 Neogenin 与 Hepcidin 两者之间无明确的相关关系, 是因为 Hepcidin 受到多种因素及代谢途径的影响。当然, (下转 76 页)

是激活整合素信号通道的关键蛋白之一,通过此通道可促进肝癌细胞的增殖和增强其侵蚀力有关<sup>[6]</sup>。付顺军等<sup>[10]</sup>的研究表明肝癌 GPC3 表达的强度和癌旁组织 GPC3 的表达与否是影响 HCC 患者术后无瘤生存率的独立危险因素,本实验未对此进行研究,这是本实验的不足之处。

总之, GPC3 蛋白在 HCC 组织中广泛表达,可用于 HCC 的诊断及早期诊断, GPC3 表达水平还与 HCC 的病情进展相关。

## 参考文献:

- [1] 申 旺,杨文丽,叶丽燕,等.血清唾液酸在原发性肝癌和转移性肝癌诊断中的临床价值[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):140-142.  
Shen W, Yang WL, Ye LY, et al. Clinical value of serum sialic acid detection for diagnosis in primary hepatic carcinoma and metastatic hepatic carcinoma[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(1): 140-142.
- [2] Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, et al. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2010, 23(5): 1317-1323.
- [3] Yu J, Ma Q, Zhang B, et al. Clinical application of specific antibody against glypican-3 for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. Sci China Life Sci, 2013, 56(3): 234-239.
- [4] Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, et al. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(1): 129-137.
- [5] 杨 龙,刘剑勇. GPC3 与肝癌的研究进展[J].中国癌症防治杂志,2010,2(2):146-148.

Yang L, Liu JY. Research progress of GPC3 and hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2010, 2(2): 146-148.

- [6] 康凯夫,张 鑫,陈小伍,等. Glypican-3 在原发性肝细胞性肝癌中的表达及其临床意义[J].广东医学,2009,30(10):1480-1482.  
Kang KF, Zhang X, Chen XW, et al. The expression and clinic significance of glypican-3 protein in primary human hepatocellular carcinoma[J]. Guangdong Med J, 2009, 30(10): 1480-1482.
- [7] Yao M, Yao DF, Bian YZ, et al. Oncofetal antigen glypican-3 as a promising early diagnostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(3): 289-294.
- [8] 王 涛,王风梅,高英堂,等. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 在肝穿刺活检标本中鉴别诊断的意义[J].世界华人消化杂志,2011,19(7):693-699.  
Wang T, Wang FM, Gao YT, et al. Significance of GPC3 expression in liver biopsy specimens for differential diagnosis of liver disease[J]. World Chin J Digest, 2011, 19(7): 693-699.
- [9] 范公忍,蔺会云,李 琳,等. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 在原发性肝癌中的表达及临床意义[J].北京医学,2013,35(6):423-426.  
Fan GR, Lin HY, Li L, et al. Expression and clinical significance of glypican-3 in primary hepatocellular carcinoma[J]. Beijing Med J, 2013, 35(6): 423-426.
- [10] 付顺军,李绍强,林 杰,等. Glypican-3 在原发性肝细胞癌中的表达及其对预后的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(12):2351-2357.  
Fu SJ, Li SQ, Lin J, et al. Expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Chin J Pathophysiol, 2010, 26(12): 2351-2357.

收稿日期:2015-06-18

修回日期:2015-08-23

(上接 72 页)对于它们两者之间的真正确切关系我们将做进一步深入的研究。

## 参考文献

- [1] 潘湘涛,陆 晔,程 旭,等.癌症患者血清 Hepsidin 及炎症介质细胞因子表达特点及其与贫血的关系[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):22-24,27.  
Pan XT, Lu Y, Cheng X, et al. Expression characters of serum Hepsidin, inflammatory mediators and cytokines in patients with cancer and the relations between anemia and them[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(4): 22-24, 27.
- [2] D'Angelo G. Role of Hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia[J]. Blood Research, 2013, 48(1): 10-15.
- [3] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin[J]. J Clin Invest, 2004, 113(9): 1271-1276.
- [4] 潘湘涛,陆 晔,程 旭,等.癌性贫血患者血清 Hepsidin 及炎症介质因子 LPS 和 IL-6 表达及其意义[J].中国实验诊断学杂志,2012,16(1):55-57.

Pan XT, Lu Y, Cheng X, et al. Expression and significance of Hepsidin, LPS and IL-6 in the patients with cancer-related anemia[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2012, 16(1): 55-57.

- [5] 陆 晔,程 旭,王金湖,等. IDA 患者血清铁调素、铁幼素、膜铁转运蛋白和转铁蛋白受体 2 的表达特点及意义[J].现代检验医学杂志,2013,28(3):24-26.  
Lu Y, Cheng X, Wang JH, et al. Expression feature and significance of Hepsidin, Hemojuvelin, ferrportin and TER2 in patients with Iron Deficiency Anemia[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(3): 24-26.
- [6] Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis[J]. Blood, 2010, 115(5): 3136-3145.
- [7] Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, et al. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin[J]. Blood, 2008, 111(10): 5195-5204.

收稿日期:2015-04-13

修回日期:2015-07-18