

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.004>

术前中期因子联合 CYFRA21-1 对非小细胞肺癌患者 预后的评估作用

郭忠¹, 杨忠民²

(1. 上海交通大学附属第六人民医院呼吸危重症科, 上海 200233;

2. 上海市同济医院/同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科, 上海 200065)

[摘要] 目的: 探究中期因子(midkine, MK)联合CYFRA21-1评估手术治疗的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者预后的意义。方法: 以2016年1月至2017年1月上海交通大学附属第六人民医院手术治疗的134例NSCLC患者为研究对象。检测患者治疗前血清MK和CYFRA21-1水平。以全因死亡作为随访终点, 通过受试者工作特征曲线明确MK和CYFRA21-1的最佳切割值, 并使用Cox比例风险回归模型分析影响手术治疗的NSCLC患者总生存期的独立危险因素。结果: 血清MK和CYFRA21-1鉴别NSCLC患者预后结局的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.81和0.72。两者串联使用, 鉴别特异性提高至88.0%, 并联使用敏感性提高至89.8%。与MK \leq 833.4 pg/mL组相比, MK $>$ 833.4 pg/mL组患者TNM分级更高、细胞分化程度更低。Kaplan-Meier生存曲线提示MK $>$ 833.4 pg/mL组患者中位整体生存期明显短于MK \leq 833.4 pg/mL组(31个月 vs 54个月, $P<0.001$); CYFRA21-1 $>$ 6.89 μ g/L组患者中位整体生存期明显短于CYFRA21-1 \leq 6.89 μ g/L组(35个月 vs 52个月, $P<0.001$)。多因素Cox回归分析发现患者TNM分期、肿瘤分化程度、MK $>$ 833.4 pg/mL(HR=1.14, $P<0.001$)以及CYFRA21-1 $>$ 6.89 μ g/L(HR=1.51, $P=0.03$)是影响患者总生存期的独立危险因素。结论: MK和CYFRA21-1是手术治疗的NSCLC患者总生存期的独立危险因素。两者联合使用有助于提高评估患者预后结局的特异度和敏感度。

[关键词] 非小细胞肺癌; 中期因子; CYFRA21-1; 预后

Evaluation of preoperative midkine combined with CYFRA21-1 on prognosis of patients with non-small cell lung cancer

GUO Zhong¹, YANG Zhongmin²

(1. Department of Respiratory Critical Care, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Tongji Hospital/Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

收稿日期 (Date of reception): 2021-10-31

通信作者 (Corresponding author): 杨忠民, Email: tongjiyangzhongmin@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生健康委员会科研课题 (202040374)。This work was supported by the Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission, China (202040374).

Abstract **Objective:** To explore the prognostic significance of midkine (MK) in combination with CYFRA21-1 for the assessment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving surgical resection. **Methods:** A total of 134 patients who underwent surgical resection for NSCLC at the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University during January 2016 to January 2017 were selected as the study participants. Serum MK and CYFRA21-1 levels were measured prior to the initiation of any treatments. Patients were followed-up with the primary end point of all-cause mortality. The receiver operating characteristic (ROC) curve was utilized to determine the optimal cut-off points for MK and CYFRA21-1, respectively. The Cox proportional hazards model was employed to identify independent risk factors for NSCLC patients receiving surgical resection. **Results:** The area under the curve for discriminating NSCLC outcome by MK and CYFRA21-1 were 0.81 and 0.72, respectively. Combination in serial would increase specificity to 88.0% and combination in parallel would yield an improved sensitivity of 89.8%. Compared with patients in the MK ≤ 833.4 pg/mL, patients with MK > 833.4 pg/mL showed increased TNM grade and poorer cellular differentiation histopathologically. Survival analysis by the Kaplan-Meier curve indicated that patients with MK > 833.4 pg/mL had significantly shorter overall median survival than patients with MK ≤ 833.4 pg/mL (31 months vs 54 months, $P < 0.001$). In addition, patients with CYFRA21-1 > 6.89 $\mu\text{g/L}$ showed significantly shorter overall median survival than those with CYFRA21-1 ≤ 6.89 $\mu\text{g/L}$ (35 months vs 52 months, $P < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis indicated that the TNM classification, tumor differentiation degree, MK > 833.4 pg/mL (HR = 1.14, $P < 0.001$) and CYFRA21-1 > 6.89 $\mu\text{g/L}$ (HR = 1.51, $P = 0.03$) were independent risk factors for patient all-cause mortality. **Conclusion:** The preoperative MK and CYFRA21-1 were independent risk factors for NSCLC patients treated with surgical resection. Combined use of these 2 parameters would increase the specificity and sensitivity to discriminate the outcome of patients with NSCLC.

Keywords non-small cell lung cancer; midkine; CYFRA21-1; prognosis

肺癌是我国成年人群最为常见的恶性肿瘤,在组织病理学上可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。其中NSCLC约占肺癌整体的85%,又可细分为腺癌、鳞状细胞癌等病理亚型。流行病学调查结果^[1]提示:目前我国NSCLC患者的5年生存率仅为6.32%,故而准确评估患者的预后具有重要的意义。中期因子(midkine, MK)是一种肝素结合生长因子,最初发现其在胚胎神经元分化中发挥重要的作用^[2]。近年来的研究^[3]表明:MK在多种恶性肿瘤中高表达,且肿瘤切除后其含量明显下降。细胞角蛋白19的可溶性片段CYFRA21-1在NSCLC,尤其是鳞状细胞癌亚型患者中升高较为显著。本研究拟探讨术前MK联合CYFRA21-1对手术治疗的NSCLC患者预后的评估意义。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心、回顾性分析,以2016年1月至2017年1月就诊于上海交通大学附属第六人

民医院行肺癌根治术的134例NSCLC患者为研究对象。纳入标准:1)经病理学明确诊断为NSCLC;2)治疗前有留存的血液标本供检测;3)存在手术指针,无手术禁忌证,接受肺癌根治术。排除标准:1)NSCLC诊断未经病理明确;2)NSCLC为IV期或存在其他手术禁忌证,未行手术治疗;3)未留存血标本或资料不全,无法用于分析;4)合并存在其他影响MK和CYFRA21-1的因素,如急慢性炎症、严重肝肾功能不全等。本研究经上海交通大学附属第六人民医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者治疗前存留血液标本,经离心后 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存储存。使用商用酶联免疫吸附实验试剂盒检测血清MK水平。操作均按照说明书指示进行。CYFRA21-1常规送至上海交通大学附属第六人民医院检验科,利用化学发光法进行检测。

NSCLC患者进行根治性肺叶切除术+淋巴结清扫术,必要时术后行辅助性放疗、化疗或分子靶向治疗。通过电子病历系统收集患者的临床和

实验室检查数据, 包括年龄、性别、体重指数、合并症(高血压、糖尿病)、吸烟史、肿瘤TNM分期、病理亚型以及肿瘤分化程度。

对所有患者进行随访, 随访终点为全因死亡。当患者出现随访终点时即退出随访队列。若末次随访(2021年6月)时患者仍存活, 则为删失数据。

1.3 统计学处理

对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间采用独立样本 t 检验进行比较; 非正态分布则以中位数(四分位区间)表示。计数资料以频数和百分比表示, 两组间采用 χ^2 检验进行比较。构建受试者工作特征(receiver-operating characteristic, ROC)曲线, 以患者预后结局为终变量, 明确MK和CYFRA21-1

的最佳切割值、曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感性、及特异性。通过Kaplan-Meier曲线分析患者生存率的变化情况, 并通过log-rank检验对不同组间生存率进行比较。以单因素和多因素Cox比例风险模型明确影响NSCLC患者预后的独立危险因素。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 MK 和 CYFRA21-1 鉴别 NSCLC 患者预后结局的能力

血清MK和CYFRA21-1鉴别NSCLC患者预后结局的AUC分别为0.81和0.72。两者串联使用, 鉴别特异性提高至88.0%, 并联使用敏感性提高至89.8%(表1, 图1)。

表1 血清MK和CYFRA21-1鉴别NSCLC患者预后结局的最佳切割值、AUC以及敏感性和特异性

Table 1 Optimal cut-off, AUC, sensitivity, and specificity for discriminating outcome in NSCLC patients by serum MK and CYFRA21-1

指标	Cut-off	AUC (95%CI)	敏感性(95%CI)/%	特异性(95%CI)/%	P
MK	833.4 pg/mL	0.81 (0.74~0.88)	72.9 (59.7~83.6)	78.7 (67.7~87.3)	<0.001
CYFRA21-1	6.89 μ g/L	0.72 (0.64~0.80)	71.2 (57.9~82.2)	64.0 (52.1~74.8)	<0.001
MK、CYFRA21-1串联	—	0.71 (0.63~0.79)	54.2 (40.8~67.3)	88.0 (78.4~94.4)	<0.001
MK、CYFRA21-1并联	—	0.72 (0.64~0.80)	89.8 (79.2~96.2)	54.7 (42.7~66.2)	<0.001

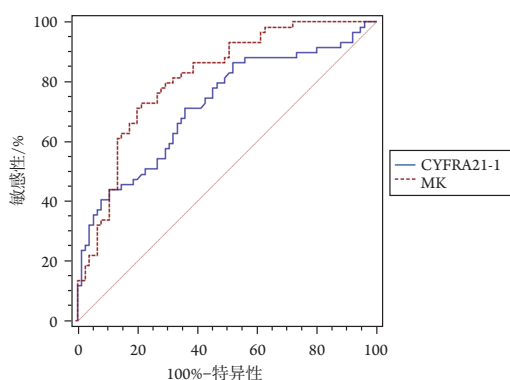


图1 血清MK和CYFRA21-1鉴别NSCLC患者预后结局的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for discriminating outcome in NSCLC patients by serum MK and CYFRA21-1

2.2 血清 MK、CYFRA21-1 与 NSCLC 患者临床病理特征间的关系

与MK \leq 833.4 pg/mL组相比, MK $>$ 833.4 pg/mL组患者TNM分级更高、细胞分化程度更低; CYFRA21-1 $>$ 6.89 μ g/L组患者吸烟比例显著高于CYFRA21-1 \leq 6.89 μ g/L组(表2)。

2.3 Kaplan-Meier 生存曲线

MK $>$ 833.4 pg/mL组患者中位整体生存期明显短于MK \leq 833.4 pg/mL组(31个月 vs 54个月, $P<0.001$); CYFRA21-1 $>$ 6.89 μ g/L组患者中位整体生存期明显短于CYFRA21-1 \leq 6.89 μ g/L组(35个月 vs 52个月, $P<0.001$; 图2)。

2.4 影响 NSCLC 患者总生存期的单因素和多因素 Cox 回归结果

单因素分析提示患者TNM分期、肿瘤分化程度、MK>833.4 pg/mL以及CYFRA21-1>6.89 μg/L与总

生存期有关；多因素Cox回归亦证实TNM分期、肿瘤分化程度、MK>833.4 pg/mL(HR=1.14, $P<0.001$)以及CYFRA21-1>6.89 μg/L(HR=1.51, $P=0.03$)是影响患者总生存期的独立危险因素(表3)。

表2 NSCLC患者不同血清MK和CYFRA21-1水平组间比较

Table 2 Comparisons between patient characteristics with different serum MK and CYFRA21-1 in patients with NSCLC

指标	MK≤833.4 pg/mL (n=75)	MK>833.4 pg/mL (n=59)	P	CYFRA21-1 ≤6.89 μg/L (n=65)	CYFRA21-1>6.89 μg/L (n=69)	P
年龄/岁	63.59 ± 7.89	62.54 ± 7.42	0.44	63.23 ± 7.51	63.03 ± 7.88	0.88
男/[例(%)]	39 (52.0)	33 (55.9)	0.65	32 (49.2)	40 (58.0)	0.31
体重指数/(kg·m ⁻²)	23.75 ± 3.07	23.82 ± 3.40	0.90	23.73 ± 2.99	23.82 ± 3.43	0.88
高血压/[例(%)]	36 (48.0)	30 (50.8)	0.74	37 (56.9)	29 (42.0)	0.09
糖尿病/[例(%)]	25 (33.3)	23 (39.0)	0.50	24 (36.9)	24 (34.8)	0.80
吸烟/[例(%)]	50 (66.7)	40 (67.8)	0.89	38 (58.5)	52 (75.4)	0.04
TNM分期/[例(%)]						
I	15 (20.0)	2 (3.4)	<0.001	9 (13.8)	8 (11.6)	0.30
II	44 (58.7)	25 (42.4)		37 (56.9)	32 (46.4)	
III	16 (21.3)	32 (54.2)		19 (29.2)	29 (42.0)	
病理类型/[例(%)]			0.34			0.72
鳞状细胞癌	27 (36.0)	16 (27.1)		23 (35.4)	20 (29.0)	
腺癌	46 (61.3)	39 (66.1)		39 (60.0)	46 (66.7)	
其他	2 (2.7)	4 (6.8)		3 (4.6)	3 (4.3)	
分化程度/[例(%)]			0.02			0.42
高分化	34 (45.3)	15 (25.4)		26 (40.0)	23 (33.3)	
中低分化	41 (54.7)	44 (74.6)		39 (60.0)	46 (66.7)	

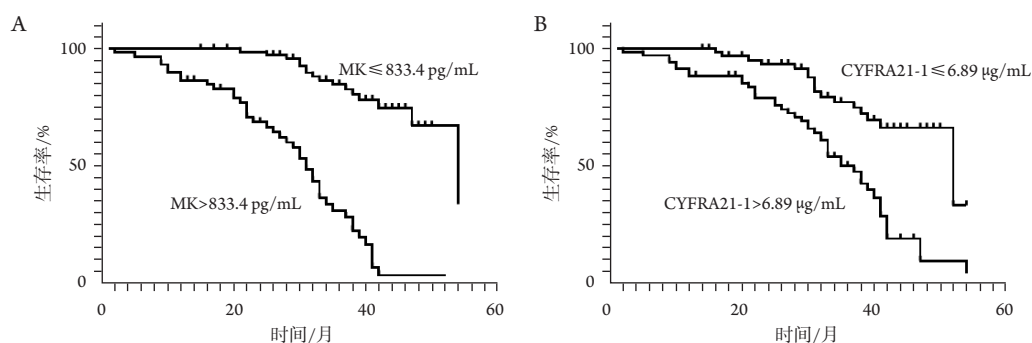


图2 不同血清MK(A)和CYFRA21-1(B)水平与NSCLC患者整体生存率的Kaplan-Meier曲线(均 $P<0.001$)

Figure 2 Kaplan-Meier curves for patients with NSCLC according to serum MK (A) and CYFRA21-1 (B) (both $P<0.001$)

表3 影响NSCLC患者总生存期的单因素和多因素Cox回归结果

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis for the overall survival of patients with NSCLC

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄(≥60岁 vs <60岁)	0.99 (0.57~1.72)	0.970		
性别(男vs女)	1.03 (0.61~1.73)	0.920		
体重指数	1.02 (0.94~1.11)	0.680		
高血压(有vs无)	0.87 (0.52~1.46)	0.600		
糖尿病(有vs无)	1.17 (0.69~1.98)	0.570		
吸烟(有vs无)	1.12 (0.65~1.94)	0.680		
TNM分期				
I	参考变量		参考变量	
II	1.40 (1.16~2.03)	0.040	1.82 (1.46~2.44)	<0.001
III	2.48 (2.28~2.84)	<0.001	2.50 (1.52~4.31)	<0.001
病理类型				
鳞状细胞癌	参考变量			
腺癌	0.84 (0.19~3.63)	0.810		
分化程度				
高分化	参考变量		参考变量	
中低分化	1.66 (1.38~2.13)	0.008	1.83 (1.47~2.45)	<0.001
MK(>833.4 pg/mL vs ≤833.4 pg/mL)	1.12 (1.07~1.23)	<0.001	1.14 (1.07~1.28)	<0.001
CYFRA21-1(>6.89 μg/L vs ≤6.89 μg/L)	1.32 (1.18~1.56)	<0.001	1.51 (1.28~1.93)	0.030

3 讨论

CYFRA21-1是NSCLC传统的生物学标志物,有助于NSCLC的诊断和鉴别诊断。CYFRA21-1是一种上皮细胞角蛋白的可溶性片段,正常的支气管上皮和肺癌细胞均可表达此蛋白。陈旭峰等^[4]发现肺鳞状细胞癌患者血清CYFRA21-1水平显著高于腺癌患者。在一项包含670例肺癌患者的荟萃分析^[5]中,CYFRA21-1诊断早期NSCLC的敏感度和特异度分别为41%和94%。

本研究发现术前CYFRA21-1明显升高的NSCLC患者的预后不良,这与近期相关报道结果一致。张文等^[6]报道血清CYFRA21-1明显升高常提示NSCLC化疗患者预后不良。Sone等^[7]发现血清CYFRA21-1是NSCLC培美曲塞为基础的化疗患者预后的指标。Zhang等^[8]分析了1 990例NSCLC患者资料,发现CYFRA21-1升高,NSCLC患者生存期减少64%。

MK因在小鼠孕中期胚胎广泛表达而得名,在胚胎后期及成人MK极少表达。然而,近年来有研究^[9-10]表明多种肿瘤细胞MK表达显著上调。随后,有研究^[11]证实MK具有促进肿瘤生长、增殖、血管形成及转移等生物学功能。本研究结果显示:TNM分期高与肿瘤分化差患者血清MK水平较TNM分期低和肿瘤分化好的患者明显升高,提示该蛋白可能与肿瘤分子生物学行为有关。与本研究结果类似,Xia等^[12]也发现血清MK水平与组织MK免疫组织化学染色强度显著相关,且血MK水平与NSCLC患者预后有关。Stern等^[13]通过研究证实血清MK明显升高患者预后差于MK正常或轻度升高患者。

需要指出的是,目前MK评估NSCLC患者预后的具体分子机制尚不明确,猜测可能与以下因素有关:首先,MK可能对NSCLC细胞的增殖至关重要。Hao等^[14]在动物模型中发现抑制MK能够抑制NSCLC细胞的增殖活力。其次,Shin等^[15]发现MK

能够显著促进NSCLC血管生成和转移,这也可能是MK明显升高的NSCLC患者预后不良的原因。最后,还有研究^[16]发现MK能够促进NSCLC上皮-间质转化,促进NSCLC进展。

本研究结果显示:联合应用CYFRA21-1和MK能够提高鉴别NSCLC患者预后的敏感性和特异性。结合多因素分析结果,这表明联合患者肿瘤的TNM分期、肿瘤分化程度以及实验室检查指标CYFRA21-1和MK更能全面、准确地评估患者的预后情况。

综上, MK联合CYFRA21-1这两项指标是手术治疗的NSCLC患者总生存期的独立危险因素。因此联合TNM分期、肿瘤分化程度以及这两项指标有助于综合评估患者的预后情况。

参考文献

1. Yang J, Zhu J, Zhang YH, et al. Lung cancer in a rural area of China: rapid rise in incidence and poor improvement in survival[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16): 7295-7302.
2. Jono H, Ando Y. Midkine: a novel prognostic biomarker for cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2010, 2(2): 624-641.
3. 邓堂, 黄琪峰, 李丽华, 等. 中期因子在相关疾病发病机制和治疗中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(3): 596-600. DENG Tang, HUANG Qifeng, LI Lihua, et al. Research progress of midkine in the related diseases pathogenesis and treatment[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(3): 596-600.
4. 陈旭峰, 叶柳青, 周国明, 等. 5种血清肿瘤标志物联合检测对诊断非小细胞性肺癌及常见病理亚型的临床价值[J]. *浙江医学*, 2018, 40(1): 27-31. CHEN Xufeng, YE Liuqing, ZHOU Guoming, et al. Combined detection of serum CYFRA21-1, CEA, SCC, CA125 and CA19-9 in diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2018, 40(1): 27-31.
5. 刘延峰, 杨拴盈, 尚文丽, 等. CYFRA21-1对早期非小细胞肺癌诊断价值的Meta分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 32(1): 34-37. LIU Yanfeng, YANG Shuanying, SHANG Wenli, et al. Meta-analysis on the diagnostic value of CYFRA21-1 in early non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University. Medical Sciences*, 2011, 32(1): 34-37.
6. 张文, 陈长旦, 吴建辉. 血清CEA, SCCA, CYFRA21-1在肺腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2019, 11(5): 358-361. ZHANG Wen, CHEN Changdan, WU Jianhui. Serum levels of CEA, SCCA and CYFRA21-1 and their prognostic evaluation in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 2019, 11(5): 358-361.
7. Sone K, Oguri T, Nakao M, et al. CYFRA 21-1 as a predictive marker for non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 935-939.
8. Zhang ZH, Han YW, Liang H, et al. Prognostic value of serum CYFRA21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(11): 1633-1638.
9. Sakamoto K, Kadomatsu K. Midkine in the pathology of cancer, neural disease, and inflammation[J]. *Pathol Int*, 2012, 62(7): 445-455.
10. 侯莎莎, 李宁, 孟召伟, 等. Midkine在肿瘤发生发展中的作用和作为生物标志物的应用[J]. *天津医药*, 2019, 47(9): 990-993. HOU Shasha, LI Ning, MENG Shaowei, et al. The role of Midkine in tumor development and its application as biomarkers[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2019, 47(9): 990-993.
11. Filippou PS, Karagiannis GS, Constantinidou A. Midkine (MDK) growth factor: a key player in cancer progression and a promising therapeutic target[J]. *Oncogene*, 2020, 39(10): 2040-2054.
12. Xia X, Lu JJ, Zhang SS, et al. Midkine is a serum and urinary biomarker for the detection and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87462-87472.
13. Stern L, Mueller E, Bellon E, et al. Serum midkine as non-invasive biomarker for detection and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14616.
14. Hao H, Maeda Y, Fukazawa T, et al. Inhibition of the growth factor MDK/midkine by a novel small molecule compound to treat non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71093.
15. Shin DH, Jo JY, Kim SH, et al. Midkine is a potential therapeutic target of tumorigenesis, angiogenesis, and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2402.
16. Zhao G, Nie Y, Lv M, et al. ER β -mediated estradiol enhances epithelial mesenchymal transition of lung adenocarcinoma through increasing transcription of midkine[J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(8): 1304-1315.

本文引用: 郭忠, 杨忠民. 术前中期因子联合CYFRA21-1对非小细胞肺癌患者预后的评估作用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 793-798. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.004

Cite this article as: GUO Zhong, YANG Zhongmin. Evaluation of preoperative midkine combined with CYFRA21-1 on prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 793-798. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.004