

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.006

肿瘤防治专题

血清 SPARC 及 SERPIND1 与鼻咽癌患者放疗敏感性 及预后的相关性

戴振兴, 陈楷, 王景芝, 周宁, 陈伟, 刘鸿浩, 刘辉



基金项目: 江苏省重点研发计划项目 (BE2021643)

作者单位: 224000 江苏省盐城, 南京大学医学院附属盐城第一医院肿瘤放疗科

通信作者: 刘辉, E-mail: liu5109247@163.com

【摘要】 目的 研究鼻咽癌 (NPC) 患者血清富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC)、纤维蛋白活化因子抑制蛋白 (SERPIND1) 表达与放疗敏感性及预后的关系。方法 收集 2017 年 1 月—2019 年 1 月南京大学医学院附属盐城第一医院肿瘤放疗科诊治 NPC 患者 98 例为 NPC 组, 选取同期体检的健康人群 60 例为健康对照组。酶联免疫吸附试验检测血清 SPARC、SERPIND1 水平。根据 NPC 患者放疗反应性将 NPC 患者分为放疗敏感亚组 ($n=68$) 和放疗抵抗亚组 ($n=30$)。比较不同临床病理特征、放疗反应的 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平差异。绘制 Kaplan-Meier 曲线, Log-Rank 检验比较不同 SPARC、SERPIND1 表达患者生存预后的差异。采用 Cox 回归分析 NPC 预后的影响因素。结果 放疗前 NPC 组患者血清 SPARC、SERPIND1 水平高于健康对照组 ($t=37.535, 48.522, P$ 均 <0.001)。放疗前放疗抵抗亚组 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平明显高于放疗敏感亚组 ($t/P=14.034/ <0.001, 7.772/ <0.001$), 放疗后 2 亚组血清 SPARC、SERPIND1 水平均降低, 且放疗敏感亚组低于放疗抵抗亚组 ($t/P=22.974/ <0.001, 18.137/ <0.001$)。肿瘤 TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移 NPC 患者放疗前血清 SPARC、SERPIND1 水平高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移者 ($t/P=16.539/ <0.001, 16.799/ <0.001, 15.756/ <0.001, 15.015/ <0.001$)。血清 SPARC 高表达和低表达患者 3 年总生存率分别为 50.00% (24/48)、92.00% (46/50)。血清 SERPIND1 高表达和低表达患者 3 年总生存率分别为 53.19% (25/47)、88.24% (45/51), 血清 SPARC、SERPIND1 高表达 NPC 患者 3 年累积生存率明显低于血清 SPARC、SERPIND1 低表达患者 (Log-rank $\chi^2=21.500, 14.790, P$ 均 <0.001)。TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、SPARC 高表达、SERPIND1 高表达是影响 NPC 预后的独立危险因素 [$HR(95\% CI)=1.608(1.225 \sim 2.112), 1.917(1.319 \sim 2.799), 1.839(1.228 \sim 2.753), 1.738(1.246 \sim 2.426)$]。结论 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平上调, 与 NPC 患者不良临床病理特征及放疗敏感性有关, 是评估 NPC 患者预后的血清肿瘤标志物。

【关键词】 鼻咽癌; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 纤维蛋白活化因子抑制蛋白; 放疗敏感性; 预后**【中图分类号】** R739.62 **【文献标识码】** A

The correlation between serum SPARC, SERPIND1 and radiotherapy sensitivity and prognosis in nasopharyngeal carcinoma patients Dai Zhenxing, Chen Kai, Wang Jingzhi, Zhou Ning, Chen Wei, Liu Honghao, Liu Hui. Department of Tumor Radiotherapy, Yancheng First Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Jiangsu Province, Yancheng 224000, China

Funding program: Key R&D Program Project in Jiangsu Province (BE2021643)

Corresponding author: Liu Hui, E-mail: liu5109247@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of serum secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), plasmin activator inhibitor 1 (SERPIND1) in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and their relationship with radiosensitivity and prognosis. **Methods** Ninety-eight NPC patients diagnosed and treated in the hospital from January 2017 to January 2019 were collected as the NPC group, and 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum SPARC and SERPIND1 levels. NPC patients were divided into radiation sensitive subgroup and radiation resistant subgroup based on their radiation response. The differences in serum SPARC and SERPIND1 levels among NPC patients with different clinical pathological features and radiation response were compared. Kaplan-Meier curves were drawn and the differences between curves of different SPARC and SERPIND1 expression groups were compared using Log-Rank test. COX regression analysis was used

to analyze the prognostic factors of NPC. **Results** The serum SPARC and SERPIND1 levels in the NPC group before radiotherapy were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ($t=37.535, 48.522, P<0.001$). The serum SPARC and SERPIND1 levels of HPC patients in the radiation resistant subgroup before radiotherapy were significantly higher than those in the radiation sensitive subgroup ($t/P=14.034/<0.001, 7.772/<0.001$). After radiotherapy, the serum SPARC and SERPIND1 levels of the two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant ($t/P=22.974/<0.001, 18.137/<0.001$). The serum SPARC and SERPIND1 levels of NPC patients with TNM stage III - IV and lymph node metastasis before radiotherapy were higher than those of NPC patients with TNM stage I - II and no lymph node metastasis ($t/P=16.539/<0.001, 16.799/<0.001, 15.756/<0.001, 15.015/<0.001$). The 3-year overall survival rates of patients with high and low serum SPARC expression were 50.00% (24/48) and 92.00% (46/50). The 3-year overall survival rates of patients with high and low serum SERPIND1 expression groups were 53.19% (25/47) and 88.24% (45/51). The 3-year cumulative survival rate of NPC patients in the high expression group of serum SPARC and SERPIND1 was significantly lower than that in the low expression group of serum SPARC and SERPIND1 (Log-rank $\chi^2=21.500, 14.790, P<0.001$). Clinical stages III - IV, lymph node metastasis, high expression of SPARC, and high expression of SERPIND1 were independent risk factors affecting the prognosis of NPC [$HR (95\% CI)=1.608(1.225 - 2.112), 1.917(1.319 - 2.799), 1.839(1.228 - 2.753), 1.738(1.246 - 2.426)$]. **Conclusion** The upregulation of serum SPARC and SERPIND1 levels in NPC patients are related to adverse clinical pathological characteristics and radiation sensitivity, and are serum tumor marker for evaluating the prognosis of NPC patients.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Secreted protein acidic and rich in cysteine; Fibrin activating factor inhibitory protein; Radiotherapy sensitivity; Prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是常见鼻咽部肿瘤,全球发病率为 1.2/10 万^[1]。NPC 对放疗敏感,但晚期患者放疗疗效不佳,预后较差^[2]。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种酸性基质蛋白,参与骨胶原钙化、细胞外基质的合成和细胞形态变化调节^[3]。研究表明,肝癌、乳腺癌中 SPARC 表达上调^[4-5],其促进肿瘤侵袭和迁移,降低肿瘤细胞对放化疗的敏感性。纤维蛋白活化因子抑制蛋白(serp family D member 1, SERPIND1)具有丝氨酸蛋白酶抑制活性,参与激素转运、蛋白折叠等生物学过程^[6]。研究发现,在非小细胞肺癌、肝癌等肿瘤中, SERPIND1 能促进肿瘤免疫逃逸,导致不良预后^[7-8]。目前血清中 SPARC、SERPIND1 与 NPC 放疗敏感性及预后的关系尚不明确。本研究分析 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平与 NPC 放疗敏感性的关系,探讨两者的临床预后价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2017 年 1 月—2019 年 1 月南京大学医学院附属盐城第一医院肿瘤放疗科诊治 NPC 患者 98 例为 NPC 组,男 68 例,女 30 例,年龄 22 ~ 78 (49.64 ± 6.78) 岁;病程 3 ~ 22 (6.23 ± 2.01) d;均无明显诱因及家族遗传史;基础病:高血压史 22 例,糖尿病史 8 例;病理分型:II 型 35 例,III 型 63 例;肿瘤分化程度:高分化 42 例,低/未分化 56 例;TNM 分期:I ~ II 期 40 例,III ~ IV 期 58 例;有淋巴结转移 66 例,无淋巴

结转移 32 例。选取同期体检的健康人群 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例,年龄 23 ~ 79 (49.15 ± 6.80) 岁。2 组性别、年龄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核通过(20160068),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 > 18 岁;②首次确诊,未行放疗或手术治疗;③经病理检查明确诊断为 NPC;④体能状况良好, KPS 评分 ≥ 80 分。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②合并严重心、肝、肾功能障碍;③临床病理资料不完整;④合并精神障碍性疾病,不能配合治疗及随访。

1.3 治疗方法 参考《中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)》^[9],应用 Varian 直线加速器(购自瓦里安公司)对患者进行调强放疗,予 6 MV X 线治疗;大体肿瘤区原发灶剂量为 66 ~ 72 Gy,转移区域淋巴结剂量为 64 ~ 70 Gy;高危区临床靶区(包括原发灶及转移淋巴结灶灶外勾画 5 ~ 10 mm,且包括整个鼻咽腔黏膜及黏膜下 5 mm)剂量为 60 ~ 64 Gy;低危区临床靶区(斜坡、颅底骨质等邻近低风险区域)剂量为 50 ~ 54 Gy。每天 1 次,5 次/周,共 30 次。I 期患者单独放疗,II ~ IV 期患者进行同步放化疗。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 SPARC、SERPIND1 检测: NPC 组于放疗前及放疗结束后、健康对照组于体检时采取清晨空腹 8 h 肘静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径

10 cm, 留取上层血清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 SPARC、SERPIND1 水平。人 SERPIND1 ELISA 试剂盒购自北京诺为生物公司(货号 EH414RB); 人 SPARC ELISA 试剂盒购自上海信誉生物科技有限公司(货号 XY-SPARCL1-Hu)。试验步骤按照试剂盒说明书进行。反应结束后酶标仪检测 450 nm 处的吸光度值。全自动酶标分析仪购自杭州奥盛生物公司(型号 AMR-100)。以标准品浓度为横坐标, 以 OD450 值为纵坐标, 绘制标准曲线, 计算样品浓度。以 NPC 组血清 SPARC、SERPIND1 平均值 9.47 μg/L、24.67 μg/L 为界, 分为血清 SPARC 高表达组(≥9.47 μg/L, n = 48)和低表达组(<9.47 μg/L, n = 50), 血清 SERPIND1 高表达组(≥24.67 μg/L, n = 47)和低表达组(<24.67 μg/L, n = 51)。

1.4.2 疗效评价标准: 参考实体瘤疗效评价标准 1.1^[10], 分为完全缓解: 与治疗前比较, 肿块全部消失; 部分缓解: 肿块直径总和减少 > 30%; 进展: 肿块直径总和增加 > 20%, 或出现新病灶; 稳定: 肿块大小变化介于进展和部分缓解之间。放射敏感定义为放疗结束后 6 个月复查, 疗效评价为完全缓解或部分缓解; 放射抵抗定义为放疗结束后 6 个月复查, 疗效评价为进展或稳定。

1.4.3 随访: 所有患者出院后定期随访, 总随访时间为 3 年, 第 1 年 3 个月随访 1 次, 第 2 ~ 3 年每 6 个月随访 1 次。以门诊和电话方式进行随访。随访内容为患者临床症状、一般情况、影像学检查、患者生存情况等。随访截止日期为 2022 年 2 月。随访终点为 NPC 患者随访期内出现肿瘤相关死亡或到达随访终止时间。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验; Kaplan-Meier 曲线分析不同血清 SPARC、SERPIND1 表达 NPC 患者生存预后的差异; 单因素及多因素 Cox 回归分析 NPC 患者预后影响因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组放疗前血清 SPARC、SERPIND1 水平比较 NPC 组患者放疗前血清 SPARC、SERPIND1 水平分别为(9.47 ± 1.25) μg/L、(24.67 ± 3.57) μg/L, 高于健康对照组(3.21 ± 0.41) μg/L、(2.21 ± 0.36) μg/L, 差异有统计学意义(*t* = 37.535、48.522, *P* 均 < 0.001)。

2.2 不同放疗敏感性 NPC 患者血清中 SPARC、SERPIND1 水平比较 治疗 6 个月后 98 例 NPC 患者根据治疗效果分为放疗敏感亚组 68 例和放疗抵抗亚

组 30 例。放疗前放疗敏感亚组 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平低于放疗抵抗亚组(*P* 均 < 0.01)。放疗后 2 亚组血清 SPARC、SERPIND1 水平均降低, 放疗敏感亚组低于放疗抵抗亚组(*P* 均 < 0.01), 见表 1。

表 1 不同放疗敏感性 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum SPARC and SERPIND1 levels in NPC patients with different radiation sensitivity

组别	时间	SPARC	SERPIND1
放疗抵抗亚组 (n = 30)	放疗前	12.24 ± 1.46	28.91 ± 3.78
	放疗后	8.40 ± 1.23	8.62 ± 1.13
放疗敏感亚组 (n = 68)	放疗前	8.25 ± 1.22	22.80 ± 3.50
	放疗后	4.06 ± 0.64	4.64 ± 0.94
<i>t/P</i> 放疗抵抗亚组内值		11.017/ < 0.001	28.169/ < 0.001
<i>t/P</i> 放疗敏感亚组内值		25.080/ < 0.001	41.322/ < 0.001
<i>t/P</i> 治疗前亚组间值		14.034/ < 0.001	7.772/ < 0.001
<i>t/P</i> 治疗后亚组间值		22.974/ < 0.001	18.137/ < 0.001

2.3 不同临床病理特征患者放疗前血清 SPARC、SERPIND1 水平比较 肿瘤 TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移 NPC 患者放疗前血清 SPARC、SERPIND1 水平高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移者(*P* 均 < 0.01), 而在不同性别、年龄、病理分型、肿瘤分化程度间比较, 差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05), 见表 2。

2.4 血清 SPARC、SERPIND1 对 NPC 患者生存预后的影响 NPC 患者 98 例随访 3 年, 死亡 28 例, 无失访, 3 年总生存率为 71.43% (70/98)。血清 SPARC 高表达和低表达患者 3 年总生存率分别为 50.00% (24/48)、92.00% (46/50)。血清 SERPIND1 高表达和低表达患者 3 年总生存率分别为 53.19% (25/47)、88.24% (45/51)。血清 SPARC、SERPIND1 高表达 NPC 患者 3 年累积生存率低于血清 SPARC、SERPIND1 低表达患者(Log-rank $\chi^2 = 21.500、14.790$, *P* 均 < 0.001), 见图 1。

2.5 NPC 患者预后影响的多因素 Cox 回归分析 以 NPC 患者预后为因变量(赋值: 是“1”; 否“0”), 以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、SPARC 高表达、SERPIND1 高表达是影响 NPC 患者预后的独立危险因素(*P* < 0.01), 见表 3。

3 讨论

NPC 是我国高发的鼻咽部恶性肿瘤, 由于位置隐匿, 早期表现不典型, 多数患者初诊时已为晚期。NPC 对放射治疗敏感, 放疗是首选的 NPC 治疗方式。但部

表 2 不同临床病理特征 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum SPARC and SERPIND1 levels in NPC patients with different clinical and pathological characteristics

临床病理特征	例数	SPARC	t 值	P 值	SERPIND1	t 值	P 值
性别	男	68	9.58 ± 1.15	1.245	25.06 ± 3.41	1.655	0.101
	女	30	9.21 ± 1.74		23.79 ± 3.70		
年龄(岁)	≤55	67	9.36 ± 1.20	1.233	24.18 ± 3.44	1.977	0.051
	>55	31	9.70 ± 1.41		25.72 ± 3.89		
病理分型	II 型	35	9.18 ± 1.28	1.719	23.86 ± 3.83	1.659	0.100
	III 型	63	9.63 ± 1.22		25.12 ± 3.47		
肿瘤分化程度	高分化	42	9.28 ± 1.27	1.296	24.08 ± 3.62	1.441	0.153
	低/未分化	56	9.61 ± 1.23		25.11 ± 3.41		
TNM 分期	I ~ II 期	40	6.86 ± 1.20	16.539	17.30 ± 3.42	15.756	<0.001
	III ~ IV 期	58	11.27 ± 1.36		29.75 ± 4.11		
淋巴结转移	有	66	11.06 ± 1.41	16.799	28.87 ± 4.20	15.015	<0.001
	无	32	6.19 ± 1.20		16.01 ± 3.46		

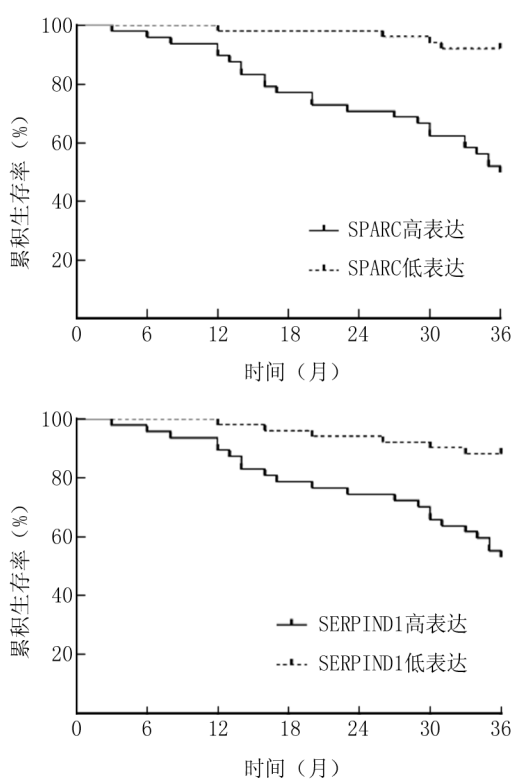


图 1 血清 SPARC、SERPIND1 表达对 NPC 患者生存预后的影响

Fig. 1 The impact of serum SPARC and SERPIND1 expression on the survival prognosis of NPC patients

表 3 NPC 患者预后影响的多因素 Cox 回归分析

Tab. 3 Multivariate Cox regression analysis on the prognostic impact of NPC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期 III ~ IV 期	0.475	0.139	11.678	<0.001	1.608	1.225 ~ 2.112
淋巴结转移	0.651	0.191	11.617	<0.001	1.917	1.319 ~ 2.799
SPARC 高表达	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228 ~ 2.753
SERPIND1 高表达	0.553	0.170	10.582	<0.001	1.738	1.246 ~ 2.426

分 NPC 患者对放射治疗抵抗或不敏感,放疗后仍会残留部分肿瘤原发灶或转移灶,导致肿瘤复发或转移^[10]。影响 NPC 放射治疗敏感性的机制尚不清楚,可能与遗传因素、肿瘤微环境及肿瘤异质性等因素有关。深入研究能够评估 NPC 放疗敏感性及预后的肿瘤标志物,对于临床治疗方案的选择及肿瘤个体化的治疗,改善 NPC 患者预后,意义重大。

SPARC 又称为骨连接蛋白,是一种分泌性糖蛋白,广泛分布于人体骨骼、神经母细胞等多种组织中,参与体内组织重建如胚胎发育、血管生成及组织损伤后的修复过程。近年来发现,在肝癌等恶性肿瘤中 SPARC 的表达上调能够促进肿瘤细胞周期转变及细胞骨架重排,导致肿瘤过度增殖及转移^[11]。本研究中,NPC 患者血清 SPARC 水平升高,提示 SPARC 促进 NPC 的发生。这与既往学者在 NPC 癌组织中发现 SPARC 表达升高的结果一致^[12],笔者分析,NPC 肿瘤组织中 SPARC 的表达升高能够分泌进入外周血,导致患者血清 SPARC 升高,但该研究样本量较小,仅 48 例,样本代表性较差。NPC 中 SPARC 表达与微小 RNA 转录调控异常有关。研究发现,肿瘤细胞中微小 RNA-211-5p 的表达下调导致 SPARC mRNA 稳定性增加,促进 SPARC 蛋白翻译,导致血清 SPARC 水平升高^[13]。另外,有学者利用 UALCAN 数据库分析发现,NPC 中 SPARC 基因启动子区域存在低甲基化的现象,也会导致 SPARC 的表达升高^[12]。本研究中,NPC 患者血清 SPARC 与 TNM 分期、淋巴结转移有关,表明 SPARC 促进 NPC 的恶性进展。NPC 中 SPARC 的表达升高一方面通过促进肿瘤细胞黏着斑的溶解及基质金属蛋白酶 9 的表达,促进肿瘤细胞与细胞外基质之间的黏附功能下降,促进肿瘤侵袭和转移^[14]。另一方面,SPARC 的表达能够促进肿瘤细胞血管内皮生长因

子 A 和 C 的表达,诱导肿瘤血管和淋巴管新生,促进肿瘤血行转移和淋巴转移^[13]。本研究中,放疗抵抗亚组 NPC 患者放疗前血清 SPARC 水平明显较高,提示 SPARC 与 NPC 放疗敏感性有关,放疗前血清 SPARC 水平越高,疗效越差。有研究报道,SPARC 能够诱导肿瘤细胞中转化生长因子 β 表达,活化下游 SMAD2/3 通路,促进肿瘤发生上皮间质化及肿瘤干性形成,增强肿瘤对放疗的抵抗性^[15]。此外,有学者在髓母细胞瘤中发现,SPARC 的表达促进 p53 磷酸化及 X 射线修复交叉互补基因 1 的表达,促进辐射诱导 DNA 损伤修复,降低放疗敏感性^[16]。本研究中,血清 SPARC 高表达 NPC 患者预后较差,提示血清 SPARC 水平有助于评估 NPC 患者的生存预后。笔者分析,SPARC 的高表达促进 NPC 肿瘤的增殖、侵袭及转移,降低放疗的敏感性,导致 NPC 患者不良预后。

SERPIND1 属于丝氨酸蛋白酶抑制因子家族成员,能抑制凝血酶活性,促进白细胞趋化因子释放及血管生成。研究发现,非小细胞肺癌中 SERPIND1 的表达上调能够促进肿瘤细胞伪足形成,增加细胞运动性,是潜在的肿瘤生物标志物^[17]。本研究中,NPC 患者血清 SERPIND1 水平升高,这与既往 Zhang 等^[18]对 NPC 患者血清进行高通量蛋白质组学的分析结果一致,提示 SERPIND1 促进 NPC 的肿瘤发生。NPC 中 SERPIND1 表达上调与转录调控异常有关。研究表明,卵巢癌中核因子 κ B 的激活能够直接靶向结合 SERPIND1 基因启动子区,促进 SERPIND1 的表达,抑制肿瘤细胞的凋亡,促进卵巢癌肿瘤发生^[19-20]。本研究发现,NPC 中 SERPIND1 的表达升高与 NPC 不良临床病理特征有关,提示 SERPIND1 促进 NPC 的恶性进展。研究表明,SERPIND1 的表达上调能够磷酸化激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路,促进癌细胞 G1 到 S 期转变和上皮间充质转化,导致肿瘤过度增殖、迁移、侵袭^[18]。本研究中,放疗抵抗亚组 NPC 患者放疗前血清 SERPIND1 水平较高,表明 SERPIND1 是新的评估 NPC 放疗敏感性的血清标志物。研究发现,与放射敏感组相比,放射抵抗组有 8 种蛋白显著上调,其中血清 SERPIND1 在放射抵抗组 NPC 患者中表达上调最为显著,其在诊断放射抵抗性的敏感度和特异度分别达 0.941/0.926^[18]。SERPIND1 促进 NPC 放疗抵抗的潜在机制是其能够通过磷酸化激活磷脂酰肌醇 3-激酶,减少肿瘤细胞中放疗损伤诱导的 γ -H2AX 焦点的数目,DNA 损伤修复能力增强,降低 NPC 放疗的敏感性^[20-21]。本研究中,血清 SERPIND1 高表达 NPC 患者预后较差,分析其原因,SERPIND1 高表达肿

瘤微环境中免疫抑制细胞如 M2 巨噬细胞,髓源性抑制细胞等浸润显著增多,肿瘤细胞免疫逃逸导致患者不良预后。

综上所述,NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平升高,两者与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移有关,均促进 NPC 肿瘤的发生发展。放疗抵抗的 NPC 患者血清 SPARC、SERPIND1 水平明显升高,对其进行检测可能有助于评估放疗的敏感性。血清 SPARC、SERPIND1 高表达 NPC 患者生存预后较差,是 NPC 患者不良预后独立危险因素。但本研究也存在局限,样本量偏小,并且 SPARC、SERPIND1 影响 NPC 放疗敏感性及预后的机制尚不清楚,有待今后扩大样本量,同时进行深入的实验研究,进一步探索 SPARC、SERPIND1 的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

戴振兴:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈楷:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王景芝:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周宁:实施研究过程,资料搜集整理;陈伟:进行统计学分析;刘鸿浩:课题设计,论文撰写;刘辉:论文修改

参考文献

- [1] Chang ET, Ye W, Zeng YX, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6):1035-1047. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-20-1702.
- [2] 吕科友,刘肃静,李红伟,等. 尼妥珠单抗联合 TP 方案诱导化疗并序贯同期放疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效、不良反应及预后因素[J]. *滨州医学院学报*, 2022, 45(1):9-13, 40. DOI:10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2022.01.003.
- [3] Veith C, Varturk-Ozcan I, Wujak M, et al. SPARC, a novel regulator of vascular cell function in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2022, 145(12):916-933. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057001.
- [4] Gao ZW, Liu C, Yang L, et al. SPARC overexpression promotes liver cancer cell proliferation and tumor growth[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8(6):7757-7763. DOI:10.3389/fmolb.2021.775743.
- [5] 张摇,付瑞环,陆静,等. SPARC 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(7):768-774. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2022.07.006.
- [6] Bano S, Fatima S, Ahamad S, et al. Identification and characterization of a novel isoform of heparin cofactor II in human liver[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(10):2180-2193. DOI:10.1002/iub.2361.
- [7] Wu W, Jia L, Zhang Y, et al. Exploration of the prognostic signature reflecting tumor microenvironment of lung adenocarcinoma based on immunologically relevant genes[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7417-7431. DOI:10.1080/21655979.2021.1974779.
- [8] Huang H, Zhang Q, Zhang Y, et al. Identification of the level of exosomal protein by parallel reaction monitoring technology in HCC patients[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(7):7831-7842. DOI:10.2147/

- IJGM. S384140.
- [9] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28 (3): 167-177. DOI: 10. 16073/j. enki. cjcp. 2021. 03. 01.
- [10] Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1-Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group[J]. Eur J Cancer, 2016, 62 (6): 138-145. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2016. 03. 082.
- [11] Camacho D, Jesus JP, Palma AM, et al. SPARC-p53: The double agents of cancer[J]. Adv Cancer Res, 2020, 148: 171-199. DOI: 10. 1016/bs. acr. 2020. 05. 004.
- [12] Qiu F, Sun R, Deng N, et al. miR-29a/b enhances cell migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma progression by regulating SPARC and COL3A1 gene expression[J]. PLoS One, 2015, 10(3): 1209-1214. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0120969.
- [13] Wu X, Chen Y, Zhu Y, et al. MiR-211-5p inhibits the biological behaviors of colorectal cancer via sparc-related growth factor pathways[J]. J Cancer, 2022, 13(6): 1895-1904. DOI: 10. 7150/jca. 60269.
- [14] Pan K, Huang X, Jia X. SPARC promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration through autocrine secretion into the extracellular milieu[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 485-491. DOI: 10. 3892/ol. 2021. 12746.
- [15] Kurtul N, Tasdemir EA, Unal D, et al. SPARC: As a prognostic biomarker in rectal cancer patients treated with chemo-radiotherapy[J]. Cancer Biomark, 2017, 18 (4): 459-466. DOI: 10. 3233/CBM-161733.
- [16] Chetty C, Dontula R, Gujrati M, et al. Blockade of SOX4 mediated DNA repair by SPARC enhances radioresponse in medulloblastoma[J]. Cancer Lett, 2012, 323(2): 188-198. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2012. 04. 014.
- [17] Guo Z, Qi X, Li Z, et al. Development and validation of an immune-related gene signature for prognosis in lung adenocarcinoma[J]. IET Syst Biol, 2023, 17(1): 27-38. DOI: 10. 1049/syb2. 12057.
- [18] Zhang G, Zhang K, Li C, et al. Serum proteomics identify potential biomarkers for nasopharyngeal carcinoma sensitivity to radiotherapy[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (5): 112-119. DOI: 10. 1042/BSR20190027.
- [19] Guo Q, Zhu L, Wang C, et al. SERPIND1 affects the malignant biological behavior of epithelial ovarian cancer via the PI3K/AKT pathway: A mechanistic study[J]. Front Oncol, 2019, 9(6): 954-962. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00954.
- [20] 彭振宇, 雷小林, 杨蕾, 等. 自拟解毒利咽汤联合调强适形放射治疗晚期鼻咽癌的效果及对血清 CEA、SCCAg 的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 944-948. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 09. 011.
- [21] Rezaei TM, Okhovatian F, Rostami NM, et al. Predicting radioresistant biomarkers in nasopharyngeal carcinoma patients via protein-protein interaction network analysis[J]. J Lasers Med Sci, 2021, 12(5): 76-82. DOI: 10. 34172/jlms. 2021. 76.

(收稿日期: 2023 - 11 - 13)

(上接 662 页)

- [21] Xu X, Wang W, Sun T, et al. The predicting role of serum TSGF and sIL-2R for the lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3730679. DOI: 10. 1155/2022/3730679.
- [22] 臧荣发, 顾盼瑾, 尤建良. 联合检测血清 galectin-3、sIL-2R、CCL11 表达水平在评估结肠癌患者预后中的价值研究[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1460-1463, 1468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 10. 004.
- [23] Hirami Y, Nishimura MF, Urata T, et al. Comparison of serum sIL-2R and LDH levels in patients with intravascular large B-cell lymphoma and patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Exp Hematop, 2023, 63 (1): 25-31. DOI: 10. 3960/jslrt. 22043.
- [24] 马震. 血清 miRNAs 在甲状腺乳头状癌诊断和预后评估中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 661-664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 06. 020.
- [25] Kaczorowska A, Miekus N, Stefanowicz J, et al. Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-7) and their inhibitor (TIMP-2) in adult and pediatric cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(8): 547. DOI: 10. 3390/diagnostics10080547.
- [26] 鲍欣, 刘爽. PD-1/PD-L1 抑制剂在未分化甲状腺癌中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 656-659, 664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 022.
- [27] Kassassir H, Papiewska-Pajak I, Kryczka J, et al. Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 51. DOI: 10. 1186/s12964-023-01066-8.
- [28] Yao Z, Yuan T, Wang H, et al. MMP-2 together with MMP-9 overexpression correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in early gastric carcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317700411. DOI: 10. 1177/1010428317700411.
- [29] Liu L, Yang C, Shen J, et al. GABRA3 promotes lymphatic metastasis in lung adenocarcinoma by mediating upregulation of matrix metalloproteinases[J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32341-32350. DOI: 10. 18632/oncotarget. 8700.

(收稿日期: 2024 - 02 - 22)