论著

文章编号:1000-5404(2012)22-2318-03

血清 uPAR 的水平与小细胞肺癌化疗疗效及预后的关系

卢先锋,戴 楠,杨宇馨,张志敏,廖 玲,王 东 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 探讨血清细胞因子尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)与小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)患者化疗疗效及预后的关系。**方法** 使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测80例SCLC患者在化疗前后血清中的uPAR,分析其表达水平与患者疗效及预后的关系。**结果** 化疗前后的小细胞肺癌患者,血清uPAR水平存在明显差异($P<0.05$),Kaplan-Meier分析显示uPAR水平的高低与患者预后显著相关($P<0.05$),uPAR水平高(>2.057 μg/L)的患者中位生存时间为13.3个月,uPAR水平低(≤2.057 μg/L)的患者中位生存时间为21.5个月。COX比例风险模型分析结果显示,uPAR可能是判断SCLC患者生存的独立预后因素($P<0.05$)。**结论** SCLC患者血清uPAR升高提示预后较差,uPAR表达水平的变化可作为SCLC患者化疗疗效的参考指标。

[关键词] 小细胞肺癌;细胞因子;预后;化疗

[中图法分类号] R730.23;R730.53;R734.2 [文献标志码] A

Serum uPAR and its relationship with chemosensitivity and prognosis in patients with small cell lung cancer

Lu Xianfeng, Dai Nan, Yang Yuxin, Zhang Zhimin, Liao Ling, Wang Dong (Cancer Center, Daping Hospital, Institute of Surgery Research, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship of serum urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) with chemosensitivity and prognosis in patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** The serum levels of uPAR were detected in 80 patients with SCLC before and after chemotherapy using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum levels of uPAR significantly decreased in the SCLC patients after chemotherapy ($P<0.05$). Kapan-Meier analysis showed that the uPAR level was significantly correlated with the prognosis of the SCLC patients ($P<0.05$). The median survival time was 13.3 months in the SCLC patients with high uPAR levels (>2.057 μg/L), and was 21.5 months in the SCLC patients with low uPAR levels (≤2.057 μg/L). Cox model analysis showed that uPAR might be an independent prognostic factor to determine the patients' survival time ($P<0.05$). **Conclusion** The elevated serum level of uPAR may indicate poor prognosis of SCLC, and the uPAR expression level may be used as an indicator to evaluate the chemotherapy sensitivity in SCLC patients.

[**Key words**] small cell lung cancer; cytokines; prognosis; chemotherapy

Corresponding author: Wang Dong, E-mail: dongwang64@hotmail.com

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占肺癌发病率的20%,是肺癌中恶性程度最高的一种。因其早期诊断困难,且进展快、疗效差等特点,总体的5年生存率小于5%,成为肺癌病死率较高的病理类型[1]。目前针对小细胞肺癌并无有价值的疗效及预后指标。前期研究[2]发现尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)可作为小细胞肺癌的早期诊断指标。本研究进一步通过ELISA检测80例SCLC患者血清uPAR在化疗前后的表达水平,探讨其与SCLC化疗疗效及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院2007年1月至2010年3月SCLC患者血清80例,其中男性68例,女性12例,年龄35~82岁。患者均有明确的病理诊断。局限期48例,广泛期32例(病例的临床资料见表1)。80例肺癌患者化疗周期3~8个周期,平均4个周期,入选血清为患者化疗前及化疗后(至少满足3个化疗周期)再次入院时采集血清,所有入选病例无炎症、自身免疫性及内分

[通信作者] 王 东,E-mail: dongwang64@hotmail.com

泌性疾病等。80 例病例随访 2～5 年，最后随访时间为 2012 年 3 月。所有血清标本为空腹静脉采血，离心分离并于 -20 ℃保存备用。避免血清的反复冻融。

表 1　SCLC 患者不同临床特征的血清 uPAR 水平的比较

临床特征	例数（%）	uPAR 阳性例数（%）	*P*（χ^2检验）	血清 uPAR 水平（μg/L）	*P*（Mann Whitney U）
性别					
男	68(85.00)	35(51.5)	0.466	3.284±3.385	0.177
女	12(15.00)	6(50.0)		2.571±2.730	
吸烟状态					
吸烟	41(68.75)	18(43.9)	0.178	3.032±3.050	0.161
不吸烟	39(26.25)	23(59.0)		2.688±2.998	
肿瘤分期					
局限期	48(60.0)	20(41.7)	0.036	1.953±0.803	0.003
广泛期	32(40.0)	21(65.6)		4.211±4.352	
胸水					
有	39(48.8)	22(56.4)	0.650	3.189±3.843	0.597
无	41(51.2)	19(46.3)		2.506±1.742	
淋巴结转移					
有	36(45.0)	16(44.4)	0.271	2.383±2.495	0.147
无	44(55.0)	25(56.8)		3.243±3.351	
肿瘤直径					
4～6 cm	31(38.75)	18(58.1)	0.332	3.162±3.766	0.301
<4 cm	49(61.25)	23(46.9)		2.371±0.871	

1.2　uPAR 的检测

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法（ELISA）测定 SCLC 患者化疗前及化疗后血清 uPAR 的表达。其中，ELISA 检测试剂盒购自美国 R&D 公司，实验步骤按照试剂盒操作说明书进行。

1.3　疗效评定

疗效按以下 4 级评定。CR：完全缓解，PR：部分缓解，SD：疾病稳定，PD：疾病进展。

1.4　统计学分析

数据采用 SPSS 13.0 软件分析，血清 uPAR 表达水平在不同临床基线特征以及化疗前后间比较采用 Mann Whitney *U* 检验，各种不同基线特征 uPAR 表达阳性率间采用 χ^2 检验，以 COX 比例风险模型分析影响 SCLC 患者生存的可能因素。

2　结果

2.1　SCLC 患者不同临床特征的血清 uPAR 水平

以 80 例患者血清 uPAR 基线水平中位数（2.057 μg/L）作为阳性判断截断值，表 1 显示血清 uPAR 水平与患者性别、吸烟状态、有无胸水及淋巴结转移情况等无显著关系（$P>0.05$），与肿瘤的分期有关（$P=0.003$）。

2.2　化疗前后 uPAR 水平的变化与疗效的关系

表 2 显示化疗后血清 uPAR 水平显著低于化疗前，治疗有应答者（CR＋PR）血清 uPAR 水平在化疗后比化疗前显著降低（$P<0.05$）；而无应答者（SD＋PD）血清 uPAR 水平在化疗前后没有显著差别（$P>0.05$）。提示化疗较敏感的 SCLC 患者较化疗抵抗的患者，其 uPAR 水平降低更为显著，uPAR 表达水平的变化可作为 SCLC 患者化疗疗效的参考指标。

表 2　SCLC 患者化疗前后 uPAR 水平与疗效的关系

疗效	例数（%）	化疗前（μg/L）	化疗后（μg/L）	
CR＋PR	57(71.25)	3.506±3.674	2.206±1.995	0.024
SD＋PD	23(28.75)	3.516±3.482	1.935±1.072	0.081
合计	80 (100)	3.512±3.549	2.087±1.651	0.008

2.3　uPAR 的表达与 SCLC 患者预后的关系

对随访至 2012 年 3 月的 80 例 SCLC 病例进行 Kaplan-Meier 分析，结果显示：化疗前 SCLC 患者 uPAR 水平与预后明显相关（$P<0.05$），uPAR 水平高表达（>2.057 μg/L）的患者中位生存时间为 13.3 个月，uPAR 水平低表达（≤2.057 μg/L）的患者中位生存时间为 21.5 个月（图 1）。提示血清 uPAR 的表达水平可能与 SCLC 患者的预后相关。

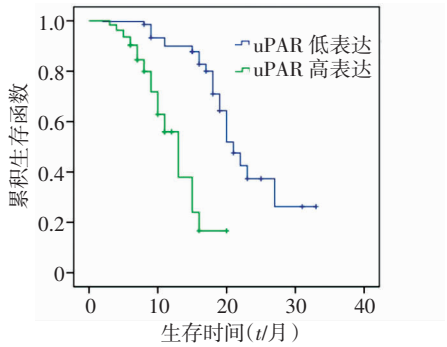


图 1　uPAR 不同表达水平的 SCLC 患者生存曲线分析

2.4　COX 比例风险模型多因素分析结果

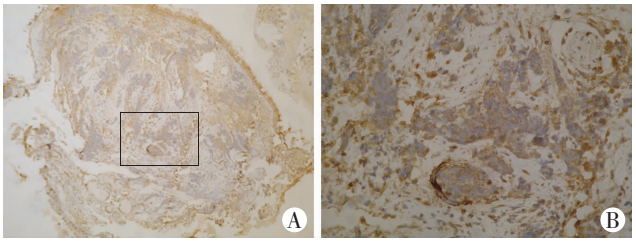
我们使用 COX 模型分析影响 SCLC 患者生存的可能因素，研究变量包括了化疗前 uPAR 表达水平、患者性别、吸烟状态、年龄、肿瘤分期、淋巴结转移情况及是否伴有胸水。结果显示：uPAR 表达水平（$P<0.05$）和患者的肿瘤分期（$P<0.05$）是影响患者生存时间的预后相关因素。见表 3。

表 3　COX 模型多因素生存分析结果

影响因素	回归系数	标准误	Wald	*P* 值	*RR*（95% 可信区间）
分期	0.602	0.286	4.430	0.035	1.826(1.042～3.198)
uPAR 表达	0.975	0.361	7.294	0.007	2.651(1.307～5.379)

2.5　细胞因子 uPAR 在 SCLC 组织中的表达

免疫组结果显示细胞因子 uPAR 在 SCLC 肿瘤组织中表达降低或缺失，而癌旁组织中核浆表达阳性（图 2A、B）。



A：（×100）；B：A 图的局部放大（×400）

图 2　免疫组化观察细胞因子 uPAR 在 SCLC 组织中的表达（MaxVision™）

3 讨论

人体的各种生理反应都伴随有细胞因子表达水平的变化。细胞因子是组织及器官之间实现信息传递的重要介质,是人体免疫系统的调控因子。其在肿瘤的发生、发展、转移等过程中同样扮演着重要角色[3]。因此,细胞因子可作为监测肿瘤的严重程度和治疗有效性的预测指标。既往研究[4]证明慢性炎症刺激为发生肺癌的高危因素,并诱导体内多种细胞因子水平的改变。对于SCLC患者,研究证实细胞因子表达水平和患者的疾病状态及生存率有关。如IL-2的变化水平与SCLC癌患者生存率的降低明显相关[5]。

近年来,伴随分子水平研究的深入,新的细胞因子不断被发现。如IL17A,它是由Th17产生,可为TGF-β、IL-6、IL-21及IL-23所诱导[6-7],具有调节肺癌组织生长的作用。明确这些细胞因子表达在肿瘤中作用的机制已成为目前研究的热点。在前期的研究中,我们通过细胞因子抗体芯片检测SCLC患者血清中包括IL、TGF、TNF、VEGF等120种细胞因子,筛选出具有显著表达差异的细胞因子,提示在SCLC中具有诊断价值,其中包括uPAR。已有研究[8]发现uPA及uPAR与肿瘤浸润有关。其机制可能为肿瘤细胞可产生uPA酶原并与肿瘤细胞表面的特异性受体结合而激活,激活后的uPA可催化纤溶酶原生成纤溶酶,形成正反馈效应,引起细胞外基质的降解,促进肿瘤细胞对正常组织的侵袭[9]。Langkilde等[10]研究发现血清uPA可作为呼吸系统肿瘤的一个独立的预后因素。并且在炎症及自身免疫性疾病中,uPAR增高的患者病死率相对较高[11]。

本研究针对SCLC患者化疗前后血清中uPAR水平的变化,研究uPAR是否可成为判断SCLC对化疗疗效及预后的新指标,进一步探讨其在SCLC治疗及预后方面的价值。研究结果显示:接受化疗后的SCLC患者,血清uPAR表达水平明显降低,血清uPAR水平的高低与患者的性别、吸烟状态、是否伴有胸水、淋巴结转移情况等无显著相关性($P>0.05$),而与肿瘤分期有关($P<0.05$)。化疗前高水平的uPAR往往提示SCLC患者预后不良,其中位生存时间明显低于uPAR无增高的患者。对化疗药物敏感的SCLC患者,其化疗后血清uPAR的降低较化疗抵抗者更加显著。我们为了探讨uPAR在SCLC中升高的机制,对uPAR在组织中的表达也进行了检测,然而免疫组化结果提示:在SCLC肿瘤组织中uPAR蛋白表达降低或缺失,而癌旁组织表达呈阳性,说明在SCLC肿瘤微环境中,肿瘤组织无分泌uPAR现象,uPAR的局部水平并无增高。既往的研究[12]发现多种类型的肿瘤细胞uPAR表达增高,提示抑制其活性可能降低肿瘤细胞发生局部侵犯及远处转移的风险。然而,我们的研究结果提示可能为癌旁组织过量分泌uPAR,也可能为继发性增高。肿瘤患者癌旁组织uPAR增高的具体分子机制对肿瘤整体及病灶局部的生理变化所产生的影响尚有待进一步研究。

综上所述,血清uPAR在SCLC中的表达增强可能与SCLC的发生、发展、转移及预后密切相关。对SCLC患者血清uPAR水平的监测可能作为患者化疗疗效及预后判断的参考指标。

参考文献:

[1] Cook R M, Miller Y E, Bunn P A Jr. Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment[J]. Curr Probl Cancer, 1993, 17(2): 69-141.

[2] 卢先锋, 杨雪琴, 杨宇馨, 等. 小细胞肺癌血清细胞因子的表达及其诊断价值[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(1): 11-16.

[3] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al*. Cancer-related inflammation [J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.

[4] Brenner D R, Boffetta P, Duell E J, *et al*. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the international lung cancer consortium[J]. Am J Epidemiol, 2012, 176(7): 573-585.

[5] Szopinski J, von Kleist S, Rowinska-Zakrzewska E, *et al*. Interferon gamma and Interleukin-2 secretion in whole blood cultures from small-cell lung cancer patients[J]. Tumour Biol, 2001, 22(2): 72-76.

[6] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, *et al*. Functional specialization of interleukin-17 family members[J]. Immunity, 2011, 34(2): 149-162.

[7] Hwang E S. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(4): 484-491.

[8] Zheng Q, Tang Z Y, Xue Q, *et al*. Invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma in relation to urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126(11): 641-646.

[9] Pillay V, Dass C R, Choong P F. The urokinase plasminogen activator receptor as a gene therapy target for cancer[J]. Trends Biotechnol, 2007, 25(1): 33-39.

[10] Langkilde A, Hansen T W, Ladelund S, *et al*. Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(4): 609-618.

[11] Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. Dis Markers, 2009, 27(3): 157-172.

[12] Bifulco K, Longanesi-Cattani I, Masucci M T, *et al*. Involvement of the soluble urokinase receptor in chondrosarcoma cell mobilization [J]. Sarcoma, 2011, 2011: 842-842.

(**收稿**:2012-09-29;**修回**:2012-10-16)

(编辑 汪勤俭)