

诊误治,2020,33(8):68-74.

验医学与临床,2022,19(9):1163-1165.

[15] 娄海玲. 血清HMGB1、IL-2和Copeptin水平变化与COPD合并
Ⅱ型呼吸衰竭患者病情严重程度及疾病转归的关系[J]. 检

(收稿日期:2023-10-17)

胰腺癌患者手术前后PRDM14、IGFBP2水平与微血管密度的关系

张文杰,戴 军

(延边大学附属医院肝胆胰外科,吉林延吉 133000)

摘要: **目的** 分析胰腺癌患者进行根治性外科切除手术前和手术后PRDM14、IGFBP2水平变化及与微血管密度的关系。**方法** 选取2017年1月~2023年12月期间在延边大学附属医院进行根治性外科切除手术的100例胰腺癌患者作为研究对象,使用流式细胞仪检测患者手术前和手术后淋巴细胞,酶联免疫吸附法检测患者手术前和手术后S100A9、MMP-9、PRDM14、IGFBP2水平,Pearson相关性分析PRDM14、IGFBP2指标与胰腺癌的相关性与微血管密度的关系。ROC曲线分析PRDM14、IGFBP2对胰腺癌患者微血管密度的预测价值。**结果** 胰腺癌患者在进行根治性外科切除手术后,其S100A9、MMP-9、PRDM14、IGFBP2水平呈降低趋势,淋巴细胞水平显著升高($P<0.05$);微血管密度与性别、年龄和肿瘤部位无关,与肿瘤直径、分化程度、TNM分期、淋巴结转移相关,其中,低分化组的微血管密度显著高于中分化组和高分化组,中分化组的微血管密度比高分化组高;淋巴结转移组的微血管密度显著高于淋巴结未转移组,具有统计学差异($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,PRDM14、IGFBP2表达与胰腺癌患者微血管密度均呈正相关,具有统计学差异($P<0.05$)。ROC分析显示,联合诊断高于PRDM14、IGFBP2单项诊断,具有统计学差异($P<0.05$)。**结论** PRDM14、IGFBP2水平在胰腺癌患者行根治性外科切除手术后呈降低趋势,PRDM14、IGFBP2水平与微血管密度呈正相关。

关键词: 胰腺癌;根治性外科切除手术;正性调节区锌指蛋白14;胰岛素样生长因子结合蛋白2;微血管密度

中图分类号: R735.9

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0377-05

Relationship between PRDM14, IGFBP2 Levels and Microvascular Density in Patients with Pancreatic Cancer before and after Surgery

ZHANG Wen-jie, DAI Jun

(Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin, 133000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the changes of PRDM14 and IGFBP2 levels and their relationship with microvascular density in patients with pancreatic cancer before and after radical surgical resection. **Methods** Choose from January 2017 to December 2023 in Yanbian University Hospital during radical surgical resection surgery, 100 cases of pancreatic cancer patients as the research object, using flow cytometry instrument testing before and after operation in patients with lymphocytes, Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of S100A9, MMP-9, PRDM14 and IGFBP2 before and after surgery. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between PRDM14, IGFBP2 and pancreatic cancer and microvessel density. ROC curve was applied to analyze the predictive value of PRDM14 and IGFBP2 for microvascular density in patients with pancreatic cancer. **Results** After radical surgical resection, the levels of S100A9, MMP-9, PRDM14 and IGFBP2 were decreased, while the levels of lymphocytes were significantly increased

($P<0.05$). The microvascular density was not related to sex, age and tumor location, but was related to tumor diameter, differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis. The microvascular density in the low-differentiated group was significantly higher than that in the medium-differentiated group and the highly differentiated group, and the microvascular density in the medium-differentiated group was higher than that in the highly differentiated group. The microvascular density of lymph node metastasis group was significantly higher than that of non-lymph node metastasis group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression of PRDM14 and IGFBP2 were positively correlated with microvascular density in pancreatic cancer patients, with statistical differences ($P<0.05$). ROC analysis showed that combined diagnosis was higher than single diagnosis of PRDM14 and IGFBP2, with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of PRDM14 and IGFBP2 showed a decreasing trend after radical surgical resection, and the levels of PRDM14 and IGFBP2 were positively correlated with microvascular density.

Key words : Pancreatic cancer; Radical surgical resection; Positive regulatory zone zinc finger protein 14; Insulin-like growth factor binding protein 2; Microvessel density

胰腺癌是恶性程度最高的肿瘤之一,近年来其发病率以及死亡率不断升高^[1]。由于胰腺癌症状及其隐匿,患者就诊时往往已是中晚期,导致该病具有诊断困难、发展速度快等特点^[2]。有研究证明^[3],该病新发病例在全世界约有49万余人,死亡人数已超过46万,约有50%的患者在就诊时癌组织已经发生远处转移。虽然医疗技术在进步,但外科切除手术仍是对胰腺癌根治性治疗的唯一方式^[4]。肿瘤细胞增殖和生长与微血管密度息息相关,新血管主要因为细胞的繁殖和生长而生成^[5]。有研究发现^[6],与正常胰腺组织相比,胰腺癌组织中的微血管密度较高,且微血管密度与胰腺癌肿瘤分化程度等相关。基于此,本研究旨在对胰腺癌患者在根治性外科切除手术前后PRDM14、IGFBP2水平进行检测,进一步分析两者和微血管密度之间的关系,为胰腺癌研究提供价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月~2023年12月期间在延边大学附属医院进行根治性外科切除手术的100例胰腺癌患者作为研究对象。本研究经本院伦理委员会审核批准。

纳入标准:(1)符合《胰腺癌诊疗指南(2022年版)》中对胰腺癌的诊断标准^[7];(2)临床资料完整;(3)患者均经手术确诊为原发性胰腺癌;(4)患者自愿参与,且已经签署知情同意书;(5)术前均未进行放疗和免疫治疗。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤疾病的患者;(2)严

重肝脏器官功能障碍者;(3)患有血液疾病者;(4)中途要求退出研究的患者;(5)使用抗血管生成药物者。

1.2 标本采集和检测

1.2.1 标本采集 所有研究人员均在入院第二天早晨8点采集空腹状态下静脉血5 mL,使用离心机(生产厂家:江苏正基仪器有限公司;型号:LC-04A)以半径15cm、3000 r/min进行离心10 min,将表层血清置于-70℃保存等待检验。

1.2.2 淋巴细胞比较 使用流式细胞仪检测CD3⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD4⁺淋巴细胞以及CD3⁺/CD8⁺细胞百分比。

1.2.3 S100A9、MMP-9、PRDM14、IGFBP2指标检测 采用酶联免疫吸附法检测钙结合蛋白A9复合物(Calc-binding protein A9 complex, S100A9)、基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinases 9, MMP-9)、正性调节区锌指蛋白14(Positive regulatory zone zinc finger protein 14, PRDM14)和胰岛素样生长因子结合蛋白2(Insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2),试剂盒均由上海恒远生物科技有限公司提供,严格按照说明书进行操作。

1.2.4 微血管密度检测 利用血管内皮标志物CD34进行染色,将棕黄色的内皮细胞视为单个计数血管。使用100倍光学显微镜寻找血管密度最高的5个区域,随后放在400倍光学显微镜下计数所选血管的密度,其平均值便是微血管密度。

1.3 统计学处理

利用软件SPSS 19.0对数据进行分析, ($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,用*t*检验进行2组之间比较。采用Pearson分析衡量两个变量的相关程度,ROC曲线分析PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌患者手术前和手术后淋巴细胞比较

如表1所示,手术后,胰腺癌患者淋巴细胞水平显著上升,具有统计学差异($P < 0.05$)。

表1 手术前和手术后淋巴细胞比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺	CD3 ⁺ /CD4 ⁺	CD3 ⁺ /CD8 ⁺
手术前	100	62.35±10.23	33.58±9.69	20.18±7.79
手术后	100	71.78±11.96	42.68±11.53	25.02±8.84
<i>t</i>		5.991	6.042	4.107
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 胰腺癌患者手术前和手术后S100A9、MMP-9水平比较

如表2所示,手术后,胰腺癌患者S100A9、MMP-9水平显著降低,具有统计学差异($P < 0.05$)。

表2 手术前与手术后S100A9、MMP-9水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100A9(μg/L)	MMP-9(ng/mL)
手术前	100	201.78±20.69	91.37±9.41
手术后	100	172.25±15.33	80.24±7.89
<i>t</i>		11.467	9.063
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 胰腺癌患者手术前和手术后PRDM14、IGFBP2水平比较

如表3所示,与手术前相比,手术后PRDM14、IGFBP2水平呈降低趋势,具有统计学差异($P < 0.05$)。

表3 胰腺癌患者手术前和手术后PRDM14、IGFBP2水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PRDM14(pg/L)	IGFBP2(μL)
手术前	100	5.31±1.89	5.27±1.83
手术后	100	3.57±1.28	2.27±1.06
<i>t</i>		7.622	14.185
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 胰腺癌组织中微血管密度与临床参数之间的关系

如表4所示,性别、年龄和肿瘤部位与微血管密度无统计学差异, ($P > 0.05$);与肿瘤直径的大小、分化程度的高低、TNM分期、淋巴结是否发生转移相关,表中显示低

分化组的微血管密度显著高于中分化组和高分化组,而中分化组的微血管密度高于高分化组;淋巴结转移组的微血管密度显著高于淋巴结未发生转移组,具有统计学差异($P < 0.05$)。

表4 胰腺癌组织中微血管密度与临床特征之间的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征		例数	微血管密度	χ^2	<i>P</i>
性别(例)	男	68	12.24±3.28	0.947	0.345
	女	32	11.56±3.49		
	< 60	46	15.78±4.96		
	≥ 60	54	14.94±4.28		
年龄(岁)	肿瘤直径 (cm)	39	9.69±2.18	0.902	0.365
	≥ 5	61	8.81±2.04		
肿瘤部位(例)	胰头尾	47	10.19±3.14	1.328	0.187
	体尾部	53	11.03±3.17		
	低	29	8.25±2.02		
分化程度(例)	中	41	9.77±3.21	16.768	< 0.001
	高	30	12.95±4.02		
TNM分期(例)	I~ II	53	9.85±3.03	3.842	< 0.001
	III~ IV	47	12.65±4.22		
	淋巴结转移(例)	是	51	12.57±4.69	5.630
否		49	8.10±3.04		
PRDM14	高表达	44	25.69±5.87	8.299	< 0.001
	低表达	56	17.28±4.26		
IGFBP2	高表达	47	27.45±5.99	6.300	< 0.001
	低表达	53	20.62±4.84		

2.5 PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者手术后微血管密度的相关性分析

如表5所示,通过相关性分析得出,PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度均呈正相关,具有统计学差异($P < 0.05$)。

表5 PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度的相关性分析

指标	微血管密度
PRDM14	$r=0.689$
	$P < 0.001$
IGFBP2	$r=0.674$
	$P < 0.001$

2.6 ROC曲线分析PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度的预测价值

如表6、图1所示,通过检测PRDM14、IGFBP2水平及联合检测胰腺癌患者微血管密度的诊断价值,三者进行

对比发现,联合诊断高于单项诊断,表明联合检测的诊断效能最高,具有统计学差异($P<0.05$)。

表6 ROC曲线分析PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度的预测价值

项目	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)	95%CI	P
PRDM14	0.599	78.57(44/56)	75.00(33/44)	77.00(77/100)	0.158~0.439	<0.001
IGFBP2	0.537	75.00(42/56)	70.45(31/44)	73.00(73/100)	0.386~0.687	<0.001
联合检测	0.842	94.64(53/56)	68.18(30/44)	83.00(83/100)	0.729~0.954	<0.001

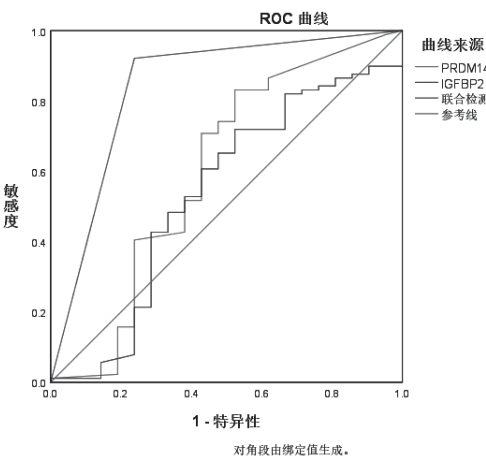


图1 ROC曲线分析PRDM14、IGFBP2水平与胰腺癌患者微血管密度的预测价值

3 讨论

PRDM14已经被证实参与多种细胞的生长和分化,对癌症的发展具有重要意义^[8]。PRDM14对乳腺癌等恶性肿瘤中的肿瘤浸润程度和侵害产生巨大影响,能够正向调节肿瘤的发生和发展^[9]。PRDM14位于染色体8q13.3上,参与细胞的增殖,其结构包括1个PR结构域和6个锌指结构,PR结构域与SET甲基转移酶结构具有较高的同源性,最为常见的DNA结合区域是C端所含有的锌指结构,它可以与RNA或靶蛋白进行结合,起到一定的调控作用^[10-11]。胰岛素样生长因子是一种促细胞分裂素,血清胰岛素样生长因子结合蛋白与高亲和力IGF结合的蛋白能够运载蛋白,对IGF具有抑制和促进的作用^[12]。有研究发现^[13],IGFBP2在乳腺癌等恶性肿瘤组织中呈现一种过表达的状态,它能够通过依赖或不依赖胰岛素样生长因子的作用发挥诱导细胞凋亡或繁殖的作用。有研究认为^[14],IGFBP2在肺癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤组织和体液中的表达呈增加趋势。肿瘤的发生和发展与IGFBP2所介导的胰岛素样生长因子信号通路异常有关。本研究发现,与手术前比较,胰腺癌患者在进行根治性外科切除手术

后的PRDM14、IGFBP2水平呈降低趋势,具有统计学差异($P<0.05$),表明PRDM14和IGFBP2参与了胰腺癌的发生和发展过程,对细胞的生长和凋亡造成影响。究其原因,可能是PRDM14除PR结构域外还具有其他的蛋白结构,与具有甲基转移酶活性的蛋白质之间存在高度同源的结构域,对相关转录因子和肿瘤蛋白的表达进行调控,参与肿瘤细胞的生长和凋亡^[15]。IGFBP2在消化道、生殖等肿瘤中具有重要意义,其浓度的增加会影响癌症细胞上游转录。有研究表明^[16],IGFBP2对癌细胞具有引诱的作用,可导致细胞分化成熟。IGFBP2在胰腺癌患者体内的高表达,可能是因为IGFBP2能够激活NOTCH信号通路,进而导致MAPK信号交错式激活的风险升高,胰腺癌患者体内癌细胞特异性发生改变。

有研究证实^[17],微血管密度是判断肿瘤血管是否生成的标准,大多数肿瘤的发生发展以及患者的预后都与微血管密度密切相关。由肿瘤细胞诱导而建立的肿瘤新生血管,在肿瘤微环境中意义重大^[18]。本研究显示,微血管密度与肿瘤直径、分化程度等相关。其中,低分化组的微血管密度显著高于中分化组和高分化组,中分化组的微血管密度高于高分化组;淋巴结转移组的微血管密度显著高于淋巴结未转移组,具有统计学差异($P<0.05$)。由于胰腺癌是一种无包膜实体肿瘤,其高恶化程度以及嗜神经增长等特性与肿瘤的微血管生成息息相关,肿瘤原发病灶对局部上皮细胞基底膜进行侵害,肿瘤细胞释放出帮助血管生长的因子,致使血管开始生成^[19]。新血管的生成导致肿瘤微血管密度逐渐呈现出上升的状态^[20]。通过ROC分析和胰腺癌患者体内PRDM14、IGFBP2水平检测,可用来预测胰腺癌患者术后的预测价值,两项联合检测使用价值更高。

综上所述,胰腺癌患者手术后PRDM14、IGFBP2表达水平显著下降,胰腺癌患者的微血管密度与癌组织分

化程度高低、淋巴结是否发生转移等关系密切。但本研究所选样本量较少,后续可进一步扩大样本多中心研究分析。

参考文献

- [1] 朱琳熙,毛凉,杜娟,等. 胰腺癌新辅助转化治疗后根治性切除术的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(7):916-923.
- [2] 蔡正华,杨翼飞,伏旭,等. 术前CT图像评估人体成分在预测胰腺癌术后并发症中的价值[J]. 腹部外科,2022,35(5):332-337.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] 邢颖,李有国,郑建伟,等. 胰腺癌联合血管重建手术要点[J]. 中国临床医生杂志,2023,51(6):636-639.
- [5] 张海燕,吴红芳,王静,等. 胰腺癌组织中星形胶质细胞上调基因-1、性别决定区Y框蛋白2的表达及与患者临床特征和微血管密度的关系[J]. 癌症进展,2022,20(7):668-671.
- [6] 梁刚,王智翔,何盟国,等. Slit2、Robo1蛋白在胰腺癌组织中的表达及其与微血管密度的关系[J]. 医学临床研究,2020,37(1):95-97.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志,2022,21(9):1117-1136.
- [8] Kim M, Ly SH, Xie Y, et al. YAP1 and PRDM14 converge to promote cell survival and tumorigenesis[J]. Dev Cell, 2022, 57(2): 212-227.
- [9] 陈柯帆,陆运鑫,莫苑君,等. PRDM14在胰腺癌组织中的表达及对肿瘤干细胞迁移的影响[J]. 山西医科大学学报,2020,51(2):129-133.
- [10] Imai K, Taniguchi H. Therapeutic siRNA targeting the cancer cell stemness regulator PRDI-BF1 and RIZ domain zinc finger protein 14[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2022, 98(7): 325-335.
- [11] He S, Ma X, Zheng N, et al. PRDM14 mediates chemosensitivity and glycolysis in drug-resistant A549/cisplatin cells and their progenitor A549 human lung adenocarcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(2): 149.
- [12] Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6434.
- [13] 郑双华,王泽夏,刘菲,等. 人胶质瘤中胰岛素样生长因子结合蛋白2表达与功能[J]. 武汉大学学报(医学版),2020,41(1):52-57.
- [14] Guo Q, Yu DY, Yang ZF, et al. IGFBP2 upregulates ZEB1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through NF- κ B signaling pathway[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(5): 573-581.
- [15] Taniguchi H, Natori Y, Miyagi Y, et al. Treatment of primary and metastatic breast and pancreatic tumors upon intravenous delivery of a PRDM14-specific chimeric siRNA/nanocarrier complex[J]. Int J Cancer, 2021, 149(3): 646-656.
- [16] 卢熹微,刘娇,曹军丽. CTC检测联合CA199、IGFBP2检测对胰腺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2022,26(8):1141-1144.
- [17] 付德利,杜新月,李明山. MSCT灌注成像参数对胰腺癌鉴别诊断效果及与肿瘤恶性生物学行为、微血管密度的关系[J]. 影像科学与光化学,2020,38(4):718-723.
- [18] Battistella A, Partelli S, Andreasi V, et al. Preoperative assessment of microvessel density in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs)[J]. Surgery, 2022, 172(4): 1236-1244.
- [19] Anannamcharoen S, Boonya-Ussadorn C, Nimmanon T. Tissue Microvessel Density as a Potential Predictive Marker for Vascular Invasion in Colorectal Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(12): 4097-4102.
- [20] Tian J, Liu Y, Zhang TL, et al. Clinical significance of LAG-3 on microvessel density in primary hepatocellular carcinoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2022, 65(3): 581-588.

(收稿日期:2024-03-08)