

证,才能为之后的临床应用提供更可靠的依据。

综上所述,本研究通过多个生物信息学数据平台分析发现,PKM2 是 CESC 预后的不利因素,在 CESC 的诊断和治疗中可作为潜在的指标和靶点。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 李想, 刘灿, 周维, 等. 2005—2015 年中国宫颈癌发病与死亡趋势分析 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50 (3): 325-330.
- [3] 罗玲, 潘嘉怡, 陈新亮, 等. 六项肿瘤标志物在宫颈癌病理分型鉴别中的意义 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2023, 28 (4): 325-328.
- [4] ZAHRA K, DEY T, ASHISH, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: The role of PKM2 in promoting tumorigenesis [J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 159.
- [5] WU J Y, HU L R, CHEN M Y, et al. Pyruvate kinase M2 overexpression and poor prognosis in solid tumors of digestive system: Evidence from 16 cohort studies [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4277-4288.
- [6] AMIN S, YANG P, LI Z. Pyruvate kinase M2: A multifarious enzyme in non-canonical localization to promote cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871 (2): 331-341.
- [7] LI R, LI P, WANG J, et al. STIP1 down-regulation inhibits glycolysis by suppressing PKM2 and LDHA and inactivating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cervical carcinoma cells [J]. Life Sciences, 2020, 258: 118190.
- [8] 孙红娜, 王月荣, 黄勇华, 等. 血清中 PKM2 和 TSGF 水平与宫颈癌患者病情进展的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36 (7): 1072-1075.
- [9] 蔡尚霞, 姜海英, 杨浩. 宫颈、阴道分泌物和血清 PKM2 检测在子宫内膜癌、宫颈癌诊断中的意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 (4): 622-623.
- [10] 谷守娟. PKM2 在子宫内膜癌发病中的作用及其机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [11] 毛赛平. PKM2、PTB 在宫颈癌组织中的表达及意义 [D]. 长沙: 中南大学, 2015.
- [12] HUANG P, ZHAO X, XIAO W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose uptake predicts PKM2 expression in lung adenocarcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8 (24): 39618-39626.
- [13] XIAO H, ZHANG L, CHEN Y, et al. PKM2 promotes breast cancer progression by regulating epithelial mesenchymal transition [J]. Analytical cellular pathology (Amsterdam), 2020, 2020: 8396023.
- [14] LU J, CHEN M, GAO S M, et al. LY294002 inhibits the Warburg effect in gastric cancer cells by downregulating pyruvate kinase M2 [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (4): 4358-4364.
- [15] 孟雨, 李燕京, 白玉贤. M2 型丙酮酸激酶非代谢功能在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30 (17): 3230-3234.
- [16] 王彩虹, 陈剑飞, 鞠久君, 等. PKM2 促进肿瘤发展的作用机制研究 [J]. 生物技术进展, 2022, 12 (3): 411-418.
- [17] 刘琼, 刘桂佑. 宫颈分泌物中 M2-PK 的定量检测及在宫颈癌中的应用研究 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16 (6): 16-19.
- [18] GUO M, ZHAO X, YUAN X, et al. MiR-let-7a inhibits cell proliferation, migration, and invasion by down-regulating PKM2 in cervical cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (17): 28226-28236.
- [19] ZHAO Y, SHEN L, CHEN X, et al. High expression of PKM2 as a poor prognosis indicator is associated with radiation resistance in cervical cancer [J]. Histology and Histopathology, 2015, 30 (11): 1313-1320.

## • 临床研究 •

# 分泌蛋白 II 在结直肠神经内分泌肿瘤中表达情况和临床分析

黄盛泉 王建 王佳音 林娜 吴春林

**【摘要】目的** 探讨分泌蛋白 II (secretogranin II, SG II) 在结直肠神经内分泌肿瘤 (colorectal neuroendocrine tumors, CRNETs) 中的表达及诊断价值。**方法** 采用免疫组织化学 EnVision 两步法检测 SG II、突触素 (synapsin, Syn)、神经细胞粘附因子 (neural cell adhesion molecule, CD56)、嗜铬素 A (chromogranin A, CgA) 及 Ki-67 在 165 例结直肠原

作者单位: 福建医科大学附属第二医院病理科, 泉州 362000

通信作者: 吴春林, Email: wuchunlin120@sina.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.02.002

发神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NENs) 及 136 例非神经内分泌肿瘤 (non-neuroendocrine neoplasms, non-NENs) 中的表达, 比较神经内分泌标记表达的敏感度; 并分析 CRNETs 中 SG II、Ki-67、CgA 与临床病理特征的相关性。**结果** SG II 在 CRNETs G1、G2、G3 和 NEC 中的阳性率分别为 97.2% (104/107), 100% (40/40), 100% (5/5), 69.2% (9/13), 高于 non-NENs (1.47%, 7/136) 中的阳性率 ( $P < 0.05$ )。SG II 在 CRNETs 中的敏感度为 95.8% (158/165), 与 Syn 的 98.8% (163/165) 相当, 高于 CD56 的 84.2% (139/165) 及 CgA 的 33.9% (56/165), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移与 SG II 的表达呈负相关, 与 Ki-67 表达呈正相关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 CgA 与以上肿瘤性状呈负相关, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** SG II 在结直肠神经内分泌肿瘤中高表达, 是鉴别诊断 CRNETs 比较可靠的标志物, 其表达与肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移呈负相关。

【关键词】结直肠; 神经内分泌肿瘤; 分泌粒蛋白 II; 免疫组化

【中图分类号】R735.3 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2024)02-0005-06

## Expression and clinical analysis of secretory granin II in colorectal neuroendocrine tumors

HUANG Shengquan, WANG Jian, WANG Jiayin, LIN Na, WU Chunlin

Department of Pathology of the Second Affiliated of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

Corresponding author: WU Chunlin, Email: wuchunlin120@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression and diagnostic value of secretogranin II (SG II) in colorectal neuroendocrine tumors (CRNETs). **Methods** The expression of SG II, Syn, CD56, CgA and Ki-67 were detected using immunohistochemical EnVision two-step method in 165 neuroendocrine neoplasms (NENs) and 136 non-neuroendocrine neoplasms. **Results** 1) The positive rates of SG II in CRNETs G1, G2, G3 and NEC were 97.2% (104/107), 100% (40/40), 100% (5/5), 69.2% (9/13), respectively. Higher than the positive rate of non-NENs (1.47%, 7/136) ( $P < 0.05$ ); 2) The sensitivity of SG II in CRNETs was 95.8% (158/165), which was similar to Syn (98.8% (163/165)), higher than that of CD56 (84.2% (139/165)) and CgA (33.9%). 3) Tumor diameter, invasion depth, vascular invasion, nerve invasion and lymph node metastasis were negatively correlated with SG II expression and positively correlated with Ki-67 expression, with statistical significance ( $P < 0.05$ ), while CgA was negatively correlated with the above tumor traits, with no statistical significance ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** SG II is highly expressed in colorectal neuroendocrine tumors, which is a reliable marker for the differential diagnosis of CRNETs. Its expression is negatively correlated with tumor diameter, invasion depth, vascular invasion, nerve invasion and lymph node metastasis.

【Key words】colorectal; neuroendocrine tumor; secreting granin II; immunohistochemical

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NENs) 是起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的一组高度异质性肿瘤, 具有分泌、储存不同肽和神经胺的特点, 全身任何有神经内分泌细胞的部位均可发生。在胃肠道中, NEN 是仅次于腺癌的第二大常见肿瘤<sup>[1]</sup>。免疫组化指标 Syn、CD56、CgA 是临床病理工作中用于 NENs 诊断的传统标志物, 然而这些标志物需要联合使用才兼具较高的敏感性和特异性, 尤其当原发部位不同、分化程度不同以及交叉表达时。早期的研究发现, 分泌粒蛋白 II (secretogranin II, SG II) 在肠道、肺<sup>[2]</sup> 以及胃、胰腺神经内分泌肿瘤中有见表达, 但病例数较少。近年来 SG II 与神经内分泌肿瘤的研究在国内外均有见报道, 但在结直肠神经内分泌肿瘤 (colorectal neuroendocrine tumors, CRNETs) 的应用罕见报

道。因此本文采用免疫组织化学法检测 SG II 在结直肠 NENs 与 non-NENs 中的表达, 并与经典神经内分泌标记物 Syn、CD56、CgA 相比较, 旨在探讨 SG II 在消化道神经内分泌肿瘤及其相关肿瘤的临床病理诊断中的价值。本研究已经本院伦理委员会批准, 伦理审查号: [2023] 福医附二伦理审字 (663) 号。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2023 年 12 月我院病理确诊的 CRNETs 165 例, 其中包括神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) G1 107 例、NET G2 40 例、NET G3 5 例、神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 13 例及 non-NENs 136 例。CRNETs 均为非功能性, 其中 150 例行内镜下

黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD), 25 例为外科根治手术标本。年龄 24~85 岁, 平均  $50.3 \pm 12.8$  岁, 男女比例为 1.75:1。临床分期参考 AJCC 第八版分期标准, I+II 期占 89.7% (148/165), III+IV 期占 10.3% (17/165)。136 例非神经内分泌肿瘤均为根治手术标本。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验方法及主要试剂** 所有标本均用 10% 中性福尔马林固定, 经取材、脱水、石蜡包埋、切片及 HE 染色后光学显微镜下观察。免疫组化采用 EnVision 两步法, 抗体 Syn、CD56、CgA、Ki-67 为即用型, 购自福州迈新生物有限公司。SG II 购自 Abcam 公司, 为浓缩型抗体, 参考说明书及实际应用情况以 1:1 000 配置。所有抗体染色流程严格按照试剂说明书规范操作, 并设置阳性对照。

**1.2.2 结果判定** SG II、CgA、Syn 均定位于细胞质, CD56 定位于细胞膜, Ki-67 定位于细胞核。Ki-67 以阳性肿瘤细胞数按比例判读。其他指标阳性判定方法: 根据肿瘤细胞染色强度、染色百分数分别实施评分。染色强度: 未见阳性染色, 计 0 分, 浅棕色, 计 1 分; 棕色, 计 2 分; 深棕色, 计 3 分。阳性细胞百分数占比 0%~5%, 为 0 分; 6%~25%, 为 1 分; 26%~50%, 为 2 分; 51%~75%, 为 3 分; 76%~100%, 为 4 分。将两项分数相乘, 获得抗体表达情况评分, 根据评分进行判断, 1 分及以下为阴性, 2 分及以上为阳性。所有 CRNETs 病例由 2 名高年资病理医师复诊, 诊断标准参照《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识 (2020 版)》<sup>[3]</sup>。

## 1.3 统计学分析

数据采用 SPSS27.0 和 R4.3.1 软件进行统计学分析和处理。计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用  $\chi^2$  检验各项免疫组化指标敏感度。检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 神经内分泌标记在 CRNENs 与 non-NENs 中的表达与比较

在 165 例 CRNENs 中, 107 例 (64.8%) 为 NET G1, 40 例 (24.2%) 为 NET G2, 5 例 (3.1%) 为 NET G3, 13 例 (7.9%) 为 NEC。SG II 在 NET G1、NET G2、NET G3 和 NEC 中的阳性率分别为 97.2%、100%、100%、69.2% (图

1)。在 CRNENs 诊断中, SG II 的敏感度为 95.8%, 与 Syn (98.8%) 相当, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); CD56 及 CgA 的敏感度分别为 84.2% 及 33.9%, 均明显低于 SG II, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1、图 1。

表 1 SG II、Syn、CD56、CgA 在 CRNENs 与 non-NENs 中的表达情况 [例 (%)]

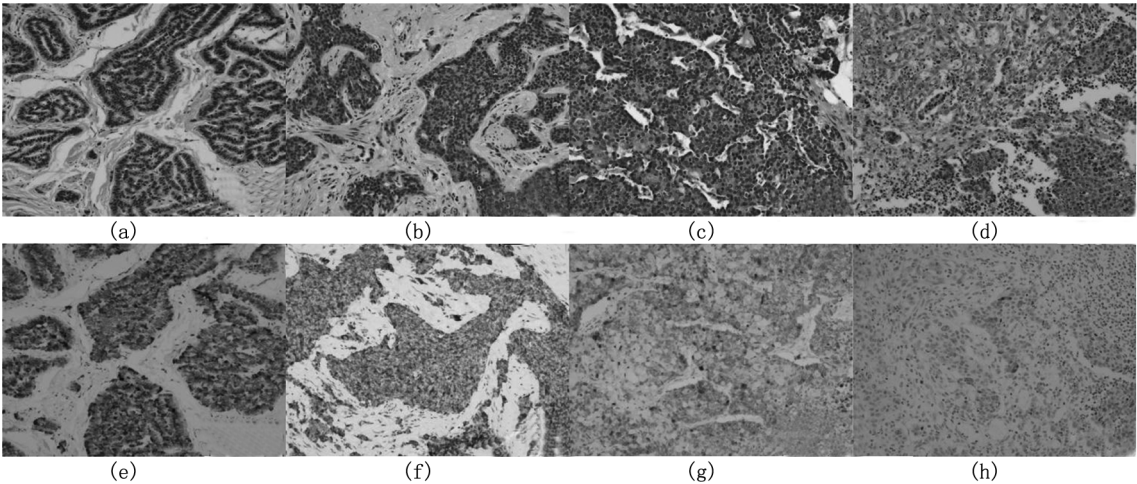
组化指标	肿瘤类型		比较参数	$\chi^2$ 值	P 值
	CRNETs	non-NENs			
SG II					
阳性	158 (95.8)	2 (98.5)	SG II <i>vs.</i> Syn	2.86	0.091
阴性	7 (4.2)	134 (1.5)			
Syn					
阳性	163 (98.8)	24 (82.4)	SG II <i>vs.</i> CD56	12.15	0.001
阴性	2 (1.2)	112 (17.6)			
CD56					
阳性	139 (84.2)	5 (96.3)	SG II <i>vs.</i> CgA	138.31	0.000
阴性	26 (15.8)	131 (3.7)			
CgA					
阳性	56 (33.9)	11 (91.9)	SG II <i>vs.</i> CgA	138.31	0.000
阴性	109 (66.1)	125 (8.1)			

### 2.2 SG II、CgA、Ki-67 与 CRNENs 性状的单因素相关性分析

SG II 的表达与肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移成负相关, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Ki-67 表达与肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移成正相关, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。CgA 的表达强弱与肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移成负相关, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 SG II、CgA、Ki-67 与 CRNENs 肿瘤性状的多个回归方程的相关性分析

模型-1 以某一肿瘤性状为因变量, 以其他肿瘤性状、年龄与性别为协变量做多个回归方程的相关性分析; 模型-2 以某一肿瘤性状为因变量, 并调整了年龄与性别, 以其他肿瘤性状为协变量做多个回归方程的相关性分析。模型-1 与模型-2 均显示 Ki-67 及 SG II 的表达与 CRNENs 的浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移相关性较强; 而 CgA 的表达与 CRNENs 的浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移的无相关性。见表 3。



注：(a)、(b)、(c) 及 (d) 分别为 NET-G1、G2、G3 及 NEC (HE×200)；(e)、(f)、(g) 及 (h) 分别为 NET-G1、G2、G3 及 NEC 免疫组化 SG II 的表达 (EnVision×200)。

图 1 SG II 在结直肠不同级别内分泌肿瘤的表达

表 2 SG II、Ki-67、CgA 与 CRNENs 肿瘤性状的单因素相关性分析

指标	SGII		Ki-67		CGA	
	<i>r</i> (95%CI)	<i>P</i> 值	<i>r</i> (95%CI)	<i>P</i> 值	<i>r</i> (95%CI)	<i>P</i> 值
肿瘤直径	-0.640 (-0.722, 0.540)	<0.000 1	0.768 (0.698, 0.824)	<0.000 1	-0.034 (-0.186, 0.119)	0.661
浸润深度	-0.700 (-0.770, 0.613)	<0.000 1	0.925 (0.900, 0.945)	<0.000 1	-0.100 (-0.248, 0.055)	0.208
浸润脉管	-0.542 (-0.642, 0.424)	<0.000 1	0.756 (0.684, 0.816)	<0.000 1	-0.021 (-0.173, 0.132)	0.789
浸润神经	-0.677 (-0.752, 0.585)	<0.000 1	0.912 (0.882, 0.935)	<0.000 1	-0.017 (-0.170, 0.136)	0.827
淋巴结转移	-0.662 (-0.740, 0.567)	<0.000 1	0.837 (0.787, 0.879)	<0.000 1	-0.085 (-0.235, 0.068)	0.276

注：*r*，相关系数；95%CI，95%可信区间。

表 3 SG II、CgA、Ki-67 与 CRNENs 肿瘤性状的相关性分析

项目	模型-1		模型-2	
	<i>r</i> (95%CI)	<i>P</i> 值	<i>r</i> (95%CI)	<i>P</i> 值
肿瘤直径				
SG-II	-0.30 (-0.36, -0.25)	<0.000 1	-0.28 (-0.34, -0.22)	<0.000 1
CGA	-0.01 (-0.05, 0.03)	0.661 7	-0.01 (-0.05, 0.03)	0.673 1
KI-67	0.05 (0.05, 0.06)	<0.000 1	0.05 (0.04, 0.06)	<0.000 1
浸润脉管				
SG II	0.67 (0.57, 0.79)	<0.000 1	0.69 (0.59, 0.82)	<0.000 1
CGA	0.99 (0.91, 1.08)	0.787 7	0.99 (0.91, 1.08)	0.840 1
KI-67	1.35 (1.10, 1.65)	0.003 6	1.35 (1.11, 1.64)	0.003 2
浸润神经				
SG II	0.60 (0.50, 0.73)	<0.000 1	0.63 (0.52, 0.77)	<0.000 1
CGA	0.99 (0.90, 1.09)	0.826 2	0.99 (0.89, 1.10)	0.881 0
KI-67	1.40 (1.12, 1.75)	0.003 3	1.70 (1.07, 2.69)	0.023 3
浸润深度				
SG II	0.59 (0.48, 0.72)	<0.000 1	0.63 (0.52, 0.77)	<0.000 1
CGA	0.93 (0.82, 1.05)	0.217 8	0.92 (0.81, 1.05)	0.231 5
KI-67	1.29 (1.09, 1.53)	0.003 1	1.38 (1.04, 1.82)	0.024 8
淋巴结转移				
SG II	0.63 (0.53, 0.75)	<0.000 1	0.67 (0.56, 0.79)	<0.000 1
CGA	0.93 (0.82, 1.06)	0.283 0	0.94 (0.82, 1.07)	0.338 0
KI-67	1.11 (1.07, 1.16)	<0.000 1	1.12 (1.07, 1.17)	<0.000 1

### 3 讨论

NENs 可发生在全身各个器官, 消化道为其主要好发部位。2020 年 6 月发布的欧洲肿瘤内科学会 (European society for medical oncology, ESMO) 胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊断和流行病学结果显示, 欧洲发病率稍低, 为 (1.33~2.33)/10 万人<sup>[4]</sup>。美国胃肠胰神经内分泌肿瘤的年发病率估计为 3.56/10 万人<sup>[5]</sup>。国内有研究显示 CRNETs 约占整个胃肠道神经内分泌肿瘤的 70%<sup>[6]</sup>。

临床病理工作中主要根据镜下形态特征和神经内分泌标志物阳性表达进行综合诊断。经典的神经内分泌标记物包括 Syn、CD56、CgA。Syn 是各部位 NENs 广谱的标记物, 敏感性高, 特异性低<sup>[7]</sup>。CgA 的敏感性较低, 特别是在后肠 (结直肠) 表达率仅约 44.2%<sup>[8]</sup>。早期研究通过免疫组化、免疫印迹和原位杂交发现, SG II 可以在一系列内分泌、神经内分泌和神经元肿瘤中检测到<sup>[9]</sup>。一项关于 SG II 在消化道系统神经内分泌肿瘤的研究显示, SG II 在直肠 NENs 的阳性率为 100% (7/7), 虽然病例较少, 但为后续 SG II 在 CRNENs 的研究中提供了有利的方向, 与本研究 SG II 在结直肠中神经内分泌肿瘤中的高表达率相一致, 也提示了 SG II 在 CRNETs 的诊断效能优于 CgA<sup>[10]</sup>。SG II 与 CgA 均为嗜铬粒蛋白和/或分泌粒蛋白家族主要成员<sup>[11]</sup>, 两者均是大多数神经内分泌细胞中分泌颗粒或大致密核囊泡 (large dense-core vesicles, LD-CVs) 的主要组成部分, 参与致密核颗粒形成、分泌蛋白分选, 并作为生物活性肽的来源<sup>[12]</sup>。SG II 高表达及 CgA 的低表达揭示了它们在 CRNENs 分类中的潜在应用价值。已有研究显示, 肿瘤部位、肿瘤直径、组织学类型、T 分期、病理分级、N 分期是 CRNETs 特异性生存时间的影响因素<sup>[13]</sup>。Ki-67 一直是神经内分泌肿瘤分级的重要指标之一。研究通过单因素及多个回归方程的相关性分析发现, CRNENs 的肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移与 SG II 表达呈负相关、与 Ki-67 表达呈正相关、而与 CgA 无相关性; 与文献报道一致<sup>[14]</sup>, 也预示了 SG II 与 CRNENs 的不良生物学行为相关。在一项良性和恶性嗜铬细胞瘤的研究中发现, SG II 在所有病例中均有表达, 但在恶性嗜铬细胞瘤表达低于良性<sup>[15]</sup>。关于 SG II 与神经内分泌肿瘤生物学行为的关系有待进一步的研究。

NENs 分泌的肽类激素和生物活性胺可以通过局部扩散或血液循环, 影响其他器官的功能。CgA

作为神经内分泌肿瘤的血清学标志物的研究由来已久<sup>[16]</sup>, 但其血浆中浓度变化易受药物、外界刺激等因素的影响, 相比于 CgA, SG II 具有更稳定的理化性质。研究显示 pH 值与钙离子 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 浓度会影响 SG II 的构象与聚集性。在低 pH、高浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  环境中, 该蛋白倾向聚集在反式高尔基体网络, 进而对分泌囊泡中分泌性颗粒的形成发挥作用<sup>[17]</sup>。在 pH 值为 5.5 时, SG II 与分泌囊泡膜相互作用, 并在 pH 值为 7.5 时与之分离, 因此当它暴露于细胞外时, 将在胞吐过程中与分泌囊泡膜分离, 并进入血液<sup>[18]</sup>。有学者在神经内分泌肿瘤患者血浆检测到了包括 SG II 在内的多种神经内分泌蛋白<sup>[19]</sup>, 为将来 SG II 成为神经内分泌肿瘤的血清学预后指标提供了良好的研究基础。

总之, SG II 在结直肠神经内分泌肿瘤中表达的敏感性高于 CgA 及 CD56, 而与 Syn 相当, 可以作为 CRNENs 诊断的常规标记物。SG II 与肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯及淋巴结转移呈负相关, 将来有望成为结直肠神经内分泌肿瘤的风险评估及预后指标, 故推荐将 SG II 用于结直肠神经内分泌肿瘤的临床病理诊断。

### 参考文献

- [1] AHMED M. Gastrointestinal neuroendocrine in the tumors in 2020 [J]. World journal of gastrointestinal oncology, 2020, 12 (8): 791-807.
- [2] WEILER R, FEICHTINGER H, SCHMID K W, et al. Chromogranin A and B and secretogranin II in bronchial and intestinal carcinoids [J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1987, 412 (2): 103-109.
- [3] 盛伟琪, 周炜洵, 陈杰, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识 (2020 版) [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50 (1): 14-14.
- [4] HUGUET I, GROSSMAN A B, O'TOOLE D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours [J]. Neuroendocrinology, 2017, 104 (2): 105-111.
- [5] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. JAMA Oncol, 2017, 3 (10): 1335-1342.
- [6] 李晓玲, 周金钊, 王衡, 等. 177 例胃肠神经内分泌肿瘤的病理分析 [J]. 广东医科大学学报, 2021 (3): 357-360.
- [7] 李燕维, 倪慕兰, 王宇航. INSM1 在消化道神经内分泌肿瘤诊断中的应用价值 [J]. 医学理论与实践, 2023 (18): 3176-3178.
- [8] 徐天铭, 程小韵, 阎鹏光, 等. 直肠神经内分泌肿瘤临床及病理特征分析 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (10): 886-890.
- [9] ISCHIA R, GASSER R W, FISCHER-COLBRIE R, et al.

- Levels and molecular properties of secretoneurin-immunoreactivity in the serum and urine of control and neuroendocrine tumor patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (1): 355-360.
- [10] Le GALL F, VALLET V S, THOMAS D, et al. Immunohistochemical study of secretogranin II in 62 neuroendocrine tumours of the digestive tract and of the pancreas in comparison with other granins [J]. *Pathol Res Pract*, 1997, 193 (3): 179-185.
- [11] MONTERO-H M, VAINGANKAR S, ELIAS S, et al. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008, 192 (2): 309-324.
- [12] TOPCAGIC J, FELDMAN R, GHAZPLPOUR A, et al. Comprehensive molecular profiling of advanced/metastatic olfactory neuroblastomas [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0191244.
- [13] 廖志晓, 邓跃扬, 周京旭, 等. 结直肠神经内分泌肿瘤预后列线图的构建 [J]. *重庆医学*, 2023, 20: 3081-3087.
- [14] 闫玉玲. Syn、CgA、Ki67 在胃肠胰神经内分泌肿瘤患者中的表达及其与临床特征的相关性 [J]. *中国民康医学*, 2021 (19): 1-4.
- [15] PORTELA-G G M, STRIDSBERG M, GRIMELIUS L, et al. Expression of chromogranins A, B, and C (secretogranin II) in human adrenal medulla and in benign and malignant pheochromocytomas an immunohistochemical study with region-specific antibodies [J]. *APMIS*, 2004, 112 (10): 663-673.
- [16] AL-RISI E S, AL-ESSRY F S, MULA-ABED W S. Chromogranin A as a biochemical marker for neuroendocrine tumors: a single center experience at Royal Hospital [J]. *Oman Med J*, 2017, 32 (5): 365-370.
- [17] YOO S H, CHU S Y, KIM K D, et al. Presence of secretogranin II and high-capacity, low-affinity  $Ca^{2+}$  storage role in nucleoplasmic  $Ca^{2+}$  store vesicles [J]. *Biochemistry*, 2007, 46 (50): 14663-14671.
- [18] PARK H Y, SO S H, LEE W B, et al. Purification, pH-dependent conformational change, aggregation, and secretory granule membrane binding property of secretogranin II (chromogranin C) [J]. *Biochemistry*, 2002, 41 (4): 1259-1266.
- [19] STRIDSBERG M, ERIKSSON B, JANSON E T. Measurements of secretogranins II, III, IV and proconvertases 1/3 and 2 in plasma from patients with neuroendocrine tumours [J]. *Regul Pept*, 2008, 148 (1/3): 95-98.

## • 临床研究 •

# CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞在急性髓系白血病中的变化及其预后意义

林俊生<sup>1</sup> 林慧洁<sup>2</sup> 戴 炜<sup>1</sup> 黄晓宇<sup>2</sup> 陈君涵<sup>1</sup> 张 鑫<sup>2</sup> 陈加弟<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 探究 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞 (Tregs) 在急性髓系白血病 (AML) 中的变化, 并研究其与 AML 预后的关系。方法 采用流式细胞术检测来我院就诊的初诊 AML 患者和健康对照组外周血 Tregs 水平; 根据细胞核型将 AML 分为预后较好组、预后中等组和预后较差组, 比较各组患者 Tregs 占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例, 研究外周血 Tregs 对 AML 预后的意义。结果 AML 患者外周血 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Tregs 占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例高于健康对照组 (6.171%±0.292% vs. 2.437%±0.144%,  $P<0.0001$ ); 但是各 AML 亚型中 Tregs 占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 预后较差组 AML 患者外周血 Tregs 占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例高于预后较好组 (7.316%±0.592% vs. 5.179%±0.429%,  $P<0.01$ )。结论 AML 患者外周血 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Tregs 占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例提高, 对 AML 患者预后评估有一定的意义。

**【关键词】** 急性髓系白血病; 调节性 T 细胞; 流式细胞术; 预后

**【中图分类号】** R551.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)02-0010-04

## Changes of regulatory T Cells in acute myeloid leukemia and its prognostic significance

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目 (2021J05049)

作者单位: 1 福建医科大学附属协和医院检验科, 福州 350001; 2 福建医科大学医学技术与工程学院医学检验系, 福州 350004

通信作者: 陈加弟, Email: chenjd2013xh@fjmu.edu.cn

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.02.003