

Fascin-1 及 CEA 在非小细胞肺癌患者支气管肺泡灌洗液中的表达及意义

李 琪 肖贵华 常 芬

摘 要 **目的** 探讨非小细胞肺癌患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中 Fascin-1 检测的临床意义。**方法** 收集肺癌组 60 例及肺良性疾病组 45 例的 BALF 标本。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测 BALF 中的 Fascin-1 水平,采用放射免疫分析法检测 BALF 中的癌胚抗原(CEA)浓度。**结果** 肺癌组 BALF 中 Fascin-1 及 CEA 水平均显著高于肺良性疾病组($P < 0.01$)。TNM 分期中,有远处转移的肺癌Ⅳ期患者 Fascin-1 及 CEA 水平最高($P < 0.05$),分期越晚,CEA 浓度越高($P < 0.05$)。50 例肺癌患者经治疗后,BALF 中 Fascin-1 及 CEA 水平较治疗前有明显下降($P < 0.01$)。BALF 中 Fascin-1 水平与肺癌病理类型无关($P > 0.05$)。BALF 中 Fascin-1 与 CEA 水平呈正相关($r = 0.713, P < 0.01$)。**结论** 检测 BALF 中 Fascin-1 对于及时发现肺癌远处转移、估计预后、判断疗效具有重要的意义。

关键词 肺肿瘤 Fascin-1 癌胚抗原 支气管肺泡灌洗液

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.031

Expression of Fascin-1 and CEA in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Nonsmall-cell Lung Cancer and Its Clinical Significance. Li Qi, Xiaoguihua, Chang Fen. Department of Pulmonology, Affiliated Puren Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Hubei 430081, China

Abstract **Objective** To investigate clinical significance of detecting fascin-1 in bronchoalveolar lavage fluid(BALF) in nonsmall-cell lung cancer. **Methods** BALF samples of 60 lung cancer patients and 45 benign lung diseases patients were collected. Fascin-1 in BALF was detected by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and Carcinoembryonic antigen(CEA) in BALF was detected by radio immunoassay. **Results** Fascin-1 and CEA level in BALF in lung cancer group were both higher than benign lung diseases group($P < 0.01$). Fascin-1 and CEA level of stage IV patients with distant metastasis were the highest among the four stage($P < 0.05$). As staging was later, the concentration of CEA was higher($P < 0.05$). A significant reduction in fascin-1 and CEA level were found in BALF in 50 NSCLC patients after therapy including operation, radiotherapy or chemotherapy($P < 0.01$). Fascin-1 level in BALF did not relate with the pathological type of lung cancer. Fascin-1 level in BALF was linearly positively correlated with CEA($r = 0.713, P < 0.01$). **Conclusion** Detection of fascin-1 in BALF is helpful to estimation of distal metastasis of cancer cells, evaluating prognosis and judging curative effect.

Key words Lung neoplasms; Fascin-1; Carcinoembryonic antigen; Bronchoalveolar lavage fluid

目前,支气管肺泡灌洗技术已普及,其对于肺癌的诊断价值已有不少文献报道^[1,2]。检测支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的特异性肿瘤标志物可能有助于肺癌的早期诊断及复发转移的监测^[3]。Fascin-1 是一种与 F-肌动蛋白结合的 55kDa 细胞骨架蛋白,可促进细胞膜丝状伪足、片状伪足和微棘的形成,从而增强细胞运动、迁移和肿瘤细胞侵袭转移能力,Fascin-1 在正常组织细胞中低表达或不表达,但在恶性肿瘤细胞中出现表达上

调^[4,5]。目前对肺癌 BALF 中 Fascin-1 检测的研究极少报道,而癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是目前非小细胞肺癌诊断敏感度较高、临床应用较普遍的肿瘤标志物,因此尝试采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测 BALF 的 Fascin-1 水平,旨在探讨与 CEA 的相关性及其对肺癌的临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:研究对象分别为肺癌组 60 例、肺良性疾病组(对照组)45 例。肺癌组 60 例均选自 2014 年 1 月~2015 年 10 月笔者医院呼吸科及胸外科住院患者,经手术、开胸活检、经皮针刺肺活检、电子支

作者单位:430081 武汉科技大学附属普仁医院呼吸内科

通讯作者:李琪,电子信箱:liqi0628@163.com

气管镜活检等方式取得病理结果而明确诊断为非小细胞肺癌,其中,男性 45 例,女性 15 例,患者年龄 43~85 岁,中位年龄 70 岁。病理分型:腺癌 29 例,鳞癌 31 例。按照国际抗癌联盟 2002 年制定的 TNM 分期标准分期,Ⅰ+Ⅱ期共 18 例,Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 19 例。肺癌组中有 50 例均留取治疗前、后标本。肺良性疾病组(选自笔者医院呼吸科同期住院患者)45 例,经实验室、影像学及器械检查确诊的慢性阻塞性肺疾病及细菌性肺炎患者,其中,男性 34 例,女性 11 例,患者年龄 39~86 岁,中位年龄 67 岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。研究对象均已签署知情同意书,本研究通过笔者医院医学伦理委员会审核通过。

2. 方法:(1)标本收集:每例患者行常规支气管镜检查后,确定病灶部位,将支气管镜镜头置于病灶所在叶或段支气管开口处,从工作孔注入 37℃ 生理盐水 100ml,分 5 次灌洗,负压吸引回收 BALF 约 60ml,经双层纱布过滤后,以 4000r/min 离心 15min,留取上清液,-80℃ 冰箱内保存待检。(2)检测方法:利用双抗体夹心 ELISA 方法检测 BALF 中的 Fascin-1 含量,采用放射免疫分析法检测 BALF 中的 CEA 浓度,ELISA 试剂盒购至美国 R&D 公司,Fascin-1 水平用吸光度(A)值来表示。CEA 放射免疫试剂盒购自北京科美东雅公司。以良性对照组检测平均值加 2 倍的标准差为正常参考值水平,BALF 的 Fascin-1 正常值为 <0.2095 ,CEA 正常值为 $<14.5\text{ ng/ml}$ 。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 分析,SPSS 17.0 软件制作散点图,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肺癌组及良性疾病组 Fascin-1 及 CEA 水平的比较:肺癌组治疗前患者的 BALF 中的 Fascin-1 及 CEA 水平均显著高于肺良性疾病组($P<0.01$,表 1)。

表 1 两组 BALF 中 Fascin-1 及 CEA 的测定值

组别	n	Fascin-1	CEA (ng/ml)
肺癌组(治疗前)	60	0.217±0.041*	31.875±5.209*
肺良性疾病组	45	0.162±0.039	10.493±3.615

与肺良性疾病组比较,* $P<0.01$

2. 不同 TNM 分期肺癌患者 Fascin-1 及 CEA 水平的比较:有远处转移的肺癌Ⅳ期 Fascin-1 及 CEA

水平最高($P<0.05$)。Ⅲ期 Fascin-1 水平与(Ⅰ+Ⅱ)期比较差异无统计学意义,而Ⅲ期 CEA 水平与(Ⅰ+Ⅱ)期比较差异有统计学意义。随 TNM 分期越晚,CEA 浓度越高($P<0.05$,表 2)。

表 2 不同 TNM 分期患者 BALF 中 Fascin-1 及 CEA 的测定值

临床分期	n	Fascin-1	CEA (ng/ml)
Ⅰ+Ⅱ	18	0.152±0.052**	26.053±4.572*##
Ⅲ	23	0.172±0.049#	29.596±5.103#
Ⅳ	19	0.211±0.033	34.439±7.650

与Ⅲ期比较,* $P<0.05$;与Ⅳ期比较,# $P<0.05$,** $P<0.01$

3. 肺癌组治疗前、后 Fascin-1 及 CEA 水平的比较:50 例肺癌患者经手术、放疗或化疗后,BALF 中 Fascin-1 及 CEA 水平较治疗前均有明显下降($P<0.01$,表 3)。

表 3 肺癌组 50 例治疗前、后 BALF 中 Fascin-1 及 CEA 的测定值

组别	n	Fascin-1	CEA (ng/ml)
治疗前	50	0.190±0.060*	30.963±6.015*
治疗后	50	0.137±0.041	12.105±5.720

与治疗前比较,* $P<0.01$

4. 不同病理类型的肺癌患者 Fascin-1 及 CEA 水平的比较:腺癌组 BALF 中 Fascin-1 水平与鳞癌组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而腺癌组 CEA 水平高于鳞癌组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

表 4 不同病理类型患者 BALF 和血浆 Fascin-1 的测定值

类型	n	Fascin-1	CEA (ng/ml)
腺癌组	29	0.179±0.026*	35.191±7.031**
鳞癌组	31	0.192±0.030	31.573±4.528

与鳞癌组比较,* $P>0.05$,** $P<0.05$

5. 肺癌患者 BALF 中 Fascin-1 与 CEA 水平的相关性:图 1 显示,肺癌组 BALF 中 Fascin-1 与 CEA 水平呈正相关($r=0.713,P<0.01$)。

讨 论

近年来研究发现,Fascin-1 在肺癌、结肠癌、乳腺癌等多种上皮来源肿瘤的侵袭转移过程中发挥重要作用,这将使 Fascin-1 作为恶性肿瘤的一个新的治疗靶点成为可能^[4~7]。Fascin-1 在非小细胞肺癌

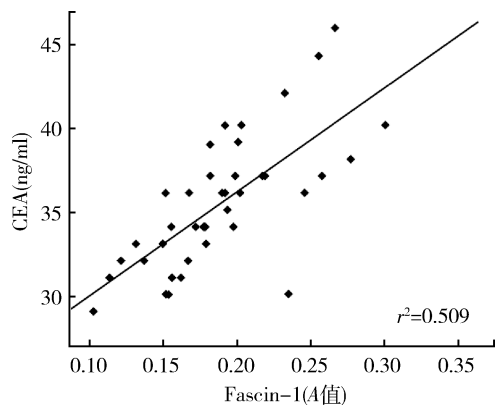


图1 肺癌患者 BALF 中 Fascin - 1 与 CEA 水平的相关性

组织或外周血中表达上调,并与肿瘤恶性程度、淋巴结转移相关,Fascin - 1 可以作为独立的预测肺癌患者淋巴结转移的标志物^[6,8]。还有研究认为,在 Fascin - 1 表达较高的非小细胞肺癌患者中的生存期相对较短,Fascin - 1 可能成为评估肺癌患者生存率的指标^[6,9]。Fascin 家族属于细胞骨架蛋白,位于细胞中而不以分泌形式在细胞外液中游离存在,血液或 BALF 中的 Fascin - 1 多由癌细胞血行转移破裂或支气管肺泡灌洗过程中脱落细胞裂解释放而来。国内有研究表明,肺癌外周血中 Fascin - 1 阳性率(24.4%)高于健康对照组(4.0%),Fascin - 1 可作为一种新的肿瘤标志物,用于肺癌的筛查及预后评估^[10]。

本研究采用 ELISA 方法检测 BALF 中的 Fascin - 1 及 CEA,结果显示,肺癌组患者 BALF 中的 Fascin - 1 及 CEA 水平均显著高于肺良性疾病组($P < 0.01$),证实 BALF 中 Fascin - 1 也可作为肿瘤标志物用于肺癌的辅助诊断,但诊断价值不高。分析原因主要是各种上皮来源肿瘤细胞、间叶细胞等都可以释放 Fascin - 1,因此诊断特异性较低。检测的结果还显示,有远处转移的Ⅳ期患者 Fascin - 1 及 CEA 水平最高,说明 Fascin - 1 与 CEA 一样促进了肺癌细胞远处侵袭、转移,Fascin - 1 水平越高,转移的可能性越大,预后也越差。Fascin - 1 可作为肺癌转移监测和预后评估的指标,这与前述 Teng 等^[6]及 Ling 等^[8]的研究结果一致。此外,Ⅰ + Ⅱ期与Ⅲ期的 Fascin - 1 水平比较差异无统计学意义,而Ⅰ + Ⅱ期 CEA 水平与Ⅲ期比较差异有统计学意义,随 TNM 分期越晚,CEA 浓度越高,这也进一步证实 Fascin - 1 不宜作为肺癌的早期诊断指标,但联合检测 BALF 中 CEA 与 Fascin - 1 浓度仍可指导肺癌的早期诊断及临床分期。

笔者的研究还表明,50 例肺癌患者治疗后的 BALF 中 Fascin - 1 及 CEA 水平较治疗前显著下降,表明 BALF - Fascin - 1 也可以作为一种标志物评估肺癌的治疗效果。另外,腺癌与鳞癌的 Fascin - 1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而腺癌组 CEA 水平高于鳞癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 BALF 中 Fascin - 1 的表达与肺癌病理类型无关,而 CEA 表达与腺癌密切相关,检测 BALF - CEA 可作为肺腺癌的首选标志物,这与国内外的研究一致^[11]。笔者的研究结果还证实,BALF 中 Fascin - 1 水平与 CEA 水平存在直线正相关关系,进一步说明 BALF - Fascin - 1 也可作为肺癌的一种肿瘤标志物。对高度疑诊肺癌患者多次进行支气管肺泡灌洗找脱落细胞的同时,留取 BALF 检测 Fascin - 1 的动态变化,可有助于肿瘤的诊断并及时发现肺癌的远处转移,对估计预后、判断疗效具有重要的临床意义。

参考文献

- 1 Binesh F, Pirdehghan A, Mirjalili MR, *et al.* Comparative assessment of the diagnostic value of transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage fluid cytology in lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(1): 201 - 204
- 2 Kim JO, Gazala S, Razzak R, *et al.* Non - small cell lung cancer detection using microRNA expression profiling of bronchoalveolar lavage fluid and sputum [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4): 1873 - 1880
- 3 Uribarri M, Hormaeche I, Zalacain R, *et al.* A new biomarker panel in bronchoalveolar lavage for an improved lung cancer diagnosis [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10): 1504 - 1512
- 4 Omran OM, Al Sheeha M. Cytoskeletal focal adhesion proteins fascin - 1 and paxillin are predictors of malignant progression and poor prognosis in human breast cancer [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2015, 34(3): 201 - 212
- 5 Adams JC. Fascin - 1 as a biomarker and prospective therapeutic target in colorectal cancer [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(1): 41 - 48
- 6 Teng Y, Xu S, Yue W, *et al.* Serological investigation of the clinical significance of fascin in non - small - cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 346 - 352
- 7 赵永明,王超群,黄必飞,等. Fascin - 1 在甲状腺癌中的表达及其临床病理意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(8): 609 - 610
- 8 Ling XL, Zhang T, Hou XM, *et al.* Clinicopathological significance of fascin - 1 expression in patients with non - small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 1589 - 1595
- 9 汪睿,虞红珍,王弦,等. Fascin - 1 在肺癌中的表达及其临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(5): 658 - 661
- 10 刘宇罡,高旭东,岳文涛. Fascin 在非小细胞肺癌中的表达及诊断意义 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(31): 2505 - 2507
- 11 Li J, Chen P, Mao CM, *et al.* Evaluation of diagnostic value of four tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid of peripheral lung cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(2): 141 - 148

(收稿日期:2016 - 01 - 01)

(修回日期:2016 - 01 - 01)