

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.018
文章编号: 1005-8982(2019)06-0077-06

十二指肠肿瘤切除术围手术期患者血清胃蛋白酶和热休克蛋白 70 水平的变化及其临床意义

王巍¹, 刘晓宇²

[1. 青海省第五人民医院(肿瘤医院)肿瘤外科, 青海 西宁 810007; 2. 青海省中医院功能科, 青海 西宁 810000]

摘要: 目的 探讨十二指肠肿瘤切除术围手术期患者血清胃蛋白酶和热休克蛋白 70(HSP70)水平的变化及其临床意义。**方法** 选取 42 例十二指肠恶性肿瘤患者作为研究对象。统计其肿瘤 TNM 分期和 2 年生存率, 比较不同 TNM 分期和生存预后患者围手术期的血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平, 分析其围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平与 TNM 分期和生存预后的关系以及其在患者生存预后预测中的应用价值。**结果** 与术前比较, 患者术后 7 d 血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平降低 ($P < 0.05$)。与 I 期患者比较, II、III 期患者围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平升高 ($P < 0.05$)。与存活患者比较, 死亡患者围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 和 HSP70 水平升高 ($P < 0.05$)。Logistic 分析结果显示, 十二指肠肿瘤切除术围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 和 HSP70 水平与其 TNM 分期和生存预后相关 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 十二指肠肿瘤切除术围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的敏感性和特异性较高。**结论** 十二指肠肿瘤切除术患者治疗后血清胃蛋白酶和 HSP70 水平降低, 且血清胃蛋白酶和 HSP70 水平与 TNM 分期和生存预后相关, 可作为病情和预后评估的参考指标。

关键词: 肿瘤; 十二指肠; 胃蛋白酶原类; 热休克蛋白 70/ 热休克蛋白质类; 围手术期医护

中图分类号: R735.31

文献标识码: A

Changes of levels of serum pepsin and heat shock protein 70 during perioperative period of duodenal tumor resection and their clinical significance

Wei Wang¹, Xiao-yu Liu²

[1. Department of Surgical Oncology, the Fifth People's Hospital of Qinghai Province (Qinghai Province Cancer Hospital), Xining, Qinghai 810007, China; 2. Department of Function, Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining, Qinghai 810000, China]

Abstract: Objective To investigate the changes of levels of serum pepsin and heat shock protein 70 (HSP70) during perioperative period of duodenal tumor resection and their clinical significance. **Methods** A total of 42 patients with duodenal malignancies were selected. Tumor stage and 2-year survival rate were collected. Serum pepsin I, pepsin II and HSP70 levels in patients with different tumor stage and survival prognosis were compared. Relationship between serum pepsin I, pepsin II and HSP70 levels and the tumor stage and survival prognosis were analyzed, and application value in predicting survival and prognosis of patients were analyzed. **Results** Compared

with the preoperative, postoperative 7d serum pepsin I, pepsin II and HSP70 levels were decreased ($P < 0.05$). Compared patients with stage I, perioperative levels of serum pepsin I, pepsin II and HSP70 in patients with stage II and III were increased ($P < 0.05$). And compared with the survival patients, perioperative serum pepsin I, pepsin II and HSP70 levels in death patients were increased ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that the levels of serum pepsin I, pepsin II and HSP70 during perioperative period of duodenal tumor resection were correlated with TNM stage and survival prognosis ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed high sensitivity and high specificity of levels of serum pepsin I, pepsin II and HSP70 levels during perioperative period of duodenal tumor resection to predict the prognosis. **Conclusions** Levels of serum pepsin and HSP70 decrease after duodenal tumor resection, and are correlated with tumor stage and survival prognosis, and may be used as reference index for evaluating the state of illness and prognosis.

Keywords: neoplasms; duodenum; pepsinogens; heat-shock proteins; 70/ heat-shock proteins; perioperative care

十二指肠恶性肿瘤是原发于十二指肠各段的恶性肿瘤,好发于中老年人群,其早期症状不明显,近年来其临床诊断率随着各类检查手段的不断发展而升高^[1-2]。十二指肠恶性肿瘤治疗主要以手术治疗为主,尽管十二指肠恶性肿瘤的手术治疗取得较大进展,但其疗效和预后仍有待进一步改善^[3]。对十二指肠恶性肿瘤进行早期病情和预后评估,指导临床干预有助于疗效和预后的改善。恶性肿瘤发生、发展涉及多个基因,其中胃蛋白酶和热休克蛋白异常与恶性肿瘤的发生有密切关系^[4-5]。十二指肠恶性肿瘤发生、发展亦涉及多个因素^[6]。目前关于胃蛋白酶和热休克蛋白在十二指肠恶性肿瘤中的研究甚少,本研究检测十二指肠恶性肿瘤患者围手术期的血清胃蛋白酶和热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 水平变化,分析其与肿瘤 TNM 分期和 2 年生存预后的关系,旨在为十二指肠恶性肿瘤患者病情和预后评估提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 8 月青海省第五人民医院收治的 42 例十二指肠恶性肿瘤患者作为研究对象。其中,男性 25 例,女性 17 例;年龄 27 ~ 65 岁,平均 (51.16 ± 8.87) 岁;体重指数 (body mass index, BMI) $16.87 \sim 33.78 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.65 \pm 4.58) \text{ kg/m}^2$;高分化癌 6 例,中分化癌 17 例,低分化癌 19 例。纳入标准:①经病理检查、实验室检查等确诊为原发性十二指肠癌症;②性别不限、年龄 ≥ 18 岁;③术前未经术前化疗治疗。排除标准:①发病部位不明或在壶腹或壶腹周围;②合并其他重

要脏器功能障碍;③中途转出治疗。本研究通过本院伦理学委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

患者根据具体病情行胰十二指肠切除术^[7],均由 ≥ 3 年相关手术经验的主治医师完成。术后患者均门诊或电话随访 ≥ 2 年,每半年随访 1 次。随访至 2017 年 7 月 31 日,其中 17 例因死亡终止随访;其他患者均随访至 2017 年 7 月 31 日,随访率为 100.00%。

1.3 观察指标和检测方法

根据临床诊断由主治医师统计患者 TNM 分期和 2 年生存情况,计算 2 年生存率。分别在术前和术后 7 d 抽取空腹静脉血检测患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平,将获得血液标本常规置于 EDTA 抗凝管中,上高速离心机,4℃、5 000 r/min 离心 5 min,待分层后取上层血清冷藏于 -20℃ 低温冰箱,检测前 30 min 取出复温。血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平检测均采用酶联免疫吸附法,仪器为 Synergy H1 多功能酶标仪(美国伯腾仪器有限公司),所有相关试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,由同一相关检测经验丰富的检验科医师进行操作,所有操作根据仪器和试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用两独立样本 t 检验;采用 Kaplan-meier 曲线进行预后分析,采用多因素 Logistic 回归分析法分析患者围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平与 TNM 分期和生存预后的关系,采用受试者工作特性曲线 (ROC) 分析患者围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70

水平在患者生存预后预测中的应用价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较

手术前后患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 患者术后 7 d 血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平降低。见表 1。

表 1 手术前后患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较 ($n=42, \bar{x} \pm s$)

时间	胃蛋白酶 I / ($\mu\text{g/L}$)	胃蛋白酶 II / ($\mu\text{g/L}$)	HSP70 / (pg/ml)
术前	166.78 ± 12.35	26.55 ± 6.65	188.26 ± 13.78
术后 7 d	63.16 ± 7.38	12.87 ± 3.68	67.85 ± 8.22
t 值	46.676	11.665	48.633
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 患者 TNM 分期和 2 年生存预后分析

42 例十二指肠恶性肿瘤患者 TNM 分期为 I 期、II 期及 III 期比例分别为 23.81%、66.67% 及 9.52%。患者 2 年生存率为 59.52%, 绝大部分十二指肠恶性肿瘤患者 TNM 分期为 \geq II 期, 病情较严重; 而 2 年患者病死率 \geq 40%, 预后较差。见图 1。

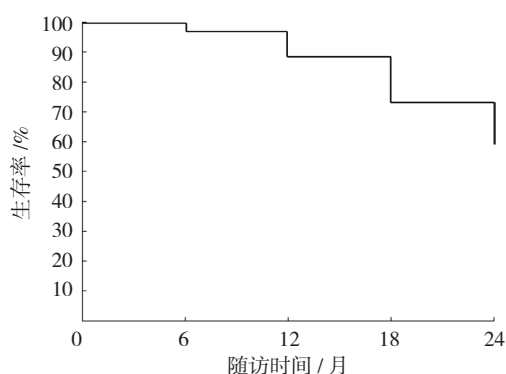


图 1 患者 2 年生存预后 Kaplan-meier 生存曲线

2.3 手术前后不同肿瘤分期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较

手术前后 I 期与 II、III 期患者围术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); II、III 期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平较 I 期患者升高。见表 2。

表 2 手术前后不同 TNM 分期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	n	胃蛋白酶 I / ($\mu\text{g/L}$)	胃蛋白酶 II / ($\mu\text{g/L}$)	HSP70 / (pg/ml)
术前				
II、III 期	32	182.55 ± 16.25	30.56 ± 6.87	206.48 ± 15.82
I 期	10	116.32 ± 13.58	13.72 ± 4.25	129.96 ± 12.73
t 值		11.652	7.291	13.914
P 值		0.000	0.000	0.000
术后 7 d				
II、III 期	32	70.38 ± 7.72	15.05 ± 4.36	76.54 ± 8.42
I 期	10	40.06 ± 6.95	5.89 ± 2.25	40.04 ± 6.85
t 值		11.080	6.347	12.448
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 手术前后不同生存预后患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较

手术前后存活与死亡患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 死亡患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平较存活患者升高。见表 3。

表 3 不同生存预后患者围手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后	n	胃蛋白酶 I / ($\mu\text{g/L}$)	胃蛋白酶 II / ($\mu\text{g/L}$)	HSP70 / (pg/ml)
术前				
死亡	17	189.48 ± 12.91	36.65 ± 7.44	213.87 ± 14.58
存活	25	151.34 ± 10.75	19.68 ± 5.72	170.85 ± 10.46
t 值		10.403	8.352	11.149
P 值		0.000	0.000	0.000
术后 7 d				
死亡	17	74.58 ± 8.97	18.42 ± 3.97	79.82 ± 8.78
存活	25	55.39 ± 8.26	9.10 ± 2.25	59.71 ± 7.65
t 值		7.139	9.700	7.877
P 值		0.000	0.000	0.000

2.5 围手术期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平与 TNM 分期、生存预后的关系

Logistic 分析结果显示, 十二指肠肿瘤切除手术围手术期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平与 TNM 分期、生存预后密切相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
TNM 分期							
术前胃蛋白酶 I	1.506	0.348	12.436	0.000	9.215	2.706	9.526
术后 7 d 胃蛋白酶 I	1.428	0.325	13.520	0.000	8.726	2.243	9.032
术前胃蛋白酶 II	1.515	0.373	10.889	0.000	9.273	2.522	9.721
术后 7 d 胃蛋白酶 II	1.476	0.306	15.763	0.000	8.779	2.235	9.268
术前 HSP70	1.522	0.348	12.568	0.000	9.822	2.244	9.976
术后 7 d HSP70	1.478	0.339	12.861	0.000	8.796	2.205	9.236
生存预后							
术前胃蛋白酶 I	1.516	0.356	11.962	0.000	9.321	2.752	9.768
术后 7 d 胃蛋白酶 I	1.507	0.371	10.949	0.000	9.226	2.375	9.621
术前胃蛋白酶 II	1.589	0.378	11.121	0.000	9.927	2.472	10.218
术后 7 d 胃蛋白酶 II	1.446	0.366	10.795	0.000	8.758	2.206	9.285
术前 HSP70	1.498	0.309	15.689	0.000	8.852	2.175	9.274
术后 7 d HSP70	1.562	0.343	13.277	0.000	9.892	2.636	10.282

2.6 围手术期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的价值

ROC 曲线分析结果显示, 十二指肠肿瘤切除术围

手术期血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的准确性较高, 其中以术后 7 d 三者联合预测患者生存预后的准确性最高。见表 5 和图 2、3。

表 5 十二指肠肿瘤切除术围手术期患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的价值分析 %

因素	临界值	敏感性	特异性	准确性
术前				
胃蛋白酶 I	188.72 μ g/L	76.47	68.00	71.43
胃蛋白酶 II	36.21 μ g/L	76.47	64.00	69.05
HSP70	212.58 pg/ml	70.59	72.00	71.43
胃蛋白酶 I + 胃蛋白酶 II + HSP70	189.05 μ g/L+36.55 μ g/L+213.02 pg/ml	76.47	80.00	78.57
术后 7 d				
胃蛋白酶 I	73.89 μ g/L	76.47	76.00	76.19
胃蛋白酶 II	18.08 μ g/L	76.47	72.00	73.81
HSP70	79.43 pg/ml	88.24	80.00	83.33
胃蛋白酶 I + 胃蛋白酶 II + HSP70	74.22 μ g/L+18.02 μ g/L+79.52 pg/ml	94.12	92.00	92.86

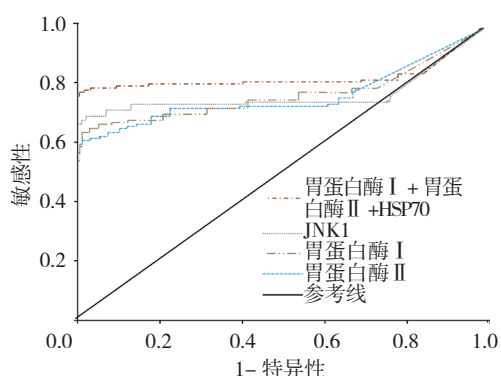


图2 十二指肠肿瘤切除术前患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的 ROC 曲线

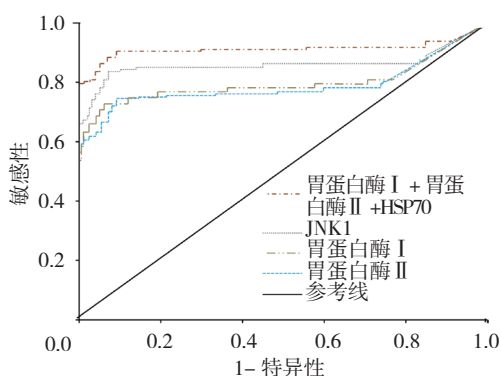


图3 十二指肠肿瘤切除术后7 d 患者血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平预测其生存预后的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,随着生活水平的提高、生活方式和饮食结构的改变,各类消化系统癌症的发生呈不断增加趋势。消化道恶性肿瘤中,常见的有肝癌、胃癌及肠癌等,而十二指肠癌亦是消化道恶性肿瘤之一。十二指肠恶性肿瘤是源于十二指肠区域的恶性肿瘤,虽然其临床发病率相对较低,但由于十二直肠恶性肿瘤的罕见性及其解剖位置特殊,诊治困难,常可出现误诊、漏诊,无法得到及时有效的治疗,患者预后情况较差^[8-9]。尽管影像学技术和内镜技术不断发展,十二指肠恶性肿瘤的早期检出率有所增加,且其手术治疗取得较大进展,但患者预后情况仍不容乐观。本研究关注十二指肠恶性肿瘤患者病情及预后情况,改善十二指肠恶性肿瘤患者病情和预后是目前急需解决的问题。

近年来遗传学在癌症发生、发展中的作用成为研究热门,癌症的发生、发展涉及多个基因致癌基因激活和抑癌基因失活^[10-11]。而通过这些基因表达的检测有助于了解癌症的发展状况,从而为其治疗提供依

据。有些指标检测甚至可用于病情和远期预后状况的评估,通过相关基因检测指导临床治疗可为改善十二指肠恶性肿瘤患者生存预后的方法之一。热休克蛋白为普遍存在于生物细胞的蛋白质分子,具有重要的生理功能,应激状态可诱导其表达,因此被称为应激蛋白^[12]。HSP70 是热休克蛋白质之一,具有 ATP 酶活性,参与细胞增殖、凋亡及肿瘤细胞免疫等多个方面,其在癌症发生发展中的作用已得到多个研究认可^[13-14]。因此,HSP70 与十二指肠恶性肿瘤的发生发展有相关,可用于其病情和预后评估。然而目前此方面研究甚少,胃蛋白酶是与肿瘤密切相关基因,其在胃癌、喉癌等消化系统癌症中的作用已得到多个研究认可^[15-17]。目前关于胃蛋白酶在十二指肠恶性肿瘤中的作用研究仍较少,尚需进一步研究证实。

本研究结果显示,十二指肠恶性肿瘤患者的血清胃蛋白酶及 HSP70 水平均较高,通过手术治疗后 1 周,随着患者病情的缓解,其血清胃蛋白酶以及 HSP70 表达水平得到较大下调,提示胃蛋白酶以及 HSP70 与十二指肠恶性肿瘤发生发展可能相关,这与前文假设一致。对于十二指肠恶性肿瘤患者围手术期的血清胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 水平较高,尤其是术后 7 d 上述指标出现分别高于 $74.22 \mu\text{g/L}$ 、 $18.02 \mu\text{g/L}$ 或 79.52pg/ml 患者,需警惕其死亡等不良预后状况的发生,加强观察,辅以其他辅助治疗措施以改善疗效和预后。而针对性下调胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 及 HSP70 表达可能为十二指肠恶性肿瘤治疗的方法之一,此方面尚需进一步研究证实。

综上所述,十二指肠肿瘤切除术围手术期血清胃蛋白酶和 HSP70 水平与其 TNM 分期和生存预后均相关。可能用于其病情和预后评估,指导临床干预,以期改善疗效和预后;而胃蛋白酶和 HSP70 抑制亦可能为其治疗方法之一。

参考文献:

- [1] KAKUSHIMA N, YOSHIDA M, IWAI T, et al. A simple endoscopic scoring system to differentiate between duodenal adenoma and carcinoma[J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(8): E763-E768.
- [2] CATHCART S J, SASSON A R, KOZEL J A, et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastases: a case report and comparative review of 31 cases[J]. *World J Clin Cases*, 2017, 5(6): 222-233.
- [3] SHIBAGAKI K, ISHIMURA N, KINOSHITA Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors[J]. *Ann Transl Med*,

- 2017, 5(8): 188-188.
- [4] SAMUELS T, HOEKZEMA C, GOULD J, et al. Local synthesis of pepsin in Barrett's esophagus and the role of pepsin in esophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124(11): 893-902.
- [5] YI Z, LI Y, LIU D, et al. Extracellular HSP70/HSP70-PCs regulate hepatocarcinoma cell migration and invasion via RhoA[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1095-1100.
- [6] HAMAD A, SINGHI A D, BAHARY N, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and FOLFOX induces a complete pathologic response in a metastatic ERBB2 (HER2) -amplified duodenal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(8): 983-988.
- [7] 莫合买提·叶海亚, 张谦, 斯坎德尔·努尔买买提, 等. 原发性十二指肠恶性肿瘤 65 例手术方式选择分析 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(9): 971-973.
- [8] 郑晓珂, 王利娟, 张红巧, 等. 原发性十二指肠恶性肿瘤 97 例临床分析 [J]. *中国综合临床*, 2014, 30(10): 1055-1057.
- [9] 张睿, 宋彬, 金殷植, 等. 原发性十二指肠肿瘤的临床研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(4): 724-727.
- [10] 罗哲, 浦江. 原发性十二指肠恶性肿瘤与原发胃癌的临床特点及血清 CA199, CEA 水平比较研究 [J]. *临床军医杂志*, 2013, 41(9): 904-905.
- [11] ASANO N, IMATANI A, WATANABE T, et al. Cdx2 expression and intestinal metaplasia Induced by H. pylori infection of gastric cells is regulated by NOD1-mediated innate immune responses[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 1135-1145.
- [12] YANOMA T, OGATA K, YOKOBORI T, et al. Heat shock-induced HIKESHI protects cell viability via nuclear translocation of heat shock protein 70[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1500-1506.
- [13] ATAIDE E C, PERALES S R, SILVA M G, et al. Immunoexpression of heat shock protein 70, glypican 3, glutamine synthetase, and beta-catenin in hepatocellular carcinoma after liver transplantation: association between positive glypican 3 and beta-Catenin with the presence of larger nodules[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4): 858-862.
- [14] GUPTA N, JAGADISH N, SUROLIA A, et al. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) a novel cancer testis antigen that promotes growth of ovarian cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(6): 1252-1269.
- [15] 王建华. 血清胃蛋白酶 I, 癌胚抗原和肿瘤相关物质联合检测在胃癌诊断中的应用 [J]. *现代实用医学*, 2014, 26(5): 595-596.
- [16] 龚霞, 秦永, 王晓云, 等. 喉癌组织中胃蛋白酶表达的初步研究 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2014, 22(4): 375-377.
- [17] 谭嘉杰. 胃蛋白酶在喉癌中的表达及作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016: 43-45.

(唐勇 编辑)