

非小细胞肺癌患者血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平表达及与预后相关性研究

巫旋钦, 陈 庚, 贾 砚, 阳 鹏, 陈中良

[中国科学院大学深圳医院(光明)心胸血管外科, 广东深圳 518106]

摘要:目的 探讨血清细胞角蛋白 5 抗体 (cytokeratin 5 antibody, anti-CK5)、P63 抗体 (P63 antibody, anti-P63)、甲状腺转录因子 -1 抗体 (thyroid transcription factor 1 antibody, anti-TTF-1) 在非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 患者中的表达水平以及其与预后的相关性。方法 对 2015 年 6 月~2017 年 6 月在中国科学院大学深圳医院接受治疗的 80 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组进行分析, 根据预后情况进一步将其分为预后良好 (生存) 组 ($n=19$) 和预后不良 (死亡) 组 ($n=61$)。并纳入同期 80 例肺炎患者为肺炎组 (良性病变) 和健康体检者 ($n=80$) 为对照组。酶联免疫吸附试验法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平; COX 回归分析 NSCLC 不良预后的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平对 NSCLC 不良预后的预测价值。结果 对照组、肺炎组和 NSCLC 组血清中 anti-CK5 (140.01 ± 46.31 pg/ml, 158.79 ± 46.51 pg/ml, 178.68 ± 46.44 pg/ml), anti-P63 (1.92 ± 0.43 ng/ml, 2.17 ± 0.50 ng/ml, 2.36 ± 0.52 ng/ml) 和 anti-TTF-1 (2.20 ± 0.44 ng/ml, 2.41 ± 0.42 ng/ml, 2.73 ± 0.43 ng/ml) 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($F=13.883, 16.572, 30.809$, 均 $P < 0.001$)。ROC 结果显示, 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 发生的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.725 (95%CI: 0.649 ~ 0.793), 0.710 (95%CI: 0.633 ~ 0.779) 和 0.735 (95%CI: 0.660 ~ 0.802), 三者联合预测 AUC 为 0.852 (95%CI: 0.788 ~ 0.903), 高于三者单独预测 AUC, 差异具有统计学意义 ($Z=2.500, 2.795, 2.378$, $P=0.012, 0.005, 0.021$), 敏感度和特异度分别为 78.75% 和 85.00%。死亡组与生存组 NSCLC 患者血清中 anti-CK5 (183.57 ± 47.45 pg/ml vs 163.00 ± 42.66 pg/ml), anti-P63 (2.41 ± 0.40 ng/ml vs 2.18 ± 0.39 ng/ml) 和 anti-TTF-1 水平 (2.80 ± 0.46 ng/ml vs 2.51 ± 0.39 ng/ml) 比较, 差异均有统计学意义 ($t=3.820, 2.201, 2.481$, 均 $P < 0.05$)。COX 回归分析显示, T 分期、N 分期、anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平均是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素 ($HR=1.443, 1.375, 1.518, 1.771, 2.012$, 均 $P < 0.05$)。ROC 结果显示, 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 患者预后结局的 AUC 分别为 0.773 (95%CI: 0.666 ~ 0.859), 0.741 (95%CI: 0.631 ~ 0.833) 和 0.729 (95%CI: 0.618 ~ 0.822), 三者联合预测 AUC 为 0.880 (95%CI: 0.788 ~ 0.942), 高于三者单独预测 AUC, 差异具有统计学意义 ($Z=3.834, 3.868, 3.686$, $P=0.043, 0.032, 0.028$), 敏感度、特异度分别为 90.16% 和 84.21%。结论 NSCLC 患者血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平升高, 与 NSCLC 不良预后相关, 且联合检测对 NSCLC 不良预后的预测价值较高, 有一定的临床参考价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 细胞角蛋白 5 抗体; P63 抗体; 甲状腺转录因子 -1 抗体

中图分类号: R734.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-006-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.002

Study of Serum Anti-CK5, Anti-P63 and Anti-TTF-1 Levels in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Their Correlation with Prognosis

WU Xuanqin, CHEN Geng, JIA Yan, YANG Peng, CHEN Zhongliang

[Department of Cardiothoracic Vascular Surgery, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen Hospital (Guangming), Guangdong Shenzhen 518106, China]

Abstract: Objective To investigate the expression levels of serum cytokeratin 5 antibody (anti-CK5), P63 antibody (anti-P63) and thyroid transcription factor 1 antibody (anti-TTF-1) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and their correlation with prognosis. **Methods** Eighty patients with NSCLC who were treated in University of Chinese Academy of Sciences Shenzhen Hospital from June 2015 to June 2017 were collected as the NSCLC group, according to the prognosis,

基金项目: 深圳市光明区软科学研究项目 (编号: 2021R01030): 肿瘤相关抗原自身抗体水平与非小细胞肺癌早期诊断及预后的关系研究。

作者简介: 巫旋钦 (1983-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事肺部肿瘤微创治疗相关研究, E-mail: Wuxu0528@163.com。

通讯作者: 陈中良 (1963-), 男, 主任医师, E-mail: 2916491892@qq.com。

they were further divided into good prognosis (survival) group of 19 cases and poor prognosis (death) group of 61 cases. In addition, 80 patients with pneumonia during the same period were included as the pneumonia group (benign lesions), while 80 health examinees in the same period were included as the control group. The levels of anti-CK5, anti-P63 and anti-TTF-1 in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). COX regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis of NSCLC, receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum levels of anti-CK5, anti-P63 and anti-TTF-1 for poor prognosis of NSCLC. **Results** Serum levels of anti-CK5 (140.01 ± 46.31 pg/ml, 158.79 ± 46.51 pg/ml, 178.68 ± 46.44 pg/ml), anti-P63 (1.92 ± 0.43 ng/ml, 2.17 ± 0.50 ng/ml, 2.36 ± 0.52 ng/ml), and anti-TTF-1 (2.20 ± 0.44 ng/ml, 2.41 ± 0.42 ng/ml, 2.73 ± 0.43 ng/ml) expression in the control group, pneumonia group, and NSCLC group were compared, and the differences were statistically significant ($F=13.883, 16.572, 30.809$, all $P<0.001$). ROC results showed that the AUC of serum anti-CK5, anti-P63, and anti-TTF-1 levels to predict the occurrence of NSCLC was 0.725 (95% CI: 0.649 ~ 0.793), 0.710 (95% CI: 0.633 ~ 0.779) and 0.735 (95% CI: 0.660 ~ 0.802), respectively, The area under the curve (AUC) predicted by the combination of the three was 0.852 (95% CI: 0.788~0.903), which was higher than the AUC predicted by the three alone, and the difference was statistically significant ($Z=2.500, 2.795, 2.378, P=0.012, 0.005, 0.021$), and the sensitivities and specificities were 78.75%, 85.00%, respectively. The differences in serum levels of anti-CK5 (183.57 ± 47.45 pg/ml vs 163.00 ± 42.66 pg/ml), anti-P63 (2.41 ± 0.40 ng/ml vs 2.18 ± 0.39 ng/ml), and anti-TTF-1 (2.80 ± 0.46 ng/ml vs 2.51 ± 0.39 ng/ml) in patients with NSCLC in the death and survival groups were statistically significant ($t=3.820, 2.201, 2.481$, all $P<0.05$). According to COX regression analysis, T stage, N stage, anti-CK5, anti-P63 and anti-TTF-1 levels were independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients (HR=1.443, 1.375, 1.518, 1.771, 2.012, all $P<0.05$). ROC results showed that the AUC of serum anti-CK5, anti-P63 and anti-TTF-1 levels in predicting the prognosis of NSCLC patients was 0.773 (95%CI: 0.666 ~ 0.859), 0.741 (95%CI: 0.631 ~ 0.833) and 0.729 (95%CI: 0.618 ~ 0.822), respectively, the AUC of the combined prediction was 0.880(95%CI:0.788 ~ 0.942), which was higher than the AUC predicted by the three alone, and the difference was statistically significant ($Z=3.834, 3.868, 3.686, P=0.043, 0.032, 0.028$), in which the sensitivity and specificity were 90.16% and 84.21% respectively. **Conclusion** Elevated serum anti-CK5, anti-P63 and anti-TTF-1 levels in NSCLC patients correlate with poor prognosis of NSCLC, and the combined assay has a high predictive value for poor prognosis of NSCLC, which has some clinical reference value.

Keywords: non small cell lung cancer; cytokeratin 5 antibody; P63 antibody; thyroid transcription factor-1 antibody

肺癌的发病率和死亡率在全世界所有恶性肿瘤中最高,其中80%~85%的组织学类型被诊断为非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC),且大多数患者在肺癌晚期才被诊断出来,最佳治疗的时机被延迟,导致肺癌患者的预后仍然不尽如人意^[1-2]。因此,寻找可尽早识别NSCLC的生物标志物,对改善NSCLC预后、提高国民健康有重要意义。据报道,肿瘤自身抗体(autoantibodies, AABs)在成为癌症生物标志物方面具有较大潜力,其不但在临床诊断早期可检测到,在癌症转移时其表达也能被发现,因此AABs可能成为NSCLC早期诊断和预测患者预后最有潜力的生物标志物^[3]。研究表明,角蛋白5抗体(cytokeratin 5 antibody, anti-CK5)、P63抗体(P63 antibody, anti-P63)和甲状腺转录因子-1抗体(thyroid transcription factor 1 antibody, anti-TTF-1)在肺腺癌中发挥重要作用^[4]。然而,NSCLC患者血清中是否存在CK5, P63和TTF-1的相应抗体,以及这些抗体对NSCLC的诊断价值鲜有报道。本研究通过检测NSCLC患者中anti-CK5, anti-P63和anti-TTF-1的表达水平,分析其与NSCLC预后的关系,旨在为临床中NSCLC

的早期诊疗和预后提供研究方向。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2015年6月~2017年6月在中国科学院大学深圳医院接受治疗的80例NSCLC患者的随访记录,将其设为NSCLC组。NSCLC组男性45例,女性35例,年龄 58.99 ± 15.74 岁。纳入标准:①患者在临床中确诊为NSCLC^[5];②NSCLC分期包括不能进行切术手术的III~IV期患者;③未进行任何抗肿瘤治疗的患者;④临床基本资料完善的患者。排除标准:①并发其他肿瘤者;②并发免疫性疾病者;③并发血液性疾病者;④随访失联或不配合者。另外纳入80例肺炎患者为肺炎组(良性病变)和同期健康体检者80例为对照组。肺炎组男性44例,女性36例,年龄 59.27 ± 14.33 岁;对照组男性42例,女性38例,年龄 59.61 ± 14.28 岁。三组研究者一般资料比较差异均无统计学意义($F/\chi^2=0.035, 0.235, P>0.05$),具有可比性。该研究经本院伦理委员会批准,研究对象均知情同意并书面确认。

1.2 仪器与试剂 anti-CK5, anti-P63和anti-TTF-1酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent

assay, ELISA) 试剂盒(科威生物技术有限公司); 酶标仪(BioTek Instruments, USA)

1.3 方法 对照组在体检时, NSCLC 组在患者入院确诊时抽取静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心后, 将得到的血清立即储存于 -80°C 冰箱中待测。采用 ELISA 方法检测血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 的水平。具体操作严格按照试剂盒说明书进行, 使用酶标仪测量 450 nm 处的吸光度值。

1.4 随访 术后通过电话访问、门诊复查等形式对全部患者进行为期 5 年的随访, 全部病例无失访, 统计随访期间患者生存情况。按生存情况分为预后良好(生存)组($n=19$)和预后不良(死亡)组($n=61$)。

1.5 统计学分析 所有数据均使用 SPSS 25.0 软件完成统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较

采用单因素方差分析; 计数资料用 [$n(\%)$] 表示, 采用 χ^2 检验; 采用 COX 回归分析 NSCLC 预后的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 及其联合检测对 NSCLC 患者预后的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TF-1 水平比较 见表 1。单因素方差分析显示, 肺炎组和 NSCLC 组患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), NSCLC 组患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平高于肺炎组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 三组血清中 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=80$)	肺炎组($n=80$)	NSCLC 组($n=80$)	F	P
anti-CK5 (pg/ml)	140.01 \pm 46.31	158.79 \pm 46.51 [#]	178.68 \pm 46.44 ^{#*}	13.883	<0.001
anti-P63 (ng/ml)	2.02 \pm 0.43	2.18 \pm 0.50 [#]	2.36 \pm 0.52 ^{#*}	16.572	<0.001
anti-TTF-1 (ng/ml)	2.26 \pm 0.44	2.41 \pm 0.42 [#]	2.73 \pm 0.43 ^{#*}	30.809	<0.001

注: [#]与对照组比较, $t=3.619, 7.451, 4.612; 8.117, 4.367, 11.022$, 均 $P < 0.05$; ^{*}与肺炎组比较 $t=3.832, 3.505, 6.655$, 均 $P < 0.05$ 。

2.2 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 对 NSCLC 的诊断价值 见图 1、表 2。以 NSCLC 患者血清 antiCK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平为检验变量, 以是否发生 NSCLC 为状态变量(否=0, 是=1)绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平及三者联合预测 NSCLC 发生的 AUC 分别为 0.725, 0.710, 0.735 和 0.852, 其中联合预测 AUC 显著高于三者单独预测 AUC, 差异具有统计学意义($Z=2.500, 2.795, 2.378, P=0.012, 0.005, 0.021$), 且三者联合具有较高的敏感度和特异度。

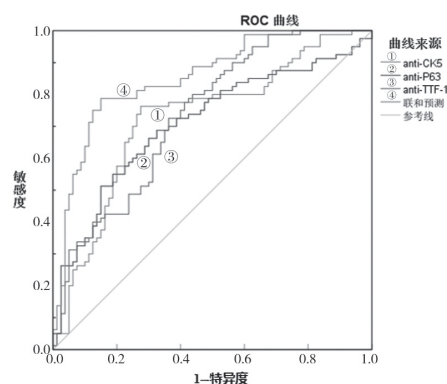


图 1 血清 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 发生的 ROC 曲线

表 2 血清 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 发生的价值

项目	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	临界值
anti-CK5	0.725	0.649 ~ 0.793	76.25	72.50	170.08pg/ml
anti-P63	0.710	0.633 ~ 0.779	68.75	67.50	2.15ng/ml
anti-TTF-1	0.735	0.660 ~ 0.802	78.00	56.25	2.34ng/ml
联合预测	0.852	0.788 ~ 0.903	78.75	85.00	-

2.3 不同预后 NSCLC 患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平比较 见表 3。单因素方差分析显示, NSCLC 死亡组患者血清中 anti-

CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平均高于生存组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 3 不同预后 NSCLC 患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	生存组($n=19$)	死亡组($n=61$)	F	P
anti-CK5 (pg/ml)	163.00 \pm 42.66	183.57 \pm 47.45	3.820	<0.001
anti-P63 (ng/ml)	2.18 \pm 0.39	2.41 \pm 0.40	2.201	0.031
anti-TTF-1 (ng/ml)	2.51 \pm 0.39	2.80 \pm 0.46	2.481	0.015

2.4 临床病理特征与 NSCLC 患者 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平的关系 见表 4。经独立样本 t 检验分析显示, NSCLC 患者 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平表达均与年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤部位无关, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。吸烟的患者 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平表达显著高于不吸烟的患者, 差异具有统计学意义 (均

$P>0.05$) ; T 分期中, T1~T2 期患者 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平表达显著低于 T3 ~ T4 期患者, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$) ; N 分期中, N0 期患者 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平表达显著低于 N+ 期患者, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.001$) 。

表 4 临床病理特征与 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平的关系

类别	<i>n</i>	anti-CK5			anti-P63			anti-TTF-1			
		相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>	相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>	相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>	
年龄 (岁)	< 60	32	169.19 ± 43.56	1.194	0.236	2.21 ± 0.58	1.758	0.083	2.63 ± 0.49	1.558	0.123
	≥ 60	48	182.68 ± 47.28			2.46 ± 0.65			2.80 ± 0.47		
性别	男	45	179.80 ± 42.71	0.265	0.792	2.40 ± 0.48	0.788	0.433	2.79 ± 0.45	1.345	0.183
	女	35	177.24 ± 43.13			2.23 ± 0.54			2.66 ± 0.40		
吸烟史	吸烟	50	191.09 ± 44.25	3.284	0.002	2.48 ± 0.41	3.139	0.002	3.01 ± 0.42	7.327	<0.001
	不吸烟	30	157.99 ± 42.61			2.16 ± 0.49			2.26 ± 0.48		
肿瘤位置	左	46	183.29 ± 43.95	1.098	0.276	2.33 ± 0.40	0.866	0.389	2.65 ± 0.48	1.689	0.095
	右	34	172.45 ± 43.24			2.41 ± 0.42			2.84 ± 0.52		
肿瘤部位	周围型	42	176.29 ± 45.72	0.498	0.620	2.31 ± 0.47	1.024	0.309	2.69 ± 0.43	0.856	0.395
	中央型	38	181.32 ± 44.49			2.42 ± 0.49			2.78 ± 0.51		
T 分期	T1 ~ T2 期	46	163.88 ± 43.79	3.466	0.001	2.19 ± 0.44	3.593	0.001	2.19 ± 0.33	12.495	<0.001
	T3 ~ T4 期	34	198.70 ± 45.26			2.58 ± 0.53			3.47 ± 0.58		
N 分期	N0	41	160.94 ± 42.58	3.605	0.001	2.25 ± 0.41	2.255	0.027	2.30 ± 0.42	8.159	<0.001
	N+	39	197.33 ± 47.66			2.48 ± 0.50			3.18 ± 0.54		

2.5 NSCLC 患者预后影响因素的 COX 回归分析 见表 5。以吸烟史 (不吸烟=0, 吸烟=1)、T 分期 (T1 ~ T2 期=0, T3 ~ T4 期=1)、N 分期 (N0=0, N+=1)、anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平为自变量, 以预后 (不良=1, 良好=0) 为因变量, 进行单因素 COX 回归分析。结果显示, 以上 6 个因素均对 NSCLC 患者预后有影响

($P<0.05$)。多因素分析发现, T 分期 [HR (95%CI) =1.443 (1.106 ~ 2.254)]、N 分期 [HR (95%CI) =1.375 (1.185 ~ 1.820)]、anti-CK5 [HR (95%CI) =1.518 (1.133 ~ 2.286)]、anti-P63 [HR (95%CI) =1.771 (1.255 ~ 2.388)] 和 anti-TTF-1 [HR (95%CI) =2.012 (1.672 ~ 2.921)] 水平均是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。

表 5 NSCLC 患者预后影响因素的 COX 回归分析

类别	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
吸烟史	1.593	1.161~2.014	<0.001	-	-	-
T 分期	1.014	1.049~1.223	0.023	1.443	1.106~2.254	<0.001
N 分期	1.491	1.047~1.803	0.009	1.375	1.185~1.820	0.008
anti-CK5	1.393	1.126~1.302	0.016	1.518	1.133~2.286	<0.001
anti-P63	1.842	1.370~2.236	<0.001	1.771	1.255~2.388	<0.001
anti-TTF-1	2.304	1.433~2.602	<0.001	2.012	1.672~2.921	<0.001

2.6 NSCLC 患者 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平预测不良预后的价值分析 见图 1、表 6。以 NSCLC 患者血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平为检验变量, 以预后结果为状态变量 (生存

=0, 死亡=1) 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 anti-CK5, anti-P63, anti-TTF-1 水平及三者联合预测 NSCLC 患者预后结局的 AUC 分别为 0.773, 0.741, 0.729 和 0.880, 其中联合预测 AUC 显著

高于三者单独预测 AUC ($Z=3.834, 3.868, 3.686, P=0.043, 0.032, 0.028$)。

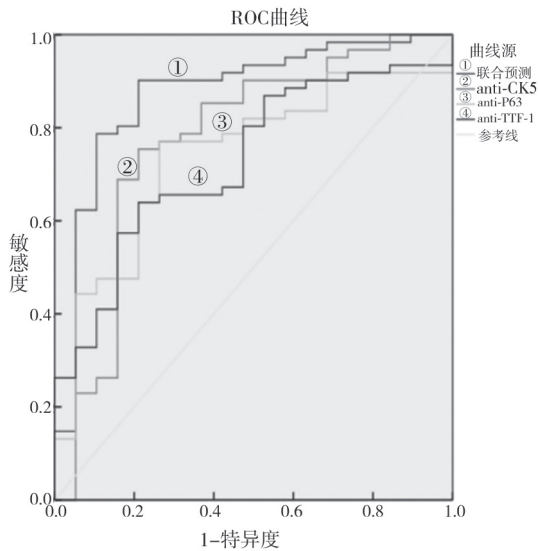


图2 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 患者预后结局的 ROC 曲线

表6 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平预测 NSCLC 患者预后结局的价值

项 目	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	临界值
anti-CK5	0.773	0.666 ~ 0.859	75.41	78.95	176.21pg/ml
anti-P63	0.741	0.631 ~ 0.833	77.05	73.68	1.900ng/ml
anti-TTF-1	0.729	0.618 ~ 0.822	63.93	78.95	2.76ng/ml
联合预测	0.880	0.788 ~ 0.942	90.16	84.21	-

CK5 被认为是中等分子量的细胞角蛋白, 由于其在基底细胞中的表达, 也被称为基底细胞角蛋白^[9]。GUDI 等^[10]人表明, 在诊断各种病变乳腺组织时, anti-CK5 对病变组织的诊断效果优于 anti-CK5/6, 在常规临床使用中具有较高的诊断和经济效益。TERADA 等^[11]人发现 CK5 是肺鳞状细胞癌 (ADC) 的独立不良预后因素, 阳性 CK5 对 ADC 表现出侵袭性临床行为。p63 是上皮发育的主要调节因子, 许多小鼠和人类研究显示可驱动肿瘤发生^[12]。LÉPINE 等^[13]人发现 anti-P63 的免疫化学是预测复发性呼吸道肿瘤严重程度的潜在生物标志物。TTF-1 是一种参与肺胚胎发育的转录蛋白。它有助于表面活性剂的产生、呼吸单位和肺泡的发育以及正常的肺功能, 同时具有癌基因和肿瘤抑制特性^[14]。SHARMA 等^[15]人认为在 ADC 中 TTF-1 的特异度为 88.2%, p63 的特异度为 93.8%。也有研究表明, TTF-1 在肺腺癌均具有较高的阳性预测值和诊断准确性, 而 CK5 和 p63 对肺鳞状细胞癌具有较高的阳性预测值和准确性^[16]。此外在回顾性分析中发现, 使用 anti-TTF-1 抗体快速免疫组织化学法对肺腺癌的诊断中有帮助^[17]。已研究表明, CK5, P63 和 TTF-1 三种抗原在 NSCLC 中表达, 因此本实

3 讨论

在肿瘤发展的进程中, 癌细胞会释放出一些特异性蛋白, 这些特异性蛋白表达失调后成为肿瘤抗原^[6]。癌细胞的抗原变化可以被患者自身的免疫系统识别, 并表现为对参与恶性转化的因素的免疫反应。而自身抗体被称为来自免疫系统的“报告者”, 可以识别参与转化过程的细胞因子的抗原变化^[7]。肿瘤相关的自身抗体是一组血清生物标志物, 不但在血液样本中容易获得, 而且具有较长的半衰期, 这比目前使用的其他蛋白质生物标志物具有优势^[8]。此外, 抗体对抗原的扩增反应意味着在肿瘤发生的早期阶段, 即使相对少量的抗原也可以引发更大的免疫反应, 这使其成为一种有用的早期诊断标志物^[8]。相较于 CT 检测, 癌症患者血液中的自身抗体能够提前 5 年发现肿瘤, 且血液中自身抗体的联合检测更为有效, 对早期癌症的筛查价值较大^[6]。因此, 本研究探寻可靠的自身抗体对 NSCLC 进行诊断意义重大。

验中研究 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 这三种自身抗体在 NSCLC 中的表达情况。本研究结果表明, NSCLC 患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平明显高于对照组受试者和肺炎患者, 这一结果与上述研究结果基本一致^[11,15], 提示三者的表达升高, 参与 NSCLC 的发生。ROC 曲线结果显示, 血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 联合预测 NSCLC 发生的诊断效能明显升高。且联合预测的敏感度和特异度分别为 78.75% 和 85.00%, 提示 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 对 NSCLC 的发生有一定诊断价值。本研究进一步探究 NSCLC 患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 与患者预后的相关性, 结果显示, 死亡组患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平明显高于生存组患者, 且 NSCLC 患者血清三者指标表达水平与患者吸烟史、T 分期和 N 分期均有关, 这一结果与 MU 等^[18]人研究结果类似, 提示血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 高表达可能是 NSCLC 患者预后不良的分子标志。进一步通过 ROC 曲线预测显示, 三者联合对 NSCLC 患者预后预测具有良好的临床价值, 且 COX 回归分析显示 T 分期、N 分期以及 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 水平均是影

响 NSCLC 患者预后的独立危险因素,这一结果与 CHENG 等^[19]结果基本一致,提示血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 可作为预测 NSCLC 预后不良的辅助生物检测手段,及早预估预后不良的发生风险,降低 NSCLC 的死亡率,表明血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 在 NSCLC 的诊断与预后评估中具有重要的临床价值。但本研究纳入样本量有限,且影响 NSCLC 预后的因素众多,后续本研究还需进一步探究血清 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 与 NSCLC 患者预后的关系并探讨其在 NSCLC 发生中的作用机制,为三者作为 NSCLC 患者预后标志物提供更有利的理论依据。

综上所述,NSCLC 患者血清中 anti-CK5, anti-P63 和 anti-TTF-1 表达升高,且均是 NSCLC 患者预后的独立危险因素,三者联合对 NSCLC 患者预后的结局具有较好的预测价值。作为临床上检测的辅助手段,AABs 的特异性及先于症状出现的特征可对 NSCLC 患者早干预,进而达到积极防治,改善 NSCLC 预后的目的。但本研究中样本量较小,可能使结果具有局限性,后期将使用大样本量对其具体机制进行深入研究。

参考文献:

- [1] YU Xiangtao, LIU Dianjun, WANG Lin, et al. LncRNA LOC285758 induced non-small cell lung cancer development through Up-Regulating CDK6 by sponge adsorption of miRNA-204[J]. Iranian Journal of Public Health, 2022, 51(9): 2117-2127.
- [2] YU Hong, LI Shubin. Role of LINC00152 in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2020, 21(3): 179-191.
- [3] 娄宁, 石远凯, 韩晓红. 肿瘤自身抗体在前列腺癌诊断和预后中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(3): 260-264.
LOU Ning, SHI Yuankai, HAN Xiaohong. Tumor autoantibodies in the diagnosis and prognosis of prostate cancer[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(3): 260-264.
- [4] 王妍, 石芳, 刘俊霞, 等. 经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(12): 80-85.
WANG Yan, SHI Fang, LIU Junxia, et al. Application value of transbronchial needle aspiration in preoperative pathological classification of lung cancer[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(12): 80-85.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 591-621.
Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology society of chinese medical association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer(2021 Edition) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(6): 591-621.
- [6] 贾金芳, 黄静, 朱晓莉. 肿瘤相关自身抗体对恶性肺结节的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 271-276.
JIA Jinfang, HUANG Jing, ZHU Xiaoli. Diagnostic value of tumor-associated autoantibodies for malignant pulmonary nodules[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(6): 271-276.
- [7] 欧阳航, 陈德波, 骆时木, 等. 乳腺癌晚期患者循环肿瘤细胞表型 Vimentin mRNA 与 AKT1 mRNA 水平表达对临床疗效评估的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 73-76, 82.
OUYANG Hang, CHEN Debo, LUO Shimu, et al. Value of circulating tumor cell phenotype vimentin mRNA and AKT1 mRNA expression in the evaluation of clinical efficacy in patients with advanced breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 73-76, 82.
- [8] ZHANG Xiuzhi, LIU Man, ZHANG Xue, et al. Autoantibodies to tumor-associated antigens in lung cancer diagnosis[J]. Advances in Clinical Chemistry, 2021, 103: 1-45.
- [9] SCHULMEYER C E, FASCHING P A, HÄBERLE L, et al. Expression of the immunohistochemical markers CK5, CD117, and EGFR in molecular subtypes of breast cancer correlated with prognosis[J]. Diagnostics Basel Switzerland, 2023, 13(3): 372.
- [10] GUDI M A, YI C Y, NOHADANI M. Comparing the diagnostic outcomes of staining various breast lesions with either anti-CK 5/6 or anti-CK 5[J]. Iranian Journal of Pathology, 2019, 14(2): 113-121.
- [11] TERADA K, YOSHIZAWA A, SUMIYOSHI S, et al. Clinicopathological features of cytokeratin 5-positive pulmonary adenocarcinoma[J]. Histopathology, 2023, 82(3): 439-453.
- [12] GLATHAR A R, OYELAKIN A, NAYAK K B, et al. A systemic and integrated analysis of p63-driven regulatory networks in mouse oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(2): 446.
- [13] LÉPINE C, KLEIN P, VORON T, et al. Histological severity risk factors identification in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: how immunohistochemistry and AI algorithms can help? [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 596499.
- [14] KUT E, MENEKŞE S. Relationship between brain metastasis and thyroid transcription factor 1 [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 1945.
- [15] SHARMA T, DAS P, PANIGRAHI R, et al. Immunocytochemical evaluation of TTF-1, Napsin-A, and p-63 for subtyping of non-small cell lung carcinoma and clinicopathological correlation[J]. Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists, 2022, 39(4): 180-187.
- [16] VAN ZYL A, SCHUBERT P T, KOEGELEBERG C F N. The utility of TTF-1, napsin A, CK5 and p63 staining in the sub-classification of non-small cell carcinoma of the lung [J]. Cytopathology, 2019, 30(6): 301-307.

- 586-591.
- [17] ATTA I S. The extent of expression of thyroid transcription factor 1, cytokeratin 7, and anaplastic lymphoma kinase in lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2022, 10(1): 10-14.
- [18] MU Yinyu, XIE Fuyi, SUN Tingting. Clinical value of seven autoantibodies combined detection in the diagnosis of lung cancer[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34(8): e23349.
- [19] CHENG Han, BHUSHAN S, LI Na, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are correlated with tumor-node-metastasis stages in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2022, 18(6): 1666-1673.
- 收稿日期: 2023-02-01
修回日期: 2023-07-14
-
- (上接第5页)
- [10] HAGGAG H, HODGSON C. Clinimetrics: modified rankin scale (mRS)[J]. *Journal of Physiotherapy*, 2022, 68(4): 281.
- [11] GORELICK P B. The global burden of stroke: persistent and disabling[J]. *Lancet Neurolog*, 2019, 18(5): 417-418.
- [12] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 23(1): 14.
- [13] LI Qiqi, LI Jiaying, ZHOU Ming, et al. Targeting neuroinflammation to treat cerebral ischemia -the role of TIGAR/NADPH axis[J]. *Neurochemistry International*, 2021, 148: 105081.
- [14] 黄欣欣, 应燕萍. Kruppel 样因子 2 与心血管病的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 94-98, 132.
HUANG Xinxin, YING Yanping. Research progress of Kruppel-like factor 2 and cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2022, 32(2): 94-98, 132.
- [15] TIAN Rui, LI Ranran, LIU Yiyun, et al. Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1701-1712.
- [16] WU Weidang, GENG Pengbo, ZHU Jun, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2019, 305: 105-111.
- [17] JHA P, DAS H. KLF2 in regulation of NF- κ B-mediated immune cell function and inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(11): 2383.
- [18] ZHANG Benping, LI Jiebing. Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced inflammation and permeability[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2020, 682: 108275.
- [19] VILA E, SOLÉ M, MASIP N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Kruppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: impact of hypertension [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 115-128.
- [20] 金会, 许秋琳, 翁伟力, 等. 急性脑梗死患者血清锌指样转录因子 2、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平及其与病情相关性研究 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(1): 93-94, 96.
- JIN Hui, XU Qiulin, WENG Weili, et al. Study on serum Zinc finger-like transcription factor 2 and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2020, 48(1): 93-94, 96.
- [21] 黎红华, 盛冲霄. 亲环素 A 和 Kruppel 样转录因子 2 及内皮型一氧化氮合酶在大鼠动脉粥样硬化病变过程中的表达变化 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(5): 245-249.
- LI Honghua, SHENG Chongxiao. Expression changes of cyclophilin A, Kruppel-like factor 2, and endothelial nitric oxide synthase in the pathological process of atherosclerosis in rats[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2015, 12(5): 245-249.
- [22] YAMAMOTO S, YAKO Y, FUJIOKA Y, et al. A role of the sphingosine-1-phosphate(S1P)-S1P receptor2 pathway in epithelial defense against cancer(EDAC)[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2016, 27(3): 491-499.
- [23] SU Danying, CHENG Yuefeng, LI Shi, et al. Sphk1 mediates neuroinflammation and neuronal injury via TRAF2/NF- κ B pathways in activated microglia in cerebral ischemia reperfusion [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2017, 305: 35-41.
- [24] ZHENG Zhi, ZENG Yongzhi, REN Kun, et al. S1P promotes inflammation-induced tube formation by HLECs via the S1PR1/NF- κ B pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 66: 224-235.
- [25] JIN Liming, LIU Yuanxing, CHENG Jian, et al. The effect of SphK1/S1P signaling pathway on hepatic sinus microcirculation in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2022, 21(1): 94-98.
- [26] 王晓楠, 周叶, 于晓红, 等. 瑞舒伐他汀对 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤中 SphK1/S1P/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(8): 1897-1899.
- WANG Xiaonan, ZHOU Ye, YU Xiaohong, et al. Effect of rosuvastatin on SphK1/S1P/NF- κ B signaling pathway in Ox-LDL-induced endothelial cell injury[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(8): 1897-1899.
- 收稿日期: 2023-05-15
修回日期: 2023-07-06