

膜联蛋白 A2 在胃癌患者血清中的表达及意义

岑美婷, 张意钗, 黄燕文, 臧 宁, 喻宁芳, 钟小雄

(广州市第一人民医院南沙医院 检验科, 广东 广州 510045)

[摘要] 目的: 检测膜联蛋白 A2 (ANXA2) 在胃癌患者血清中的表达。方法: 49 例胃癌患者作为胃癌组, 55 例同期健康体检者作为对照组, 采用酶联免疫吸附法检测两组被检者血清中 ANXA2 和肿瘤标志物 CEA、AFP-CA19-9 及 CA24-2 水平, 采用 Pearson 法分析胃癌患者血清中 ANXA2 水平与肿瘤标志物的相关性, 采用工作曲线 (ROC) 分析 ANXA2 和 3 种肿瘤标志物对胃癌的诊断价值, 探讨 ANXA2 水平与胃癌淋巴结转移的关系。结果: 观察组患者血清中 ANXA2、CEA 及 CA19-9 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组患者血清中 ANXA2 水平与 CEA ($r = 0.905$, $P < 0.05$) 及 CA19-9 ($r = 0.946$, $P < 0.05$) 水平均呈现显著正相关; 以 $10.11 \mu\text{g/L}$ 为截点值, ANXA2 诊断胃癌的敏感性为 91.84%, 特异性为 92.73%, 优于 CEA 及 CA19-9; 伴有淋巴转移胃癌患者血清中 ANXA2 水平显著高于无淋巴转移患者 ($t = 2.748$, $P = 0.009$)。结论: 外周血血清中 ANXA2 水平可作为诊断胃癌的辅助指标。

[关键词] 膜联蛋白 A2; 胃癌; 诊断; 肿瘤标记, 生物学; 淋巴转移

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)07-0837-03

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.07.023

The Expression and Value of Serum Annexins A2 in Patients with Gastric Carcinoma

CEN Meiting, ZHANG Yichai, HUANG Yanwen, ZANG Ning, YU Ningfang, ZHONG Xiaoxiong
(Department of Laboratory, First People's Hospital of Guangzhou Nansha Hospital, Guangzhou 510045, Guangdong, China)

[Abstract] Objective: To analyze the expression of serum Annexins A2 (ANXA2) in patients with gastric carcinoma and its auxiliary diagnostic value. **Methods:** Clinical data of 49 patients with gastric carcinoma as Group A, 55 healthy cases as Group B. ELISA was adopted to test ANXA2, CEA and AFPCA 19-9 and CA24-2 level; adopting Pearson method to analyze correlation between ANXA 2 level and tumor marker; adopting ROC to analyze diagnostic value of ANXA2 and three tumor markers on gastric carcinoma. **Results:** ANXA2, CEA and CA19-9 level of Group A was obviously higher than these of Group B ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that, for Group A patients, the levels of ANXA2 had significant positive correlation with CEA ($r = 0.905$, $P < 0.05$) and CA19-9 ($r = 0.946$, $P < 0.05$). ROC analysis showed that the ANXA2 cut-off point value of $10.11 \mu\text{g/L}$, as used for the diagnosis of gastric carcinoma, provided a sensitivity of 91.84%, a specificity of 92.73%, better than these of CEA and CA19-9. Group A patients with lymphatic metastasis had a higher level of ANXA2 than that of patients without lymphatic metastasis ($t = 2.748$, $P = 0.009$). **Conclusion:** The level of ANXA2 can be used as an auxiliary diagnosis marker for gastric carcinoma.

[Key words] Annexins A2; gastric carcinoma; diagnosis; tumor marker, biological; lymphatic metastasis

胃癌(gastric carcinoma)是消化系统常见的恶性肿瘤之一,我国的胃癌发病率高于世界平均水平^[1],有学者认为胃癌的发生与遗传易感、感染、饮食习惯等因素密切相关^[2-3]。胃癌患者早期临床表现并无特异性,常常错过最佳手术时机,因此临床上急需选择一项检测指标用于早期胃癌患者的筛选。膜联蛋白 A2(Annexins A2, ANXA2)是一种外分泌蛋白,可以释放到外周血中被检出^[4],与多种恶性肿瘤的发生与发展密切相关。本研究通过检测胃癌患者外周血中 ANXA2 水平,分析其与胃癌患者外周血中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetal protein protein, AFP)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)及糖类抗原 24-2(carbohydrate antigen 24-2, CA24-2)的相关性,探讨 ANXA2 在胃癌辅助诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

2012 年 1 月 ~ 2015 年 1 月经病理确诊的 49 例胃癌患者作为胃癌组。男性 31 例,女性 18 例;60 ~ 72 岁,平均(65.6 ± 3.1)岁;临床分期 I 期患者 20 例,II 期患者 29 例,淋巴结转移 29 例。另 55 例同期健康体检者作为对照组,男性 34 例,女性 21 例,60 ~ 73 岁,平均(65.1 ± 3.6)岁。两组被检者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

于清晨空腹抽取胃癌组(治疗前)及对照组外周血 5 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购置于美国 R&D 公司)检测血清中 ANXA2、CEA、AFPCA19-9 及 CA24-2 水平。

1.3 观察指标

比较两组被检者血清中 ANXA2 和肿瘤标志物(CEA、AFPCA19-9 及 CA24-2)水平;采用 *Pearson* 法分析胃癌患者血清中 ANXA2 水平与 CEA、AFPCA19-9 及 CA24-2 的相关性;采用被检者工作曲线(ROC)分析 ANXA2 和 CEA、AFPCA19-9 及 CA24-2 对胃癌的诊断价值;探讨 ANXA2 水平与胃癌淋巴结转移的关系。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 23.0 软件处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用非配对 t

检验。计数资料用率(%)表示,数据比较使用 χ^2 检验。相关性分析采用 *Pearson* 相关性检验,诊断价值的分析采用被检者工作曲线(ROC), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANXA2、CEA、AFP、CA19-9 及 CA24-2 水平

胃癌组血清中 ANXA2、CEA 及 CA19-9 的水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);AFP、CA24-2 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清中 ANXA2、CEA、AFPCA19-9 及 CA24-2 水平

Tab. 1 Comparison of tumor markers between the two groups

指标	观察组	对照组	t	P
ANXA2(μg/L)	22.8 ± 5.1	4.2 ± 1.5	25.840	<0.01
CEA(μg/L)	9.9 ± 2.6	2.7 ± 1.1	18.750	<0.01
AFP(μg/L)	17.2 ± 5.2	16.8 ± 4.9	0.404	0.687
CA19-9(U/mL)	49.5 ± 6.2	28.2 ± 5.2	19.050	<0.01
CA24-2(U/L)	3.2 ± 1.3	2.8 ± 1.5	1.445	0.152

2.2 胃癌患者血清中 ANXA2 与 CEA、AFP、CA19-9 及 CA24-2 的相关性分析

Pearson 相关性检验结果显示,胃癌患者外周血 ANXA2 水平与 CEA 及 CA19-9 水平均呈现显著正相关($P < 0.05$),而 ANXA2 水平与 AFP、CA24-2 水平无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 胃癌患者外周血 ANXA2 与肿瘤标志物的相关性分析

Tab. 2 Correlation analysis of ANXA2 and tumor marker

指标	ANXA2 与各指标的 <i>Pearson</i> 相关分析	
	r	P
CEA	0.905	<0.01
AFP	0.251	0.082
CA19-9	0.946	<0.01
CA24-2	0.143	0.327

2.3 ANXA2、CEA 及 CA19-9 对胃癌的诊断价值

如表 3 及图 1,ROC 曲线分析显示,以 10.11 μg/L 为截点值,ANXA2 诊断胃癌的敏感性为 91.84%,特异性为 92.73%,曲线下面积为 0.97,优于 CEA 及 CA19-9。

表 3 3 种肿瘤相关标志物对胃癌的诊断价值

Tab.3 The diagnostic values of 3 tumor markers

肿瘤标志物	诊断分界点	ROC 下 面积	敏感性 (%)	特异性 (%)
ANXA2	10.11	0.97	91.84	92.73
CEA	4.60	0.91	81.63	80.00
CA19-9	34.71	0.81	77.55	76.36

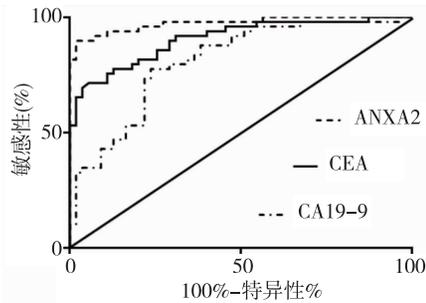


图 1 3 种肿瘤相关标志物对胃癌的诊断价值分析

Fig.1 The diagnostic value of three tumor markers

2.4 ANXA2 与胃癌淋巴结转移

伴有淋巴转移的胃癌患者外周血 ANXA2 水平 (24.25 ± 3.95) $\mu\text{g/L}$ 显著高于无淋巴转移患者 (20.84 ± 4.69) $\mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义 ($P=0.009$)。

3 讨论

我国胃癌患者数量居各类恶性肿瘤患者数量前列^[5]。随着环境的污染和人口老龄化,我国胃癌的发病率仍处于不断增高的趋势。由于胃部血管及淋巴管丰富,患者在病程早期即可出现微小转移灶,对患者的预后将产生不利影响^[6-7]。诊断早期胃癌大多依赖于内镜取病理活检。因该法属于有创操作,很难用于临床筛查。ANXA2 属于 ANXA 家族一员,是一种广泛分布于真核细胞的钙磷脂结合蛋白,具有众多的生活学功能^[8]。ANXA2 与肝癌、乳腺癌、肺癌等实体肿瘤的发生发展密切相关^[9-10]。本研究发现,胃癌患者外周血 ANXA2 水平显著升高,同时 CEA 及 CA19-9 水平亦显著高于对照组,提示 ANXA2 与胃癌有关。CEA 与 CA19-9 是经典的肿瘤标志物,本研究采用 Pearson 相关性检验结果显示外周血 ANXA2 水平与 CEA 及 CA19-9 水平呈现显著正相关,提示 ANXA2 检测可能替代 CEA 及 CA19-9 检测。为明确此 3 项指标对胃癌的诊断价值,本研究采用 ROC 曲线分析,结果显示以 10.11 $\mu\text{g/L}$ 为截点

值,ANXA2 诊断胃癌的敏感性为 91.84%,特异性为 92.73%,曲线下面积为 0.97,优于 CEA 及 CA19-9。提示 ANXA2 对胃癌的辅助诊断价值优于传统指标,进一步分析发现胃癌患者伴有淋巴转移患者外周血 ANXA2 水平显著高于无淋巴转移患者。提示 ANXA2 可能还与胃癌的进展有关。因此,对怀疑胃癌患者,检测外周血 ANXA2 水平可辅助诊断胃癌。

4 参考文献

- [1] 贺宇彤,梁迪,李道娟,等. 河北省 2011 年恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015(8): 846-851.
- [2] Liu L, Yang X. Implication of Reprimo and hMLH1 gene methylation in early diagnosis of gastric carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015(11):14977-14982.
- [3] Liang P, Wang YX, Ren XC, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach; clinical features and CT findings[J]. Abdom Radiol (NY), 2016(1):19-24.
- [4] Deng Y, Chen C, Hua M, et al. Annexin A2 plays a critical role in epithelial ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015(1):175-182.
- [5] 邹小农,孙喜斌,陈万青,等. 2003-2007 年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. 肿瘤, 2012(2):109-114.
- [6] Ryu SY, Kim HG, Joo JK, et al. Is histologic differentiation a prognostic indicator for gastric carcinoma patients with curative resection? [J]. Indian J Cancer, 2015(1):45-47.
- [7] Zhang F, Yang X, Li L, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number analysis in gastric carcinoma samples from Chinese patients[J]. Oncol Lett, 2016(1):173-181.
- [8] Gabel M, Delavoie F, Demais V, et al. Annexin A2-dependent actin bundling promotes secretory granule docking to the plasma membrane and exocytosis[J]. J Cell Biol, 2015(5):785-800.
- [9] Yang J, Yang F, Nie J, et al. Evaluation of Annexin A2 as a novel diagnostic serum biomarker for lung cancer[J]. Cancer Biomark, 2015(2):205-211.
- [10] Xu XH, Pan W, Kang LH, et al. Association of annexin A2 with cancer development (Review)[J]. Oncol Rep, 2015(5):2121-2128.

(2016-02-23 收稿,2016-06-10 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:赵毅