

# 食管癌血清转化生长因子- $\beta$ 1、胰岛素样生长因子-1 变化与疾病恶性程度及与预后的关系

陈曦, 岳文彬, 李伟芳, 金静

濮阳市油田总医院肿瘤二科, 河南 濮阳 457001

**摘要:** **目的** 探讨食管癌患者血清中转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的变化及其意义。 **方法** 选取濮阳市油田总医院确诊的 90 例食管癌患者为食管癌组、选取 45 例体检健康对象作为对照组,检测分析两组的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平,并分析不同 TNM 分期、肿瘤分化程度、肿瘤浸润程度、淋巴结转移情况的食管癌患者血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平差异;采用 Cox 比例风险回归模型分析血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平与患者预后的相关性。 **结果** 食管癌组患者的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 分别为(254.9 $\pm$ 88.4) $\mu$ g/L、(49.6 $\pm$ 14.1) $\mu$ g/L,高于对照组的(40.1 $\pm$ 13.0) $\mu$ g/L、(28.5 $\pm$ 8.0) $\mu$ g/L,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );在不同 TNM 分期、是否发生淋巴结转移、不同分化程度的食管癌组患者的血清 IGF-1 水平组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );在不同 TNM 分期、是否发生淋巴结转移的食管癌组患者的血清 TGF- $\beta$ 1 水平组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );Cox 比例风险模型进行分析显示:食管癌患者的 TNM 分期增高、分化程度降低、发生淋巴结转移、血清 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 水平升高是患者不良预后的独立性危险因素( $P < 0.05$ )。 **结论** 食管癌组患者的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平较健康人群升高,并且与患者肿瘤恶性程度增加及预后不良有关。

**关键词:** 食管癌; 转化生长因子- $\beta$ 1; 胰岛素样生长因子-1; 预后

**中图分类号:**R735.1 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3110(2020)02-0213-03 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2020.02.024

临床上食管癌患者的病死率较高,远期复发转移率呈现出了较高的态势,在部分高危人群或者高危地区中,食管癌的发病率具有显著的年轻化和地域化的趋势<sup>[1]</sup>。食管癌患者远期总体生存时间较短,远期病情进展的风险较高<sup>[2]</sup>。现阶段临床上缺乏对于食管癌临床病情评估的血清学指标,而通过对于食管癌患者血清中不同细胞因子的分析,能够为临床上食管癌的诊疗及临床预后的判断提供参考。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的表达上升,能够提高肿瘤细胞的癌基因转录速度,提高肿瘤细胞的持续性自我增值的能力,加剧恶性肿瘤的发生<sup>[3]</sup>;胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是生长因子家族成员,其不仅能够提高肿瘤细胞内癌细胞信号通路的激活程度,同时还能够提高肿瘤新生血管的形成能力,最终促进肿瘤的发生<sup>[4]</sup>。为了揭示 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达与食管癌患者的病情关系,从而为临床上食管癌患者的诊疗提供参考,本次研究选取濮阳市油田总医院确诊的 90 例食管癌患者,探讨了 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达与食管癌的关系,报道如下。

**基金项目:**河南省医学科技攻关计划项目(编号:2016032768)

**作者简介:**陈曦(1987-),女,河南滑县人,硕士研究生,主治医师,研究方向:消化道肿瘤。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 选取濮阳市油田总医院 2013 年 1 月—2016 年 1 月确诊的 90 例食管癌患者为食管癌组、另选取 45 例体检健康对象作为对照组。食管癌组,患者年龄 43~75 岁,平均 57.8 $\pm$ 10.2 岁,男 52 例、女 38 例;TNM 分期:Ⅰ期 15 例、Ⅱ期 35 例、Ⅲ期 32 例、Ⅳ期 8 例;肿瘤分化程度:高分化 25 例、中分化 46 例、低分化 19 例;肿瘤浸润深度:T1~T2 37 例、T3~T4 53 例;发生淋巴结转移 52 例;病理学类型:鳞癌 79 例、其他类型 11 例。对照组,年龄 40~75 岁,平均(56.4 $\pm$ 12.0)岁,男 24 例、女 21 例。两组研究对象的年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。诊断及入选标准:(1)患者年龄范围 79 岁以内;(2)经食管镜取活组织证实为食管癌、术后病理学检查证实;(3)接受血清相关指标检查前患者无放疗史、免疫学治疗史;(4)均为原发性食管癌患者;(5)在该院接受根治性手术治疗,术后均接受辅助性化疗;(6)本研究符合《赫尔透辛基宣言》相关医学伦理规定,经濮阳市油田总医院医学伦理委员会批准。研究对象的排除标准:(1)转移性食管癌;(2)伴有其他部位的恶性肿瘤;(3)未能接受随访的患者。

**1.2 指标检测方法** 采用 ELISA 法进行 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的检测,严格按试剂盒说明操作,IGF-1 试剂

盒购自罗氏检测公司,批号:20188201;TGF- $\beta$ 1 检测试剂盒购自北京雅康博生物公司,批号:20180790。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对本研究的数据进行分析,采用  $\bar{x}\pm s$  表示符合正态分布的计量资料,两组间分析采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;多因素分析采用 Cox 比例风险模型分法; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 食管癌组和对照组患者的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平比较 食管癌组患者的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 食管癌组和对照组患者的血清 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IGF-1( $\mu\text{g/L}$ )	TGF- $\beta$ 1( $\mu\text{g/L}$ )
食管癌组	90	254.9 $\pm$ 88.4	49.6 $\pm$ 14.1
对照组	45	40.1 $\pm$ 13.0	28.5 $\pm$ 8.0
$t$ 值		16.183	9.306
$P$ 值		0.000	0.000

2.2 食管癌组血清 IGF-1 水平与肿瘤恶性程度指标的关系 在不同 TNM 分期、是否发生淋巴结转移、不同分化程度的食管癌组患者的血清 IGF-1 水平组间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 食管癌组血清 IGF-1 水平与肿瘤恶性程度指标的关系( $\bar{x}\pm s$ )

因素	例数	IGF-1( $\mu\text{g/L}$ )	$t$ 值	$P$ 值
TNM 分期			-7.261	0.000
I 期+II 期	50	207.3 $\pm$ 75.9		
III 期+IV 期	40	318.6 $\pm$ 67.4		
分化程度			-2.703	0.008
高+中	71	240.1 $\pm$ 86.2		
低分化	19	296.5 $\pm$ 54.8		
淋巴结转移			7.452	0.000
是	52	321.4 $\pm$ 85.8		
否	38	195.2 $\pm$ 69.5		
浸润深度			-0.952	0.344
T1~T2	37	244.5 $\pm$ 77.1		
T3~T4	53	261.2 $\pm$ 85.0		

2.3 食管癌组血清 TGF- $\beta$ 1 水平与肿瘤恶性程度指标的关系 在不同 TNM 分期、是否发生淋巴结转移的食管癌组患者的血清 TGF- $\beta$ 1 水平组间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 Cox 多因素分析结果 对患者进行 3 年随访观察,其中随访结束存活 32 例,死亡 50 例,失访 8 例;以生存时间、生存结局为应变量,以 TNM 分期、分化程

度、是否发生淋巴结转移、血清 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 水平为协变量,采用 Cox 比例风险模型进行分析显示:食管癌患者的 TNM 分期增高、分化程度降低、发生淋巴结转移、血清 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 水平升高是患者不良预后的独立性危险因素( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 食管癌组血清 TGF- $\beta$ 1 水平与肿瘤恶性程度指标的关系( $\bar{x}\pm s$ )

因素	例数	TGF- $\beta$ 1( $\mu\text{g/L}$ )	$t$ 值	$P$ 值
TNM 分期			-5.355	0.000
I 期+II 期	50	43.8 $\pm$ 13.6		
III 期+IV 期	40	59.1 $\pm$ 13.3		
分化程度			-1.280	0.204
高+中	71	48.4 $\pm$ 10.4		
低分化	19	52.0 $\pm$ 12.6		
淋巴结转移			2.873	0.005
是	52	52.1 $\pm$ 13.8		
否	38	44.2 $\pm$ 11.5		
浸润深度			-0.502	0.617
T1~T2	37	48.9 $\pm$ 13.2		
T3~T4	53	50.3 $\pm$ 12.9		

表 3 Cox 多因素分析结果

参数	$B$	$SE$	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
TNM 分期	0.489	0.211	5.371	0.028	1.631	1.078~2.466
分化程度	0.377	0.177	4.537	0.047	1.458	1.031~2.063
淋巴结转移	0.402	0.152	6.995	0.008	1.495	1.110~2.014
IGF-1	0.296	0.141	4.407	0.048	1.344	1.020~1.772
TGF- $\beta$ 1	0.385	0.152	6.416	0.011	1.470	1.091~1.980

## 3 讨论

食管粘膜上皮细胞在高温物理性损伤,长期酒精的浸润或者吸烟损害的过程中,上皮细胞的异常分裂,能够显著促进食管恶性肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。在合并有先天性家族遗传易感基因携带的群体中,食管癌的发病率可进一步的上升,其病死率或者远期临床预后恶化的风险可进一步上升<sup>[6-7]</sup>。临床上对于食管癌患者临床预后的判断,能够为临床上相关患者的出院随访或者治疗评估提供参考。虽人类第一雄性缺失蛋白能够为食管癌的诊断过程中发挥作用,但其对于食管癌患者临床预后评估的灵敏度较低,对于食管癌患者临床预后评估的一致性率不足 30%<sup>[8]</sup>。本次研究的创新性在于不仅分析了食管癌患者血清中 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达情况,同时还揭露了影响食管癌患者临床预后的相关病理因素。

TGF- $\beta$ 1 是转化生长因子家族成员,其对于癌细胞内 MAPK 或者 P53 信号通路的激活,能够显著提高

肿瘤细胞的基因转录速度<sup>[9]</sup>。分子生物学领域的研究还认为,TGF- $\beta$ 1 还能够促进肿瘤细胞基因错配修复能力的改变,提高癌基因的突变风险<sup>[10]</sup>。IGF-1 是胰岛素生长因子家族成员,其能够通过提高肿瘤细胞的核 DNA 增殖速度,提高肿瘤细胞的持续性自我增殖的风险,最终促进早期恶性肿瘤的发生。IGF-1 还能够通过结合胰岛素受体因子,提高下游胰岛素受体信号通路的激活程度,最终促进多种肿瘤信号通路的激活<sup>[11-12]</sup>。

本次研究通过对于食管癌患者血清中不同肿瘤相关蛋白的分析可见,在食管癌患者中,IGF-1、TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达水平均明显的上升,高于对照组,差异有统计学意义,表明 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的高表达均能够影响到食管癌的发生发展过程。IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达上升,不仅能够影响到生长因子家族成员的激活程度,同时还能够在癌基因突变修复、肿瘤细胞分裂调控等方面发挥作用,最终影响到食管粘膜上皮细胞的病变。贾征等<sup>[13]</sup>研究者也发现,在部分发生了远处转移或者淋巴结转移的患者中,TGF- $\beta$ 1 的表达阳性率或者表达浓度均明显上升,同时 TGF- $\beta$ 1 的表达还具有明显的病情依赖性,在肿瘤恶病质较为明显或者短期内病死风险较高的患者中,TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达浓度可翻倍上升。在探讨 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达与食管癌患者临床病理特征的关系过程中,发现在临床分期较晚或者发生了淋巴结转移的患者中,IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达浓度较高,同时在癌细胞分化程度较差的患者中,IGF-1 的表达浓度可进一步的上升,表明 IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达与食管癌患者的临床病理特征密切相关。IGF-1、TGF- $\beta$ 1 的表达上升,能够提高肿瘤细胞的生物学特征恶化程度,提高食管上皮病变细胞的浸润能力,加剧其对于胸骨或者锁骨下淋巴结组织的粘附能力,最终促进了食管癌患者临床病理特征的进展<sup>[14-15]</sup>。危险因素分析可见,食管癌患者的 TNM 分期增高、分化程度降低、发生淋巴结转移、血清 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 水平升高是患者不良预后的独立性危险因素,表明不仅食管癌的临床病理特征能够影响到患者的临床结局,同时 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 水平的上升同样能够作为临床上评估食管癌临床预后的参考指标<sup>[16]</sup>。

综上所述,在食管癌患者血清中,IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达浓度明显上升,同时 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1 的表达与食管癌患者的临床分期或者淋巴结转移密切相关。临床上可以通过检测 IGF-1 及 TGF- $\beta$ 1,进而评估食管癌患者的临床预后。

## 参考文献

- [1] Cong Q, Li G, Wang Y, et al. DW-MRI for esophageal squamous cell carcinoma, correlations between ADC values with histologic differentiation and VEGF expression: a retrospective study[J]. *Oncol Lett*, 201, 34(9): 103-105.
- [2] Huang R, Wang F, Yang Y, et al. Recurrent activations of transient receptor potential vanilloid-1 and -4 promote cellular proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 28(6): 45-47.
- [3] 王栋,刘清,郑树涛,等. TGF- $\beta$ 1 促进食管癌上皮间质转化的发生发展[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(12): 1471-1475.
- [4] 吴广银,杨红杰,韩倩,等. 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂对食管癌放疗增敏的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(3): 550-552.
- [5] Kuwabara H, Abe S, Nonaka S, et al. Clinical feasibility of endoscopic submucosal dissection with minimum lateral margin of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(4): 396-402.
- [6] Li Q, Zhu S, Li S, et al. Elective nodal irradiation provides a superior therapeutic modality for lymph node positivity esophageal squamous cell carcinoma patients receiving definitive radiotherapy versus involved-field irradiation[J]. *Medicine*, 2019, 98(3): 4080-4083.
- [7] Lindner K, Eichelmann A, Matuszcak C, et al. Correction: complex epigenetic regulation of chemotherapy resistance and biology in esophageal squamous cell carcinoma via microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 921-924.
- [8] 唐玲荣,李光,党军,等. hMOF 蛋白在食管癌中的表达及其与放射治疗预后的关系[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(10): 903-908.
- [9] 徐越,吴宛君,白美玲,等. TGFBI 和 TCTP 在食管癌组织中的表达及肿瘤耐药相关性[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2017, 33(4): 1-3.
- [10] 徐志彬,冯军波,郑秀丽,等. 不同食管病变组织中 TGF $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、smad4、VEGF 蛋白表达及 MVD 比较[J]. *山东医药*, 2016, 56(6): 10-12.
- [11] 张娟,曹婷婷. 食管癌患者血清血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子-1 表达及其与临床病理特征的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(7): 1152-1155.
- [12] 周敏杰,李少民,夏焘,等. 食管癌患者术前术后血清 Hcy、TSGF、IGF-II 的改变及临床意义[J]. *海南医学*, 2017, 28(8): 1278-1280.
- [13] 贾征,张立国,李军,等. 贲门癌及食管癌外周血免疫调节因子 TGF- $\beta$ 1 和 IL-10 及相关抗原自身抗体的变化及临床意义[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(9): 1073-1075.
- [14] 林瑶,陈克能. 预测食管癌术前放疗敏感性分子的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(9): 953-957.
- [15] 刘连科,邵明雯,马兰,等. 食管癌伴神经内分泌分化的临床病理特点及诊断标志物[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(7): 87-91.
- [16] 刘本刚,张帆,王建军,等. 消化系统恶性肿瘤患者的生存时间以及相关因素的研究[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(9): 1107-1109.