



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(10):1261-1268.

• 基础研究 •

膜联蛋白 A7 水平在胃癌患者癌组织及外周血液中的变化及其临床意义

叶卫华¹, 袁虎方²

(河北医科大学第四医院 1. 超声科 2. 外三科, 河北 石家庄 050011)

摘要

目的: 探讨膜联蛋白 A7 (ANXA7) 水平在胃癌患者癌组织和外周血中的变化及其对胃癌的诊断价值。
方法: 选择 2013 年 1 月—2015 年 12 月间手术治疗的 105 例胃癌患者为研究对象, 用 qRT-PCR 及 Western blot 法检测患者癌组织和癌旁组织中 ANXA7 的表达; 用 ELISA 法检测患者及 50 例正常人血清中 ANXA7 水平, 分析胃癌组织及血清中 ANXA7 水平与胃癌患者临床病理因素的关系, 并 ROC 曲线分析血清 ANXA7 水平对胃癌的诊断效能。
结果: ANXA7 mRNA 和蛋白在胃癌组织中的表达量均明显高于癌旁组织 ($t=17.361, P<0.01$; $t=15.368, P<0.01$); 胃癌患者血清 ANXA7 蛋白浓度明显高于正常对照人群 ($t=12.823, P<0.01$)。ANXA7 mRNA 和蛋白在胃癌组织的表达量及血清 ANXA7 水平均与肿瘤分化程度、T 分期有关, 且 ANXA7 mRNA 在胃癌组织的表达量与血清 ANXA7 水平还与淋巴结转移有关 (均 $P<0.05$); 胃癌组织与外周血中 ANXA7 蛋白水平呈正相关 ($r=0.789, P<0.01$)。血清 ANXA7 蛋白浓度以 67.21 ng/L 为临界值, 对胃癌诊断的敏感性为 96.59%, 特异性为 70.15%, 阳性预测值为 80.95%, 阴性预测值为 94.00%。
结论: 胃癌组织中 ANXA7 表达升高, 其表达水平与胃癌的恶性程度与进展密切相关; 胃癌患者外周血液中 ANXA7 水平能较好反映其在癌组织中的表达水平, 故 ANXA7 有望成为胃癌标志物应用于临床。

关键词

胃肿瘤; 膜联蛋白 A7; 生物标记, 肿瘤
中图分类号: R735.2

Changes of annexin A7 level in cancer tissue and peripheral blood in patients with gastric cancer and its clinical significance

YE Weihua¹, YUAN Hufang²

(1. Department of Ultrasound 2. the Third Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract

Objective: To investigate the changes of annexin A7 (ANXA7) level in cancer tissue and peripheral blood in patients with gastric cancer, and its diagnostic value for gastric cancer.
Methods: One-hundred and five patients with gastric cancer undergoing surgical treatment from January 2013 to December 2015 were enrolled as study subjects. The mRNA and protein expressions of ANXA7 in the cancer tissues and their adjacent tissues of the patients were determined by qRT-PCR and Western blot analysis, and the

收稿日期: 2019-04-26; 修订日期: 2019-09-18。

作者简介: 叶卫华, 河北医科大学第四医院副主任医师, 主要从事消化系统疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 袁虎方, Email: yuanhufang78@sina.com

serum levels of ANXA7 in these patients and 50 healthy individuals were measured by ELISA assay. The relations of ANXA7 expression in cancer tissue and serum ANXA7 level with the clinicopathologic factors of gastric cancer patients were analyzed, and the diagnostic efficiency of serum ANXA7 level for gastric cancer was evaluated by using ROC curve.

Results: Both mRNA and protein expression levels of ANXA7 in gastric cancer tissue were significantly higher than those in cancer-adjacent tissue ($t=17.361, P<0.01$; $t=15.368, P<0.01$); the serum ANXA7 level in gastric cancer patients was significantly higher than that in healthy population ($t=12.823, P<0.01$). The mRNA and protein expression levels of ANXA7 in gastric cancer tissue as well as the serum ANXA7 level were significantly related to the degree of differentiation and T stage of the tumor, and the mRNA expression level of ANXA7 in gastric cancer tissue and serum ANXA7 level were also significantly related to lymph node metastasis (all $P<0.05$). There was a significant correlation between the protein level of ANXA7 in cancer tissue and serum ($r=0.789, P<0.01$). At a cut-off value of concentration of 67.21 ng/L, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the serum ANXA7 level for diagnosis of gastric cancer were 96.59%, 70.15%, 80.95% and 94.00%, respectively.

Conclusion: The ANXA7 expression is increased in gastric cancer tissue, and its expression level is closely related to the degree of malignancy and progression of gastric cancer. The peripheral blood ANXA7 level can better reflect its expression level in cancer tissue, so ANXA7 is likely to become a gastric cancer marker for use in clinical practice.

Key words

Stomach Neoplasms; Annexin A7; Biomarkers, Tumor

CLC number: R735.2

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，2015年胃癌位居全国癌症发病及死亡的前两位，严重威胁着人民的健康和生活质量^[1]。胃癌早期症状多不明显，并且缺乏简易、敏感的筛查手段，超过半数患者在确诊时已属晚期，失去根治手术机会。探讨胃癌的分子机制对预防、早期诊断和治疗都具有十分重要的意义。膜联蛋白(annexin, ANX)超家族成员中的膜联蛋白A7(ANXA7)具有广泛的生物学功能，包括膜转运、细胞分化、凋亡、生长调节及钙离子信号途径等^[2-3]。许多研究已证实，ANXA7在胃癌中呈高表达^[4]。本文应用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)及Western blot检测胃癌组织和其配对癌旁组织中ANXA7 mRNA和蛋白的表达情况；应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测胃癌患者及正常人血清中ANXA7水平，探讨ANXA7在胃癌中的表达及其与临床病理因素的关系，旨在寻找一种新的胃癌标记物。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2013年1月—2015年12月河北医科大学第四医院外三科因胃癌入院行根治术及术后病理证实

为胃腺癌的患者105例，其中男70例，女35例；年龄35~80岁，平均(60.18±8.23)岁；所有患者均除外合并其他恶性肿瘤以及术前接受放疗、化疗和生物治疗的患者；收集术前晨起空腹血、新鲜胃癌组织及其癌旁组织手术标本。同期体检的正常人50例取血清作为正常对照组，两组性别、年龄无统计学差异(均 $P>0.05$)。研究方案预先经河北医科大学第四医院伦理委员会批准。

1.2 试剂

ANXA7 ELISA试剂盒购自美国Uscnlife Science & Technology公司，TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司，MMLV逆转录试剂盒及荧光定量qRT-PCR试剂盒购自美国Promega公司，PCR引物购自北京鼎国生物技术有限责任公司，兔抗人ANXA7多克隆抗体购自Proteintech Group公司，GAPDH一抗购自美国ImmunoWay公司。

1.3 标本制备

取胃癌患者、正常对照组晨起空腹静脉血4 mL置于促凝管中，静置15 min后在3 000 r/min离心15 min，取血清置于-20℃准备检测血清ANXA7水平。105例胃癌患者术后病理证实均为胃腺癌；癌旁组织取自距离癌灶5 cm处，术后病理证实均为正常胃壁组织。每个标本取下后迅速放

入液氮速冻后转入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存。同时收集患者临床资料,记录以下参数:年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤最大直径、浸润深度、肿瘤的分化程度、淋巴结转移情况、TNM分期等。

1.4 组织中 ANXA7 mRNA 检测

TRIzol法提取胃癌组织及其癌旁组织的总RNA,琼脂糖凝胶电泳进行RNA完整性鉴定,使用NanoDrop紫外分光光度计测定RNA浓度和纯度。按照Promega公司M-MLV逆转录酶试剂盒说明书进行反转录反应, $42\text{ }^{\circ}\text{C}$,65 min; $70\text{ }^{\circ}\text{C}$,5 min,合成cDNA。然后进行PCR,PCR反应条件: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火34 s, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸25 s,进行40个循环。 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性15 s, $57\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火1 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s终止。ANXA7上游引物:5'-GTA TCC ACA GCC ACC TTC ACA GTC-3';下游引物:5'-TCC AAA DAA ACA GGA GAG AAA ACA G-3'。GAPDH上游引物:5'-CGC TGA GTA CGT CGT GGA GTC-3';下游引物:5'-GCT GAT GAT CTT GAG GCT GTT GTC-3'。设定GAPDH为内参照基因,采用相对定量的方法($2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法)来衡量目的基因的mRNA表达水平。

1.5 组织中 ANXA7 蛋白检测

取2 mg胃癌组织或癌旁组织,预冷 $1\times$ PBS中漂洗剪碎,弃去PBS,加入1 mL组织/细胞裂解液(1%NP40,150 mmol/L NaCl,50 mmol/L Tris·HCl,pH7.5,10%甘油,1 mmol/L Na_3VO_4 ,1 mmol/L PMSF,1 mmol/L DTT),冰上匀浆,裂解30 min,中间间断涡旋混匀。 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 8 000 r/min离心10 min,收集上清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。采用BCA法进行蛋白定量。SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)将蛋白质条带转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉的TTBS(10 mmol/L Tris·HCl,pH8.0,150 mmol/L NaCl,0.05% Tween-20)封闭液中室温封闭2 h,浸于含有一抗的TTBS液中, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 缓慢振荡过夜。TTBS洗膜3次,10 min/次。置入荧光二抗(1:10 000)溶液中,室温避光孵育2 h。放入盛有适量TTBS的平皿中,室温振荡洗膜,每次10 min,共3次。采用Odyssey双色红外激光成像系统进行扫描并计算条带的积分吸光度值,以目的条带灰度值与对应GAPDH的灰度值之比作为目的蛋白表达强弱的指标。

1.6 血清 ANXA7 水平测定

ANXA7试剂盒采用ELISA法,为美国USCN试剂有限公司产品,批号:30722, $R>0.99$,检测范围:最小检测量为7.0 ng/L;板内变异系数 $<7\%$ 、板间变异系数均 $<9\%$ 。严格依据试剂盒的说明书进行操作。酶标仪在450 nm波长依序测量各孔的吸光度(OD值)。

1.7 统计学处理

所有统计学分析使用SPSS 19.0软件进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本间的比较采用 t 检验,多个样本间比较则采用单因素方差分析。两两比较时,若方差齐,则采用LSD法;若方差不齐,则采用Dunnnett T3法。胃癌组织及外周血中ANXA7表达的相关性采用Pearson相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ANXA7 在胃癌组织中的表达情况

应用qRT-PCR技术检测105对胃癌组织和配对癌旁组织中ANXA7 mRNA的表达,结果显示ANXA7 mRNA在胃癌组织中的表达量明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=17.361$, $P=0.000$) (图1)。Western blot检测105对胃癌组织和配对癌旁组织中ANXA7蛋白的表达,结果显示ANXA7蛋白在胃癌组织中的表达量显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=15.368$, $P=0.000$) (图2)。

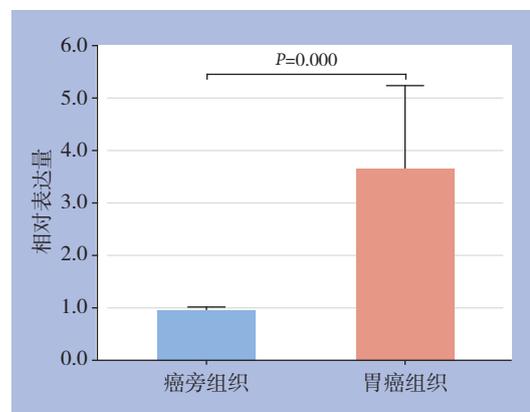


图1 ANXA7mRNA在胃癌组织和癌旁组织中的相对表达量
Figure 1 The relative expression levels of ANXA7 mRNA in gastric cancer tissue and adjacent non-cancerous tissue

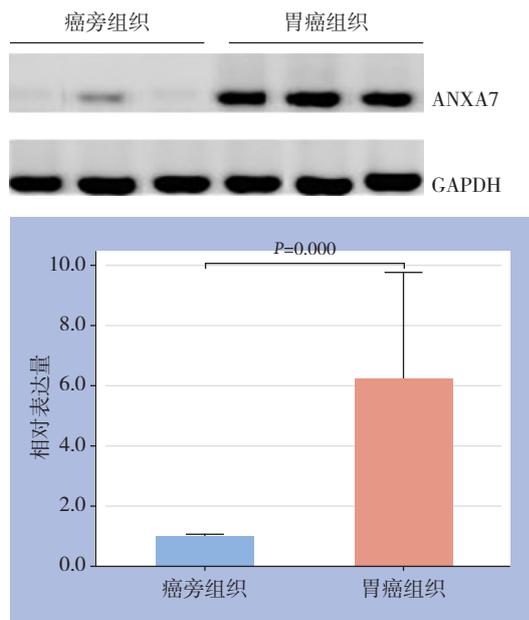


图 2 ANXA7 蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的相对表达量
Figure 2 The relative expression levels of ANXA7 protein in gastric cancer tissue and adjacent non-cancerous tissue

2.2 ANXA7 在胃癌患者血清中的水平

应用ELISA法检测胃癌组与正常对照组血清中ANXA7蛋白水平，胃癌组血清ANXA7蛋白浓度为 (78.620 ± 11.249) ng/L，正常对照组为 (54.971 ± 9.548) ng/L，结果显示胃癌组血清ANXA7蛋白浓度明显高于正常对照组，差异有统计学意义 ($t=12.823$, $P=0.000$) (图3)。

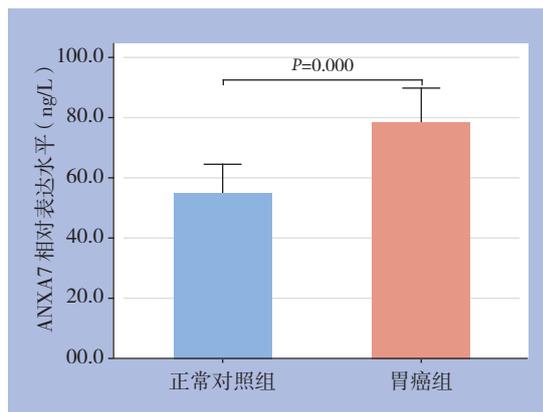


图 3 ELISA 法检测胃癌患者和正常人血清 ANXA7 表达水平
Figure 3 Serum levels of ANXA7 in patients with gastric cancer and healthy subjects detected by ELISA

2.3 ANXA7 与胃癌临床病理因素的关系

胃癌组织中ANXA7的mRNA和蛋白表达水平在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、病理类型等方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) ;

在不同分化程度的胃癌组织中差异有统计学意义 ($P<0.05$)，且随着分化程度越低，表达水平越高；在不同肿瘤浸润深度的组织中，只有T1和T4期组织中ANXA7的mRNA和蛋白表达水平差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)；在有淋巴结转移的胃癌组织中ANXA7的mRNA表达水平比无淋巴结转移的胃癌组织中的高，两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)，但ANXA7的蛋白表达水平在两者中差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表1)。胃癌患者血清中ANXA7水平在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、病理类型等方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)；在不同分化程度、不同临床分期、有无淋巴结转移的胃癌中差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表2)。

表 1 胃癌组织中 ANXA7 表达与胃癌患者临床病理因素的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The relationship between ANXA7 expression in gastric cancer tissue and clinicopathologic variables of gastric cancer patients ($\bar{x} \pm s$)

临床病理因素	n	ANXA7 mRNA 表达量	P	ANXA7 蛋白 表达量	P
性别					
男	70	3.714 ± 1.561	0.979	0.501 ± 0.275	0.478
女	35	3.705 ± 1.728		0.461 ± 0.271	
年龄 (岁)					
≥ 60	60	3.678 ± 1.604	0.809	0.479 ± 0.262	0.696
< 60	45	3.755 ± 1.637		0.500 ± 0.289	
肿瘤大小 (cm)					
≥ 5	79	3.719 ± 1.523	0.924	0.483 ± 0.259	0.736
< 5	26	3.685 ± 1.886		0.504 ± 0.317	
肿瘤位置					
胃窦	57	3.991 ± 1.558	0.063	0.504 ± 0.264	0.296
胃体	22	3.105 ± 1.405		0.431 ± 0.270	
幽门	11	3.346 ± 1.840		0.453 ± 0.289	
贲门	10	3.263 ± 1.806		0.445 ± 0.289	
胃底	5	4.880 ± 1.256		0.712 ± 0.194	
病理类型					
溃疡型	74	3.547 ± 1.619	0.129	0.462 ± 0.282	0.240
浸润型	23	3.891 ± 1.604		0.525 ± 0.259	
隆起型	8	4.704 ± 1.270		0.617 ± 0.189	
分化程度					
高分化	24	1.485 ± 0.513	0.000	0.099 ± 0.012	0.000
中分化	38	3.465 ± 0.821		0.405 ± 0.020	
低分化	43	5.170 ± 0.789		0.779 ± 0.071	
T分期					
T1	11	2.337 ± 1.446	0.004	0.275 ± 0.240	0.020
T2	16	3.251 ± 1.401		0.503 ± 0.287	
T3	21	3.693 ± 1.469		0.441 ± 0.279	
T4	57	4.111 ± 1.598		0.542 ± 0.256	
淋巴结转移					
阳性	56	4.098 ± 1.403	0.008	0.527 ± 0.242	0.117
阴性	49	3.268 ± 1.729		0.443 ± 0.302	

表2 胃癌患者血清 ANXA7 水平与临床病理特征的关系
($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The relationship between serum ANXA7 level and clinicopathologic features of gastric cancer patients
($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	AXNA7 浓度 (ng/L)	P
性别			
男	70	79.31 ± 11.77	0.427
女	35	77.25 ± 10.14	
年龄 (岁)			
≥ 60	60	78.99 ± 11.98	0.344
< 60	45	78.12 ± 10.31	
肿瘤大小 (cm)			
≥ 5	79	79.17 ± 11.54	0.771
< 5	26	76.95 ± 10.36	
肿瘤位置			
胃窦	57	79.93 ± 10.81	0.700
胃体	22	80.71 ± 12.91	
幽门	11	76.36 ± 11.79	
贲门	10	79.77 ± 10.59	
胃底	5	77.07 ± 10.55	
病理类型			
溃疡型	74	79.23 ± 12.45	0.392
浸润型	23	75.18 ± 11.60	
隆起型	8	72.55 ± 10.08	
分化程度			
高分化	24	54.57 ± 9.74	0.000
中分化	38	73.48 ± 13.40	
低分化	43	80.93 ± 11.81	
T分期			
T1	11	64.14 ± 14.71	0.000
T2	16	75.58 ± 11.93	
T3	21	78.45 ± 11.73	
T4	57	80.04 ± 12.06	
淋巴结转移			
阳性	56	77.28 ± 13.22	0.003
阴性	49	80.01 ± 8.35	

2.4 胃癌患者癌组织与血液中 ANXA7 蛋白水平的相关性

对胃癌组织 ANXA7 蛋白表达与外周血中 ANXA7 蛋白水平进行 Pearson 相关分析, 结果发现胃癌组织与外周血中 ANXA7 水平有正相关关系 ($r=0.789$, $P=0.001$)。

2.5 血清 ANXA7 蛋白水平对胃癌的诊断效能

为进一步评价 ANXA7 作为胃癌诊断标记物的临床价值, 采用 ROC 曲线进行分析。胃癌患者与正常人 ROC 曲线的曲线下面积 (AUC) 为 0.941 ($P<0.05$) (图4)。通过 ROC 曲线分析得出, 取敏感性和特异性之和最高所对应的节点 67.21 ng/L 为胃癌患者与正常人的临界值, 对胃癌诊断的敏感性为 96.59%, 特异性为 70.15%, 阳性预测值为

80.95%, 阴性预测值为 94.00%。

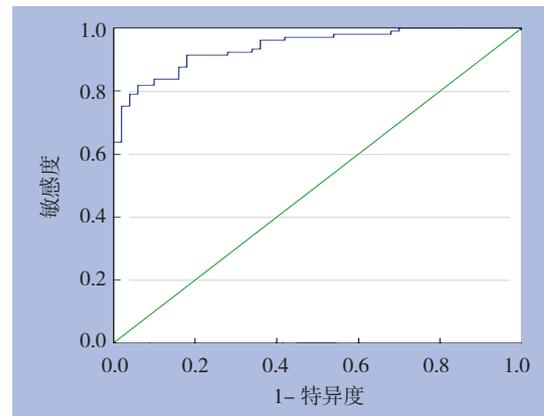


图4 胃癌患者与正常人血清 ANXA7 水平 ROC 曲线图
Figure 4 The ROC curves of serum ANXA7 levels in gastric cancer patients and healthy subjects

3 讨论

胃癌在发病初期一般无明显症状或症状轻微、不典型, 多数患者就诊时已属晚期, 治疗效果差, 预后不良^[5]。研究特定生物因子在胃癌中表达有助于加深对胃癌发生、发展机制的了解, 并有可能为胃癌的早期诊断、合理治疗等提供帮助。ANX 超家族广泛分布于动物、植物中, 共包括 A、B、C、D、E 5 个家族, 是一类钙离子依赖的磷脂结合蛋白超家族^[6]。在脊椎动物细胞中表达的 ANX 为 ANXA 家族, 共有 12 个成员, 分别为 ANXA1~A11 和 A13。它们都参与了细胞骨架结构活动、细胞的胞饮和胞吐、细胞膜受体构象和功能的调节、细胞膜离子通道的调控、细胞信号调控及细胞分裂、增殖、分化、凋亡等重要功能^[2,7-11]。ANXA7 是由 20 世纪 70 年代从牛的肾上腺髓质内部分离并纯化出的一种蛋白质^[12]。人类 ANXA7 基因位于染色体 10q21, 编码两种分子量分别为 47 kD 和 51 kD 亚型。在心脏和脑中两种亚型同时表达, 而在其他组织中只有 47 kD 的亚型表达^[13-14]。ANXA7 与细胞的生长、分化、增殖及凋亡等环节密切相关^[3, 15-16]。

许多研究发现 ANXA7 在多种肿瘤组织中的表达出现异常, 在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色^[17-18]。ANXA7 在恶性胶质瘤^[19]、多形性胶质母细胞瘤^[20]、黑色素瘤^[21]及前列腺癌^[22]中表达下调, 起抑癌基因的作用; 在肝癌^[18]、胃癌^[4]、鼻咽癌^[23]、结直肠癌^[24]、宫颈鳞癌^[25]和乳腺癌^[26]中表

达上调,起癌基因作用。龚晓林等^[27]研究ANXA7在胃癌中的表达时发现ANXA7蛋白产物定位于细胞核或胞浆,呈棕黄色颗粒或线网状分布,25.0%的正常胃黏膜标本中ANXA7有低水平的表达,在胃癌原发灶中阳性表达率约占53.3%,差异有统计学意义。袁虎方等^[28]通过免疫组化染色法及Western blot法检测了ANXA7在胃癌组织及癌旁正常组织中的表达,结果表明胃癌组织中ANXA7的表达明显较癌旁正常组织增高。本研究通过qRT-PCR及Western blot法检测胃癌组织和配对癌旁正常组织中ANXA7的表达量,结果显示胃癌组织中ANXA7 mRNA和蛋白的表达量均高于癌旁正常组织,与上述研究结果一致。龚晓林等^[27]和奚剑敏等^[29]采用免疫组化法检测ANXA7蛋白的表达,研究ANXA7表达与临床病理特征之间关系,发现ANXA7在转移癌组织、胃癌组织、胃炎组织中表达逐渐增高,提示ANXA7的低表达与胃癌发生及转移有关;ANXA7表达与腺癌分化程度、淋巴结转移、远处转移和临床分期相关,而与年龄、性别无关。ANXA7可能成为胃癌分化和胃癌转移的判断指标。本研究发现ANXA7的表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、病理类型无关,与肿瘤组织分化程度、浸润深度及有无淋巴结转移相关,与以上结果相近。

为进一步验证ANXA7在胃癌诊断中的临床价值,为临床筛选一种新的胃癌标记物,本研究应用ELISA检测105例胃癌患者及同期体检的50例正常人血清中ANXA7水平,发现胃癌患者外周血ANXA7水平明显高于正常对照组;胃癌组与正常人组ROC曲线的AUC为0.941,表明应用ELISA试剂盒检测外周血中ANXA7可以对胃癌诊断起到很好的效果;以67.21 ng/L为临界值对胃癌诊断的敏感性为96.59%,特异性为70.15%,阳性预测值为80.95%,阴性预测值为94.00%。并且血清ANXA7与组织ANXA7表达情况呈正相关。ANXA7在健康人体内低表达,在癌变细胞中高表达,随之释放入血引起血清水平上升。由此可以推断胃癌肿瘤组织恶性程度越高,增殖活性越大,ANXA7合成越多,就可能有大量的ANXA7释放入血,可以通过检测血清中ANXA7的含量来了解组织中的表达情况。将胃癌患者血清中ANXA7水平与胃癌临床病理因素进行分析,结果显示其在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、病理类型等方面差异均无统计学意义;在不同分化程度、不同临床

分期、有无淋巴结转移的胃癌中差异有统计学意义。此结论与胃癌组织中ANXA7与临床病理因素的关系一致。付刚^[30]采用ELISA法测定受检者血清ANXA7水平,结果显示胃癌患者血清ANXA7水平高于良性胃部病变组及健康体检组,表明ANXA7水平与胃癌的发生发展密切相关,在胃癌中ANXA7呈高表达,且与肿瘤分化程度有一定的关联,可作为临床早期诊断胃癌的指标;此外晚期且淋巴结有转移的胃癌患者血清ANXA7水平高于早期、淋巴无转移患者,表明血清ANXA7水平与肿瘤的分期以及分化程度密切相关,ANXA7有望成为临床评估胃癌患者预后的指标。王静等^[31]采用ELISA法测定胃癌患者与健康体检者血清ANXA7水平,亦发现胃癌组ANXA7水平显著增高,胃癌患者的年龄、性别以及胃癌的大小、位置对ANXA7水平的影响差异无统计学意义,不同分化程度、TNM分期、淋巴结转移的ANXA7水平差异有统计学意义,此结果同样说明ANXA7与胃癌的分化、临床分期及淋巴转移联系密切,对胃癌患者的预后具有重要评价作用。与本研究结论一致。由此可以推测ANXA7在胃癌发生发展过程中发挥着重要作用,在胃癌细胞中ANXA7可能起着原癌基因的作用,促进肿瘤进展。

综上,ANXA7在胃癌组织中呈高表达,其表达水平与胃癌的恶性程度与进展密切相关,血清ANXA7有可能成为胃癌的新型标志物,其临床应用价值,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [2] Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca²⁺ signalling to membrane dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(6):449-461. doi: 10.1038/nrm1661.
- [3] Fatimathas L, Moss SE. Annexins as disease modifiers[J]. Histol Histopathol, 2010, 25(4):527-532. doi: 10.14670/HH-25.527.
- [4] Hsu PI, Huang MS, Chen HC, et al. The significance of ANXA7 expression and its correlation with poor cellular differentiation and enhanced metastatic potential of gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2008, 97(7):609-614. doi: 10.1002/jso.21046.
- [5] Kanat O, O'Neil B, Shahda S. Targeted therapy for advanced gastric cancer: A review of current status and future prospects[J].

- World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(12):401–410. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.401.
- [6] Monastyrskaya K, Babiyuchuk EB, Draeger A. The annexins: spatial and temporal coordination of signaling events during cellular stress[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(16):2623–2642. doi: 10.1007/s00018-009-0027-1.
- [7] Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function[J]. Physiol Rev, 2002, 82(2):331–371. doi: 10.1152/physrev.00030.2001.
- [8] Wang KL, Wu TT, Resetkova E, et al. Expression of annexin A1 in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(15):4598–4604. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0483.
- [9] Yan GR, Ding W, Xu SH, et al. Characterization of phosphoproteins in gastric cancer secretome[J]. OMICS, 2011, 15(1/2):83–90. doi: 10.1089/omi.2010.0056.
- [10] Lauritzen SP, Boye TL, Nylandsted J. Annexins are instrumental for efficient plasma membrane repair in cancer cells[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 45:32–38. doi: 10.1016/j.semdb.2015.10.028.
- [11] Han Y, Ye J, Dong Y, et al. Expression and significance of annexin A2 in patients with gastric adenocarcinoma and the association with E-cadherin[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(2):549–554. doi: 10.3892/etm.2015.2565.
- [12] Creutz CE, Pazoles CJ, Pollard HB. Identification and purification of an adrenal medullary protein (synexin) that causes calcium-dependent aggregation of isolated chromaffin granules[J]. J Biol Chem, 1978, 253(8):2858–2866.
- [13] Selbert S, Fischer P, Pongratz D, et al. Expression and localization of annexin VII (synexin) in muscle cells[J]. J Cell Sci, 1995, 108(Pt1):85–95.
- [14] Clemen CS, Hofmann A, Zamparelli C, et al. Expression and localisation of annexin VII (synexin) isoforms in differentiating myoblasts[J]. J Muscle Res Cell Motil, 1999, 20(7):669–679. doi: 10.1023/a:1005524623337.
- [15] Huang Y, Du Y, Zhang X, et al. Down-regulated expression of Annexin A7 induces apoptosis in mouse hepatocarcinoma cell line by the intrinsic mitochondrial pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70:146–150. doi: 10.1016/j.biopha.2015.01.009.
- [16] 宋美英, 唐建武, 孙明忠, 等. 细胞内氯离子通道蛋白1在肝癌高、低淋巴道转移细胞株中的定位及表达差异[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(7):463–466. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2010.07.007.
- Song MY, Tang JW, Sun MZ, et al. Localization and expression of CLIC1 in hepatocarcinoma ascites cell lines with high or low potentials of lymphatic spread[J]. Chinese Journal of Pathology, 2010, 2010, 39(7):463–466. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2010.07.007.
- [17] Srivastava M, Montagna C, Leighton X, et al. Haploinsufficiency of Anx7 tumor suppressor gene and consequent genomic instability promotes tumorigenesis in the Anx7(+/-)mouse[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(24):14287–14292. doi: 10.1073/pnas.2235927100.
- [18] Srivastava M, Torosyan Y, Raffeld M, et al. ANXA7 expression represents hormone-relevant tumor suppression in different cancers[J]. Int J Cancer, 2007, 121(12):2628–2636. doi: 10.1002/ijc.23008.
- [19] Yadav AK, Renfrow JJ, Scholtens DM, et al. Monosomy of chromosome 10 associated with dysregulation of epidermal growth factor signaling in glioblastomas[J]. JAMA, 2009, 302(3):276–289. doi: 10.1001/jama.2009.1022.
- [20] Hung KS, Howng SL. Prognostic significance of annexin VII expression in glioblastomas multiforme in humans[J]. J Neurosurg, 2003, 99(5):886–892. doi: 10.3171/jns.2003.99.5.0886.
- [21] Kataoka TR, Ito A, Asada H, et al. Annexin VII as a novel marker for invasive phenotype of malignant melanoma[J]. Jpn J Cancer Res, 2000, 91(1):75–83. doi: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00862.x.
- [22] Torosyan Y, Dobi A, Glasman M, et al. Role of multi-hnRNP nuclear complex in regulation of tumor suppressor ANXA7 in prostate cancer cells[J]. Oncogene, 2010, 29(17):2457–2466. doi: 10.1038/onc.2010.2.
- [23] 杨民正, 梁庆模. 鼻咽癌CT表现与Annexin A7蛋白表达关系的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2011, 22(1):6–9. doi:10.3969/j.issn.1008-1062.2011.01.002.
- Yang MZ, Liang QM. Study the relationship between the expression of Annexin A7 and CT of nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2011, 22(1):6–9. doi:10.3969/j.issn.1008-1062.2011.01.002.
- [24] Alfonso P, Canamero M, Fernández-Carbonié F, et al. Proteome analysis of membrane fractions in colorectal carcinomas by using 2D-DIGE saturation labeling[J]. J Proteome Res, 2008, 7(10):4247–4255. doi: 10.1021/pr800152u.
- [25] 陈雪, 高福祿, 常彦忠, 等. 膜联蛋白A7在人宫颈鳞癌和正常组织中的表达[J]. 解剖学报, 2010, 41(4):603–605. doi:10.3969/j.issn.0529-1356.2010.04.023.
- Chen X, Gao FL, Chang YZ, et al. Expression of annexin A7 in human uterine cervical squamous carcinomas and normal tissues[J]. Acta Anatomica Sinica, 2010, 41(4):603–605. doi:10.3969/j.issn.0529-1356.2010.04.023.
- [26] Leighton X, Srikantan V, Pollard HB, et al. Significant allelic loss of ANX7region(10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas[J]. Cancer Lett, 2004, 210(2):239–244. doi: 10.1016/

- j.canlet.2004.01.018.
- [27] 龚晓林, 唐建武, 耿秀文. Annexin A7在胃癌及转移灶中的表达及意义[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(5):369-373. doi:10.3969/j.issn.1673-2588.2009.05.001.
- Gong XL, Tang JW, Geng XW. Expression and significance of Annexin A7 in gastric cancer and lymphatic metastasis[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2009, 29(5):369-373. doi:10.3969/j.issn.1673-2588.2009.05.001.
- [28] Yuan HF, Li Y, Zhao Q, et al. Expression of annexin A7 and its clinical significance in differentiation and metastasis of gastric carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10):6567-6574.
- [29] 奚剑敏, 赵强. Annexin A7表达与胃癌分化和转移关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(10):726-727. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2010.10.003.
- Xi JM, Zhao Q. Expression of Annexin A7 in gastric cancer tissues and their effects on the differentiation and metastasis of gastric cancer[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2010, 9(10):726-727. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2010.10.003.
- [30] 付刚. 胃癌患者血清E-cad、ANXA7水平与临床病理特征的关系研究[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(10):23. doi:10.3969/j.issn.1005-8257.2019.10.017.
- Fu G. Relations of serum E-cad and ANXA7 levels with clinicopathologic features in gastric cancer patients[J]. Capital Medicine, 2019, 26(10):23. doi:10.3969/j.issn.1005-8257.2019.10.017.
- [31] 王静, 王亚明, 田云霄, 等. 胃癌患者血清E-钙黏蛋白和膜联蛋白A7水平及临床意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(4):671-674. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.024.
- Wang J, Wang YM, Tian YX, et al. The clinical significance of serum E-cadherin and annexin A7 in gastric cancer[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(4):671-674. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.024.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 叶卫华, 袁虎方. 膜联蛋白A7水平在胃癌患者癌组织及外周血液中的变化及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10):1261-1268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014

Cite this article as: Ye WH, Yuang HF. Changes of annexin A7 level in cancer tissue and peripheral blood in patients with gastric cancer and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(10):1261-1268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部