

• 临床检验研究 •

晚期结直肠癌患者化疗中血清 C 反应蛋白和 VEGF 检测及意义

陶冬梅, 黄永富[△]

(江苏省扬州大学第四临床医学院检验医学中心/南通瑞慈医院检验医学中心 226010)

摘要:目的 探讨血清 C-反应蛋白(CRP)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)检测在晚期结直肠癌患者化疗疗效评价、预后判断中的临床价值。方法 分别以双抗夹心酶联免疫吸附法和免疫比浊法测定并分析 37 例晚期结直肠癌患者化疗前和采用 FOLFOX4 方案化疗 2 个周期后血清 CRP 和 VEGF 水平。结果 晚期结直肠癌患者血清 CRP 及 VEGF 水平与患者性别、年龄及肿瘤转移、分化程度无关($P>0.05$);患者化疗前后血清 CRP、VEGF 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 晚期结直肠癌患者血清 CRP 及 VEGF 水平变化与化疗疗效密切相关,动态监测血清 CRP 及 VEGF 水平可反映化疗近期疗效。

关键词: C 反应蛋白质; 血管内皮生长因子类; 结直肠肿瘤; 药物治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.12.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)12-1314-02

Detection significance of serum CRP and VEGF in patients with advanced colorectal cancer and treated with chemotherapy

Tao Dongmei, Huang Yongfu[△]

(Laboratory Medicine Centre, The 4th Clinical Medical College Affiliated to Yangzhou University/

Department of Laboratory Medicine, Nantong Rich Hospital, Nantong Jiangsu 226010, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of serum C reaction protein(CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the evaluation of chemotherapeutic effect and prognosis in patients with advanced colorectal cancer. **Methods** Serum CRP and VEGF of 37 cases of patients with advanced colorectal cancer were measured by using double-antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay and immunoturbidimetry, before and after 2 courses of chemotherapy of FOLFOX4 program. **Results** There were no correlation between serum CRP and VEGF levels of patients, with advanced colorectal cancer, with sex, age and the metastasis and differentiation level of tumor tissues($P>0.05$), but there were statistical differences of serum CRP and VEGF levels when detected before and after chemotherapy. **Conclusion** Serum CRP and VEGF levels in patients with advanced colorectal cancer could be closely related with the chemotherapeutic effect. Dynamic monitoring of serum CRP and VEGF levels could reflect the short-term effects of chemotherapy.

Key words: C reaction protein; vascular endothelial growth factor; colorectal neoplasms; drug therapy

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均位于各种恶性肿瘤的前列,且呈逐年上升趋势。在中国,结直肠癌发病率逐年上升,据估计每年约有 40 余万新诊患者^[1]。手术切除是治疗结直肠癌最有效的手段,但对于发现时即为中晚期的患者,化疗为主要治疗手段。如何预测化疗效果以便及时采取相应治疗措施备受关注。目前 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在结直肠癌的表达及其与肿瘤临床生物学行为和预后的关系正受到关注。本文拟通过观察晚期结直肠癌患者化疗前后 CRP 及 VEGF 变化,探讨其与化疗效果之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2009 年 7 月至 2010 年 6 月肿瘤科晚期结直肠癌患者 37 例,均经病理学检查证实,男性 23 例、女性 14 例;年龄 34~81 岁,平均 62.3 岁;结肠癌 21 例,直肠癌 16 例;低分化腺癌 15 例,中分化腺癌 10 例,高分化腺癌 12 例;病理分期均为 Dukes C 期;肝转移 15 例,肺转移 9 例,淋巴结转移 14 例,骨转移 7 例,盆腔内复发 6 例,ECOG 评分 0~2 分,血常规、肝肾功能、心电图基本正常,查体及影像学均有可测量病灶,预计生存期 6 个月,以往未行化疗或化疗间隔 6 个月以上。所有患者均应用 FOLFOX4 方案化疗,14 d 为 1 个周期,至少治疗 2 个周期。疗效根据世界卫生组织实体瘤疗效评定

标准确定。

1.2 仪器与试剂 2700 型生化分析仪(OLYMPUS,日本)及免疫比浊法血清 CRP 检测试剂盒(罗氏,美国);双抗夹心酶联免疫吸附法人 VEGF 检测试剂盒(晶美,深圳)。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 所有患者于化疗前和完成 2 个周期化疗后采集空腹静脉血 4 mL,混匀后按离心力 3 000 g 离心 10 min 后分离血清, -70 ℃ 保存待测(避免反复冻融)。排除患者在观察期间存在感染、出血或组织创伤等情况。血清 CRP 及 VEGF 的检测按仪器及试剂说明书要求进行。

1.4 统计学处理 运用 SPSS13.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验; $P<0.05$ 时比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期结直肠癌患者化疗前血清 CRP、VEGF 水平与临床病理特征的关系 37 例患者中,16 例 60 岁(含 60 岁)以下者 CRP 水平为(8.24 ± 1.43)mg/L、VEGF 为(526.57 ± 98.36)pg/mL,21 例 60 岁以上者 CRP(8.79 ± 2.63)mg/L、VEGF(508.12 ± 106.25)pg/mL,两个年龄组患者间 CRP 及 VEGF 差异均无统计学意义($P>0.05$)。37 例患者中,23 例男性 CRP 水平为(8.73 ± 3.32)mg/L、VEGF 为(513.29 ± 58.10)pg/mL,14 例女性 CRP 为(7.79 ± 1.45)mg/L、VEGF 为

[△] 通讯作者, E-mail: richhyf@126.com。

(486.37±98.74)pg/mL,不同性别患者间 CRP 及 VEGF 差异均无统计学意义($P>0.05$)。37 例患者中,15 例癌组织低分化患者 CRP 水平为(8.84±1.49)mg/L、VEGF 为(536.18±113.53)pg/mL,10 例癌组织中分化患者 CRP 为(8.43±3.15)mg/L、VEGF 为(519.23±85.16)pg/mL,12 例癌组织高分化患者 CRP 为(7.97±4.21)mg/L、VEGF 为(517.94±107.43)pg/mL,各组间 CRP 及 VEGF 差异均无统计学意义($P>0.05$)。37 例患者中,13 例仅肝转移患者 CRP 水平为(8.25±2.42)mg/L、VEGF 为(504.46±125.15)pg/mL,24 例广泛转移(包括肝转移)患者 CRP 为(8.73±1.85)mg/L、VEGF 为(516.96±32.39)pg/mL,两组间 CRP 及 VEGF 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 临床疗效评价 37 例晚期结直肠癌患者接受 2 个周期化疗后,8.11%(3/37)完全缓解(complete remission,CR),37.84%(14/37)部分缓解(partial remission,PR),24.32%(9/37)病情稳定(stable disease,SD),29.73%(11/37)病情进展(progress disease,PD)。

2.3 晚期结直肠癌患者化疗前后血清 CRP、VEGF 表达水平及其疗效的关系见表 1、2。

表 1 晚期结直肠癌患者化疗前、后血清 CRP、VEGF 水平		
时间	CRP(mg/L)	VEGF(pg/mL)
化疗前	8.64±1.22*	524.52±101.24*
化疗后	5.12±0.31	401.21±83.18

*:与化疗后检测结果比较, $P<0.05$ 。

表 2 晚期结直肠癌患者化疗前、后血清 CRP、VEGF 表达水平与疗效的关系				
分组*		n	CRP(mg/L)	VEGF(pg/mL)
化疗前	CR+PR	17	8.55±1.22#▽	514.25±98.64*▽
	SD+PD	20	8.73±1.53△	531.00±137.47△
化疗后	CR+PR	17	4.59±1.73*	367.12±97.29*
	SD+PD	20	7.28±2.05	470.32±118.43

:(CR+PR)代表治疗有效,(SD+PD)代表治疗无效;#: $P>0.05$,与化疗前(SD+PD)组检测结果比较;▽: $P<0.05$,与化疗后(CR+PR)组比较;△: $P>0.05$,与化疗后(SD+PD)组比较;: $P<0.05$,与化疗后(SD+PD)组比较。

3 讨 论

全球结直肠癌发病率每年递增 4.2%,约半数患者出现转移;化疗是晚期结直肠癌的主要治疗手段,与最佳支持治疗相比,在改善生活质量方面有优势^[2]。如何通过简单而有效的方法在治疗过程中监测治疗效果是目前的研究热点。

CRP 最初发现于急性炎症患者血清中,是经典的急性时相蛋白^[3]。肿瘤患者血清 CRP 水平亦增高,但相关机制尚不清楚,CRP 和肿瘤之间的关系也不明了^[4]。有学者认为慢性炎症或组织损伤导致的持续性炎性反应通过 DNA 损伤或肿瘤细胞产生的促炎症因子促进细胞转化,从而诱发慢性炎症以及肿瘤生长^[5]。亦有研究表明,恶性肿瘤患者血清 CRP 水平明显升高,并且与肿瘤的进展和预后有相关性;在对结肠癌的研究发现,血清 CRP 水平与肿瘤分期和复发明显相关^[6]。Kato 等^[7]研究发现,治疗前血清 CRP 浓度正常非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者的中位生存期为 24.9 个月,较血清 CRP 浓度增高患者的中位生存期(3.7 个月)更

长($P<0.05$),提示 CRP 是影响晚期 NSCLC 患者预后的独立因素。潘建平^[8]对 NSCLC 患者血清 CRP 水平与化疗疗效的相关性进行了分析,结果显示,治疗有效组化疗 2 周后血清 CRP 浓度平均值下降了 77.9%,而治疗无效组化疗前、后无变化。本研究发现,晚期结直肠癌患者化疗后血清 CRP 水平较降低($P<0.05$);疗效为(CR+PR)的患者,治疗后血清 CRP 水平较治疗前降低($P<0.05$),而疗效为(SD+PD)的患者,治疗前、后血清 CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$),与相关研究结果相似。可见,以血清 CRP 水平预测化疗疗效是可行的,其具体机制可能与化疗导致肿瘤生长受抑,血清 CRP 水平下降有关。

VEGF 是目前已知作用最强的促血管生成因子之一^[9]。研究显示,肿瘤血管形成是肿瘤生长、侵袭、转移过程中的重要环节,不仅为肿瘤生长提供所需的营养,排除代谢产物,而且也提供了肿瘤细胞播散的途径。血清 VEGF 高水平预示病期较晚,浸润广泛,或存在病灶远处转移,因此血清 VEGF 水平对预测肿瘤的生长、侵袭和转移具有重要意义^[10-11]。此外,肿瘤患者复发及预后和 VEGF 的高表达密切相关。Lissoni 等^[12]报道在 18 例化疗后处于(CR+PR)或 SD 的肺癌和结直肠癌患者中,10 例患者的血清 VEGF 水平在化疗后下降至正常,而化疗后处于 PD 的 20 例患者,无一例降至正常,且化疗后血清 VEGF 下降至正常水平者比持续增高者的 1 年生存率更高。本研究中发现,化疗前、后疗效达(CR+PR)的患者,血清 VEGF 水平降低($P<0.05$),而(SD+PD)的患者化疗前、后血清 VEGF 水平差异无统计学意义($P>0.05$),说明化疗前、后血清 VEGF 水平的变化与化疗疗效有一定的相关性,其可能机制为化疗导致大量的肿瘤细胞凋亡或死亡,VEGF 表达下降,从而使血清 VEGF 水平降低。

综上所述,化疗可明显影响晚期结直肠癌患者血清 CRP 及 VEGF 水平,动态监测血清 CRP 及 VEGF 水平可用于评价化疗近期疗效,为临床选择治疗方案及判断预后提供有效帮助。

参考文献

[1] 沈琳.结直肠癌外科治疗和靶向治疗研究进展[J].循证医学,2009,9(3):130-140.

[2] Cats A. New developments in systemic chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. Scand J Gastroenterol,2003,239(Suppl):78-86.

[3] 王燕,刘中娟,林嘉友.C 反应蛋白的临床应用进展[J].国际检验医学杂志,2008,29(6):230-233.

[4] 程玉萍,华川.C 反应蛋白测定在肿瘤中的临床应用[J].华北国防医药,2005,17(3):202-203.

[5] Lawrence T. Inflammation and cancer: a failure of resolution[J]. Trends Pharmacol Sci,2007,28(4):162-165.

[6] Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(4):369-373.

[7] Kato K, Hitsuda Y, Kawasaki Y, et al. The value of serum C-reactive protein as a survival determinant in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2000,38(8):575-580.

[8] 潘建平,瞿幼存,祝文炯,等.肺癌患者血清可溶性细胞间粘附分子-1 与 C-反应蛋白浓度相关性研究[J].浙江大学学报:医学版,2000,29(4):149-150.

(下转第 1317 页)

子宫肌瘤病的漏诊率为 1.92%，误诊率为 3.85%。

3 讨 论

子宫腺肌病又称内在性子宫内膜异位症,由子宫内膜侵入子宫肌壁层所致,是特殊类型的子宫内膜异位症,可并发盆腔子宫内膜异位症。子宫内膜可以以两种不同的形式侵入子宫肌壁层,即弥漫型和局限型;弥漫性为异位的子宫内膜侵入整个子宫肌壁内,在肌壁的不同部位其侵入范围和深浅可以不同;局限性为异位的子宫内膜仅侵入肌壁的某个部分,形状仿佛子宫肌瘤,但前者与周围肌壁正常组织没有分界。子宫肌瘤又称子宫平滑肌瘤,是发生于女性生殖器的最常见良性肿瘤;多数患者无临床症状,少数表现为阴道出血、腹部有肿物触及感以及压迫症状等^[2-3]。子宫腺肌病和子宫肌瘤均是妇科疾病中较为常见的子宫病变,二者在临床诊断上具有一定的相似性,有时子宫腺肌病可并发子宫肌瘤,因此很容易将子宫腺肌病误诊为子宫肌瘤。综合分析患者血清 CA125、阴道超声检查结果及临床表现,有助于提高子宫腺肌病的诊断准确率^[4-5]。

由于血清 CA125 水平与子宫腺肌病密切相关,因此血清 CA125 检测经常用于子宫腺肌病的鉴别诊断。CA125 主要存在于子宫内膜、宫颈上皮、输卵管以及腹膜,因此血清 CA125 是一种来源于体腔内上皮细胞表面的糖蛋白抗原,被认为是与卵巢上皮性癌相关的肿瘤标志物。子宫腺肌病、子宫肌瘤、盆腔炎症、卵巢上皮性良性肿瘤等各种妇科疾病患者血清 CA125 浓度均有不同程度的增高,而异位的子宫内膜具有较强的分泌 CA125 的功能,约为正常子宫内膜分泌量的 2~4 倍,并经释放进入血液循环后导致 CA125 血浓度增高^[5-7]。本研究显示,子宫腺肌病组血清 CA125 术前检测结果为 (100.73±56.34)IU/mL,高于子宫肌瘤组的 (19.10±11.13)IU/mL ($P<0.05$);手术治疗后,子宫腺肌病组血清 CA125 检测结果为 (46.29±24.86)IU/mL,手术前后检测结果比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);子宫腺肌病组血清 CA125 阳性率高于子宫肌瘤组 ($P<0.05$)。位于子宫腺肌病患者子宫内膜壁细胞表面的 CA125 释放进入血液循环,使 CA125 血浓度增加,从而导致子宫腺肌病患者血清 CA125 浓度高于正常值^[8-10]。由此可见,血清 CA125 检测对子宫腺肌病与子宫肌瘤的诊断和鉴别诊断都具有非常明显的临床应用价值。但另一方面,由于血清 CA125 水平受多种其他因素的影响,例如乳腺以及卵巢因素,因此不能仅凭血清 CA125 浓度升高就轻易诊断,必须结合阴道超声检查结果及多项临床表现,才能提高确诊率^[11]。

经阴道超声检查可以使阴道探头更近距离地接触到靶器

官,从而使超声图像更加清晰,并且患者不需充盈膀胱,也不受患者腹壁脂肪、多重性反射以及肠道气体的影响,可以非常清楚地显示子宫内的微小病变,也可以敏感地捕捉到血流信号。虽然经腹部超声检查对子宫或子宫肌瘤较大的患者,在观察全貌及毗邻关系等方面具有一定优势,但经腹部超声探头的频率低,分辨率也低,易受腹内肠道气体以及腹壁厚度的影响,容易导致误诊^[12]。因此,联合使用血清 CA125 及经阴道超声检查有助于实现全面、细致诊断,从而避免误诊、漏诊,具有特殊的临床意义。

参考文献

- [1] 张惜阳.实用妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:749-750.
- [2] 杨延龙,谢明水.联合检测血清 β -HCG、Prog、CA-125 在异位妊娠的诊断和鉴别诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2008,29(7):629,631.
- [3] 黄秀敏,李娜.子宫腺肌病与子宫肌瘤的临床诊断分析[J].福建医科大学学报,2005,39(1):77-78.
- [4] 姜星,王庆一.子宫腺肌病与子宫肌瘤的临床、血清 CA125 及超声诊断的比较分析[J].安徽医学,2005,26(3):202-203.
- [5] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer [J]. Chest, 2005, 128(4): 2298-2303.
- [6] 沈菁,徐如梅,吴绍莲,等.探讨肿瘤标记物 CEA、CA15-3、CA19-9、CA125 及 AFP 在胸腔积液中的诊断价值[J].实验与检验医学,2009,27(1):39-41.
- [7] 美朗曲措,张永刚,范红肿.肿瘤标记物 CEA、CA125、CA199 在良恶性胸腔积液鉴别诊断中的价值[J].华西医学,2008,23(6):1321-1322.
- [8] 谯兴强,董颜颜. CA125、CA153 联合检测对诊断子宫内膜癌的意义[J].国际检验医学杂志,2006,27(3):222-223.
- [9] 曹泽毅.中国妇产科学(下册)[M].北京:人民卫生出版社,1999:1281-1301.
- [10] 倪琛,王秀清,郑苗.女性经期对检测糖类抗原 CA125 的影响[J].国际检验医学杂志,2008,29(10):937.
- [11] 赵巍松.肿瘤标记物 CEA、CA125 和 CA199 检测在卵巢癌诊断中的应用[J].放射免疫学杂志,2007,20(3):257-258.
- [12] 葛学顺. CA125、CA199 联合检测对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J].检验医学与临床,2007,4(3):177,179.

(收稿日期:2011-03-04)

(上接第 1315 页)

- [9] 黄竹英,李松,汪平帮,等. VEGF 在 MMP-9 原发性肝癌中的表达及意义[J].国际检验医学杂志,2010,31(12):1353-1354,1356.
- [10] Borgström P, Hillan KJ, Sriramarao P, et al. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy[J]. Cancer Res, 1996, 56(17):4032-4039.
- [11] Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, et al. Circulating vascular endo-

thelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 1998, 33(3):376-382.

- [12] Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, et al. Changes in circulating VEGF levels in relation to clinical response during chemotherapy for metastatic cancer[J]. Int J Biol Markers, 2003, 18(2):152-155.

(收稿日期:2010-12-22)