

## 胃癌手术前后血浆 PAI-1、t-PA 水平及临床价值

杨芳<sup>1</sup>, 蔡芬<sup>1</sup>, 黄吉娥<sup>1</sup>, 曾小菁<sup>2\*</sup>

(1. 贵阳医学院 医学检验系临床血液学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院附院 血液科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 探讨胃癌患者手术前后血浆 PAI-1、t-PA 含量变化及临床价值。方法: 采用双抗体夹心酶标免疫分析法, 测定胃癌患者手术前后血浆 PAI-1、t-PA 与肿瘤转移和预后的关系。结果: 胃癌术前 PAI-1、t-PA 均与非肿瘤对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 行胃癌根治术后 t-PA 水平较术前差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 胃癌患者转移和无转移者 PAI-1 水平有统计学差异, 而 t-PA 变化不大 ( $P > 0.05$ )。结论: 血浆 PAI-1、t-PA 水平与胃癌的浸润及转移过程密切相关。

**[关键词]** 胃癌; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制剂; 双抗体夹心酶标免疫分析法

**[中图分类号]** R446.69 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2011)06-0622-02

胃癌是我国人群中发病率和病死率均占第1位的恶性肿瘤, 肿瘤的浸润转移是导致患者死亡的主要原因, 探索肿瘤的浸润转移机制已经成为国内外研究的热点之一。研究认为, 恶性肿瘤会导致凝血、抗凝和纤溶系统的失衡, 使机体处于高凝状态<sup>[1]</sup>, 从而影响肿瘤的生长与转移<sup>[2]</sup>, 1878年 Biuroth 发现血栓中存在恶性肿瘤细胞, 从而认为血栓与恶性肿瘤转移有关。本研究对28例胃癌初诊患者术前及术后血浆中的组织纤维蛋白溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)分子标志物进行检测, 观察胃癌患者纤溶系统的变化, 旨在分析和探讨其与胃癌病情发展及预后的临床关系。

### 1 资料与方法

**1.1 对象** 随机选取2009年4月~2010年2月胃肠外科初诊为胃癌拟手术治疗的患者28例, 其中男性12例, 女性16例, 年龄26~79岁。按国际抗癌联盟(UICC)2005年公布的胃癌TNM分期: I期4例, II期6例, III期16例, IV期2例; 有淋巴结转移19例, 其中II期2例, III期15例, IV期2例; 无淋巴结转移9例。患者术前均未接受放化疗, 所有病例手术后均经病理检查证实。正常对照组: 随机选取25例健康体检者, 男性11例, 女性14例, 年龄24~72岁, 采血前一月无服药史。

**1.2 标本收集及检测方法** 使用德国 DR-200B

系列自动酶标仪检测。清晨抽取病例组术前、术后第7天和正常对照组空腹静脉血2 ml 于EDTA-K2抗凝管, 1 h 内 4 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆放入1.5 ml 离心管, 置-20℃冰箱保存待测。t-PA、PAI-1 试剂盒分别购自厦门慧嘉生物科技有限公司, 按试剂盒说明书检测, 并根据各自的标准曲线计算血清中 t-PA、PAI-1 的含量。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计学分析, 计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较用  $t$  检验。

### 2 结果

术前胃癌组血浆 t-PA、PAI-1 蛋白水平均显著高于正常对照组, 见表1。有无淋巴结转移胃癌患者血浆 PAI-1、t-PA 含量与正常对照组比较见表2。

表1 正常对照组和胃癌组手术前后  
血浆 PAI-1、t-PA 含量比较

Tab. 1 Comparison of plasma contents of PAI-1 and t-PA in control group and stomach cancer group before and after operation

组别	<i>n</i>	PAI-1 (μg/L)	t-PA (μg/L)
正常对照组	25	1.04 ± 0.11	2.09 ± 1.75
胃癌术前组	28	5.58 ± 4.03 <sup>(1)</sup>	5.62 ± 4.03 <sup>(1)</sup>
胃癌术后组	28	4.47 ± 2.85 <sup>(1)</sup>	3.92 ± 2.81 <sup>(1)(2)</sup>

注: <sup>(1)</sup> 与正常对照组比较,  $P < 0.001$ ; <sup>(2)</sup> 与胃癌手术前比较,  $P < 0.05$ 。

\* 通讯作者 E-mail: yangfang282@sina.com

表 2 正常对照组和无淋巴结转移胃癌患者有  
血浆 PAI-1、t-PA 含量比较

Tab.2 Comparison of plasma contents of PAI-1 and  
t-PA among control group and stomach cancer  
patients with or without lymphonode metabasis

组别	n	PAI-1 (μg/L)	t-PA (μg/L)
正常对照组	25	1.04 ± 0.11	2.09 ± 1.75
胃癌组			
无淋巴结转移	9	3.60 ± 1.90 <sup>(1)</sup>	4.88 ± 2.70 <sup>(1)</sup>
有淋巴结转移	19	4.63 ± 1.30 <sup>(1)(2)</sup>	5.67 ± 2.35 <sup>(1)</sup>

注：<sup>(1)</sup>与正常对照组比较， $P < 0.05$ ；<sup>(2)</sup>与无淋巴结转移组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

实验证明,肿瘤发生侵袭并最终转移,肿瘤细胞必须对基底膜及细胞外基质成分进行附着、黏附和侵袭,从而穿透细胞基质屏障。这个多步骤过程由细胞因子及生长因子严格调控,并需要肿瘤相关蛋白水解酶的表达。在这个过程中,组织纤溶酶原激活剂 (tissue-plasminogen activator, t-PA) 是一个重要的蛋白水解酶, t-PA 主要由血管内皮及肿瘤细胞合成<sup>[3]</sup>,是人体内主要的纤溶酶原激活剂,可使纤溶酶原激活为纤溶酶 (plasmin, PL), PL 具有广谱的蛋白水解活性,可水解多种细胞膜外基质,从而促进肿瘤细胞侵入邻近组织以及发生转移<sup>[4]</sup>。PAI-1 是 t-PA 的抑制物,PAI-1 的主要功能是以 1:1 的比例与 t-PA 活性中心的丝氨酸发生不可逆的共价结合,形成复合物,这种复合物具有稳定性和不可逆性,从而抑制 t-PA 的活性<sup>[5]</sup>。t-PA 过高和(或)PAI-1 降低,致纤溶活性亢进,可以导致出血症状; t-PA 过低和(或)PAI-1 增高,致纤溶活性降低,可以导致血栓形成。所以检测 PA、PAI 可了解纤溶系统在实体瘤中的变化以及纤维蛋白溶解对肿瘤转移以及血栓形成的作用<sup>[6]</sup>。

结果显示,患者术前血浆 t-PA 显著高于正常对照组,同时 PAI-1 含量也显著增高;术后这些指标均有不同程度的下降,但只有 t-PA 与术前比较有显著性差异,与文献报道相符<sup>[7,8]</sup>。这证实胃癌患者在术前存在纤溶活性增强,提示临床胃癌患者在行综合治疗的同时,可适当应用抗纤溶药物;术后血浆 t-PA 降低,提示机体可能存处于血栓前状态,可以适当应用溶栓治疗。这不仅可减少临床上出血及血栓形成的并发症发生,并且有可能阻缓肿瘤的浸润。

比较有无淋巴结转移胃癌患者的血浆纤溶分子标志物水平,发现有无淋巴结转移两组间 t-PA 差异无显著性,但有淋巴结转移组的 PAI-1 水平较无转移组有显著性差异,这与沈倩云等<sup>[9]</sup>报告 PAI-1 的活性升高与肿瘤的淋巴结转移呈正相关相一致。PAI-1 持续升高可能是由于 PAI-1 在局部基质中表达,保护瘤组织,防止血管生成过程中细胞外基质 (ECM) 过分降解。提示血浆中 PAI-1 系统的变化与胃癌的转移、分期和预后有相关性,可以作为病情严重程度和预后判断的有效指标。

4 参考文献

[1] Voland C, Serre CM, Delnzs P. Platelet-osteosarcoma cell interaction is mediated through a specific fibrinogen-binding sequence located within the N- terminal domain of thrombospondin 1[J]. J Boneminer Res, 2000(2):361 – 368.

[2] Gouin-Thibault I, Samama MM. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients [J]. Semin Thromb Hemost, 1999(2):167 – 172.

[3] Chen GA ,Feng Q ,Zhang LZ , et al . Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor type21 in human endometrium[J] . Chin J Physiol Sci ,1992(2) : 150 – 157.

[4] Macchione E, Ep ifano O, StefaniniM , et al. Urokinase redistribution from the secreted to cell - bound fraction in granulosa cells of rat p reovulatory follicles[J]. Biol Rep rod,2000(4) : 895 – 897.

[5] Kurt B, Jan H akan J, Torb jorn N, et al. Effects of carve? dilol orm etopro lol on PAI-1, t-PA mass concentration or von Willebrand factor in chronic heart fa ilurea COM ET sub study[J]. Throm b Res, 2010(2): 46 – 50.

[6] 段朝霞,杨林花.凝血和纤维蛋白溶解系统与实体瘤静脉血栓形成及转移的相关研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2007(1):729 – 731.

[7] Gerstein ES , Shcherbakov AI , Kazmin AI , et al. Urokinase and tissue type plasminogen activators and their type-1 inhibitor ( PAI-1) in gastric cancer[J] . Vopr Onkol,2003(2) :165 – 169.

[8] Konno H , Abe J , Kaneko T , et al. Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the live metastasis of colorectal cancer [J]. Cancer Res ,2001(5) : 516 – 523.

[9] 沈倩云,林建灿,孙义国,等. 乳腺癌组织和血液中组织型纤溶酶原激活剂及其抑制剂测定的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 1998(5) : 360 – 362.

(2011 – 08 – 08 收稿,2011 – 09 – 12 修回)