DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181210.003
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.r.20181210.1650.006.html

口腔癌患者有关辅助诊断、细胞生存、血管生成及营养支持的分析研究

赵 波,李 轶✉,郭 珍
(广州中医药大学第一附属医院口腔科,广东 广州 510410)

[摘要] **目的**:探讨口腔癌患者有关辅助诊断、细胞生存、血管生成及营养支持方面的水平变化及临床意义。**方法**:选择在我院治疗的50例口腔癌患者作为观察组,选取50例同期体检健康者作为对照组,观察比较两组辅助诊断[包括分泌型免疫球蛋白A(SIgA)、过氧化氢酶(CAT)]、细胞生存[包括生存素(Survivin)、黏着斑激酶(FAK)]、血管生成[包括肝细胞生长因子(HGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)]及营养支持[包括铅(Pb)、镁(Mg)、钙(Ca)、铁(Fe)、锌(Zn)、铜(Cu)]相关指标的表达水平。**结果**:观察组除SIgA、Mg、Fe及Zn水平显著低于对照组外($P<0.05$),CAT、生存素、FAK、VEGF、HGF、uPA、Pb、Ca及Cu水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:口腔癌患者出现唾液黏膜免疫力下降、细胞生存异常情况,容易新生成肿瘤血管,肿瘤细胞及血管内皮细胞增生、迁移及侵袭活跃,微量元素表达方面也出现异常,不利于机体的营养支持,临床中应加强相关指标的检测,以期为该病的早期诊断及治疗提供依据。

[关键词] 口腔癌;辅助诊断;细胞生存;血管生成;营养支持
[中图分类号] R739.8 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)01-0061-04

Analysis of auxiliary diagnosis, cell survival, angiogenesis and nutritional support in patients with oral cancer

ZHAO Bo, LI Yi ✉, GUO Zhen
(*Stomatology department, the First Affiliated Hospital ofGuangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510410, *Guangdong, China*)
[*Foundation Project*]: *Guangdong Science and Technology Project. Project No*: 2012B031800424.
[*Author*]: *ZHAO Bo, Born in* 1985, *M.M., Physician*, 19928423109, *E-mail*: *zhaobo*547@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *LI Yi, M.M., Associate Chief Physician*.
Received: 2018-11-13 *Revised*: 2018-11-23 *JHMC*, 2019;25(1):0061-0064

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To investigate the changes and clinical significance of auxiliary diagnosis, cell survival, angiogenesis and nutritional support in patients with oral cancer. Methods: 50 patients with oral cancer treated in our hospital from June 2016 to September 2017 were selected as the observation group and 50 healthy people as the control group. The expression levels of auxiliary diagnosis[including secretory immunoglobulin A (SIgA), catalase (CAT)], cell survival[including survivin, focal adhesion kinase (FAK)], angiogenesis[including vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth (HGF), urokinase-type plasminogen activator (uPA)] and nutritional support[including lead (Pb), magnesium (Mg), calcium (Ca), iron (Fe), zinc (Zn) and copper (Cu)] related indicators in the two groups were observed and compared. Results: The levels of SIgA[(83.30±6.05)ug/mL], Mg[(1.21±0.17)mmol/L], Fe[(6.75±1.03)mmol/L] and Zn[(87.11±15.31)μg/L] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of CAT[(39.87±9.18) U/mL], survivin[(131.63±10.53) ng/L], FAK[(62.27±5.20) ng/mL], VEGF[(533.73±150.63)ng/L], HGF[(411.32±

[基金项目] 广东省科技计划项目(2012B031800424)
[作者简介] 赵波(1985-),男,硕士,医师,电话:19928423109,E-mail:zhaobo547@163.com。
[通讯作者] 李轶,硕士,副主任医师。
[收稿日期] 2018-11-13 [修回日期] 2018-11-23 网络出版时间:2018-12-12 11:18:41

181.72)ng/L], uPA[(5.12±1.31)mg/L], Pb[(65.55±20.76)μg/L], Ca[(1.55±0.20)mmol/L] and Cu[(14.90±5.30)μmol/L]were significantly higher than that of the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions**: In patients with oral cancer, the immune function of salivary mucosa decreased and cell survival was abnormal. Oral cancer patients is easy to regenerate tumor blood vessels. Tumor cells and vascular endothelial cells are active in proliferation, migration and invasion. The expression of trace elements is also abnormal, which is not conducive to the nutritional support of the body. The relevant indicators should be strengthened in clinical practice, so as to provide evidence for early diagnosis and treatment of the disease.

[KEY WORDS] Oral cancer; auxiliary diagnosis; cell survival; angiogenesis; nutritional supports

口腔癌属于临床常见位于头颈部的恶性肿瘤，居恶性肿瘤第五位，组织类型以鳞癌为主，具有复发率高、预后差等特点，生存率低，半数以上的口腔癌晚期患者生存时间不超过 1 年，其发病率也在不断上升并日趋年轻化，临床治疗过程中往往会引发各种并发症，如进食障碍、言语不清等部分脏器功能丧失[1,2]。因此，如何更好地治疗口腔癌仍是当前医学领域面临的一个难题。本研究对口腔癌患者辅助诊断、细胞生存、血管生成及营养支持相关指标进行监测分析，以期为临床治疗口腔癌提供更好的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择于 2016 年 6 月～2017 年 9 月间在我院治疗的 50 例口腔癌患者作为观察组，其中男性 35 例，女性 15 例，年龄 45～76 岁，其中舌癌 22 例，唾液腺癌 19 例，颊癌 9 例；原位癌 5 例，高分化 23 例，高中分化 13 例，中分化及低分化 9 例；按照 UICC TNM 临床分期标准[3]进行临床分期，其中Ⅰ期 18 例，Ⅱ期 7 例，Ⅲ期 9 例，Ⅳ期 16 例。另外选取同期体检健康者 50 例作为对照组，其中男性 33 例，女性 17 例，年龄 44～75 岁。两组在性别、年龄方面无明显不同（$P>0.05$），可以进行比较分析。

纳入标准：(1)均经病理检查确诊为口腔癌患者；(2)均未接受手术、放化疗等相关治疗。排除标准：(1)排除合并其他系统恶性肿瘤者；(2)排除伴有心、脑、肝、肾及内分泌系统等严重疾病者。

1.2 方法

样本采集：所有纳入口腔癌患者均于入院后第 2 天清晨采集空腹时的非刺激性唾液 4 mL，正常对照组在候诊室空腹采集非刺激性唾液 4 mL，所有唾液样本离心后取上清，-80℃保存，待测。

观察指标：采用 ELISA 方法检测唾液中的分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)、生存素(Survivin)、黏着斑激酶(FAK)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)及尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)；应用可见光分光光度法对过氧化氢酶(CAT)水平进行检测；使用 BH2100(2.0)光谱分析仪检测血铅(Pb)水平，使用 BH5100(2.0)光谱分析仪检测血清 Mg、Ca、Fe、Zn 及 Cu 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析，计量资料使用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组唾液辅助诊断因子水平

观察组 SIgA 水平显著低于对照组，观察组 CAT 水平显著高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1 两组唾液辅助诊断因子水平比较($n=50,\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of saliva assisted diagnostic factors between the two groups($n=50,\bar{x}\pm s$)

组别	SIgA (μg/mL)	CAT (U/mL)
观察组	83.30±6.05	39.87±9.18
对照组	96.91±2.73	29.15±9.97
t	14.496	5.600
P	<0.05	<0.05

2.2 两组细胞生存因子水平

观察组 Survivin 及 FAK 水平均显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 两组细胞生存因子水平比较($n=50,\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of cell survival factor levels between the two groups ($n=50,\bar{x}\pm s$)

组别	Survivin (ng/L)	FAK (ng/mL)
观察组	131.63±10.53	62.27±5.20
对照组	40.91±4.83	27.85±2.60
t	55.387	41.863
P	<0.05	<0.05

2.3 两组血管生成因子水平

观察组 VEGF、HGF 及 uPA 水平均显著高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

2.4 两组营养支持因子水平

分别对两组进行检测后发现，观察组 Pb、Ca 及 Cu 水平均显著高于对照组（$P<0.05$）；观察组 Mg、Fe 及 Zn 水平均显著低于对照组（$P<0.05$）。见表 4。

表 3 两组血管生成因子水平比较($n=50,\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of angiogenic factor levels between the two groups ($n=50,\bar{x}\pm s$)

组别	VEGF (ng/L)	HGF (ng/L)	uPA (mg/L)
观察组	533.73±150.63	411.32±181.72	5.12±1.31
对照组	150.89±18.87	173.89±33.00	1.56±0.20
t	17.833	9.090	19.001
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组营养支持因子水平比较($n=50,\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of nutritional support factor levels between the two groups($n=50,\bar{x}\pm s$)

组别	Pb	Mg	Ca	Fe	Zn	Cu
	(μg/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(μmol/L)	(μmol/L)
观察组	65.55±20.76	1.21±0.17	1.55±0.20	6.75±1.03	87.11±15.31	14.90±5.30
对照组	53.54±12.72	1.63±0.14	1.01±0.06	9.03±0.80	97.25±10.67	11.74±3.93
t	3.490	13.887	18.584	12.367	3.841	3.387
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

口腔癌可发生于口腔任何部位,属于常见的头颈部恶性肿瘤,在头颈部癌症中占比可达 24%,主要以鳞状细胞癌最为常见,具有侵袭性和扩散性的特点,能够对患者的生命健康及生存质量造成严重影响[4-6]。因此,如何早期准确诊断口腔癌已成为医学研究的重要目标,是提高该病患者生存率以及生活质量的关键,其中探寻新的或更多的标志物,为口腔癌的特异性诊断或预后评价也提供重要依据[1]。

口腔癌由于局部复发率高,预后差,如何干扰浸润癌细胞再次进入增殖期,是解决问题的关键。而机体的免疫状态在肿瘤的发生发展过程中起了重要作用。SIgA 是黏膜应答过程中的主要效应因子,其水平变化可反映口腔局部的免疫状态[7,8]。肿瘤发生时,由于口腔癌组织中表达的增高以及黏附分子表达降低导致肿瘤细胞脱落,会增加唾液中 CAT 含量[9-10]。可见,CAT 是体内重要的清除活性氧的物质,对于肿瘤的发生发展起着重要作用[9]。本研究中发现,口腔癌患者 SIgA 水平较健康者显著下降($P<0.05$),CAT 水平则显著增加($P<0.05$),提示口腔癌患者黏膜免疫力下降,CAT 与肿瘤发展有关。

Survivin 为凋亡抑制蛋白家族成员,特异性表达于多数肿瘤组织中,与肿瘤发生、发展、血管生成、转移及预后评估有重要关系[11,12]。FAK 是非受体型蛋白质酪氨酸激酶,分布于细胞黏着斑部位,调节细胞增殖、转移及生存,与肿瘤的发生、发展及转移有重要联系[13,14]。本研究中发现,口腔癌患者生存素及 FAK 含量显著高于健康者($P<0.05$),提示血清生存素及 FAK 水平可能与口腔癌发生及进展有密切关系,可用于该病的预后评估。

VEGF 能够强烈诱导血管内皮细胞进行有丝分裂,刺激血管渗透,在多种肿瘤中都显示其与血管生成有关[15-17];HGF 参与许多器官组织细胞的生长、再生及重塑,能够刺激细胞增殖,发挥有丝分裂原及形态发生原的作用,与肿瘤的转移、侵袭有密切联系[18];uPA 作为一种蛋白水解酶,可与纤溶蛋白酶结合,降解细胞外基质及基底膜,对于肿瘤的侵袭及转移有着重要影响[19,20]。本研究中发现,口腔癌患者 VEGF、HGF 及 uPA 含量较对照组显著增加($P<0.05$),提示口腔癌患者肿瘤细胞及血管内皮细胞增生、迁移及侵袭活跃,细胞外基质和基底膜降解速率快。

微量元素是人体内含量很少但是必需的营养元素,微量元素平衡失调会导致人体营养失常,甚至出现病理状态。口腔与微量元素的摄入有直接而密切的联系[21]。Pb 作为一种重金属元素,会使基因表达发生改变,使得抑癌基因表达异常,造成肿瘤发生;Ca 属于抑制肿瘤发生的因素,有效降低肠道肿瘤的发生率;Cu 参与合成多种含铜生物活性蛋白,能与 DNA 结合影响核酸稳定性,其明显异常变化会引起多种疾病发生,出现癌变可能;Mg 与细胞代谢、口腔黏膜上皮细胞的更新及修复作用相关,镁元素缺乏,会导致口腔出现溃疡,暴露于致癌物质下,提高肿瘤发生率;Fe 能够稳定细胞,参与血红蛋白合成,铁元素缺乏,会影响白细胞功能,降低淋巴细胞敏感性及感染的应激能力;Zn 与酶组成及代谢有关,直接参与蛋白质的合成与核酸代谢,在恶性肿瘤的发生发展中有重要作用[22-24]。本研究中发现,口腔癌患者铅、钙、铜含量较健康者显著增加($P<0.05$),镁、铁、锌含量则显著降低($P<0.05$),提示口腔癌患者体内微量元素平衡失调,与口腔癌的发生有一定相关性。

综上所述,口腔癌患者容易出现唾液黏膜免疫力下降、细胞生存异常、血管内皮细胞增生活跃、体内微量元素失衡的情况,临床中应加强相关指标的检测,以便更好的治疗该病。

参考文献

1 张翠芳. 口腔癌患者血清生存素和黏着斑激酶的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(11): 1785-1787.

2 霍安. 乳铁蛋白对口腔癌细胞中 VEGF 和 bFGF 表达的影响[J].北华大学学报(自然), 2016, 17(5): 636-639.

3 International Union Against Cancer. TMN classification of maliganttumours [M]. 6th ed. New York(NY): Wiley, 2002: 102.

4 Ashcraft KA, Boss MK, Tovmasyan A, et al. Novel manganese-porphyrin superoxide dismutase-mimetic widens the therapeutic margin in a preclinical head and neck cancer model [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2015, 93(4): 892-900.

5 粟晓玲, 马金辉, 萧福元, 等. 嚼槟榔与口腔癌关系的

病例对照研究[J]. 实用预防医学，2016，23(9)：1059-1062.
6 Facts K E Y. Oral cancer [J]. Western Journal of Medicine，2014，174(5)：348-351.
7 张素欣，尹克，段玉芹，等. SIgA IL-6 和树突状细胞在口腔癌中的表达及相互作用[J]. 中国肿瘤临床，2013，40(5)：257-260.
8 Zhang S，Zhang X，Yin K，et al. Variation and significance of secretory immunoglobulin A，interleukin 6 and dendritic cells in oral cancer. [J]. Oncology Letters，2017，13(4)：2297-2303.
9 杜猛，耿雪霏，邢汝东. 口腔癌患者唾液中过氧化氢酶含量的检测[J]. 北京口腔医学，2014，22(2)：96-99.
10 Srivastava KC，Austin RD，Shrivastava D. Evaluation of oxidant-antioxidant status in tissue samples in oral cancer：A case control study [J]. Dental Research Journal，2016，13(2)：181-187.
11 Emerson LP，BabuPP. Survivin Gene as a Potential Marker in Premalignant and Malignant Lesions of Oral Cavity [J]. Otolaryngol，(Sunnyvale) 8：341.
12 Bane AL，Whelan TJ，Pond GR，et al. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy.[J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology，2014，25(5)：992-998.
13 Yoshizaw K，Kato A，Tsutsui T，et al. Association between the expression of various cancer-related proteins，including FAK，and mode of invasion in oral squamous cell carcinoma [J]. International Journal of Molecular Medicine，2015，36：S25-S25.
14 廖秋林，张卫云，张宏斌，等. 鼻咽癌患者血清 sICAM-1 和 SAA1 及 HSP70 检测临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2013，20(2)：110-112.
15 蒋丽娟. 口腔癌 VEGF 诱导致耐受性 DC 对 T 细胞免疫功能的影响[D]. 南京大学，2016.
16 Islam MR，Jones SJ，Macluskey M，et al. Is there a pAkt between VEGF and oral cancer cell migration? [J]. Cellular Signalling，2014，26(6)：1294-1302.
17 Lin X，Khalid S，Qureshi MZ，et al. VEGF mediated signaling in oral cancer [J]. Cell Mol Biol (Noisy-legrand). 2016，16(13)：64-68.
18 董爱芬，李旭升. PTEN、MMP-7、血清 HGF、uPA 在口腔鳞状细胞癌中的诊断价值及其与组织分化和淋巴结转移的关系[J]. 中国实验诊断学，2018，22(7)：1130-1133.
19 华淑兰. 口腔鳞癌中 MMP-1、MMP-2、uPA 的表达与肿瘤侵袭和转移的关系[J]. 中国医疗前沿，2013，8(12)：15-16.
20 Magnussen SN，Hadler-Olsen E，Costea DE，et al. Cleavage of the urokinase receptor (uPAR) on oral cancer cells：regulation by transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and potential effects on migration and invasion [J]. Bmc Cancer，2017，17(1)：350.
21 杜闻，谭建中. 微量元素与口腔癌和口咽癌的关系[J]. 临床医学研究与实践，2016，1(1)：126-126.
22 杜闻. 长株潭地区口腔癌患者血液微量元素检测临床相关研究[D]. 南华大学，2016.
23 赵婷婷，弓军胜，李晋福，等. 皮肤常见恶性肿瘤中微量元素的分析[J]. 太原师范学院学报(自然科学版)，2015，14(2)：89-92.
24 廖娅萍. 妇科恶性肿瘤患者全血微量元素含量的临床意义[J]. 中国药物经济学，2014，(9)：184-185.

(上接第 60 页)

2 王丹，张丽莉，程晓娜，等. 早期肠内营养或肠外营养治疗对胃癌根治术后患者免疫功能和营养状况的影响[J]. 临床肿瘤学杂志，2017，22(5)：423-426.
3 王晶，聂莉，黎发海，等. 行胃癌根治术的老年患者实施早期肠内营养支持对其外周血蛋白及细胞免疫水平的影响[J]. 检验医学与临床，2017，14(1)：86-89.
4 金海龙，宋海瑚，刘浩，等. 术前早期肠内营养对老年胃癌患者术后免疫功能及预后的影响[J]. 医学研究杂志，2016，45(12)：130-133.
5 肖华，马宁，施雪松，等. 早期肠内营养对老年胃癌患者术后营养状况和免疫功能的影响[J]. 实用老年医学，2016，39(12)：1023-1026.
6 宋雪，贠秀俐，刘香艳. 中医分期饮食干预对胃癌术后患者营养状态影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2016(11)：128-130.
7 谢荣臻，曾祥福，邓伟，等. 术后早期肠内营养在胃癌病人治疗中的临床观察[J]. 肠外与肠内营养，2017，24(4)：225-228.
8 靳智勇，任海燕，梁俊国. 肠内营养辅助治疗对食管癌患者术后吻合口瘘的预防及对免疫能力、愈合进程及营养恢复的影响[J]. 中国免疫学杂志，2017，33(7)：1076-1081.
9 郭飞，张晓阳，边雅静，等. 术前营养评估及干预对胃癌疗效的影响[J]. 中国临床医学，2018，25(1)：74-78.
10 江燕丽，王秀君，甘小莉. 预见性护理联合肠内营养支持对胃癌患者胃肠功能及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志，2016，20(10)：51-54.
11 易春蓉，匡雪春. 胃癌手术后营养风险评估与肠内肠外营养干预效果评价[J]. 中国医药导报，2017，14(20)：109-112.
12 王晶，聂莉，黎发海，等. 经鼻肠内营养支持对胃癌术后腹泻的早期干预效果[J]. 医学综述，2016，22(19)：3931-3933.
13 汪丹丹，郑蔚，乔婷婷，等. 胃癌术后患者参与饮食管理对其营养状况影响的研究[J]. 中华护理杂志，2017，52(4)：389-394.