

非小细胞肺癌患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平与病理特征及预后的相关性

冯 莉

(商丘市立医院肿瘤科, 河南商丘 476000)

摘要: **目的** 探讨血清淀粉样蛋白A(SAA)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIM P-1)与非小细胞肺癌病理特征及预后的相关性。**方法** 选取2021年3月~2023年7月就诊于商丘市立医院的84例非小细胞肺癌患者为研究组, 根据不同预后分为预后不良及预后良好患者, 另选取本院同期收治的80例良性肺部病变患者作为对照组。对比2组入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平; 对比非小细胞肺癌患者不同病理学参数及不同预后患者入院时血清各指标水平; ROC分析非小细胞肺癌患者入院时血清各指标水平联合检测对预后不良的预测价值。**结果** 研究组血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平显著高于对照组($P<0.05$); 不同病理学参数非小细胞肺癌患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平比较: I~II期低于III~IV期、无淋巴结转移低于有淋巴结转移($P<0.05$); 预后不良患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平显著高于预后良好患者($P<0.05$); 入院时联合检测血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平对非小细胞肺癌预后不良的预测价值较高。**结论** 非小细胞肺癌患者中血清SAA、IGF-1、TIMP-1的表达与患者病理特征及预后相关, 检测其表达对判断患者病情程度及评估预后具有重要价值。

关键词: 非小细胞肺癌; SAA; IGF-1; TIMP-1; 预后

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0463-04

Correlation of Serum SAA, IGF-1, and TIMP-1 Levels with Pathological Features and Prognosis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

FENG Li

(Department of Oncology, Shangqiu Municipal Hospital, Shangqiu, Henan, 476000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum amyloid A (SAA), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and the pathological characteristics and prognosis of non-small cell lung cancer. **Methods** Eighty-four cases of non-small cell lung cancer patients who attended Shangqiu Municipal Hospital from March 2021 to July 2023 were selected as the study group, which were categorized into patients with poor and good prognosis according to different prognoses, and 80 cases of benign lung lesions admitted to the same hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum SAA, IGF-1 and TIMP-1 at the time of admission were compared between the two groups; the levels of serum indicators at the time of admission were compared between non-small cell lung cancer patients with different pathologic parameters and patients with different prognoses. ROC was used to analyze the predictive value of poor prognosis of non-small cell lung cancer patients by the combined detection of serum levels of various indexes at the time of admission. **Results** The levels of SAA, IGF-1 and TIMP-1 of the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of SAA, IGF-1 and TIMP-1 in patients with non-small cell lung cancer with different pathological parameters were lower in stages I and II than in stages III and IV, and no lymph node metastasis was lower than having lymph node metastasis ($P<0.05$). Serum levels of SAA, IGF-1 and TIMP-1 in patients with poor prognosis were significantly higher than those in patients with good prognosis ($P<0.05$). The combined

detection of serum SAA, IGF-1 and TIMP-1 levels on admission had high predictive value for poor prognosis of NSCLC.

Conclusion The expression of serum SAA, IGF-1, and TIMP-1 in patients with non-small cell lung cancer is associated with their pathological characteristics and prognosis, and the detection of its expression is of great value in determining the degree of the patient's condition and evaluating the prognosis.

Key words: Non-small cell lung cancer; SAA; IGF-1; TIMP-1; Prognosis

非小细胞肺癌作为呼吸系统恶性肿瘤,在肺系癌性病症中占比最高,具有较高的发病率及死亡率^[1]。近年来,空气污染及人口老龄化加重导致发病率逐年上升。目前,肿瘤的血清标志物检测因其操作简便、价格低廉、无毒副作用等优势,已经成为癌症早期诊断的参考指标^[2]。血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)是参与肿瘤进程的急性时相反应性蛋白,血清SAA浓度对评估肿瘤进程及患者预后具有重要作用,其水平与病情发展关系密切^[3]。胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor 1, IGF-1)影响细胞增殖及分化,并抑制细胞凋亡,其在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用^[4]。血清金属蛋白酶抑制剂-1(Tissueinhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)是金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)的天然抑制剂,通过抑制MMP活性进而抑制肿瘤侵袭及转移^[5]。本研究拟选取84例非小细胞肺癌患者为研究对象,评估血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平在非小细胞肺癌患者临床中的表达及在评估预后中的预测价值。如下报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年3月~2023年7月就诊于商丘市立医院的84例非小细胞肺癌患者为研究组;另选取本院同期收治的80例良性肺部病变患者作为对照组。研究组:女33例、男51例,年龄43~71岁,平均年龄(57.45±6.77)岁;体质指数(Body mass index, BMI):18.8~24.7kg/m²,平均BMI(21.71±1.45)kg/m²。对照组:女34例、男46例,年龄42~74岁,平均年龄(58.21±7.71)岁;BMI:18.8~24.6kg/m²,平均BMI(21.66±1.43)kg/m²。

对比2组基线资料,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)临床资料完整;(2)符合非小细胞肺癌诊断标准^[6];(3)经影像学及病理学检查确诊;(4)所有患者均为初次就诊;(5)研究对象自愿参与本研究;(6)患者家属对本研究知情同意;(7)无代谢性疾病或躯体疾病。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并各脏器功能不全;(3)药物依赖及酒精依赖者;(4)存在内分泌系统疾病;(5)合并肺部感染、哮喘等其他肺部病变。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 本研究患者治疗原则是以根治性的手术为主,并结合术后辅助化疗。

1.3.2 检测方法 所有研究对象均于入院时清晨抽取空腹外周静脉血5 mL,静置,3500 r/min离心,分离血清待测;血清TIMP-1、SAA水平采用酶联免疫吸附法检测,采用放射免疫分析法对血清IGF-1水平进行测定,所有检测仪器及试纸均采购于长春迪瑞医疗科技股份有限公司,操作均严格依照说明书进行。

1.3.3 预后评估 通过门诊复查及电话回访等方法定期对所有患者进行随访,随访时长为1年,详细记录患者生存状态,将非小细胞肺癌分为预后良好($n=55$)和预后不良($n=29$)。预后不良:存活<6个月;预后良好:存活≥6个月。

1.4 观察指标

(1)对比2组入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平;(2)对比不同病理学参数非小细胞肺癌患者入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平;(3)对比不同预后患者入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平;(4)分析血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平联合检测非小细胞肺癌预后不良的预测价值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,采用接受者操作特性(Receiver operator characteristic, ROC)曲线分析血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平联合检测对非小细胞肺癌患者预后不良的预测价值,根据曲线下面积(Area under the curve, AUC)评估其效能, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比2组血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平

研究组血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平显著高于对照

组,差异显著, ($P<0.05$)。见表1。

表1 2组血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	IGF-1(μ g/L)	TIMP-1(ng/mL)
研究组	84	31.22 $\pm$ 12.11	261.44 $\pm$ 12.54	425.77 $\pm$ 31.21
对照组	80	6.54 $\pm$ 7.61	151.23 $\pm$ 6.61	226.32 $\pm$ 22.14
<i>F</i>		3.349	69.896	46.994
<i>P</i>		0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 对比不同病理学参数非小细胞肺癌患者血清各指标水平

入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平与年龄、肺癌部位、病理类型、分化程度无关($P>0.05$);不同病理学参数非小细胞肺癌患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平比较: I ~ II 期低于III ~ IV 期,差异显著($P<0.05$);无淋巴结转移低于有淋巴结转移,差异显著($P<0.05$)。见表2。

表2 不同病理学参数非小细胞肺癌患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

病理学参数		<i>n</i>	SAA(mg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	IGF-1(μ g/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	TIMP-1(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	≥ 60	41	31.56 $\pm$ 4.11	0.587	0.559	258.61 $\pm$ 14.58	1.635	0.106	427.69 $\pm$ 45.62	0.387	0.670
	< 60	43	30.90 $\pm$ 5.97			264.14 $\pm$ 16.32			423.94 $\pm$ 43.21		
分化程度	高分化	44	31.56 $\pm$ 4.46	0.654	0.515	258.61 $\pm$ 12.66	1.780	0.078	427.46 $\pm$ 75.46	0.212	0.832
	中低分化	40	30.85 $\pm$ 5.47			263.45 $\pm$ 12.21			423.91 $\pm$ 77.66		
肺癌部位	中央型	42	30.54 $\pm$ 3.74	1.642	0.104	259.78 $\pm$ 10.24	1.393	0.167	426.37 $\pm$ 4.61	1.078	0.284
	周围性	42	31.90 $\pm$ 3.85			263.10 $\pm$ 11.56			425.17 $\pm$ 5.55		
病理类型	鳞癌	40	30.77 $\pm$ 5.24	0.788	0.433	261.78 $\pm$ 2.44	1.132	0.261	427.16 $\pm$ 10.17	1.128	0.263
	腺癌	44	31.63 $\pm$ 4.77			261.13 $\pm$ 2.79			424.51 $\pm$ 11.28		
TNM分期	I 期	52	26.61 $\pm$ 6.64	8.542	< 0.001	248.46 $\pm$ 3.45	40.254	< 0.001	397.79 $\pm$ 21.25	15.618	< 0.001
	II 期	32	38.71 $\pm$ 5.71			282.54 $\pm$ 4.24			471.23 $\pm$ 20.39		
淋巴结转移	无	52	29.44 $\pm$ 4.51	3.857	< 0.001	241.06 $\pm$ 10.24	22.377	< 0.001	400.87 $\pm$ 14.76	18.492	< 0.001
	有	32	34.12 $\pm$ 6.61			294.56 $\pm$ 11.27			466.23 $\pm$ 17.21		

2.3 对比不同预后患者入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平

预后不良患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平显著高于预后良好患者,差异显著($P<0.05$)。见表3。

表3 不同预后患者入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	IGF-1(μ g/L)	TIMP-1(ng/mL)
预后不良	34	41.04 $\pm$ 14.23	333.55 $\pm$ 14.25	500.84 $\pm$ 26.67
预后良好	50	24.54 $\pm$ 12.36	212.55 $\pm$ 16.32	374.72 $\pm$ 24.16
<i>t</i>		5.647	35.073	22.515
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.4 ROC分析

以预后不良为阳性标本,以预后良好为阴性样本,绘制ROC曲线。结果显示,入院时血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平联合检测非小细胞肺癌预后不良的AUC为0.745,最佳敏感度、特异度分别为71.79、72.73。见表4。

表4 ROC分析

指标	AUC	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
SAA	0.649	0.639-0.659	> 23.77 mg/L	66.67	78.18	< 0.001
IGF-1	0.695	0.668-0.724	> 244.63 μ g L-1	64.10	74.55	< 0.001
TIMP-1	0.701	0.670-0.734	> 367.98 ng/ml	69.23	70.91	< 0.001
联合检测	0.745	0.711-0.781	-	71.79	72.73	< 0.001

3 讨论

非小细胞肺癌是一种具有高侵袭、高转移的恶性肿瘤,由于其发病及致死率均较高,影响患者预后状况,对健康生命造成威胁^[7]。虽然近年来科技不断进步,医疗水平高速发展,但非小细胞肺癌患者整体生存率仍较低,1年生存率仅为30%左右^[8]。临床研究发现,约八成肺癌患者确诊时已发展至中晚期,失去治疗的最佳契机^[9]。寻找敏感、高效的检测指标早期对非小细胞肺癌患者进行评估,尽早采取有效治疗措施,对改善非小细胞肺癌患者预后具有重要意义。

当前,血清SAA已被发现在直肠癌、宫颈癌及胃癌等常见恶性肿瘤的分化、转移及预后评估中起重要作用^[10]。本研究结果显示,血清SAA在非小细胞肺癌患者中表达较高,其水平对评估临床分期及淋巴结转移均具有重要意义。血清SAA在多种免疫细胞中均存在高表达,对细胞的生长、分化及炎症反应中发挥重要作用,可重塑肿瘤微环境,促进恶性肿瘤进展。结合既往研究发现^[11],SAA水平对评估肿瘤预后具有重要价值,其水平浓度与肿瘤发展相关,进一步说明血清SAA在非小细胞肺癌中广泛

表达可作为评估临床病情的重要指标。

血清IGF-1水平是目前肺癌非手术治疗患者的临床研究热点之一,有研究表明^[12],血清IGF-1异常与肺癌发生发展密切相关。本研究发现,血清IGF-1在非小细胞肺癌患者水平显著升高,并在临床分期及转移中存在高表达状态,说明血清IGF-1对临床诊断非小细胞肺癌具有重要研究价值。其机制可能为,血清IGF-1作为内源生长因子,具有保护及修复损伤的功能,可通过介导炎症因子促进肿瘤细胞生长、增殖;IGF-1也具有促进血管生成的作用,可进一步通过加强肿瘤细胞的粘附能力,提升肿瘤的侵袭作用^[13]。

TIMP-1是维持细胞外基质稳定的重要因子,是降解MMP的重要血清细胞,而MMP具有降解细胞外基质、维持肿瘤微循环的作用。本研究发现,血清TIMP-1参与非小细胞肺癌患者的发生发展过程,其水平可有效评估患者临床病情。血清TIMP-1通过参与细胞外基质的调节过程,增强肿瘤的转移及浸润能力^[14]。李佳等^[15]通过分别研究肺癌患者及健康者血清MMP-9、TIMP-1水平,发现其相互作用,共同参与肺癌的发生发展及侵袭转移,说明血清TIMP-1是评估非小细胞肺癌的重要指标,对临床诊断具有重要意义。

本研究还发现,预后不良患者血清SAA、IGF-1、TIMP-1显著高于预后良好患者,且血清各指标水平联合检测诊断非小细胞肺癌预后不良的AUC大于各指标单独诊断。提示血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平对评估患者预后诊断价值较高,可作为临床诊疗的辅助参考性指标。

综上所述,血清SAA、IGF-1、TIMP-1水平与患者部分临床病理学参数密切联系,其水平与患者预后状况密切相关,可作为非小细胞肺癌的临床诊断、病情评估及预后风险评估的参考指标。

参考文献

- [1] 焦兰晨,王可铮. PET/CT预测非小细胞肺癌PD-L1/PD-L1表达及免疫治疗评估中的价值[J]. 中国肿瘤,2022,31(8):672-678.
- [2] Aoki MN, Amarante MK, de Oliveira CEC, et al. Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Perspectives of Individualized Targeted Therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(15): 2070-2077.
- [3] 钟萍,张军,凌华. 非小细胞肺癌患者血清CA125、TIMP-1、SAA水平与临床病理特征和预后的关系[J]. 临床肺科杂志,2022,27(9):1411-1415.
- [4] 闫明,程纪伟,孙海波,等. 非小细胞肺癌中IGF1、IGFBP2表达与预后的相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2022,27(1):78-82.
- [5] 赵景景,谭于飞,李玲,等. 吉非替尼对老年晚期EGFR突变型非小细胞肺癌的疗效及对MMP-9、TIMP-1水平的影响[J]. 实用癌症杂志,2023,38(1):156-159.
- [6] Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(12): 1464-1472.
- [7] 刘延国,王秀问,刘联. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗应用时长之思辨[J]. 中华医学杂志,2022,102(22):1691-1698.
- [8] Sreedurgalakshmi K, Srikar R, Rajkumari R. CRISPR-Cas deployment in non-small cell lung cancer for target screening, validations, and discoveries[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(6): 566-580.
- [9] 雷艳,张革红. 生物标志物在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的预测价值[J]. 国际肿瘤学杂志,2022,49(12):739-744.
- [10] 张新燕,刘英香,赵国栋. 结直肠癌中SAA2表达与肿瘤免疫微环境的关系[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(20):2495-2500.
- [11] 饶汕,李森. 肺癌患者中血清NSE、ProGRP、SAA的表达及与临床病理特征的关系[J]. 检验医学与临床,2022,19(4):463-466.
- [12] 欧阳长理,李智勇,李洪春. IGF-1、IGFBP-3在非小细胞肺癌血清和组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2022,27(6):522-526.
- [13] 褚来利,韩亚民,李林. 非小细胞肺癌患者胰岛素样生长因子1受体、可溶性B7-H4的表达及临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(5):128-130.
- [14] 王晓建,袁洋,王博. 细胞间黏附分子-1、基质金属蛋白酶9及基质金属蛋白酶组织抑制物-1在非小细胞肺癌中的表达及与患者临床特征的关系[J]. 癌症进展,2023,21(5):553-556.
- [15] 李佳,曾庆华. MSCT检查联合血清MMP-9、TIMP-1检测对肺癌的诊断价值[J]. 山东医药,2019,59(13):65-67.

(收稿日期:2024-02-18)