

LTBP2、COL4A3、CA125与非小细胞肺癌临床病理特征的相关性及临床意义

杨柯,高原,孙天文,王霖婧

(周口市中心医院医学检验科,河南周口 466000)

摘要: **目的** 探讨血清转化生长因子结合蛋白2(LTBP2)、IV型胶原蛋白 $\alpha 3$ (COL4A3)、糖类抗原125(CA125)水平与非小细胞肺癌(NSCLC)患者临床病理特征的相关性及诊断价值。**方法** 选取2021年5月~2023年5月周口市中心医院收治的NSCLC患者97例,纳入观察组,另选取肺部良性病变患者97例,纳入对照组。采用双抗酶联免疫吸附法测定血清LTBP2、COL4A3,采用双抗体夹心法测定血清CA125水平,比较2组患者血清各指标水平,分析各指标水平与病理特征的相关性及联合检测对NSCLC的诊断价值。**结果** 观察组血清LTBP2、COL4A3、CA125水平高于对照组($P<0.05$);不同TNM分期、浸润深度、淋巴结转移患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较:Ⅲ~Ⅳ期>Ⅰ~Ⅱ期、 $T_3+T_4>T_1+T_2$ 、伴有淋巴结转移>无淋巴结转移($P<0.05$);血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者TNM分期、浸润深度、淋巴结转移均呈正相关,且各指标联合诊断NSCLC的AUC为0.889,最佳敏感度、特异度分别为90.72%、84.54%,约登指数为0.753。**结论** 血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者临床病理特征呈正相关,联合检测对NSCLC具有一定诊断价值,可作为临床诊断NSCLC辅助指标。

关键词: 转化生长因子结合蛋白2;IV型胶原蛋白 $\alpha 3$;糖类抗原125;非小细胞肺癌;临床病理特征

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0387-05

Correlation Analysis and Clinical Significance of Serum LTBP2, COL4A3, CA125 Levels with Clinicopathological Features of Patients with Non-small Cell Lung Cancer

YANG Ke, GAO Yuan, SUN Tian-wen, WANG Lin-jing

(Medical Laboratory Department of Zhoukou Central Hospital, Zhoukou, Henan, 466000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum latent transforming growth factor binding protein 2 (LTBP2), type IV collagen $\alpha 3$ (COL4A3), carbohydrate antigen 125 (CA125) levels and clinicopathological features in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and their diagnostic value. **Methods** A total of 97 patients with NSCLC admitted to Zhoukou Central Hospital from May 2021 to May 2023 were included in the observation group, and 97 patients with benign lung lesions were included in the control group. The serum levels of LTBP2 and COL4A3 were measured by double antibody enzyme-linked immunosorbent assay, and the serum levels of CA125 were measured by double antibody sandwich method. The serum levels of the two groups were compared, and the correlation between the levels of each index and pathological characteristics and the diagnostic value of combined detection for NSCLC were analyzed. The correlation between each index level and pathological characteristics was analyzed, as well as the diagnostic value of combined detection in NSCLC. **Results** Serum LTBP2, COL4A3 and CA125 levels in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). Serum levels of LTBP2, COL4A3 and CA125 in patients with different TNM stages, depth of invasion and lymph node metastasis were compared: III ~ IV > I ~ II, $T_3+T_4 > T_1+T_2$, with lymph node metastasis > without lymph node metastasis ($P<0.05$). Serum levels of LTBP2, COL4A3 and CA125 were positively correlated with TNM stage, invasion depth and lymph node metastasis in NSCLC patients. The AUC of all indexes in the combined diagnosis of NSCLC was 0.889, the best sensitivity and specificity were 90.72% and 84.54%, respectively, and the Yoden index was 0.753. **Conclusion** Serum LTBP2,

COL4A3 and CA125 levels are positively correlated with clinicopathological features of patients with NSCLC. Combined detection has certain diagnostic value for NSCLC, and can be used as auxiliary indicators for clinical diagnosis of NSCLC.

Key words: Laten transforming growth factor binding protein 2; Type IV collagen $\alpha 3$; Carbohydrate antigen 125; Non-small cell lung cancer; Clinicopathological features

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌75%~80%,属常见肺癌类型,具有发病率高、病情进展快等特点,且5年生存率不足20%,病死率居恶性肿瘤首位^[1-2]。早发现、早诊断有助于临床积极治疗,尽可能延长NSCLC患者生存时间。潜在转化生长因子结合蛋白2(Laten transforming growth factor binding protein 2, LTBP2)为细胞外基质蛋白,可在恶性黑色素瘤、胃癌等恶性肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用^[3]。研究显示^[4],IV型胶原蛋白 $\alpha 3$ (Type IV collagen $\alpha 3$, COL4A3)属胶原蛋白家族成员,与多种肿瘤疾病的发生、进展相关。糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)属肿瘤细胞特异性糖蛋白抗原,高度糖基化,而肿瘤发生、发展常伴随糖基化修饰异常,其表达水平与卵巢癌等多种恶性肿瘤具有紧密联系^[5]。但目前,关于LTBP2、COL4A3、CA125在NSCLC中的临床研究国内外鲜有报道。基于此,本研究选取NSCLC及肺部良性病变患者各97例,旨在尝试性分析血清LTBP2、COL4A3、CA125联合检测对NSCLC的诊断价值,为临床诊断提供科学新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月~2023年5月周口市中心医院收治的NSCLC患者97例,纳入观察组,另选取肺部良性病变患者97例,纳入对照组。观察组:男性55例,女性42例;年龄50~70岁,平均年龄(60.08 $\pm$ 4.64)岁;体质量指数(BMI)19.5~24.2 kg/m²,平均BMI(21.83 $\pm$ 1.14)kg/m²;基础病:高血压17例,高脂血症11例,糖尿病5例;不良生活习惯:抽烟44例,酗酒16例。对照组:男性52例,女性45例;年龄50~68岁,平均年龄(58.79 $\pm$ 4.16)岁;BMI 19.5~24.6 kg/m²,平均BMI(22.08 $\pm$ 1.25)kg/m²;基础病:高血压15例,高脂血症10例,糖尿病6例;不良生活习惯:抽烟38例,酗酒11例。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)观察组均符合2017年《NCCN肿瘤学临

床实践指南》^[6]相关诊断标准,并于我院首次确诊;(2)对照组经临床确诊为肺部良性病变;(3)临床资料完整;(4)语言沟通能力正常。排除标准:(1)入院前3个月内感染新冠肺炎者;(2)伴有其他恶性肿瘤者;(3)伴有严重免疫性疾病者;(4)丧失自主行为能力者;(5)既往有严重肺部疾病史或重大手术史者。

1.3 LTBP2、COL4A3、CA125水平检测方法

抽取2组受检者入院时清晨空腹外周静脉血3~6 mL,室温静置使血液凝固,使用KH30RF通用多功能离心机(湖南凯达科学仪器有限公司),以离心半径8 cm,转速3000 r/min,离心15 min,取上层清液待测。采用双抗酶联免疫吸附法测定血清LTBP2、COL4A3,采用双抗体夹心法测定血清CA125水平,试剂盒均购自深圳华大基因股份有限公司。

1.4 观察指标

(1)对比2组血清LTBP2、COL4A3、CA125水平。(2)对比不同病理特征患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平。(3)分析血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者病理特征相关性。(4)分析血清LTBP2、COL4A3、CA125联合检测对NSCLC的诊断价值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,采用Spearman分析血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者病理特征相关性,采用受试者工作特性曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC),分析血清LTBP2、COL4A3、CA125联合检测对NSCLC的诊断价值,根据曲线下面积(Area under the curve, AUC)评估诊断效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较

与对照组相比,观察组血清LTBP2、COL4A3、CA125水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LTBP2($\mu\text{g/L}$)	COL4A3($\mu\text{g/L}$)	CA125(U/mL)
观察组	97	36.85 $\pm$ 7.94	4.30 $\pm$ 1.12	58.24 $\pm$ 12.18
对照组	97	15.49 $\pm$ 3.26	2.71 $\pm$ 0.61	15.69 $\pm$ 3.22
<i>t</i> 值		24.510	12.279	33.264
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 不同病理特征患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较

表2 不同病理特征患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较($\bar{x}\pm s$)

病理特征	<i>n</i>	LTBP2($\mu\text{g/L}$)	<i>tP</i>	COL4A3($\mu\text{g/L}$)	<i>tP</i>	CA125(U/mL)	<i>tP</i>
年龄(岁)	≤ 60	62	34.52 $\pm$ 6.32	0.900/0.370	1.333/0.186	56.57 $\pm$ 11.49	1.783/0.078
	> 60	35	35.75 $\pm$ 6.71			61.20 $\pm$ 13.58	
肿瘤直径(cm)	≤ 2	59	35.92 $\pm$ 6.03	1.835/0.070	0.781/0.437	56.73 $\pm$ 11.60	1.551/0.124
	> 2	38	38.29 $\pm$ 6.48			60.58 $\pm$ 12.43	
TNM分期	I ~ II	52	33.58 $\pm$ 6.64	4.719/0.000	3.865/0.000	52.46 $\pm$ 10.78	4.889/0.000
	III ~ IV	45	40.63 $\pm$ 8.07			64.92 $\pm$ 14.27	
浸润深度	T1+T2	55	34.26 $\pm$ 6.77	3.988/0.000	5.764/0.000	53.17 $\pm$ 10.14	4.768/0.000
	T3+T4	42	40.24 $\pm$ 7.98			64.88 $\pm$ 14.05	
淋巴结转移	无	53	33.10 $\pm$ 6.57	5.530/0.000	4.342/0.000	50.72 $\pm$ 9.42	6.716/0.000
	有	44	41.37 $\pm$ 8.16			67.30 $\pm$ 14.71	
肿瘤类型	腺癌	63	36.46 $\pm$ 6.08	0.792/0.430	1.910/0.059	57.39 $\pm$ 10.42	1.036/0.303
	鳞癌	34	37.57 $\pm$ 7.45			59.82 $\pm$ 12.08	

2.3 相关性分析

血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者TNM分期、浸润深度、淋巴结转移均呈正相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 相关性分析

病理特征		BAFF	Nesfatin-1	NLRP3
TNM分期	<i>r</i> 值	0.513	0.564	0.540
	<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
浸润深度	<i>r</i> 值	0.607	0.596	0.587
	<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
淋巴结转移	<i>r</i> 值	0.479	0.501	0.539
	<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

不同年龄、肿瘤直径、肿瘤类型患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不同TNM分期、浸润深度、淋巴结转移患者血清LTBP2、COL4A3、CA125水平比较:III~IV期 $>$ I~II期、T3+T4 $>$ T1+T2、伴有淋巴结转移 $>$ 无淋巴结转移,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

TNM分期: I~II期=“0”, III~IV期=“1”;浸润深度: T1+T2=“0”, T3+T4=“1”;淋巴结转移: 无=“0”, 有=“1”。

2.4 ROC曲线分析

以NSCLC患者为阳性样本,以肺部良性病变患者为阴性样本,绘制ROC曲线,结果显示,入院时血清LTBP2、COL4A3、CA125水平联合诊断NSCLC的AUC为0.889,最佳敏感度、特异度分别为90.72%、84.54%,约登指数为0.753。见表4。

表4 ROC曲线分析

指标	AUC	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i> 值
LTBP2	0.596	0.535-0.796	$> 27.92\mu\text{g/L}$	69.07	70.10	0.392	< 0.001
COL4A3	0.603	0.601-0.733	$> 3.55\mu\text{g/L}$	74.23	64.95	0.392	< 0.001
CA125	0.595	0.589-0.749	$> 35.84\text{U/mL}$	71.13	65.98	0.391	< 0.001
联合检测	0.889	0.798-0.954	-	90.72	84.54	0.753	< 0.001

3 讨论

多数NSCLC患者早期可仅表现为咳嗽,无明显特异性症状,易被忽视,当患者因咯血、胸痛等症状就诊时,往往已是

癌症中晚期,伴随癌细胞浸润及转移,治疗难度极大,预后较差^[7]。目前,临床主要以细针穿刺活检为NSCLC诊断“金标准”,但因其具有癌细胞针道种植、过敏性休克等风险,患者接受度较低,临床应用受到一定限制^[8]。血清学检测具有创伤小、便捷、可重复操作等优势,因此,探寻可有效诊断NSCLC的相关检测指标,对NSCLC患者具有重要意义。

LTBP2属细胞外分泌蛋白成员,广泛存在于肺脏、心脏、肝脏中,与原纤蛋白共功能类似,可参与机体动脉损伤、弹性纤维聚集、细胞黏附等过程,可促进细胞新型突变、影响细胞功能^[9]。有研究显示^[10],LTBP2在血清中高表达可加重细胞氧化损伤,具有促氧化损伤作用。本研究结果显示,观察组血清LTBP2水平高于对照组,说明LTBP2与NSCLC发生密切相关。有研究显示^[11],血清LTBP2水平与NSCLC发生有紧密联系,且与病理特征具有一定相关性,与本研究结果相似。本研究结果中,不同TNM分期、浸润深度、淋巴结转移患者血清LTBP2水平比较:Ⅲ~Ⅳ期>Ⅰ~Ⅱ期、T3+T4>T1+T2、伴有淋巴结转移>无淋巴结转移,提示LTBP2表达与肿瘤临床病理特征具有一定相关性。

本研究结果显示,观察组血清COL4A3水平高于对照组,说明COL4A3与NSCLC发生密切相关。Ⅳ型胶原蛋白家族与肿瘤细胞生长、侵袭、转移等具有紧密联系,肿瘤细胞转移须通过细胞外基质-基底膜,而COL4A3是Ⅳ型胶原蛋白家族一员,可参与细胞外基质-基底膜形成、维持等过程,与癌症发生、转移密切相关^[12]。本研究结果中,COL4A3在不同病理特征患者血液中表达水平有差异,提示COL4A3表达与肿瘤临床病理特征具有一定相关性。分析原因可能是,COL4A3低表达可抑制细胞外基质-基底膜形成,同时癌细胞分泌大量溶解酶,溶解Ⅳ型胶原蛋白,进一步分解细胞外基质-基底膜,最终导致大量癌细胞穿透细胞外基质-基底膜,发生侵袭和转移^[13]。

CA125主要存在于胚胎体腔上皮,由上皮细胞及间皮细胞合成,为糖蛋白成分,是临床常用肿瘤标志物之一,细胞发生癌变,糖基化酶被激活,可导致细胞表面糖链抗原异常改变,CA125可大量进入血液^[14]。本研究结果显示,观察组血清CA125水平高于对照组,说明CA125

与NSCLC发生密切相关。有学者研究显示^[15],CA125在NSCLC患者血清中异常高表达,与细胞角蛋白19片段抗原联合检测对NSCLC有较高诊断价值,与本研究结果相似。本研究结果中,CA125在不同病理特征患者血液中表达水平有差异,提示CA125表达与肿瘤临床病理特征具有一定相关性。

本研究还发现,血清LTBP2、COL4A3、CA125水平与NSCLC患者TNM分期、浸润深度、淋巴结转移均呈正相关,进一步证实上述结论,且通过进一步ROC分析,本研究还发现血清各指标联合检测对NSCLC具有一定诊断价值,可作为临床诊断NSCLC的辅助指标。建议临床对疑似NSCLC患者或NSCLC高危人群开展血清LTBP2、COL4A3、CA125水平检测,有助于辅助NSCLC早期筛查、诊断,并可辅助判断病情严重程度。

综上所述,LTBP2、COL4A3、CA125在NSCLC患者血清中呈异常高表达,各指标水平与临床病理特征呈正相关,联合检测对NSCLC具有一定诊断价值,可为临床诊断提供参考。本研究上有一定不足,为单中心研究,受检者肿瘤类型较少,后续将进行多中心研究,进一步验证本研究结果。

参考文献

- [1] 王欣欣,黄松洁,于洋,等. 血清ProGRP、SCCAg及HE4与非小细胞肺癌患者病理特征的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展,2020,20(13):2497-2501.
- [2] 朱瑶瑶,胡敏,徐清华,等. 血清吡哆胺2,3-双加氧酶与早期非小细胞肺癌立体定向放射治疗预后的相关性[J]. 中华放射医学与防护杂志,2020,40(7):512-518.
- [3] 王丽娟,席文锦,葛睿,等. 敲低潜在转化生长因子β结合蛋白2(LTBP2)抑制SK-MEL-28恶性黑色素瘤细胞的侵袭和迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019,35(2):128-133.
- [4] 许学宗,刘培培,金博,等. 血清ANXA2、PDCD5及COL4A3表达水平与肺癌患者临床病理特征及肿瘤转移的相关性[J]. 热带医学杂志,2021,21(2):205-208,封2.
- [5] 汪敬群,韩海伟,韩成坤. MRI联合CA125在BOT卵巢癌诊断鉴别中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2023,38(9):1728-1731.
- [6] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535.

- (临床医学栏目编辑:张明溪)

中医中药