

非小细胞肺癌组织中NSE的基因表达及与患者临床特征的相关性研究

彭琦^a, 程少鹏^b, 陈辅萍^a

(商洛市中心医院 a. 呼吸内科; b. 检验中心, 陕西商洛 726000)

摘要: 目的 探讨非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者肿瘤组织中神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 的基因表达及与患者临床特征的相关性。方法 选取2013年1月~2017年12月商洛市中心医院157例NSCLC患者为研究对象, 采用电化学发光法检测患者血清中NSE的水平, 采用PCR法比较NSCLC组织和相应癌旁正常组织中NSE的相对表达量, 并且探究NSE的表达水平与患者临床特征间(年龄、性别、是否吸烟、是否饮酒、临床分期、是否原位癌、有无淋巴结和远端转移)的相关性。结果 NSE在NSCLC组织中的相对表达量显著高于相应癌旁正常组织, 其差异具有统计学意义 ($P=0.0182$)。NSE表达水平与NSCLC患者是否吸烟 ($\chi^2 = 9.959, P=0.002$)、是否饮酒 ($\chi^2 = 4.893, P=0.032$)、临床分期 ($\chi^2 = 11.070, P=0.001$)、是否原位癌 ($P<0.001$)、有无淋巴结 ($P<0.001$) 和远端转移显著相关 ($P=0.017$)。结论 NSE在NSCLC组织中高表达, 血清NSE水平可作为NSCLC诊断和预后的生物指标。

关键词: 非小细胞肺癌; 神经元特异性烯醇化酶; 临床特征

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-036-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.008

Correlation between NSE Gene Expression and Serum NSE Level in Tumor Tissues and Clinical Characteristics of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

PENG Qi^a, CHENG Shao-peng^b, CHEN Fu-ping^a

(a. Department of Respiratory; b. Department of Clinical Laboratory, Shangluo Central Hospital, Shaanxi Shangluo 726000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between neuron-specific enolase (NSE) gene expression and serum NSE level in tumor tissues of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and the clinical characteristics of patients. **Methods** A total of 157 NSCLC patients collected in Shangluo Central Hospital from January 2013 to December 2017 were selected as the study subjects. The serum level of NSE was tested by the electrochemical luminescence method and the PCR method was adopted to compare relative expression of NSE in NSCLC tissues and adjacent normal tissue, and the correlation of NSE levels and the clinical features of patients (age, sex, smoking, drinking, clinical stage, carcinoma in situ, lymph nodes and distal metastasis) was explored. **Results** The relative expression level of NSE in NSCLC tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues, and the difference was statistically significant ($P=0.0182$). NSE expression level was significantly correlated with smoking ($\chi^2 = 9.959, P=0.002$), drinking ($\chi^2 = 4.893, P=0.032$), clinical stage ($\chi^2 = 11.070, P=0.001$), cancer in situ ($P<0.001$), presence of lymph nodes ($P<0.001$), and distal metastasis ($P=0.017$) in NSCLC patients. **Conclusion** NSE was highly expressed in NSCLC tissues and serum NSE level can be used as a biomarker for the diagnosis and prognosis of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer(NSCLC); neuron-specific enolase (NSE); clinical features

肺癌是我国发病率和死亡率均位居榜首的恶性肿瘤, 其严重威胁人们的生命健康^[1-2], 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的80%以上, 并且患者的5年生存率仅为15%^[3-5]。由于NSCLC的发病机理尚不明确, 因此临床上缺乏针对此病的根本疗法。目前主要的治疗方法有放射性治疗、化学药物治疗和生物靶向治疗等, 其虽有一定的临床疗效, 但仍存在明显

的局限性。因此, 如何有效预测和治疗NSCLC仍是摆在科研工作者面前的重要难题。

神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经元和神经内分泌细胞中特有的酶^[6]。已有文献报道其在NSCLC中呈高表达^[7-8], 但是关于其在NSCLC中的表达鲜有报道, 本研究旨在分析NSCLC患者肿瘤组织中NSE的基因表达及其与患者临床特征的相关性, 以期作为NSCLC的临床诊

疗提供合理参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2017年12月商洛市中心医院157例NSCLC患者为研究对象,其中男性94例,女性63例,平均年龄 55.5 ± 11.9 岁。入院时收集和整理研究对象完整的临床资料。本研究经由我院医学伦理委员会批准,并且患者均自愿参加且签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 荧光定量PCR仪(ABI公司,7900HT型),电化学发光仪(广州金程科学仪器有限公司,ECL-20型),电化学发光法所用试剂均购自北京陆桥技术公司。TRIzol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司, RNA 反转录试剂盒和 RT-PCR 试剂盒均购自 TAKARA 公司, PCR 引物的合成和设计由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

1.3 方法 分别取50~100 mg冻存的NSCLC组织及其相应的癌旁正常组织,放入有液氮的研钵中研磨,加入 TRIzol 试剂提取 NSCLC 组织及其相应的癌旁组织中的总 RNA, 然后采用 RNA 反转录试剂盒和 RT-PCR 试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。GAPDH 作为内参基因。

本研究采用电化学发光法检测血清 NSE 水平。抽取患者股静脉血 2ml, 于室温下静置 1 h, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 离心后 2 h 加样检测, 严格参照仪器和原装试剂的操作流程进行检测。另外, 根据血清中 NSE 的水平, 分为低表达组(NSE<15.2 ng/ml)和高表达组(NSE>50.0ng/ml)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, NSCLC 组织和对应癌旁正常组织中 NSE 表达水平的差异采用配对 *t* 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, PCR 结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

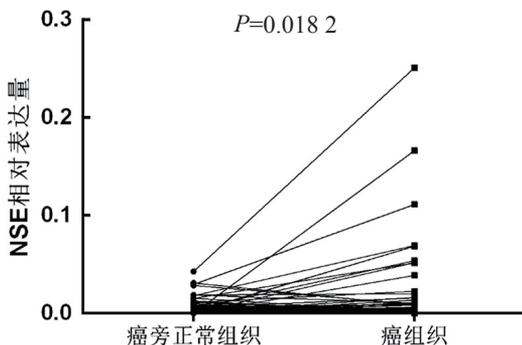


图1 患者 NSCLC 组织和相应癌旁正常组织中 NSE 的相对表达量

2 结果

2.1 患者 NSCLC 组织和相应癌旁正常组织中 NSE

的相对表达量 见图1。探究患者 NSCLC 组织和相应癌旁正常组织中 NSE 的相对表达量, 结果显示 NSE 在 NSCLC 癌组织中的相对表达量显著高于相应癌旁正常组织, 其差异具有统计学意义 ($P=0.0182$)。

2.2 患者血清中 NSE 表达水平与患者临床特征间的相关性 见表1。进一步探究 NSE 表达水平与 NSCLC 患者的临床特征间的相关性, 结果显示 NSE 表达水平与 NSCLC 患者是否吸烟 ($P=0.002$)、是否饮酒 ($P=0.032$)、临床分期 ($P=0.001$)、是否原位癌 ($P < 0.001$)、有无淋巴结 ($P < 0.001$) 和远端转移显著相关 ($P=0.017$)。

表1 患者血清中 NSE 表达水平与患者临床特征间的相关性 [n(%)]

临床特征	低表达组 (n=71)	高表达组 (n=86)	χ^2	P	
年龄(岁)	< 60	56(78.9)	56(65.1)	3.600	0.076
	≥ 60	15(21.1)	30(34.9)		
性别	女	28(39.4)	36(41.9)	0.095	0.871
	男	43(60.6)	50(58.1)		
吸烟	否	50(70.4)	39(45.3)	9.959	0.002
	是	21(29.6)	47(54.7)		
饮酒	否	51(71.8)	47(54.7)	4.893	0.032
	是	20(28.2)	39(45.3)		
临床分期	I + II	47(66.2)	34(39.5)	11.070	0.001
	III + IV	24(33.8)	52(60.5)		
T分期	1+2	50(70.4)	20(23.3)	35.020	<0.001
	3+4	21(29.6)	66(76.7)		
N分期	0+1+2	69(97.2)	65(75.6)	14.514	<0.001
	3	2(2.8)	21(24.4)		
M分期	0	65(91.5)	66(76.7)	6.169	0.017
	1	6(8.5)	20(23.3)		

3 讨论

肺癌是我国第一大癌, 其中 NSCLC 占有肺癌病例的 85% 左右。临床上绝大多数的 NSCLC 患者在就诊时已错过了最佳手术时机, 只能选择化疗。近年来探索有效的肿瘤标志物用于 NSCLC 的预测和治疗已成为科研工作者们关注的热点。肿瘤标志物作为肿瘤发生、发展过程中的特异性物质, 其可在恶性肿瘤的鉴别诊断、临床分期、疗效评估以及预后判别中发挥重要的作用^[9-10]。

本研究旨在分析 NSCLC 患者肿瘤组织中 NSE 的基因表达及其与患者临床特征的相关性, 以为 NSCLC 的临床预测和诊疗提供合理参考。结果显示 NSE 在 NSCLC 组织中的相对表达量显著高于相应癌旁正常组织, 这就表明 NSE 可作为 NSCLC 的肿瘤标志物。另外 NSE 表达水平与 NSCLC 患者的

吸烟和饮酒习惯有关,并且还与患者的临床分期、是否原位癌、有无淋巴结和远端转移显著相关。

综上所述,在NSCLC患者中NSE可作为其诊断的生物学指标,在临床实践中可考虑将NSE作为NSCLC早筛和诊疗的重要指标加以应用。

参考文献:

- [1] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
 - [2] CHEN Wanqing. Cancer statistics: updated cancer burden in China [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 1.
 - [3] ZENG Hongmei, ZHENG Rongshou, GUO Yuming, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. International Journal of Cancer. 2015, 136(8): 1921-1930.
 - [4] HUANG Y T, HEIST R S, CHIRRIEAC L R, et al. Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2660-2667.
 - [5] 成娅婷,田成旺,任涛,等. 中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016,39(2):293-299.
CHENG Yating, TIAN Chengwang, REN Tao, et al. Research progress on clinical application and action mechanism of Chinese materia medica in treatment of non small cell lung cancer [J]. Drug Evaluation Research, 2016,39(2):293-299.
 - [6] 张晓阳,范振增. 神经元特异性烯醇化酶的应用及研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(12): 40-44.
ZHANG Xiaoyang, FAN Zhenzeng. Application and research progress of neuron specific enolase[J]. China Medical Herald, 2015, 12(12): 40-44.
 - [7] 南方,于芳. 小细胞肺癌患者血清NSE水平与TNM分期的关系及对患者预后的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(11): 1781-1783.
NAN Fang, YU Fang. The relationship between serum NSE level and TNM staging in patients with small cell lung cancer and its effect on the prognosis of patients [J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 33(11): 1781-1783.
 - [8] 何华,胡诚,钟田雨,等. CEA, NSE, CYFRA21-1, ProGRP联合检测在肺癌诊断中的临床价值 [J]. 实验与检验医学, 2019,37(3):435-437.
HE Hua, HU Cheng, ZHONG Tianyu, et al. Clinical value of CEA, NSE, CYFRA21-1 and ProGRP in lung cancer diagnosis[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2019,37(3):435-437.
 - [9] 叶琛,胡凯,江利黎. 肿瘤标记物联合检测对肺癌的诊断价值研究 [J]. 当代医学, 2018, 24(28): 100-1.
YE Chen, HU Kai, JIANG Lili. Diagnostic value of combined detection of tumor markers in lung cancer[J]. Contemporary Medicine, 2018, 24(28): 100-101.
 - [10] 季红兵,唐芹芳,陈思聪,等. 血清肿瘤标志物HE4对肺癌的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(2):110-113.
JI Hongbing, TANG Qinfang, CHEN Sicong, et al. Application of serum HE4 in the diagnosis of lung cancer[J]. J Mod Lab Med, 2017,32(2):110-113.
- 收稿日期: 2020-01-08 修回日期: 2020-03-13
-
- (上接第5页) 反应及近期疗效的相关性分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(3):301-303.
LIU Jianing, LI Lei, CUI Yongxia, et al. Correlation of pharmacokinetic parameter AUC with adverse reactions and short-term effect of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2016, 30(3):301-303.
- [16] 鞠颖慧,周琰,彭颖斐,等. 液相色谱串联质谱检测血浆5-氟尿嘧啶方法的建立及其临床应用 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(10):817-821.
JU Yinghui, ZHOU Yan, PENG Yingfei, et al. Establishment and clinical application of liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for simultaneous determination of plasma 5-fluorouracil[J]. National Medical Journal of China, 2016, 96(10):817-821.
 - [17] 周铄. 不同5-FU剂量的FOLFIRI方案联合西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(1):11-13.
ZHOU Shuo. The curative effect observation of different dosages 5-FU FOLFIRI scheme combined with cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30(1):11-13.
 - [18] 朱达军. 奥沙利铂+亚叶酸钙(cf)+氟尿嘧啶(5FU)化疗的不良反应 [J]. 中外医疗, 2016, 35(32):127-128,155.
ZHU Dajun. Oxaliplatin + Calcium leucovorin (cf) + Fluorouracil (5 FU) the side effects of chemotherapy[J]. China Foreign Medical Treatment, 2016, 35(32):127-128,155.
 - [19] WANG Jin, XU Lijuan, XIA Hongmiao, et al. Association of MTHFR C677T gene polymorphism with metabolic syndrome in a Chinese population: a case-control study [J]. Journal of International Medical Research, 2018, 46(7):2658-2669.
 - [20] SOHN K J, SMIRNAKIS F, MOSKOVITZ D N, et al. Effects of folic acid/polyglutamate synthetase modulation on chemosensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate.[J]. Gut, 2004, 53(12):1825-1831.
 - [21] 寇军燕,洪卫,洪丹,等. MTHFR C677T基因多态性与晚期非小细胞肺癌化疗不良反应的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(3):197-202.
KOU Junyan, HONG Wei, HONG Dan, et al. Relationship between MTHFR C677T gene polymorphisms and chemotherapy side effects in advanced non-small cell lung cancer[J]. China Oncology, 2014, 24(3):197-202.
- 收稿日期: 2020-02-07 修回日期: 2020-03-01