

## • 论 著 •

## 胰腺癌患者氩氦刀冷冻治疗前后血清 CA242 和 TSGF 检测的临床意义\*

周 刚<sup>1,2</sup>, 邱大卫<sup>1,2</sup>, 牛立志<sup>1,2</sup>, 何丽华<sup>1,2</sup>, 徐克成<sup>1,2△</sup>

(1. 中国科学院广州生物医药与健康研究院附属复大医院, 广州 510310; 2. 广州市复大肿瘤医院 510305)

**摘要:**目的 探讨胰腺癌患者氩氦刀冷冻消融治疗前后血清糖类抗原 242(CA242)与恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)的水平变化及其临床意义。方法 采用电化学发光和生化法对 15 例胰腺癌患者冷冻消融治疗前后血清 CA242 和 TSGF 水平进行测定,并与 15 例健康者作比较。结果 胰腺癌患者在治疗前后血清 CA242 和 TSGF 的水平均显著高于健康者( $P < 0.01$ );患者治疗后血清 CA242 和 TSGF 水平均显著低于治疗前( $P < 0.05$ );患者治疗前后 CA242 的水平与性别、临床分期及肝转移有关( $P < 0.05$ )。结论 氩氦刀冷冻消融治疗后可降低胰腺癌患者血清 CA242 和 TSGF 水平,CA242 和 TSGF 可作为胰腺癌诊断、疗效评估的重要指标,CA242 对胰腺癌的预后观察有重要的临床意义。

**关键词:**胰腺肿瘤; 糖类抗原 242; 恶性肿瘤特异性生长因子; 氩氦刀冷冻消融

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.19.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)19-2187-02

**Clinical significance of determination of serum CA242 and TSGF levels before and after argon-helium cryosurgery in patients with pancreatic cancer\***

Zhou Gang<sup>1,2</sup>, Qiu Dawei<sup>1,2</sup>, Niu Lizhi<sup>1,2</sup>, He Lihua<sup>1,2</sup>, Xu Kecheng<sup>1,2△</sup>

(1. The GIBH Affiliated Fuda Hospital, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510310, China;

2. Fuda Cancer Hospital at Guangzhou, Guangzhou 510305, China)

**Abstract: Objective** To study the clinical significance of alteration of serum carbohydrate antigen 242(CA242) and malignant tumor specific growth factor(TSGF) levels after argon-helium cryosurgery in patients with pancreatic cancer. **Methods** Serum CA242 and TSGF levels were measured in 15 patients with pancreatic cancer before and after argon-helium cryosurgery, as well as in 15 controls. **Results** Serum CA242 and TSGF levels of pancreatic cancer patients before and after operation were significantly higher than controls( $P < 0.01$ ). Both serum CA242 and TSGF levels of preoperative patients were significantly higher than postoperative patients( $P < 0.05$ ). The serum levels of CA242 was associated with the sex, clinical stage and liver metastasis for both preoperative and postoperative patients. **Conclusion** Argon-helium cryosurgery could be able to decrease the serum CA242 and TSGF levels. CA242 and TSGF can be used as indicator for the diagnosis and therapy evaluation in patients with pancreatic cancer and CA242 play a important role in the prognosis of pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic neoplasms; carbohydrate antigen 242; malignant tumor specific growth factor; argon-helium cryosurgery

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的肿瘤,患者 5 年的生存率仅为 3%~5%<sup>[1]</sup>。由于胰腺癌早期诊断困难,临床确诊时已多属中晚期,故仅有 10%~20% 的患者能接受手术治疗,而且由于术中、术后并发症较多,效果往往不佳<sup>[2-4]</sup>。氩氦刀冷冻消融技术为目前国际上治疗良、恶性肿瘤的新方法,其对不能进行手术切除的肿瘤具有较好的疗效,已有较多研究证实了该方法在治疗肝癌、前列腺癌、肾癌和乳腺癌中的应用价值,而有关胰腺癌冷冻治疗的报道甚少<sup>[5-7]</sup>。糖类抗原 242(CA242)和恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)是胰腺癌早期诊断的重要肿瘤标志物,现对 15 例胰腺癌患者氩氦刀冷冻消融治疗前后血清 CA242 和 TSGF 水平进行研究,旨在探讨 CA242 及 TSGF 在胰腺癌诊断、预后及评估氩氦刀冷冻疗效中的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 7~12 月于广州复大医院接受氩氦刀冷冻消融治疗的胰腺癌患者 15 例,其中男 8 例,女 7 例,年龄 41~58 岁,所有患者均经病理学确诊。随机选取本院正常体检的健康者 15 例,心、肺、肝、肾等脏器无疾患,功能正常,无肿瘤病史,其中男 8 例,女 7 例,年龄 40~54 岁。

**1.2 方法** 患者于术前和术后 10 d 空腹采集外周静脉血标本,常规离心分离出血清。应用北京尚柏生物医学技术有限公司提供的酶联免疫(EIA)试剂盒测定患者术前和术后血清 CA242 水平,血清 TSGF 测定采用生化法,试剂盒由福建新大陆生物技术有限公司提供,操作按说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计学软件对所测数据进行分析,组间比较采用 *t* 检验,检验结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,相关分析应用直线回归。

## 2 结 果

**2.1 胰腺癌患者冷冻治疗前后及健康对照者血清 CA242 及 TSGF 水平** 胰腺癌患者治疗前后血清 CA242 及 TSGF 水平均显著高于健康对照者( $P < 0.01$ ),而胰腺癌患者治疗后 CA242 及 TSGF 水平均显著低于治疗前( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 胰腺癌患者治疗前后 CA242、TSGF 水平与性别、临床分期及肝转移的关系** 男性患者治疗前后 CA242 及 TSGF 水平均显著高于女性患者( $P < 0.05$ );Ⅲ~Ⅳ 期患者治疗前后 CA242 水平均显著高于Ⅱ 期患者( $P < 0.05$ ),治疗前后 TSGF 在Ⅲ~Ⅳ 期患者的水平均高于Ⅱ 期患者,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );肝转移患者治疗前后的 CA242 水平均显著高于无

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(WSTJJ20090401440106196602154756)。 △ 通讯作者, E-mail: xukc@vip.163.com。

肝转移患者( $P<0.05$ ),肝转移患者治疗前后 TSGF 水平均高于无肝转移患者,肝转移患者治疗前后 CA242、FSGF 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 胰腺癌患者治疗前后及健康对照者 CA242 及 TSGF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(n)	CA242(U/mL)	TSGF(μ/mL)
健康对照组	15	12.8±1.5	3.8±0.9
治疗前患者组	15	126.4±19.1 <sup>△</sup>	16.9±3.5 <sup>△</sup>
治疗后患者组	15	93.5±16.6 <sup>△*</sup>	14.0±3.0 <sup>△*</sup>

<sup>△</sup>:与健康对照组比较,  $P<0.01$ ; <sup>\*</sup>:与治疗前患者组比较,  $P<0.05$ 。

表 2 患者治疗前后 CA242 及 TSGF 水平与性别、临床分期及肝转移的关系( $\bar{x}\pm s$ )

临床参数	例数 (n)	术前		术后	
		CA242 (U/mL)	TSGF (μ/mL)	CA242 (U/mL)	TSGF (μ/mL)
男性	7	122.4±24.2	18.9±3.3	111.6±19.2	15.8±2.3
女性	8	66.5±25.7 <sup>△</sup>	14.5±2.0 <sup>△</sup>	72.8±30.3 <sup>△</sup>	12.8±3.4 <sup>△</sup>
Ⅱ期	8	46.6±27.2	16.2±3.9	39.8±23.2	13.7±1.2
Ⅲ~Ⅳ期	7	138.7±18.3 <sup>*</sup>	17.3±3.4	129.9±15.4 <sup>*</sup>	14.4±1.1
肝转移	8	111.5±20.4	18.2±1.2	108.7±22.4	15.8±1.2
无肝转移	7	93.8±32.2 <sup>▲</sup>	15.7±1.3	79.8±26.2 <sup>▲</sup>	12.5±0.9

<sup>△</sup>:与男性比较,  $P<0.01$ ; <sup>\*</sup>:与Ⅱ期比较,  $P<0.05$ ; <sup>▲</sup>:与肝转移比较,  $P<0.05$ 。

**2.3 胰腺癌患者冷冻治疗前后 CA242 与 TSGF 水平的相关性分析** 冷冻治疗前后胰腺癌患者 CA242 与 TSGF 水平均无相关性( $r=0.435, 0.433$ ;  $P>0.05$ )。

### 3 讨 论

胰腺癌是全世界肿瘤相关性死亡的主要原因之一,由于胰腺癌发展较快,易转移,其早期诊断和手术治疗极为困难<sup>[8]</sup>。近年来氩氦刀冷冻消融法作为一种新型原位消融技术已被引入多种实体肿瘤的治疗,使一些不能手术切除的肿瘤得到改善,甚至根治。有关胰腺癌冷冻治疗的研究不多,Kovach 等<sup>[9]</sup>对 10 例不能手术切除的胰腺癌患者行术中冷冻治疗,无 1 例发生术后并发症和死亡,患者术后症状改善,Korpan 等<sup>[10]</sup>的研究也证实了胰腺癌冷冻治疗的可行性。

CA242 是主要存在于胰腺、结肠等恶性肿瘤细胞中的肿瘤标志物,其在胰腺癌诊断中的敏感性较高<sup>[11]</sup>。TSGF 是近年来发现的与恶性肿瘤血管增殖相关的因子,其对肿瘤诊断及疗效评估均有十分重要的临床价值<sup>[12]</sup>。许多研究已报道 CA242 和 TSGF 水平在胰腺癌中升高明显,而在良性病变或健康者中无明显异常<sup>[13~15]</sup>。本组也证实了治疗前后胰腺癌患者血清 CA242 和 TSGF 水平均明显高于健康者( $P<0.05$ )。本研究为评估氩氦刀冷冻消融法对胰腺癌生物学行为的影响,比较了胰腺癌冷冻前后血清 CA242 及 TSGF 水平,结果表明冷冻后患者 CA242 及 TSGF 水平均明显下降( $P<0.05$ ),说明 CA242 和 TSGF 水平对胰腺癌的诊断及氩氦刀冷冻的疗效评估具有一定的临床意义,这与相关文献报道相符合。

本研究中,男性胰腺癌患者治疗前后血清 CA242 和 TS-

GF 水平均显著高于女性( $P<0.05$ ),这与文献报道一致<sup>[16~17]</sup>,提示性别可能是影响胰腺癌发生、发展的因素之一。而Ⅲ~Ⅳ期患者治疗前后 CA242 水平均显著高于Ⅱ期患者( $P<0.05$ ),这说明胰腺癌患者血清 CA242 水平与胰腺癌的远处转移相关,这与文献报道的相似。本研究中肝转移患者治疗前后 CA242 的水平均明显高于无肝转移的患者( $P<0.05$ ),更加有力地证实了这一观点,这与 CA242 在肿瘤转移过程中的细胞间黏附分子效应相关<sup>[18]</sup>。本研究治疗前后 TSGF 水平在Ⅲ~Ⅳ期和肝转移患者均分别高于Ⅱ期和无肝转移患者,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),因此 CA242 在评估胰腺癌发展、预后等方面优于 TSGF。

综上所述,CA242 及 TSGF 水平的联合检测对胰腺癌的早期诊断及氩氦刀冷冻消融治疗的疗效评估均具有一定的临床价值,CA242 在监测胰腺癌的转移及预后等方面有着重要的临床意义。

### 参考文献

- 刘海林,王磊. 胰腺癌早期诊断与治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(34): 3475~3479.
- Velanovich V, Kheibek T, Khan M, et al. Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy[J]. Blood, 2009, 10(21): 24~29.
- Limongelli P, Khorsandi SE, Pai P, et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis[J]. Arch Surg, 2008, 67(143): 1001~1007.
- Vin Y, Sima CS, Getrajdmani GI, et al. Management outcomes of postpancreatectomy fistula, leak, abscess results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005[J]. J Am Coll Surg, 2008, 207(64): 490~498.
- Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2003, 59(9): 2686~2689.
- Mouraviev V, Polascik TJ. Update on cryotherapy for prostate cancer[J]. Curr Opin Urol, 2006, 16(18): 152~156.
- Xu KC, Niu LZ. Sequential treatment of transarterial chemoembolization(TACE)-percutaneous cryoablation for unresectable primary liver cancer[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(34): 2688~2689.
- Giovanella L, Ceriani L, Bandera M. Evaluation of the serum markers CEA, NSE, TPS and CYFRA21[J]. Int J Biol Markers, 1995, 10(33): 156~160.
- Kovach SJ, Hendrickson RJ, Cappadona CR, et al. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer[J]. Surgery, 2002, 131(4): 463~465.
- Korpan NN. Pancreas cryosurgery, in: N. N. Korpan(Ed.), Basics of Cryosurgery [M]. 1st ed. New York, USA: Springer-Verlag, 2001: 151~154.
- 张晨鹏,盛世乐,黄钢. 肿瘤标志物 CA242 的临床应用进展[J]. 上海交通大学学报, 2006, 26(9): 1069.
- 徐元斌,王德春,朱忠勇. 恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)测定及临床应用[J]. 福建医学检验, 1996, 1(3): 1182~1191.
- Furuy N, Kawas CK, Hasebe O, et al. Comparative study of CA242 and CA199 in chronic pancreatitis[J]. Br J Cancer, 1996, 73(18): 372~375.
- 陆崇,王承党,陈玉雨. 联合检测 CEA、CA199 和 CA242 在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2005, 14(6): 601~604.

患者达到治疗数量细胞所需时间比较差异无统计意义( $t=0.18, P>0.05$ ),但 C 组和 D 组达到治疗数量细胞所需时间明显长于 A 组和 B 组 2 组。见表 2。

表 2 达到移植治疗数量细胞所需要时间( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数 (n)	第 1 次治疗时间 (d)	第 1 次移植细胞数 ( $\times 10^7$ 个)
A 组	6	16.3±2.3	2.4±1.2
B 组	6	14.7±3.3 <sup>①</sup>	1.9±1.2
C 组	5	29.0±7.8 <sup>②</sup>	2.2±1.4
D 组	3	28.0±6.7 <sup>②</sup>	1.8±0.6

<sup>①②</sup>: 分别与 A 组比较,  $t=0.97, P>0.05$ ;  $t=4.06, P<0.01$ ; <sup>③</sup>: 与 C 组和 D 组比较,  $t=0.18, P>0.05$ 。

### 3 讨 论

由于骨髓间充质干细胞可分离与体外培养和扩增,使其在组织修复治疗上具有广阔的应用前景。细胞治疗能否获得理想效果,间充质干细胞的实验室细胞工程质量是关键因素,研究显示骨髓 hMSCs 的含量、质量、活性等随着年龄的增长而下降<sup>[5-7]</sup>。hMSCs 的克隆数量随年龄的增长而逐渐减少,具体表现为新生儿、青少年、50 岁及 80 岁成年人骨髓中 hMSCs 克隆与骨髓有核细胞数的比率分别为 1:10 000、1:100 000、1 400 000 和 1:1 000 000~1:2 000 000<sup>[8]</sup>。黄科等<sup>[9]</sup>对胚胎、0~19 岁、20~40 岁以及 40 岁以上 hMSCs 体外培养细胞培养增殖速度与传代时间进行观察,显示 0~19 岁和 20~40 岁有差异,而胚胎 MSCs 原代培养时间平均为 15 d,明显长于其他年龄组的骨髓 MSCs 原代培养时间。有学者报道胎儿 MSCs 的体外扩增速度与成人 MSCs 差异无统计学意义,且融合后无接触抑制,细胞重叠生长,生长速度不受影响<sup>[10-11]</sup>。鉴于 0~3 岁是生长发育的快速期,本组将 0~20 岁范围细分为 0~3 岁和 4~20 岁分组,结果显示 2 个年龄段细胞培养过程中传代时间和培养达到治疗数量细胞的时间均相似,表现为细胞培养满 3 周时显微镜下可见细胞较密集,呈长梭形,而 20 岁以上患者细胞呈短梭形,不密集。0~3 岁组和 4~20 岁组患者原代培养 6~9 d 传代后每隔 4~5 d 传代 1 次,2~3 周后可达到治疗所需的细胞数量;而 20 岁以上患者治疗所需的细胞数量则需要 3~4 周时间。Choumerianou 等<sup>[12]</sup>研究发现儿童骨髓来源的 hMSCs 与成人相比倍增时间短,形成的集落多,认为儿童 MSCs 是组织工程和细胞治疗较为理想的来源。本研究再次表明 0~3 岁组和 4~20 岁组骨髓 MSCs 培养的生长特征是类似的,0~3 岁组并没有显示骨髓 MSCs 培养更快速和生长高效率,综合现有报道资料表明 0~20 岁骨髓 MSCs 在短

时间内培养可获取足够细胞数,是细胞治疗的理想供体。另外在培养过程中本组还发现细胞的生长速度、传代时间与患者的病种明显有关,如脑瘫患儿细胞增殖速度明显快于其他疾病患者,运动神经元疾病患者的细胞增殖速度明显减慢,但因病例数较少,需要进一步积累临床病例资料。

### 参考文献

- [1] 车媛梅,张一,王辉,等.骨髓干细胞向肝系细胞分化的研究进展[J].国际检验医学杂志,2006,27(2):149-151.
- [2] 李芙蓉,侯卫平,程锐,等. SD 大鼠间充质干细胞的分离培养及生物学特性研究[J].国际检验医学杂志,2009,30(5):425-427.
- [3] Butte RLD, Bourne S, Xynos JD, et al. Differentiation of osteoblasts and in vitro bone formation from murine embryonic stem cells[J]. Tissue Eng, 2001, 7(1):89-99.
- [4] Wexler SA, Donaldson C, Denning KP, et al. Adut bone marrow is a rich soume of human mesenchymal' stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not [J]. Br J Haematol, 2003, 121(2):368-374.
- [5] Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow[J]. Aging Cell, 2011, 10(1):66-79.
- [6] Tokalov SV, Gruener S, Schindler S. A number of bone marrow mesenchymal stem cells but neither phenotype nor differentiation capacities changes with age of rats[J]. Mol Cells, 2007, 24(2):255-260.
- [7] Iagunov AS, Baumann M, Abolmaali ND, et al. Effect of maturation on the osteogenic response of cultured stromal bone marrow cells to basic fibroblast growth factor[J]. Bone, 2000, 27 (16):777-783.
- [8] Service RF. Tissue engineering build new bone[J]. Science, 2000, 289(5484):1498-1500.
- [9] 黄科,周敦华,黄绍良,等.不同年龄段人骨髓间充质干细胞生物学特性的研究[J].中国实验血液学杂志,2005,13(6):1049-1053.
- [10] 周敦华,黄绍良,吴燕峰,等.人骨髓间充质干细胞体外扩增及生物学特性的研究[J].中华儿科杂志,2003,41(8):607-610.
- [11] 姜玉峰,慕晓玲,李思源,等.三种不同年龄人骨髓间充质干细胞的生物学性状[J].解剖学杂志,2005,28(4):400-402.
- [12] Choumerianou DM, Martimianaki G, Stiakaki E, et al. Comparative study of stemness characteristics of mesenchymal cells from bone marrow of children and adults[J]. Cyotherapy, 2010, 12(7):881-887.

(收稿日期:2011-08-11)

(上接第 2188 页)

- [15] 张宁宇,曹德生,罗迪. TSGF, CA242, CA19-9, VEGF 联检在胰腺癌诊疗中的意义[J].放射免疫学杂志,2008,21(1):65-69.
- [16] 陈金华.性别和性激素对胰腺癌的影响[J].国际肿瘤学杂志,1989,2(44):314-317.
- [17] Jiang JT, Wu CP, Deng HF. Serum levels of TSGF, CA242 and CA199 in pancreatic cancer[J]. Cancer, 2004, 10(11):1675-1677.

- [18] Berg EL, Robinson MK, Mansson O. A carbohydrate domain common to both sialylLe(a) and sialylLe(X) is recognized by the endothelial cell leukocyte adhesion molecule ELAM21 [J]. J Biol Chem, 1991, 266(26):14869-14872.

(收稿日期:2011-07-21)