研究 PODXL 在肾透明细胞癌中的表达及相关意义

石磊　孙庭
（南昌大学第一附属医院　江西南昌 330006）

摘要：目的：研究足细胞标志蛋白在透明细胞肾细胞癌组织与正常组织中的表达差异，并初步分析足细胞标志蛋白与肾透明细胞癌的临床诊断和患者预后的关系。方法：运用癌症基因组图谱数据库收集转录组测序技术数据和临床数据，观察透明细胞肾细胞癌患者组织与正常组织中足细胞标志蛋白基因表达量的差异，同时分析足细胞标志蛋白与临床病理学及预后之间的关系。结果：在癌症基因组图谱数据库中，总体 526 例透明细胞肾细胞癌样本的癌和癌旁组织中的足细胞标志蛋白的表达水平分别为（6.42± 1.42）和（3.61± 1.31），差异有统计学意义（P<0.001）。72 例配对的透明细胞肾细胞癌和癌旁组织中的足细胞标志蛋白表达水平分别为（6.55± 1.23）和（3.53± 1.35），差异有统计学意义（P<0.001）。足细胞标志蛋白的表达因患者性别、病理分级、TNM 分期、远处转移、临床分期等不同均有差异（P<0.001）。生存分析发现，足细胞标志蛋白低表达量组和高表达量组的生存时间分别为（1 446.75± 956.32）d 和（1 253.81± 939.57）d，差异有统计学意义（P<0.001）。受试者工作特征曲线结果显示，足细胞标志蛋白基因可作为一个灵敏度和特异度较高的透明细胞肾细胞癌诊断指标：其中 ROC 曲线下面积为 0.805，敏感性为 67.26%，特异性为 78.17%。结论：足细胞标志蛋白在透明细胞肾细胞癌中高表达与临床病理特征呈正相关，是预后不良因素，有望作为肾透明细胞癌患者的生存预后及诊断的潜在生物学标志。

关键词：肾透明细胞癌；足细胞标志蛋白；基因表达；癌症基因组图谱

Exploration of the Expression and Significance of PODXL in Renal Clear Cell Carcinoma

SHI Lei, SUN Ting
(The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi, Nanchang330006)

Abstract: Objective: To study the difference of expression of Podocalyxin-like Protein in clear cell renal cell carcinoma tissues and normal tissues, and to preliminarily analyze the relationship between the clinical diagnosis and prognosis of Podocalyxin-like Protein in clear cell renal cell carcinoma. Methods: Collected RNA-seq data and clinical data from the Cancer Genome Atlas database, in order to observe the difference of expression of Podocalyxin-like Protein in clear cell renal cell carcinoma tissues and normal tissues, and analyzed the relationship between the clinical pathology and prognosis of Podocalyxin-like Protein. Results: In the Cancer Genome Atlas database, the expression levels of Podocalyxin-like Protein in the carcinoma and paracancer tissues of 526 clear cell renal cell carcinoma samples were (6.42 ± 1.42) and (3.61 ± 1.31) respectively, with statistically significant differences (P<0.001). The expression levels of Podocalyxin-like Protein in 72 paired clear cell renal cell carcinoma and paracancer tissues were (6.55 ± 1.23) and (3.53 ± 1.35) respectively, with statistically significant differences (P<0.001). The expression of Podocalyxin-like Protein varies with the patient's gender, pathological grade, TNM stage, distant metastasis and clinical stage (P<0.001). Survival analysis showed that the survival time of Podocalyxin-like Protein in low-expression group and high-expression group were (1 446.75± 956.32) d and (1 253.81± 939.57) d respectively, with statistically significant differences (Log-rank=14.38, P<0.001). The results of receiver operating characteristic curve showed that Podocalyxin-like Protein gene could be used as a diagnostic index with high sensitivity and specificity for clear cell renal cell carcinoma: the area under the ROC curve was 0.805, the sensitivity was 67.26%, and the specificity was 78.17%. Conclusion: The high expression of Podocalyxin-like Protein in clear cell renal cell carcinoma is positively correlated with clinicopathological features, and is a poor prognostic factor, which is expected to be a potential biological marker for survival prognosis and diagnosis in patients with clear cell carcinoma.

Key words: Renal clear cell carcinoma; Podocalyxin-like protein; Gene expression; Cancer genome atlas

中图分类号：R737.11　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.04.002

从肾实质泌尿小管上皮细胞产生的恶性肿瘤称为肾癌，同时也称为肾细胞癌（RCC），RCC 占肾脏恶性肿瘤的 85%~90%[1]，而 RCC 占成人恶性肿瘤的 3.79%[2]。RCC 的一种病理亚型肾透明细胞癌（ccRCC），占 RCC 的 75%[3]。ccRCC 具有很高的转移性和侵袭性等特性，死亡率是肾癌病理亚型中最高的类型。相关研究表明有 20%~30%的肾透明细胞癌患者在初次就诊时，已出现临床转移[4]。在肾癌患者的治疗方法中，放疗及化疗对于治疗肾细胞癌的疗效均不理想，手术切除目前是对局部进展性肾细胞癌和局限性肾细胞癌的主要治疗方法，但约 30%的肾癌患者在术后出现复发和转移[5]。有文献报道，美国 2018 年约有 65 340 例确诊为肾细胞癌的患者，约有 10 010 例患者死于肾细胞癌，死亡病例数明显较前一年上升[6]。晚期肾细胞癌治疗方法甚少，多以放化疗为主，且疗效及预后均不佳。寻找对诊断和治疗肾透明细胞癌有重要价值的生物标志物和治疗靶点具有一定的临床意义。足细胞标志蛋白

(Podocalyxin-like Protein, PODXL)在染色体的位置位于 7q32-q33 上,分子量大小为 140~160 KD,属于 CD34 家族成员之一,是唾液黏蛋白的一种类型,富含负电荷,属于高度糖基化的Ⅰ型跨膜蛋白,相关研究发现,PODXL 在肾小球足细胞、造血细胞、血管内皮细胞和乳腺上皮细胞中均有较高的表达[7-12],PODXL 在一些肿瘤细胞中可向细胞膜突起,并且能够在细胞胞浆中表达,但不能在细胞核中表达[13]。有关 PODXL 在生理活动过程中的作用研究发现,PODXL 能够参与神经发育、调节血管通透性、白细胞 - 内皮细胞相互作用和造血等多种生理过程[14-17]。目前,PODXL 基因与肾癌疾病的关系在国内外尚未见报道,本研究主要是通过癌症基因组图谱(TCGA)数据库(http://cancergenome.nih.gov/)分析 PODXL 在 ccRCC 的表达与临床病理学参数之间及患者预后等方面的相关性。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 从 TCGA 数据库中 TCGA KIRC Cohort(Kidney Clear Cell Carcinoma)中寻找下载转录组测序技术(RNA-Seq)数据,通过筛选,总共保留 526 例 ccRCC 样本,其中包含 72 例肿瘤组织及与其配对的癌旁正常组织。根据肾癌美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)临床分期:Ⅰ期病例数 265 例,Ⅱ期病例数 54 例,Ⅲ期病例数 126 例,Ⅳ期病例数 78 例,未知病例数 3 例。包括男 342 例,女 184 例。

1.2 从 GEPIA 数据库引入数据 GEPIA 数据库(http://gepia.cancer-pku.cn)是由北京大学研究开发,总共包含了 TCGA 和 GTEx 项目的 9 736 个肿瘤和 8 587 个正常样品的核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA)测序表达数据,可用于在线分析基因在癌症和正常组织中差异表达的数据库,包括肾癌在内的共 33 种恶性肿瘤[18]。使用 GEPIA 数据库分析 PODXL 在 ccRCC 组织以及正常肾脏组织中的表达程度的不同。

1.3 使用受试者工作特征曲线(ROC)进行分析 引入 ROC 曲线分析下载的 ccRCC 患者样本数据共 526 例与配对的癌旁正常组织 72 例的 PODXL mRNA 表达量,分析 PODXL 表达量在诊断 ccRCC 中的灵敏度和特异度。比较分析 526 例 ccRCC 患者 PODXL mRNA 表达量和相对应的临床特征的关系,将数据样本按照 PODXL mRNA 的标准化表达量进行由高到低的排序,将数据均分为两等分,前半部分为高表达组,后半部分为低表达组。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 生存曲线检验法两种方法,分析 ccRCC 患者中 PODXL mRNA 表达情况与患者生存预后的相关性。

1.4 统计方法 引入 SPSS 23.0 软件对从数据库收集到的信息进行解读和分析,患者临床病理学参数与癌组织中 PODXL mRNA 表达量的关系及强度采用 χ^2 检验进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表达,为比较 ccRCC 和配对的癌旁正常组织中 PODXL mRNA 表达量的不同采用配对 t 检验。采用 Kaplan-Meier 描绘生存曲线图,采用 Log-rank 检验 PODXL mRNA 表达量与患者生存状况的关系。使用单因素和多因素回归分析 PODXL mRNA 的表达量与患者临床病理学参数关系及预后的影响,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PODXL mRNA 表达在 ccRCC 中的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,PODXL mRNA 表达量对诊断 ccRCC 具有潜在的诊断意义,实验者的 ROC 曲线下面积药时曲线下面积(AUC)为 0.805,P=0.001,敏感性为 67.26%,特异性为 78.17%,95%CI 为 0.872~0.903。见图 1。

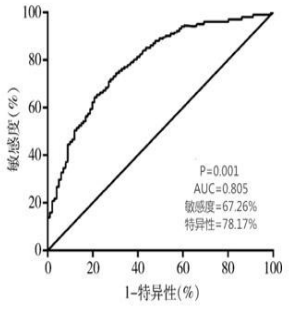


图 1 PODXL mRNA 表达的 ROC 曲线

2.2 GEPIA 分析 PODXL mRNA 在癌旁组织中及 ccRCC 组织中的差异 引用 GEPIA 分析 TCGA 来源的数据信息,包含 ccRCC 组织 526 例,其中包含 72 例肾细胞癌旁正常组织。PODXL mRNA 在 ccRCC 组织中表达明显高于正常组织。见图 2。

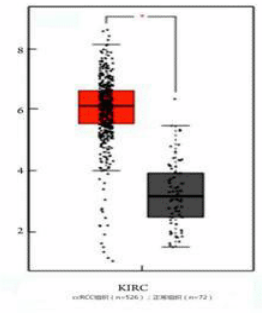
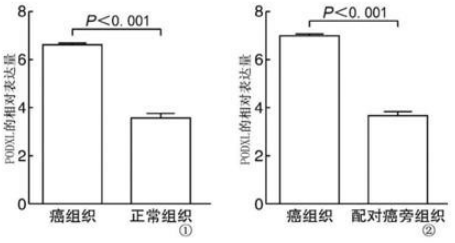


图 2 TCGA 数据库中 PODXL mRNA 在 ccRCC 组织与正常组织中的表达差异

2.3 ccRCC 组织中 PODXL mRNA 的表达情况 数据库中 526 例样本中 ccRCC 组织和肾细胞癌旁正常组织中 PODXL mRNA 表达差异很明显[ccRCC 组织：(6.42± 1.42)，ccRCC 癌旁正常组织：(3.61± 1.31)，$P<0.001$]。其中配对的 72 例样本中，ccRCC 组织和配对癌旁正常组织中 PODXL mRNA 表达差异也很明显[ccRCC 组织：(6.55± 1.23)，配对癌旁正常组织：(3.53 ± 1.35)，$P<0.001$]。说明 PODXL mRNA 在 ccRCC 组织中的表达量明显比正常组织高。见图 3。



注：①为 PODXL mRNA 表达量在 526 例 ccRCC 组织与正常组织中的对比；②为 PODXL mRNA 表达量在 72 例 ccRCC 组织与配对癌旁组织的对比。

图 3 ccRCC 组织中 PODXL mRNA 的表达情况

2.4 PODXL mRNA 与 ccRCC 患者临床病理学参数的关系 PODXL mRNA 表达量因性别、病理分级、临床分期、TNM 分期及远处转移不同均有差异（$P<0.001$），与患者年龄、淋巴结转移、肿瘤所在位置等因素相关性不大（$P>0.05$），可以认为有远处转移、高级别、临床晚期及男性肾癌患者的 PODXL mRNA 表达量较无转移、低级别、临床早期及女性肾癌患者高。见表 1。

表 1 PODXL mRNA 表达与 ccRCC 患者临床病理学参数的关系[例(%)]

临床特征		n	PODXL mRNA 表达水平		P
			低表达	高表达	
年龄	＞60 岁	262	133(50.8)	129(49.2)	0.795
	≤60 岁	264	136(51.5)	128(48.5)	
性别	男	342	151(44.2)	191(55.8)	0.000
	女	184	113(61.4)	71(38.6)	
肿瘤位置	左	255	121(47.5)	134(52.5)	0.118
	右	270	146(54.1)	124(45.9)	
	双	1	-	-	
病理分级	G1+G2	241	149(61.8)	92(38.2)	0.000
	G3+G4	280	112(40.0)	168(60.0)	
	不确定	5	-	-	
TNM 分期	T1+T2	339	201(59.3)	138(40.7)	0.000
	T3+T4	187	65(34.8)	122(65.2)	
临床分期	Ⅰ+Ⅱ	319	194(60.8)	125(39.2)	0.000
	Ⅲ+Ⅳ	204	72(35.3)	132(64.7)	
	未知	3	-	-	
淋巴结转移	否	239	121(50.6)	118(49.4)	0.078
	是	18	5(27.8)	13(72.2)	
	不确定	269	-	-	
远处转移	否	417	235(56.4)	182(43.6)	0.000
	是	80	21(26.3)	59(73.8)	
	不确定	29			

2.5 ccRCC 患者生存预后与PODXL mRNA 表达的关系 ccRCC 患者的总生存期与 PODXL mRNA 表达量明显存在相关性，表明 PODXL mRNA 高表达组较低表达组的患者总体生存时间缩短明显，数据库 526 例样本中 PODXL 低表达组和高表达组的总生存时间分别（1 446.75± 956.32）d 和（1 253.81± 939.57）d，差异有统计学意义：Log-rank=13.98，$P<0.001$。见图 4。采用多因素和单因素回归模型分析数据库收集到的数据结果显示，PODXL mRNA 的表达不能作为独立预后指标：单因素分析示 HR=1.791，95%CI 为 1.321~2.431，$P<0.001$；多因素分析示 HR=1.147，95%CI 为 0.819~1.611，$P=0.413$。该结果可能与样本量较少有关，需增加样本数据进一步确定 PODXL 的表达能否作为 ccRCC 患者不良预后的独立预后指标，其中患者的年龄、病理分级、临床分期及是否存在远处转移等因素是能够作为 ccRCC 患者独立预后指标的。见表 2。

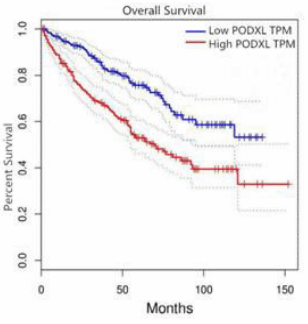


图 4 ccRCC 患者生存预后与 PODXL mRNA 表达的关系

表 2 单因素与多因素分析 ccRCC 患者临床特征与患者生存预后关系

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别(男性:女性)	0.690	0.893	0.673~1.303	-	-	-
年龄(≤60:＞60)	0.000	1.696	1.302~2.398	0.001	1.642	1.228~2.213
肿瘤位置(左:右)	0.030	0.706	0.521~0.954	0.089	0.720	0.557~1.039
病理分级(G1+G2:G3+G4)	0.000	2.598	1.861~3.598	0.015	1.598	1.089~2.12
远处转移(否:是)	0.000	4.298	3.179~5.897	0.000	2.301	1.571~3.359
淋巴结转移(否:是)	0.000	0.239	0.131~0.439	-	-	-
临床分期(Ⅰ+Ⅱ:Ⅲ+Ⅳ)	0.000	3.798	2.801~5.219	0.000	2.031	1.412~3.013
PODXL 表达(高:低)	0.000	1.791	1.321~2.431	0.413	1.147	0.819~1.611

3 讨论

RCC 在泌尿系恶性肿瘤中的发病率位居第二，仅次于膀胱癌，且发病率呈逐年上升趋势，因肾脏解剖位置位于后腹膜，早期无明显特征性表现，极少出现腹部包块、血尿、腹痛等典型肾细胞癌临床三联征，当出现肾细胞癌三联征时，多表示该患者已进入肾细胞癌晚期。对于早期患者可通过根治性手术切除治疗，晚期患者治疗手段少，放化疗效果及预后均较差。相关文献研究表明 20%~30%的 ccRCC 患者确诊时已出现远处转移[4]。寻找内分泌治疗靶点已成为肾癌治疗方法研究的一个新方向。

足细胞标志蛋白编码在染色体 7q32-q33 上，研究发现 PODXL 在肾小球足细胞、血管内皮细胞、造血细胞和乳腺上皮细胞中呈高表达状态[10-12]，PODXL 在一些肿瘤细胞的胞浆中表达，但并不在细胞核中表达，可向细胞膜突起 [13]。有文献报道，PODXL 参与神经发育、白细胞 - 内皮细胞相互作用、调节血管通透性和造血等多种生理过程[14-17]。目前也发现 PODXL 在泌尿系统中各种癌症进展的有一定的临床意义，首次发现是 PODXL 在睾丸癌中作为干细胞标记物[8]。后来 Casey Graham 等[19]研究发现 PODXL 在前列腺癌组织中呈高表达，可能是前列腺癌侵袭性的候选基因之一。Heath Elisabeth I[20]等研究发现 PODXL 在前列腺肿瘤组织中的表达量和 H- 评分明显升高，使该蛋白成为前列腺癌可能的免疫组织化学标志物，这有助于对患者进行分级，从而获得最佳治疗。Boman K 等[21]研究发现 PODXL 的表达与肿瘤 TNM 分期和高级别肿瘤显著相关，PODXL 可能是尿路上皮性膀胱癌患者疾病进展和死亡的独立危险因素。另外 PODXL 在其他系统癌症也存在一定的临床意义；在消化系统方面，Borg David 等[22]研究发现 PODXL 在食管癌和胃腺癌中的表达明显高于正常上皮细胞，通过未校正 COX 回归分析证实，PODXL 在 TTR 上的表达对预后有重要的意义，在校正模型中仍有显著意义，且与淋巴结转移和高级别肿瘤显著相关。Taniuchi Keisuke 等[23]使用免疫印迹法在胰腺癌细胞表面和培养上清液中均可检测到 PODXL，PODXL 可能是一种新的、无创的胰腺癌诊断生物标志物。然而，PODXL 基因与肾透明细胞癌疾病的关系目前在国内外尚未见报道，故本研究通过检索 TCGA 数据库信息，探究 PODXL 在 ccRCC 的表达与临床病理学参数及患者预后的相关性。

结果显示，数据库中 526 例 ccRCC 样本的 PODXL 表达量比癌旁正常组织的表达量明显更高，差异具有统计学意义，同时本研究通过 ROC 曲线法分析发现，PODXL 基因可作为一个灵敏度和特异度较高的 ccRCC 诊断指标，其中 AUC 为 0.805，敏感性为 67.26%，特异性为 78.17%。生存时间分析发现，总体 526 例样本中 PODXL 低表达者和高表达者的总体生存时间分别为（1 446.75± 956.32）d 和（1 253.81± 939.57）d，差异有统计学意义（Log-rank=13.98，$P<0.001$）。ccRCC 患者临床病理学参数与 PODXL 基因表达情况的关系显示，PODXL 的表达因患者性别、病理分级、TNM 分期、远处转移、临床分期不同均有显著性差异，$P<0.001$。单因素和多因素回归模型分析结果发现，ccRCC 患者年龄、病理分级、临床分期及是否远处转移等可作为 ccRCC 癌患者不良预后的独立危险因素，而 PODXL 的表达量不能作为 ccRCC 不良预后的独立危险因素（单因素分析示 HR=1.791，95% CI 为 1.321~2.431，$P<0.001$；多因素分析示 HR=1.147，95%CI 为 0.819~1.611，$P=0.413$），该结果可能与样本量较少有关，如需证明 PODXL 的表达量能否可以作为 ccRCC 患者不良预后的独立危险因素，需增加样本量研究加以证实。

综上所述，通过挖掘公共数据库 TCGA 并分析发现，PODXL 基因与 ccRCC 中高表达与临床特征显著相关，其高表达对判断 ccRCC 患者的生存预后及其诊断具有一定的参考价值。为后续研究 ccRCC 抗肿瘤靶向治疗提供了新的研究方向，PODXL 有可能成为一个新的抗癌治疗靶点，可能改善 ccRCC 患者的预后。虽然本研究已经初步证明 PODXL 可能是一种新的 ccRCC 诊断和预后标志物，但本研究也存在一些局限性，所得结果均来自基因芯片数据库，主要的缺点是 TCGA 数据库只提供了 PODXL 在 mRNA 水平上的表达，这或许不能完全代表 PODXL 在蛋白水平上的表达及活化程度。目前 PODXL 参与 ccRCC 发生、发展的机制还不明确，也待于进一步研究。

参考文献

[1]Capitanio U,Montorsi F.Renal cancer [J].Lancet,2016,387 (10021): 894-906.

[2]Siegel Rebecca L,Miller Kimberly D,Jemal Ahmedin.Cancer Statistics,2017[J].CA Cancer J Clin,2017,67(1):7-30.

[3]Linehan W Marston.Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics [J].Genome Res, 2012,22(11):2089-2100.

[4]Dabestani Saeed,Thorstenson Andreas,Lindblad Per,et al.Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study [J].World J Urol,2016,34 (8): 1081-1086.

[5]Hsieh James J,Purdue Mark P,Signoretti Sabina,et al.Renal cell carcinoma[J].Nat Rev Dis Primers,2017,(3):17009.

[6]Siegel Rebecca L,Miller Kimberly D,Jemal Ahmedin.Cancer statistics,2018[J].CA Cancer J Clin,2018,68(1):7-30.

[7]McNagny KM,Pettersson I,Rossi F,et al.Thrombomucin, a novel cell surface protein that defines thrombocytes and multipotent hematopoietic progenitors[J].J Cell Biol,1997,138(6):1395-1407.

[8]Schopperle W Michael,Kershaw David B,DeWolf William C.Human embryonal carcinoma tumor antigen, Gp200/GCTM-2, is podocalyxin [J].Biochem Biophys Res Commun,2003,300 (2): 285-290.

[9]Itai Shunsuke,Yamada Shinji,Kaneko Mika K,et al.Podocalyxin is crucial for the growth of oral squamous cell carcinoma cell line HSC-2[J].Biochem Biophys Rep,2018,(15):93-96.

[10]Kershaw DB,Beck SG,Wharram BL,et al.Molecular cloning and characterization of human podocalyxin-like protein. Orthologous relationship to rabbit PCLP1 and rat podocalyxin [J].J Biol Chem, 1997,272(25):15708-15714.

[11]Li P,Karaczyn AA,McGlauflin R,et al.Novel roles for podocalyxin in regulating stress myelopoiesis, Rap1a, and neutrophil migration [J].Exp Hematol,2017,(50):77-83.

[12]Bray Freddie,Ferlay Jacques,Soerjomataram Isabelle,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[13]Larsson A,Johansson ME,Wangefjord S,et al.Overexpression of podocalyxin-like protein is an independent factor of poor prognosis in colorectal cancer[J].Br J Cancer,2011,105(5):666-672.

[14]Kerosuo Laura,Juvonen Eeva,Alitalo Riitta,et al.Podocalyxin in human haematopoietic cells[J].Br J Haematol,2004,124(6):809-818.

[15]Porras Gracia,Ayuso Matilde S,Gonzá lez-Manchó n Consuelo. Leukocyte-endothelial cell interaction is enhanced in podocalyxin-deficient mice [J].Int J Biochem Cell Biol,2018,(99): 72-79.

[16]Horrillo Angé lica,Porras Gracia,Ayuso Matilde S,et al.Loss of endothelial barrier integrity in mice with conditional ablation of podocalyxin (Podxl) in endothelial cells [J].Eur J Cell Biol,2016,95 (8):265-276.

[17]Vitureira Nathalia,André s Rosa,Pé rez-Martí nez Esther,et al. Podocalyxin is a novel polysialylated neural adhesion protein with multiple roles in neural development and synapse formation[J].PLoS One,2010,5(8):e12003.

[18]Tang Zefang,Li Chenwei,Kang Boxi,et al.GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J].Nucleic Acids Res,2017,45(W1):W98-W102.

[19]Casey Graham,Neville Phillippa J,Liu Xin,et al.Podocalyxin variants and risk of prostate cancer and tumor aggressiveness [J].Hum Mol Genet,2006,15(5):735-741.

[20]Heath Elisabeth I,Heilbrun Lance K,Smith Daryn,et al. Overexpression of the Pluripotent Stem Cell Marker Podocalyxin in Prostate Cancer[J].Anticancer Res,2018,38(11):6361-6366.

[21]Boman K,Larsson AH,Segersten U,et al.Membranous expression of podocalyxin-like protein is an independent factor of poor prognosis in urothelial bladder cancer[J].Br J Cancer,2013,108(11):2321-2328.

[22]Borg David,Hedner Charlotta,Nodin Bjorn,et al.Expression of podocalyxin-like protein is an independent prognostic biomarker in resected esophageal and gastric adenocarcinoma [J].BMC Clin Pathol,2016,(16):13.

[23]Taniuchi Keisuke,Tsuboi Makiko,Sakaguchi Masahiko,et al. Measurement of serum PODXL concentration for detection of pancreatic cancer[J].Onco Targets Ther,2018,(11):1433-1445.

（收稿日期：2020-10-29）

（上接第 3 页）mRNA 和蛋白表达[11]，即电针刺激对认知功能的保护作用与小胶质细胞在海马的调节和上调 BDNF 相关联。而手术创伤会抑制未成熟神经元的产生，但不会造成神经干细胞的损失。刺激合谷、百会穴可通过改善脑的血液灌注与脑代谢功能，从而增加脑血流量，改善脑组织微循环，还可以通过抑制 NF-κB 信号通路，下调致炎因子如 TNF、IL-6 和 COX-2 的表达，从而有利于中枢神经细胞功能的恢复[11]。

综上所述，电针合谷、百会穴与右美托咪定联合应用能使老年患者术中循环系统、围术期血糖更稳定，能够减少老年患者术后认知功能障碍发生率，降低老年患者围术期应激反应，促进患者康复。

参考文献

[1]Miao M,Xu Y,Li B,et a1.Intravenous administration of dexmedetomidine and quality of recovery after elective surgery in adult patients:A meta-analysis of randomized controlled trials [J].J Clin Anesth,2020,65:109849.

[2]Liu F,Fang J,Shao X,et a1.Electroacupuncture exerts all anti-inflammatory effect in a rat tissue chamber model of inflammation via suppression of NF-KB activation[J].Acupunct Med, 2014,32(4):340-345.

[3]Zhang K,Wang L,Li G,et al.Correlation between h ypothalamic-pituitary-adrenal axis gene polymorphisms and posttraumatic stress disorder symptoms [J].Horm Behav,2020,117: 104604.

[4]Yuan D,Liu Z,Kaindl J,et a1.Activation of the α2B adrenoceptor by the sedative sympatholytic dexmedetomidine [J].Nature Chemical Biology,2020,16:507-512.

[5]赵振海,王华.右美托咪定在临床围术期的器官保护作用研究进展[J].医学综述 2018,24(1):90-94.

[6]Yuan W,Wang Q.Perioperative acupuncture medicine:a novel concept instead of acupuncture anesthesia [J].Chin Med J,2019,132 (6):707-715.

[7]于隽,孟庆玲,张玉翠,等.电针内关穴对心律失常大鼠的双向调节作用及其中枢机制探讨[J].针灸临床杂志,2013,29(7):77-81.

[8]Chandalia HB,Gokani AH.Stress hyperglycaemia [J].Lancet,1984,2 (8406):811-812.

[9]Tettando N,Brzezinski M,Degos V,et al.Perioperative cognitive delline in the aging population [J].Mayo Clin Proc,2011,86 (9): 885-893.

[10]钱宝民,高清丽,房立峰,等.右美托咪定对创伤性脑损伤大鼠认知功能和海马 CA1 区氧化应激的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31 (8):801-805.

[11]Feng PP,Deng P,Liu LH,et a1.Electroacupuncture Alleviates Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats by Inhibiting Hippocampal Neuroinflammation Activated via Microglia/TLRs Pathway[J].Evid Based Complement Alternat Med,2017:6421260.

（收稿日期：2020-10-16）