DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.012
文章编号：1005-8982（2021）02-0062-05

临床研究·论著

# 胰腺癌患者血清膜联蛋白A2水平及与临床病理特征和预后的关系

谢小龙[1]，陆艳艳[2]，虞哲科[1]，邱振明[1]
[浙江大学台州医院（浙江省台州医院）1.普外科，2.手术室，浙江 台州 317000]

**摘要：目的** 研究胰腺癌患者血清膜联蛋白A2（ANXA2）水平，探讨其在胰腺癌中的临床意义。**方法** 选取2016年7月—2017年12月在浙江省台州医院就诊的胰腺癌患者90例作为胰腺癌组，同期该院健康体检者90例作为对照组。采用双抗夹心酶联免疫吸附试验测定血清ANXA2和糖类抗原19-9（CA19-9）水平。**结果** 胰腺癌组血清ANXA2、CA19-9水平高于对照组（$P$ <0.05）。不同年龄、性别、饮酒史、吸烟史、肿瘤部位、肿瘤大小、临床分期、肿瘤分化程度、神经浸润的胰腺癌患者血清ANXA2水平比较，差异无统计学意义（$P$ >0.05）；有远处转移和有淋巴结转移患者血清ANXA2水平高于无远处转移和无淋巴结转移者（$P$ <0.05）。血清ANXA2、CA19-9诊断胰腺癌的ROC曲线下面积（AUC）分别为0.826和0.871，敏感性分别为76.67%（95% CI：0.764，0.771）和83.33%（95% CI：0.829，0.836），特异性分别为78.89%（95% CI：0.786，0.792）和85.56%（95% CI：0.853，0.859）；两者联合诊断胰腺癌的AUC为0.924，敏感性为91.11%（95% CI：0.908，0.914），特异性为92.22%（95% CI：0.918，0.926）。ANXA2低表达组的2年总生存期比率和无病生存期比率均高于ANXA2高表达组（$P$ <0.05）。**结论** 胰腺癌患者血清ANXA2水平升高，血清ANXA2联合CA19-9对胰腺癌的诊断效能更好，在评估病情程度和预后中具有一定价值。

**关键词：** 胰腺肿瘤；膜联蛋白A2；病理学；诊断；预后
**中图分类号：** R735.9　　**文献标识码：** A

# Serum annexin A2 level in patients with pancreatic cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis

Xiao-long Xie[1], Yan-yan Lu[2], Zhe-ke Yu[1], Zhen-ming Qiu[1]
*(1. Department of General Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang University, Taizhou, Zhejiang 317000, China; 2. Operation Room, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, TaiZhou, Zhejiang 317000, China)*

**Abstract: Objective** To study the level of serum annexin A2 (ANXA2) in patients with pancreatic cancer, and to explore its clinical significance. **Methods** Ninety patients with pancreatic cancer from July 2016 to December 2017 in Taizhou Hospital of Zhejiang Province were selected as the pancreatic cancer group, and 90 healthy individuals undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of ANXA2 and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) were measured by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of serum ANXA2 and CA19-9 in the pancreatic cancer group were higher than those in the control group ($P$ < 0.05). There was no statistically significant difference in serum ANXA2 levels of pancreatic cancer patients that differ in age, gender, history of alcohol consumption, smoking history, tumor location, tumor size, clinical stage, tumor differentiation and nerve invasion ($P$ > 0.05). The serum ANXA2 levels in patients with distant metastasis and lymph node metastasis were higher than those without

收稿日期：2020-07-23
[通信作者] 虞哲科，E-mail：26588098@qq.com；Tel：13586205909

distant metastasis and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve for the diagnosis of pancreatic cancer by serum ANXA2 and CA19-9 were 0.826 and 0.871 respectively, with the sensitivity being 76.67% (95% CI: 0.764, 0.771) and 83.33% (95% CI: 0.829, 0.836) and the specificity being 78.89% (95% CI: 0.786, 0.792) and 85.56% (95% CI: 0.853, 0.859). The area under the ROC curve for the diagnosis of pancreatic cancer by the combination of ANXA2 and CA19-9 was 0.924, and the sensitivity and specificity were 91.11% (95% CI: 0.908, 0.914) and 92.22% (95% CI: 0.918, 0.926), respectively. The 2-year overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) rate of the group with low expression of ANXA2 were higher than those of the group with high expression of ANXA2 ($P < 0.05$). **Conclusions**　The level of serum ANXA2 in patient with pancreatic cancer is elevated. The level of serum ANXA2 is conducive to improving the diagnostic efficacy of CA19-9 in pancreatic cancer, and has a potential value in assessing the severity of disease and prognosis.

**Keywords:** pancreatic cancer; annexin; pathology; diagnosis; prognosis

胰腺癌发病隐匿，早期临床表现缺乏特异性，易被忽视；且胰腺癌缺乏特异的肿瘤标志物，早期诊断困难[1]。多数胰腺癌患者确诊时已经发生远处转移，仅少数病例存在手术机会，但术后生存率低[2]。探索胰腺癌早期诊断和预后评估的相关指标具有重要意义。膜联蛋白 A2（annexin A2，ANXA2）是一种钙依赖性蛋白，在多种恶性肿瘤中发挥正向调节作用，促进其发生、发展[3-4]。研究发现 ANXA2 在肺癌等恶性肿瘤的诊断和预后评价中具有一定价值[5]。基础研究发现 ANXA2 可促进胰腺癌的进展[6]；胰腺癌中 ANXA2 高表达与肿瘤细胞的 DNA 修复、细胞增殖关系密切[7]，但 ANXA2 在胰腺癌中的临床价值尚不明确。本文对胰腺癌患者血清 ANXA2 水平及与临床病理特征和预后的关系进行研究，探讨其在胰腺癌中的临床意义。

## 1　资料与方法

### 1.1　临床资料

采用回顾性病例对照分析，选取 2016 年 7 月—2017 年 12 月在浙江省台州医院就诊的胰腺癌患者 90 例作为胰腺癌组，同期本院健康体检者 90 例作为对照组。胰腺癌组男性 56 例，女性 34 例；年龄（57.46 ± 9.47）岁。对照组男性 53 例，女性 37 例；年龄（56.81 ± 10.32）岁。两组年龄、性别比较，差异无统计学意义（$P$>0.05），具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批，参与者均签署知情同意书。

### 1.2　纳入与排除标准

1.2.1　纳入标准　胰腺癌患者均为首次就诊患者，病理证实为胰腺导管腺癌，术前未进行放、化疗等其他治疗，病例资料和随访资料完整。对照组体检结果正常。

1.2.2　排除标准　合并其他恶性肿瘤、糖尿病、高血压、冠状动脉硬化性心脏病、肝病等其他内外科疾病。对于随访过程中失访的患者予以完全剔除。

### 1.3　方法

胰腺癌组采集患者入院次日空腹静脉血，对照组采集体检当日空腹静脉血，分离血清。采用双抗夹心酶联免疫吸附试验测定血清 ANXA2 和糖类抗原 19–9（carbohydrate antigen, CA19–9）水平，试剂盒购自美国 RD 公司。

### 1.4　统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，比较用 $t$ 检验或方差分析，进一步两两比较用 LSD–$t$ 检；绘制 ROC 曲线；采用 Kaplan–Meier 法绘制生存曲线，比较用 Log–rank $\chi^2$ 检验，相关性分析用 Pearson 法，$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　两组血清 ANXA2、CA19–9 水平比较

两组血清 ANXA2、CA19–9 水平比较，经 $t$ 检验，差异有统计学意义（$P$<0.05），胰腺癌组高于对照组。见表 1。

表 1　两组血清 ANXA2、CA19–9 水平比较　（$n$=90，$\bar{x} \pm s$）

| 组别 | ANXA2/（μg/L） | CA19–9/（u/ml） |
|---|---|---|
| 对照组 | 3.89 ± 1.34 | 26.31 ± 4.35 |
| 胰腺癌组 | 17.58 ± 3.52 | 39.57 ± 4.63 |
| $t$ 值 | 34.482 | 19.801 |
| $P$ 值 | 0.000 | 0.000 |

### 2.2　胰腺癌患者血清 ANXA2 与 CA19-9 的相关性

胰腺癌患者血清 ANXA2 与 CA19-9 水平呈正相关（$r$=0.671，$P$=0.000）。

### 2.3　不同临床病理特征胰腺癌患者血清 ANXA2 水平比较

不同年龄、性别、饮酒史、吸烟史、肿瘤部位、肿瘤大小、临床分期、肿瘤分化程度、神经浸润的胰腺癌患者血清 ANXA2 水平比较，经 $t$ 检验或方差分析，差异均无统计学意义（$P$>0.05）。是否合并远处转移和淋巴结转移胰腺癌患者的血清 ANXA2 水平比较，经 $t$ 检验，差异均有统计学意义（$P$<0.05），有远处转移和有淋巴结转移患者血清 ANXA2 水平高于无远处转移和无淋巴结转移者。见表 2。

### 2.4　血清 ANXA2、CA19-9 对胰腺癌的诊断价值

血清 ANXA2、CA19-9 诊断胰腺癌的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.826 和 0.871，敏感性分别为 76.67%（95% CI：0.764，0.771）和 83.33%（95% CI：0.829，0.836），特异性分别为 78.89%（95% CI：0.786，0.792）和 85.56%（95% CI：0.853，0.859）。两者联合诊断胰腺癌的 AUC 为 0.924，敏感性为 91.11%（95% CI：0.908，0.914），特异性为 92.22%（95% CI：0.918，0.926）。见表 3 和图 1。

### 2.5　血清 ANXA2 水平对胰腺癌预后的影响

以胰腺癌患者血清 ANXA2 水平的中位数为界分为 ANXA2 高表达组 45 例和低表达组 45 例。ANXA2 低表达组患者的总生存期（overall survival，OS）和无病生存期（disease-free survival，DFS）的中位生存时间分别为 10.86 个月和 6.23 个月；ANXA2 高表达组患者的 OS 和 DFS 分别为 29.43 个月和 20.63 个月。ANXA2 低表达组的 2 年 OS 比率和 DFS 比率均高于 ANXA2 高表达组（$\chi^2$=5.327 和 7.021，$P$=0.011 和 0.000）。见图 2。

表 2　不同临床病理特征胰腺癌患者血清 ANXA2 水平比较　（μg/L，$\bar{x} \pm s$）

| 临床病理特征 | $n$ | ANXA2 | $t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | |
| 　男 | 56 | 17.81 ± 3.76 | 0.481 | 0.632 |
| 　女 | 34 | 17.42 ± 3.68 | | |
| 年龄 | | | | |
| 　≥60 岁 | 41 | 18.13 ± 4.01 | 0.995 | 0.322 |
| 　<60 岁 | 49 | 17.26 ± 4.23 | | |
| 饮酒史 | | | | |
| 　有 | 18 | 17.95 ± 3.66 | 0.646 | 0.520 |
| 　无 | 72 | 17.32 ± 3.71 | | |
| 吸烟史 | | | | |
| 　有 | 14 | 17.86 ± 3.85 | 0.459 | 0.647 |
| 　无 | 76 | 17.37 ± 3.64 | | |
| 肿瘤部位 | | | | |
| 　胰头 | 73 | 17.26 ± 3.37 | 0.830 | 0.409 |
| 　胰体尾 | 17 | 18.02 ± 3.54 | | |
| 肿瘤大小 | | | | |
| 　≥4 cm | 64 | 17.95 ± 4.01 | 1.760 | 0.082 |
| 　<4 cm | 26 | 16.34 ± 3.73 | | |
| 临床分期 | | | | |
| 　Ⅰ期、Ⅱ期 | 67 | 16.53 ± 4.53 | 1.908 | 0.060 |
| 　Ⅲ期、Ⅳ期 | 23 | 18.61 ± 4.45 | | |
| 分化程度 | | | | |
| 　低分化 | 14 | 18.21 ± 3.68 | | |
| 　中分化 | 54 | 17.62 ± 3.42 | 0.388 | 0.680 |
| 　高分化 | 22 | 17.16 ± 3.57 | | |
| 神经浸润 | | | | |
| 　有 | 18 | 18.47 ± 3.54 | 1.801 | 0.075 |
| 　无 | 72 | 16.87 ± 3.33 | | |
| 远处转移 | | | | |
| 　有 | 10 | 19.87 ± 3.31 | 5.181 | 0.000 |
| 　无 | 80 | 14.32 ± 3.18 | | |
| 淋巴结转移 | | | | |
| 　有 | 25 | 19.42 ± 3.45 | 5.875 | 0.000 |
| 　无 | 65 | 14.73 ± 3.37 | | |

表 3　血清 ANXA2、CA19-9 对胰腺癌的诊断价值

| 指标 | 分界点 | AUC | 95% CI | | 敏感性/% | 95% CI | | 特异性/% | 95% CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| ANXA2 | 11.32 | 0.826 | 0.823 | 0.829 | 76.67 | 0.764 | 0.771 | 78.89 | 0.786 | 0.792 |
| CA19-9 | 36.79 | 0.871 | 0.868 | 0.874 | 83.33 | 0.829 | 0.836 | 85.56 | 0.853 | 0.859 |
| 两者联合 | | 0.924 | 0.921 | 0.927 | 91.11 | 0.908 | 0.914 | 92.22 | 0.918 | 0.926 |

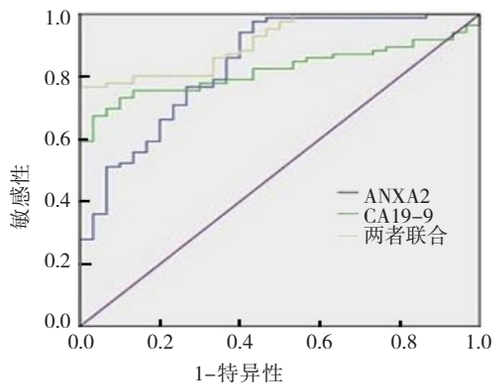


图 1　血清 ANXA2、CA19–9 诊断胰腺癌的 ROC 曲线

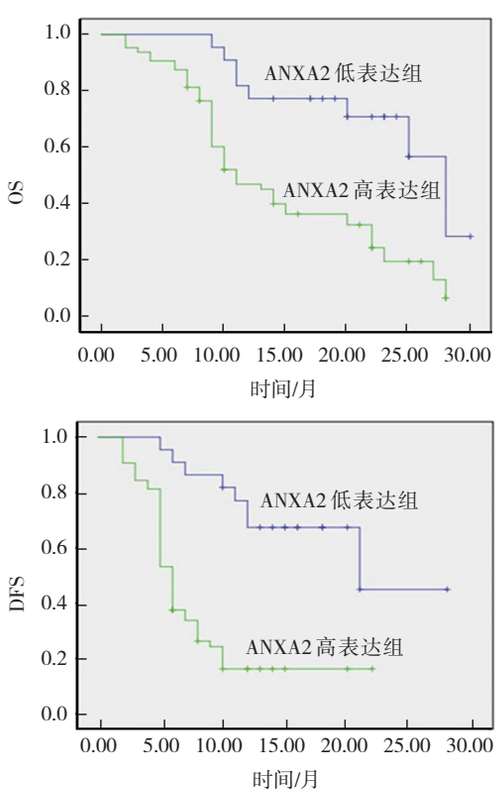


图 2　不同血清 ANXA2 表达水平胰腺癌患者 OS 和 DFS 的 Kaplan–Meier 生存曲线

## 3　讨论

胰腺癌的发病率呈逐年上升趋势，患者年龄也呈年轻化趋势；由于胰腺癌早期诊断困难且容易发生转移，导致胰腺癌为恶性程度最高的实体恶性肿瘤[8–10]。手术是治疗胰腺癌的有效方法，但多数患者在就诊时已出现转移，错过根治性切除机会[11–12]；即使进行根治性手术，仍有大部分患者出现复发和转移，严重影响了胰腺癌的治疗效果[13–14]。目前诊断胰腺癌主要靠超声、CT、磁共振等影像学检查，同时联合血清肿瘤标志物。影像学检查对早期胰腺癌、腹腔隐匿性转移灶、血管侵犯等诊断的准确性仍存在一定限制，故探索方便、廉价、有效的胰腺癌肿瘤标志物具有重要意义[15–16]。

ANXA2 具有多种调节细胞功能的作用，如调节细胞增殖、凋亡、血管生成、细胞入侵、迁移、黏附等[17]，在恶性肿瘤的发病过程中发挥正向调节作用[18–19]。ANXA2 为一种外分泌蛋白，其被释放到外周血中，并能够从血清中检出。研究发现多种恶性肿瘤血清 ANXA2 水平升高，如郑张军等[20]研究发现胃癌患者血清 ANXA2 水平升高，血清 ANXA2 水平与胃癌的临床分期、浸润程度和淋巴结转移关系密切，认为血清 ANXA2 为评价胃癌发生、发展的有效指标；徐冬云等[21]研究发现 ANXA1 在胆道肿瘤患者血清中升高，并有望成为判断胆道肿瘤残存及预测病情发展的潜在标志物；岑美婷等[22]研究发现血清 ANXA2 水平对胃癌诊断的敏感性和特异性优于 CEA 和 CA19–9，认为血清 ANXA2 水平可辅助诊断胃癌。上述研究表明血清 ANXA2 在胃癌、胆道肿瘤等恶性肿瘤中具有潜在肿瘤标志物的作用。本文对胰腺癌患者血清 ANXA2 水平进行研究，发现胰腺癌患者血清 ANXA2 水平升高，血清 ANXA2 水平诊断胰腺癌的 AUC、敏感性和特异性虽然低于 CA19–9，但是两者联合诊断胰腺癌的 AUC、敏感性和特异性均显著提高。因此，ANXA2 可能参与胰腺癌的发病过程，与 CA19–9 联合可提高胰腺癌的诊断效能。

ANXA2 与血纤溶酶原、组织纤溶酶原激活物相结合，导致纤溶酶原向血纤维蛋白溶酶转化，血纤维蛋白溶酶可降解细胞外基质，激活基质金属蛋白酶，从而在恶性肿瘤的转移中发挥重要作用[23–24]。ANXA2 在乳腺癌等恶性肿瘤中高表达，其表达水平与肿瘤转移关系密切[25]。本文从临床研究中证实，血清 ANXA2 水平与胰腺癌的远处转移、淋巴结转移关系密切，血清 ANXA2 低表达患者 OS 和 DFS 均高于 ANXA2 高表达组。因此 ANXA2 参与胰腺癌的侵袭转移过程，血清 ANXA2 水平高的胰腺癌患者容易发生远处转移和淋巴结转移，严重影响患者预后。综上所述，胰腺癌患者血清 ANXA2 水平升高，检测血清 ANXA2 水平在胰腺癌

的诊断、病情进展和预后评估中具有一定辅助和指导价值。

## 参 考 文 献 ：


[1] van HUIJGEVOORT N C M, DEL CHIARO M, WOLFGANG C L, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(11): 676-689.

[2] SINGHI A D, KOAY E J, CHARI S T, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges[J]. Gastroenterology,2019, 156(7): 2024-2040.

[3] SHARMA M C. Annexin A2 (ANX A2): an emerging biomarker and potential therapeutic target for aggressive cancers[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2074-2081.

[4] HE H M, XIAO L, CHENG S N, et al. Annexin A2 enhances the progression of colorectal cancer and hepatocarcinoma via cytoskeleton structural rearrangements[J]. Microsc Microanal, 2019, 25(4): 950-960.

[5] 郭胜强 . 血清 ANXA2、ProGRP、GDF-15 水平变化与肺癌患者 TNM 分期的相关性[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(23): 4183-4184.

[6] DENG P C, CHEN W B, CAI H H, et al. LncRNA SNHG14 potentiates pancreatic cancer progression via modulation of annexin A2 expression by acting as a competing endogenous RNA for miR-613[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(11): 7222-7232.

[7] TAKAHASHI H, KATSUTA E, YAN L, et al. High expression of Annexin A2 is associated with DNA repair, metabolic alteration, and worse survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Surgery, 2019, 166(2): 150-156.

[8] DUCREUX M, SEUFFERLEIN T, van LAETHEM J L, et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited[J]. Semin Oncol, 2019, 46(1): 28-38.

[9] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.

[10] GOGGINS M, OVERBEEK K A, BRAND R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium[J]. Gut, 2020, 69(1): 7-17.

[11] KITANO M, YOSHIDA T, ITONAGA M, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(1): 19-32.

[12] NEVALA-PLAGEMANN C, HIDALGO M, GARRIDO-LAGUNA I. From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(2): 108-123.

[13] LOHSE I, BROTHERS S P. Pathogenesis and treatment of pancreatic cancer related pain[J]. Anticancer Res, 2020, 40(4): 1789-1796.

[14] MOTOI F, UNNO M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(5): 483-489.

[15] OWENS D K, DAVIDSON K W, KRIST A, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement[J]. JAMA, 2019, 322(5): 438-444.

[16] BUSCAIL L, BOURNET B, CORDELIER P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(3): 153-168.

[17] GIBBS L D, CHAUDHARY P, MANSHEIM K, et al. ANXA2 expression in African American triple-negative breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 174(1): 113-120.

[18] WANG T, WANG Z Y, NIU R F, et al. Crucial role of Anxa2 in cancer progression: highlights on its novel regulatory mechanism[J]. Cancer Biol Med, 2019 , 16(4): 671-687.

[19] XIONG M, CHEN L, ZHOU L J, et al. NUDT21 inhibits bladder cancer progression through ANXA2 and LIMK2 by alternative polyadenylation[J]. Theranostics, 2019, 9(24): 7156-7167.

[20] 郑张军, 张金星, 刘情, 等 . 血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌患者中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3346-3348.

[21] 徐冬云, 徐永茂, 王娟, 等 . 胆道肿瘤患者血清中 ANXA1 表达的临床价值[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(11): 832-835.

[22] 岑美婷, 张意钗, 黄燕文, 等 . 膜联蛋白 A2 在胃癌患者血清中的表达及意义[J]. 贵州医科大学学报, 2016, 41(7): 837-839.

[23] CHEN L, LIN L, XIAN N, et al. Annexin A2 regulates glioma cell proliferation through the STAT3cyclin D1 pathway[J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 399-413.

[24] CARDOSO C M, de JESUS S F, de SOUZA M G, et al. High levels of ANXA2 are characteristic of malignant salivary gland tumors[J]. J Oral Pathol Med, 2019 , 48(10): 929-934.

[25] 李建丽, 李永梅, 康鸿斌, 等 . ANXA2、STAT3、VEGF 在乳腺癌中的表达及与肿瘤转移的关系[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 241-244.


（童颖丹 编辑）

**本文引用格式：**谢小龙 , 陆艳艳 , 虞哲科 , 等 . 胰腺癌患者血清膜联蛋白 A2 水平及与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(2): 62-66.

**Cite this article as:** XIE X L, LU Y Y, YU Z K, et al. Serum annexin A2 level in patients with pancreatic cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(2): 62-66.