

• 慢病专题:癌症 •

血清 sPD-L1 与 Irisin 在膀胱癌中的表达及诊断价值*

童金凤¹,江政松^{1△},唐秋燕²,孙 午¹,刘晓峰¹
(九江市第一人民医院:1. 检验科;2. 肿瘤科,江西 九江 332000)

[摘要] **目的** 探讨血清 sPD-L1 与 Irisin 在膀胱癌中的表达水平及其联合诊断价值。**方法** 选取 2019 年 5 月至 2023 年 3 月该院收治的 47 例膀胱癌患者(膀胱癌组)及 48 例健康对照者(对照组),通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测其血清 sPD-L1 与 Irisin 水平,采用 Mann-Whitney *U* 检验比较 2 组差异,并通过受试者操作特征(ROC)曲线评估这 2 种标志物在膀胱癌诊断中的有效性。**结果** 膀胱癌组患者血清 sPD-L1 水平显著高于对照组,而 Irisin 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。浸润性和高级别膀胱癌患者的 sPD-L1 水平显著高于非浸润性和低级别患者,而其 Irisin 水平则显著低于后者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,sPD-L1 与 Irisin 联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.80,诊断效能优于 sPD-L1,灵敏度优于 sPD-L1 和 Irisin。**结论** 血清 sPD-L1 与 Irisin 联合检测对膀胱癌具有较高的诊断价值,尤其在高级别和浸润性膀胱癌中,可为临床提供重要的辅助诊断依据。

[关键词] 膀胱癌; 可溶性程序性死亡配体 1; 鸢尾素; 诊断价值
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.004 **中图法分类号:**R737.14
文章编号:1009-5519(2025)10-2276-04 **文献标识码:**A

Expression and diagnostic value of serum sPD-L1 and Irisin in bladder cancer*
TONG Jinfeng¹,JIANG Zhengsong^{1△},TANG Qiuyan²,SUN Wu¹,LIU Xiaofeng¹
(1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Oncology, Jiujiang
First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression levels of serum soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) and Irisin in bladder cancer and assess their combined diagnostic value. **Methods** A total of 47 patients with bladder cancer(bladder cancer group) and 48 healthy controls(control group) admitted to the hospital from May 2019 to March 2023 were selected. The levels of serum sPD-L1 and Irisin were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Mann-Whitney *U* test was used to compare the differences between the two groups,and the effectiveness of these two markers in the diagnosis of bladder cancer was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum sPD-L1 level in the bladder cancer group was significantly higher than that in the control group,while the Irisin level was significantly lower than that in the control group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of sPD-L1 in patients with invasive and high-grade bladder cancer was significantly higher than that in patients with non-invasive and low-grade bladder cancer,while the level of Irisin was significantly lower than that in the latter,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of sPD-L1 combined with Irisin was 0.80,the diagnostic efficiency was better than that of sPD-L1,and the sensitivity was better than that of sPD-L1 and Irisin. **Conclusion** The combined detection of serum sPD-L1 and Irisin has a high diagnostic value for bladder cancer,especially in high-grade and invasive bladder cancer,which can provide an important auxiliary diagnostic basis for clinical practice.

[Key words] Bladder cancer; Soluble programmed death ligand 1; Irisin; Diagnostic value

全球范围内,膀胱癌是一种发病率较高的恶性肿瘤,每年新增病例约 55 万,导致超过 20 万的癌症患者不幸死亡^[1]。流行病学显示,男性膀胱癌的发病率明显高于女性,尤其是吸烟人群及职业暴露于致癌物

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202311443)。
作者简介:童金凤(1986—),硕士研究生,主管技师,主要从事临床检验及免疫学研究。 △ 通信作者,E-mail:jcqtt@163.com。

的人群,患病风险更大^[2]。据全球癌症统计,膀胱癌在发达国家的发病率偏高,这与生活方式和环境因素密切相关^[2]。膀胱癌可以根据肿瘤浸润程度分为非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌肉浸润性膀胱癌(MIBC),而大多数的初诊患者为 NMIBC^[3]。虽然 NMIBC 的预后相对较好,但复发率高,且在高级别病例中,10%~30%的患者可能进展为 MIBC,而 MIBC 的治疗效果差,预后较为不理想^[4]。NMIBC 患者的 5 年生存率为 60%~80%,而 MIBC 患者的 5 年生存率则显著降低至 20%~35%^[5]。因此,早期有效的诊断和监测手段显得尤为重要,然而尽管膀胱镜具有较高的诊断准确性,但其为有创性检查,患者接受度不高,且存在一定的并发症风险。尿液细胞学对低级别膀胱癌的敏感性较差,这使得寻找新的、非侵入性诊断标志物成为研究的重点方向^[6]。在多种分子标志物中,程序性死亡配体 1(PD-L1)因其免疫调控功能引起了广泛关注。PD-L1 通过与 T 细胞上的 PD-1 受体结合,抑制 T 细胞的免疫功能,促使肿瘤细胞逃脱免疫监视。可溶性 PD-L1(sPD-L1)作为 PD-L1 的循环形式,近年来被发现可能与多种癌症的诊断及预后密切相关,包括膀胱癌^[7]。有研究表明,膀胱癌患者的血清 sPD-L1 水平显著升高,且与肿瘤的侵袭性和恶性程度相关^[8]。此外,鸢尾素(Irisin)作为肌肉分泌的代谢调节因子,也逐渐成为癌症研究的热点之一。有研究显示,Irisin 在多种肿瘤中的水平较低,但其却能够阻止癌症的发展并促进癌症细胞的死亡^[9]。

鉴于此,本研究旨在探讨血清 sPD-L1 与 Irisin 在膀胱癌患者中的表达水平及其联合检测的诊断价值。通过分析不同膀胱癌分期患者中 sPD-L1 与 Irisin 的水平差异,进一步评估其作为非侵入性诊断标志物的临床应用潜力。具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 5 月至 2023 年 3 月收治的 47 例膀胱癌患者(膀胱癌组),平均年龄(69.32±10.08)岁;男 35 例,女 12 例。浸润性膀胱癌 24 例,非浸润性膀胱癌 23 例。膀胱癌的诊断依据为《中国膀胱癌诊断治疗指南(2019 年版)》。纳入标准:(1)经手术病理证实膀胱癌;(2)患者认知能力正常;(3)已获得知情同意。排除标准:(1)患严重躯体疾病;(2)患传染病或感染性疾病;(3)存在沟通障碍;(4)患自身免疫性疾病。另选取同期 48 例健康体检者作为对照组,平均年龄(67.39±11.09)岁;男 35 例,女 12 例。2 组研究对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有参与者均已知情同意,且本研究经本院医学伦理委员会审核批准(JJS-DYRMY-YXLL-2022-158)。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 根据肿瘤不同浸润程度,将患者分为 NMIBC 组(23 例)和 MIBC 组(24 例)。同时,根据《2004 年世界卫生组织膀胱尿路上皮肿瘤组织学分级系统》,膀胱癌又被分为高级别和低级别,其中高级别患者 23 例,低级别患者 24 例。

1.2.2 血清 sPD-L1 和 Irisin 水平检测 所有患者在膀胱镜检查前均采集静脉血样本。血样置于红盖干燥管中,经过 3 000 r/min 离心 10 min 后,所得血清样本在-20℃下保存至分析。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清中的 sPD-L1 和 Irisin 水平。其中,Irisin 试剂购自 AdipoGen 公司,sPD-L1 试剂购自 R&D Systems 公司,操作参照各自说明书进行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 软件进行数据分析。应用 Shapiro-Wilks 检验来判断数据分析的正态分布情况。对于符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;对于不符合正态分布的资料,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,并使用 Mann-Whitney U 检验进行数据分析。绘制受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。使用 Medcalc23 软件分析多个医学诊断因素的 ROC 曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 sPD-L1、Irisin 水平比较 膀胱癌组患者 sPD-L1 水平明显高于对照组,Irisin 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者血清 sPD-L1、Irisin 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$, pg/mL]

组别	<i>n</i>	sPD-L1	Irisin
对照组	48	95.63(79.30,111.89)	12.92(8.86,15.42)
膀胱癌组	47	116.60(89.96,150.00)	6.59(4.13,12.55)
<i>Z</i>	—	1 426.00	492.00
<i>P</i>	—	<0.05	<0.001

注:—表示无此项。

2.2 各组别患者血清 sPD-L1、Irisin 水平比较 MI-BC 和高级别膀胱癌组患者 sPD-L1 水平显著高于 NMIBC 和低级别患者,而 Irisin 水平则相反,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2、3。

表 2 MIBC 组与 NMIBC 组患者血清 sPD-L1、Irisin 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$, pg/mL]

组别	<i>n</i>	sPD-L1	Irisin
NMIBC 组	23	89.96(71.92,136.23)	12.46(6.72,14.67)
MIBC 组	24	125.65(100.85,169.44)	4.17(2.88,5.66)
<i>Z</i>	—	150.00	493.00
<i>P</i>	—	<0.05	<0.001

注:—表示无此项。

表 3 低级别组与高级别组患者血清 sPD-L1、Irisin 水平比较[M(Q₁, Q₃), pg/mL]

组别	n	sPD-L1	Irisin
低级别组	24	90.13(73.38,135.02)	13.05(6.62,14.68)
高级别组	23	125.16(99.83,170.76)	4.53(2.80,6.82)
Z	—	406.00	81.00
P	—	<0.05	<0.001

注：—表示无此项。

2.3 血清 sPD-L1、Irisin 对膀胱癌的诊断价值 血

表 4 血清 Irisin、sPD-L1 水平对膀胱癌的诊断价值

指标	最佳截断值	约登指数	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)
sPD-L1	116.16	0.39	0.63(0.52~0.75)	51.06	87.50
Irisin	6.83	0.51	0.78(0.69~0.88)	55.32	95.83
Irisin+sPD-L1	—	0.56	0.80(0.71~0.89)	70.21	85.42

注：AUC 表示曲线下面积；95%CI 表示 95%可信区间；—表示无此项。

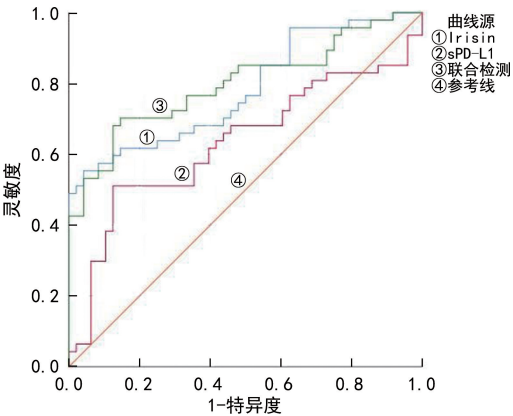


图 1 血清 Irisin、sPD-L1 水平诊断膀胱癌 ROC 曲线

3 讨 论

高复发率和长期随访使膀胱癌成为医疗保健系统中资源需求最大、成本最高的恶性肿瘤之一^[10]。免疫检查点 PD-1/PD-L1 是肿瘤逃避免疫监视的重要机制,PD-L1 作为共抑制受体 PD-1 的配体,存在于其可溶性形式,即 sPD-1 和 sPD-L1^[11]。sPD-L1 主要由肿瘤细胞和活化的成熟树突细胞释放,而未成熟树突细胞、巨噬细胞、单核细胞和 T 细胞则相对较少释放 sPD-L1。sPD-L1 被认为是膜结合 PD-L1(mPD-L1)细胞外部分经过蛋白水解切割形成的^[12]。sPD-L1 能够保留其结合膜结合 PD-1 的能力,进而抑制 T 细胞的活化与增殖^[13]。已有研究在多种癌症患者的血液中检测到 sPD-L1^[14],并且最近的研究显示,在膀胱癌患者的血清和尿液中也能检测到 sPD-L1^[15]。本研究发现,膀胱癌患者的血清 sPD-L1 水平显著高于对照组,而且浸润性和高级别膀胱癌患者的 sPD-L1 水平更加显著。这说明,PD-L1 与 PD-1 的结合可能会抑制 T 细胞介导的免疫反应,从而削弱机体抵御肿瘤细

清 sPD-L1、Irisin 水平诊断膀胱癌的最佳截断值分别为 116.16、6.83 pg/mL。2 项联合诊断膀胱癌的曲线下面积(AUC)为 0.80[95%可信区间(95%CI) 0.71~0.89],大于 sPD-L1 的 AUC[0.63(95%CI 0.52~0.75)]和 Irisin 的 AUC[0.78(95%CI 0.69~0.88)]。通过 Medcalc23 软件分析联合诊断和 sPD-L1 的 ROC 曲线,二者比较,差异有统计学意义(Z=2.792,P=0.005)。联合诊断灵敏度和特异度分别为 70.21%和 85.42%。见表 4、图 1。

胞的能力^[16]。与 PD-L1 表达低的患者相比,PD-L1 高表达通常与更晚期的疾病和更差的预后相关^[17]。

Irisin 于 2012 年首次在小鼠骨骼肌纤维中被鉴定^[18]。研究发现,纤连蛋白Ⅲ型结构域蛋白 5(FNDC5)经过翻译后修饰产生 Irisin,具体为通过 112 个氨基酸的切割和糖基化形成。该蛋白在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 因子的调控下表达,能够增加白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织^[19]。后续研究显示,Irisin 不仅在骨骼肌中表达,还在心脏、肾脏及血管壁等正常组织中发现,并在多种癌症细胞中表达,包括消化系统癌、乳腺癌和卵巢癌^[20]。本研究结果显示,膀胱癌患者的血清 Irisin 水平显著低于对照组,且浸润性和高级别膀胱癌患者的 Irisin 水平更低,差异均有统计学意义(P<0.05)。有研究认为,恶性肿瘤中 Irisin 水平升高可能导致局部高热,从而通过阻断线粒体呼吸链中的 ATP 生成,引发蛋白质变性并抑制肿瘤生长^[21]。体外研究也显示,Irisin 的升高可通过 PI3K/AKT 通路抑制肺癌细胞的增殖、迁移及上皮-间质转化(EMT)^[22],在骨肉瘤研究中,Irisin 通过 STAT3-Snail 信号通路逆转白细胞介素-6(IL-6)诱导的 EMT,抑制细胞增殖和迁移^[23]。在膀胱癌的研究中,Irisin 的表达水平与患者的临床病理特征和预后有着密切的关系。有研究发现,Irisin 水平的降低可能与肿瘤的侵袭性和转移潜力相关,此外,Irisin 的抗肿瘤活性也在多种癌症中得到了验证,这为其作为潜在的治疗靶点提供了依据^[24]。

综上所述,鉴于目前缺乏具有高灵敏度和特异度的膀胱癌诊断指标,本研究通过绘制 ROC 曲线,发现

联合检测血清 Irisin 和 sPD-L1 的诊断效能优于 sPD-L1, 灵敏度优于 sPD-L1 和 Irisin。因此, 联合检测这 2 种标志物对膀胱癌的诊断具有重要临床意义。

参考文献

- [1] 侯广东, 郑昱, 来东, 等. 非转移性膀胱小细胞癌预后多因素分析及列线图的构建[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(2): 138-142.
- [2] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. Eur Urol, 2017, 71(1): 96-108.
- [3] 崔程莹. CD55+ CAFs 通过 JNK 信号通路抑制 CD8⁺ T 细胞的毒性[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [4] ALFRED WITJES J, LEBRET T, COMPÉRAT E M, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475.
- [5] SANLI O, DOBRUCH J, KNOWLES M A, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17022.
- [6] KASSOUF W, TRABOULSI S L, SCHMITZ-DRÄGER B J, et al. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer: International Bladder Cancer Network Recommendations[J]. Urol Oncol, 2016, 34(10): 460-468.
- [7] DONG H D, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8): 793-800.
- [8] LIU F, LIU Y, CHEN Z, et al. Serum levels of soluble programmed death ligand 1 predict treatment response and prognosis in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(10): 2661-2671.
- [9] TSIANI E, TSAKIRIDIS N, KOUVELIOTI R, et al. Current evidence of the role of the myokine irisin in cancer[J]. Cancers, 2021, 13(11): 2628.
- [10] BOTTEMAN M F, PASHOS C L, REDAELLI A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature[J]. Pharmacoeconomics, 2003, 21(18): 1315-1330.
- [11] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [12] 胡振华, 陈永井, 王勤, 等. 人 PD-1 Δ ex3 基因的克隆、表达及其生物学活性的鉴定[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(3): 207-210.
- [13] CHEN Y J, WANG Q, SHI B M, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 231-238.
- [14] FRIGOLA X, INMAN B A, KRCO C J, et al. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells[J]. Immunol Lett, 2012, 142(1/2): 78-82.
- [15] OKUMA Y S E, HOSOMI Y, NAKAHARA Y, et al. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer[J]. Lung Cancer, 2017, 104: 1-6.
- [16] KRAFFT U, OLAH C, REIS H, et al. High serum PD-L1 levels are associated with poor survival in urothelial cancer patients treated with chemotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2548.
- [17] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [18] WU C T, CHEN W C, CHANG Y H, et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19740.
- [19] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-468.
- [20] WU J, BOSTRÖM P, SPARKS L M, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human[J]. Cell, 2012, 150(2): 366-376.
- [21] NOWINSKA K, JABLONSKA K, PAWELCZYK K, et al. Expression of irisin/FNDC5 in cancer cells and stromal fibroblasts of non-small cell lung cancer[J]. Cancers, 2019, 11(10): 1538.
- [22] SHI G J, TANG N, QIU J T, et al. Irisin stimulates cell proliferation and invasion by targeting the PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 585-591.
- [23] SHAO L, LI H J, CHEN J, et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(3): 598-605.
- [24] KONG G, JIANG Y P, SUN X J, et al. Irisin reverses the IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cell migration and invasion through the STAT3/Snail signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 2647-2656.

(收稿日期: 2024-10-19 修回日期: 2025-05-28)