

PDGF 及其亚型在 NSCLC 诊断中的潜在应用价值研究

董秋月¹ 何进伟 吴立春^{2Δ}

(1.乐山市市中区肿瘤医院检验科 四川 乐山 614000; 2.四川省肿瘤医院检验科 四川 成都 610041)

摘要: 目的: 研究 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 中的潜在应用价值。方法: 采用酶联免疫法检测 300 例 NSCLC 患者血清中 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 的表达水平, 再通过建立 ROC 曲线分析 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 对 NSCLC 的潜在诊断价值。结果: PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 患者血清中高表达, 并与 NSCLC 的临床分期和远处转移相关 ($P < 0.05$)。结论: PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 的临床诊治过程中具有重要作用, 是 NSCLC 潜在的生物标志物。

关键词: NSCLC; PDGF; 血小板

2020 年全球肺癌新发病例超过 220 万, 中国的肺癌新发病例也远大于 80 万, 全民发病率和死亡率均排在第一位^[1-2], 而在这些肺癌病人中非小细胞肺 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 又占了绝大多数, 在 80% 以上^[3]。目前临床诊断 NSCLC 主要依据影像学如胸部 X 线、剂量螺旋 CT (low-dose spiral CT, LDCT)、支气管镜下刷片、活检穿刺等, 这些方法在敏感性、特异性、适用性等方面存在不同的差异。因此, 寻找新型 NSCLC 诊断标志物便成为该领域亟需解决的问题。

PDGF 是调节间充质起源的肽类调节因子, 存在于血小板 α 颗粒内, 具有促进靶细胞生长、趋化的生物学功能^[4-5]。研究证实 PDGF 家族 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD、PDGF-AB) 在肿瘤的发生、发展、增殖、转移、浸润等生物学进程中发挥着关键性作用; 并在乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、骨肉瘤、肝癌、原发性星形细胞瘤等恶性肿瘤中高表达^[6-10]。但关于 PGF、PDGF 及其亚型在 NSCLC 中诊断价值的报道还很少见, 本课题组通过分析 300 例 NSCLC 患者血清中 PGF、PDGF 及其亚型表达水平, 旨在为 NSCLC 的筛查、诊治、预后提供实验室依据。

1 材料与方法

1.1 样本收集

本研究所用血清样本共计 300 例 (病例组), 均来源于乐山市市中区肿瘤医院 2020 年 1 月至 2021 年 10 月期间的初诊住院患者; 所有患者都是以肺部包块或者肺部占位 (高度疑似恶性肿瘤) 收治入院, 且术后病理确诊为 NSCLC (入院前未做任何放疗、化疗及切除手术等)。其中男性患者 140 例, 女性患者 160 例, 平均年龄 53.28 ± 8.26 岁。收集同期门诊健康体检人群血清 100 例作为对照, 其中男性 60 例, 女性 40 例, 平均年龄 49 ± 9.24 。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 试剂: 本研究采用酶联免疫吸附试验检测样本中血小板生长因子 (PGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、血小板衍生生长因子 AB (PDGF-AB)、血小板衍生生长因子 BB (PDGF-BB)、血小板衍生生长因子 AA (PDGF-AA) 的表达水平; 所有试剂均由上海沪震生物科技有限公司提供。

1.2.2 仪器 酶标分析仪 (MB-530) 和洗板机 (PW-812) 购自深圳市汇松科技发展有限公司, 低速离心机 (TD-5G) 购自四川蜀科仪器有限公司, 各种量程移液器由赛默飞世尔科技有限公司提供。所有检测操作严格按照试剂盒和仪器的说明书进行。

1.3 统计学分析:

表 1 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 对肺癌的诊断评价分析

项目指标	AUC	Cutoff 值	敏感性%	特异性%	95% CI
PGF	0.84	10.33	86.96	70.27	0.78-0.89
PDGF	0.79	18.11	76.27	75.00	0.73-0.85
PDGF-AA	0.78	9.80	98.32	61.00	0.71-0.86
PDGF-BB	0.62	10.46	93.44	37.50	0.52-0.72
PDGF-AB	0.65	9.98	99.54	42.86	0.55-0.75

使用 2020 版 EXCELL 建立数据库文件, 运用 SPSS26.0 进行数据统计分析, 采用 GraphPad Prism 8.0 绘制图形。统计资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较运用 t 检验; 二分类资料之间的比较使用 Pearson 卡方; ROC 曲线 (Receiver-operator characteristic, ROC) 下的面积 (AUC^{ROC}) 比较用 Hanley-McNeil 非参数检验法, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在病例组和对照组中的表达, 见图 1。PGF、PDGF、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB 在 NSCLC 中的表达水平显著高于健康体检人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

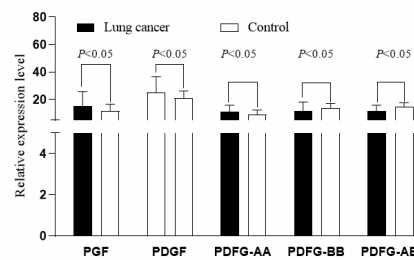


图 1 PDGF 及其亚型指标水平在肺癌和健康对照中的比较

2.2 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 中的诊断价值, 见图 2 和表 1。以 10.33 作为 PGF 的临界值时, PGF 在 NSCLC 的诊断 ROC 可以达到 0.84; 而 PDGF 亚型在 NSCLC 的诊断敏感性基本上都在 90% 以上。

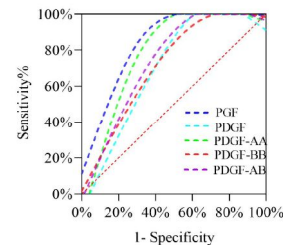


图 2 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在肺癌中的诊断价值

2.3 PGF、PDGF 及其亚型(PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)与 NSCLC 的临床病理特征相关性,见表 2。PGF、PDGF 及其亚型(PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)与 NSCLC 的临床分期、是否发生转移明显相关($P<0.05$)。

临床病理特征	例数	PGF	PDGF	PDGF-AA	PDGF-BB	PDGF-AB	
性别	男	140	14.44 ± 9.80	24.97 ± 11.58	10.77 ± 4.11	11.68 ± 5.90	12.26 ± 6.37
	女	160	15.17 ± 9.89	25.05 ± 11.78	11.13 ± 4.97	12.13 ± 6.34	12.40 ± 6.38
年龄	≥60	152	15.65 ± 10.25	23.87 ± 9.97	11.41 ± 5.01	12.41 ± 6.76	12.55 ± 6.24
	<60	148	14.40 ± 9.70	25.33 ± 12.18	10.72 ± 4.67	11.53 ± 5.65	12.56 ± 7.22
病理类型	腺癌	77	14.95 ± 10.01	25.04 ± 4.81	10.94 ± 4.81	11.79 ± 5.86	12.12 ± 5.64
	鳞癌	223	14.37 ± 9.39	23.90 ± 10.83	11.28 ± 4.09	12.19 ± 6.73	12.93 ± 7.66
肿瘤分期	早期	178	15.61 ± 10.51	25.34 ± 11.28	10.78 ± 4.81	11.93 ± 6.55	12.29 ± 7.07
	晚期	122	13.19 ± 8.00*	29.15 ± 16.56*	14.27 ± 4.04*	17.95 ± 14.10*	12.45 ± 4.51
远处转移	是	62	11.32 ± 7.07*	29.92 ± 20.18*	12.11 ± 5.29*	10.38 ± 3.96*	13.85 ± 3.77*
	否	238	15.11 ± 10.01	24.98 ± 11.27	10.87 ± 4.08	12.03 ± 6.25	11.42 ± 4.33
肿瘤直径	≥15mm	182	14.89 ± 10.45	23.97 ± 10.01	10.60 ± 5.36	12.23 ± 6.54	12.86 ± 7.73
	<15mm	118	15.54 ± 9.73	25.83 ± 12.15	11.39 ± 4.40	11.77 ± 5.85	12.35 ± 5.94

表 2 与肺癌的临床病理特征相关性 (*表示 $P<0.05$)

3 讨论

2015 年 BEST 团队第一次了肿瘤血小板 (tumor-educated platelets, TEPs) 的概念, TEPs 是经过肿瘤免疫应答调节产生, 同时受到肿瘤细胞及其微环境“教育”的血小板, 并广泛参与肿瘤细胞的发生、发展、转移、播散、浸润等生物学进程, 逐渐被证实为肺癌临床诊断、疗效监测及其预后判断的潜在生物学标志物。随后 TEPs 便成为肿瘤领域的一个新的研究热点, 血小板相关的血液学参数、指标也相继作为重点目标进入研究者的视线。本课题旨在研究 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 中的诊断价值, 以期 NSCLC 的临床诊治提供实验室参考依据。

PDGF 家族是一类趋化因子、促血管生成因子、促有丝分裂剂, 在肺癌患者的肺动脉和肺组织中表达上调, 它通过与其受体结合后改变下游信号传导通路, 进而参与到肺癌进展的生物学过程中, 同时 PDGF-BB 在顺铂耐药中发挥着关键性作用^[1]。本研究结果显示 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 患者外周血清中表达水平显著升高, 同时与 NSCLC 患者的年龄、性别、病例类型、肿瘤直径不具有相关性, 而与 NSCLC 病人的临床分期、是否发生远处转移显著相关。此外, PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 的诊断中发挥出至关重要的作用, 当 PGF 的临界值为 10.33 时其诊断 ROC 可以达到 0.84; PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB 的特异性更是高到 90% 以上。这提示 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 的病情进展中起到举足轻重的作用, 并可用于 NSCLC 的治疗效果检测以及临床预后判断, 是一组良好的诊断实验室指标。

新近文献报道, PDGF 家族还广泛参与到肿瘤的微环境中, 可以与多种免疫细胞相互作用, 进一步促使细胞分泌 INR- γ 、TNA- α 等炎症因子和趋化因子。肿瘤微环境中 TEPs 的产生是一个复杂的生物过程, 是多个因素相互影响、相互作用的结果。而检测 NSCLC 外周血清中血小板相关分子指标 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 便可以将这个过程简单化, 同时酶联免疫法具有操作简单、敏感性高、无需特殊设备等优点, 有利于临床实践推广。综上所述, 本研究发现 PGF、PDGF 及其亚型 (PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB) 在 NSCLC 的诊治中具有重要作用, 并与其临床病理特征具有密切的相关性, 是 NSCLC 潜在的分子靶标。但其在 NSCLC 诊治的临床实践价值还有待于进一步深入研究。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [2] 王禾, 翟坚学, 刘曦光, 等. 肿瘤血小板在非小细胞肺癌诊疗中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(11): 1699-1702.
- [3] 李向欣, 刘向东. miR-29a 靶向调控 PDGFb 促进肺癌细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(06): 2780-2784.
- [4] 李维青, 姜福胜, 李志田, 张旭刚. miR-29a 靶向调控 PDGFb 促进非小细胞肺癌细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(03): 1301-1306.
- [5] 沈凯凯, 吕镗烽. 非小细胞肺癌患者血小板增多与临床病理的关系分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(04): 324-328.
- [6] 付明刚, 李龙均. PDGF-BB 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3353-3357.
- [7] 汤伟伟, 何永文. PDGF-BB/PDGF- β 与肿瘤发生发展的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2457-2462.
- [8] 任鹏飞, 王弦, 李晶晶, 琚倩, 孟晨旭, 龙其河, 金像婷, 李烦繁. 非小细胞肺癌中 PDGF-BB 表达及其与骨转移的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(06): 669-673.
- [9] 孙晓玲, 张晓娟, 张清泉, 邱雷, 王林娜, 侯素平. 原发星形细胞瘤中 TP53、PDGF、EGFR 的表达及与临床病理特征和预后的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(02): 154-158.
- [10] 高云飞, 高凤成, 李清峰, 马强, 邢通潮, 杜婷婷. 原发性肝细胞癌患者 TACE 治疗前后血清血小板源性生长因子-BB 水平变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(06): 73-76.
- [11] 徐思群, 魏洁雅, 谢静, 等. 血小板衍生生长因子-AA 在骨关节炎发生发展中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2022-01-12.
- [12] 曲靓靓, 王莉, 杨薇. 血小板源性生长因子预测恶性肿瘤患者经外周中心静脉置管后血栓形成的临床价值[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(07): 661-663.

基金项目: 乐山市科技局重点研发项目(20ZDY0041)

作者简介: 董秋月(1986-), 女, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断

通讯作者: 吴立春