

• 临床检验研究论著 •

ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标的价值分析

罗祖军, 王 强, 林祺荣, 陈美才

(深圳市龙岗区横岗人民医院检验科, 广东深圳 518115)

摘要:目的 统计并计算 I 型胶原吡啶交联终肽(ICTP)作为诊断方法诊断肿瘤患者骨转移的灵敏度、特异度和准确性, 分析 ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标的价值。方法 将 2011 年 5 月至 2012 年 5 月收治的肿瘤患者 46 例按照明确病理诊断和影像学诊断, 分为肿瘤骨转移组即观察组和肿瘤未骨转移组即对照组, 检测患者血清中 ICTP 的含量, ICTP 值参考范围: 1.5~4.3 μL, 诊断患者是否已经发生了骨转移, 统计取真率即灵敏度、弃伪率即特异度、正确诊断出肿瘤骨转移的概率与正确诊断出未发生肿瘤骨转移的概率之和即准确性, 再通过独立样本资料的 2×2 列联表 2 检验, 计算 ICTP 单独诊断肿瘤骨转移是否具有显著差异。结果 ICTP 作为诊断指标诊断肿瘤患者骨转移的灵敏度为 69.0%, 特异度为 29.4%, 准确性为 54.3%。通过独立样本资料的 2×2 列联表 χ^2 检验, ICTP 单独诊断肿瘤骨转移不具有显著差异。结论 ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标具有良好的灵敏度, 但是单独作为诊断指标诊断肿瘤是否骨转移不具有显著性的差异, 即单独诊断不具有良好的诊断效果, 配合其他骨代谢的生化指标诊断肿瘤骨转移具有理想的效果, 值得发展和推广。

关键词: 肿瘤骨转移; 胶原 I 型; 放射摄影术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.13.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)13-1682-02

Value analysis of ICTP as diagnostic indicator of bone metastases

Luo Zujun, Wang Qiang, Lin Qirong, Chen Meicai

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen City Longgang District People's Hospital of Henggang, Shenzhen, Guangdong 518115, China)

Abstract: Objective To statistics and calculation of collagen type I pyridine end of the cross-linked peptide(ICTP) as a diagnostic method, the sensitivity, specificity, and accuracy of the diagnosis of cancer patients with bone metastases, analysis of the value of ICTP as a diagnostic indicator of bone metastases. Methods From May 2011 to May 2012, 46 cases of cancer patients admitted to the hospital, the observation group and the tumor was not bone metastasis into bone metastases group as the control group, the detection of patients in accordance with a clear pathological diagnosis and imaging diagnosis serum ICTP content the ICTP value reference range: 1.5-4.3 μL diagnosis patients had happened bone metastases, statistical sensitivity, specificity abandoned pseudo rate, correctly diagnosed the probability of correct diagnosis of bone metastases the probability of bone metastases did not occur and that the accuracy of c 2 test, 2×2 contingency table data through independent samples calculated ICTP separate diagnosis of bone metastases whether significant differences. Results ICTP as a diagnostic indicator diagnostic sensitivity of cancer patients with bone metastases was 69.0%, specificity 29.4%, accuracy 54.3%. c 2 test by the independent sample data 2×2 contingency table, ICTP diagnosis of bone metastases alone had no significant difference. Conclusion ICTP, as a tumor bone metastasis diagnosis indicators has good sensitivity, but individually as whether diagnostic indicators diagnosis of tumor bone metastasis not have a significant the differences that separate diagnosis does not have a good diagnostic effect with other bone metabolism of biochemical markers diagnostic tumor bone metastases have the desired effect, and worthy of development and promotion.

Key words: bone metastases; collagen type I; radiography

晚期恶性肿瘤最常见转移和受累及的部位是骨骼, 发生率约占到所有恶性肿瘤的三分之二, 其次较易发生转移和累及的部位是肝脏和肺部。所有种类的恶性肿瘤都可能发生骨转移, 以乳腺癌、肺癌、前列腺癌等几种常见的嗜骨性肿瘤较为多见, 有研究证明^[1], 这几种肿瘤发生骨转移可达到 75% 以上, 而且骨转移所引起的骨相关事件(skeletal related events, SRE)也成为了大大影响肿瘤患者生活质量和生存时间的重要因素之一。目前, 作为诊断肿瘤骨转移的标准诊断方法是影像学的检查, 但是, 临床实践表明, 影像学的检查方法诊断效果往往差强人意, 存在着许多方面的不足, 给临床诊断工作和患者的及时接受治疗造成了不必要的障碍。近年来, 骨转移时骨代谢的生化指标作为诊断和检测骨转移病变的新方法, 因为其具有其他

诊断方法所没有的良好的灵敏度、精密的特异度和较高的准确性, 得到了快速的发展和广泛的应用。笔者通过对临床肿瘤骨转移患者血清中的 I 型胶原吡啶交联终肽(ICTP)的灵敏度、特异度和诊断准确性进行研究, 分析 I 型胶原吡啶交联终肽作为肿瘤骨转移诊断指标的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 5 月至 2012 年 5 月, 本院共收治肿瘤患者 46 例, 其中有明确病理诊断和影像学诊断的肿瘤骨转移患者共有 29 例, 占 63.0%, 男 18 例, 女 11 例, 发生骨转移的肿瘤种类有: 乳腺癌 8 例, 肺癌 13 例, 前列腺癌 4 例, 肾癌 2 例, 多发性骨瘤 1 例, 直肠癌 1 例; 目前没有发现肿瘤骨转移的患者共有 17 例, 占 37.0%, 男 9 例, 女 8 例, 肿瘤种类有: 肺癌

6 例,胃癌 3 例,食道癌 3 例,结肠癌 1 例,肝癌 2 例,鼻咽癌 1 例,宫颈癌 1 例。患者的年龄为 32~78 岁,平均年龄为 61.3 岁。

1.2 分组方法 以 29 例发生了骨转移的恶性肿瘤患者为观察组,以 17 例未发生骨转移的恶性肿瘤患者为对照组。比较两组患者的年龄、性别、所患肿瘤病例类型、分期、放疗化疗疗程等一般情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 软件包进行统计学描述分析,以 I 型胶原吡啶交联终肽诊断的结果为纵列,以实际恶性肿瘤有无骨转移为横行,列出独立样本资料的 2×2 列联表,灵敏度即为取真率,特异度即为弃伪率,准确性即为正确诊断出肿瘤骨转移的概率与正确诊断出未发生肿瘤骨转移的概率之和,再使用独立样本 2×2 列联表资料 χ^2 检验的方法,以 $P < 0.05$ 为检验水准,即差异具有统计学意义,判断 ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标是否具有显著的诊断效果。

1.4 仪器与试剂 主要试剂: I 型胶原吡啶交联终肽 (ICTP, 芬兰 Orion Diagnostica 公司生产)。主要仪器: 酶标仪 (美国 Denley Dragon 公司)。

1.5 I 型胶原吡啶交联终肽的测定方法 将试剂、质控和患者血清从冰箱中取出,在室温中至少放置 30 min,待到试剂、质控和患者血清基本已经近似达到室温之后,分别取 50 μL 加入到反应孔中,留一个反应孔作为空白对比,再取 50 μL 酶结合物加入到除空白孔以外的其他各孔中,等待 3 min 之后,取 50 μL 抗血清加入到除空白孔之外的其他各孔中,随后将反应板在室温下 (18~25 $^{\circ}\text{C}$) 震荡孵育 2 h,接着每次使用 300~500 μL 稀释好的洗涤液清洗反应板 4 次,洗完后使用吸水纸吸拭多余水分,在所有反应孔中加入 100 μL 的底物,震荡 30 min,最后在所有反应孔中加入 100 μL 终止液震荡 15~30 s。10 min 后,用酶标仪在 450 nm 处读取吸光度。ICTP 值参考范围: 1.5~4.3 $\mu\text{L}^{[2]}$ 。

2 结 果

通过测定观察组与对照组患者血清中 I 型胶原吡啶交联终肽的含量,诊断患者的肿瘤是否已经发生了骨转移。对于观察组即肿瘤骨转移组来说,ICTP 诊断肿瘤骨转移阳性的患者有 20 例,骨转移阴性的有 9 例,灵敏度为 69.0%;对于对照组即肿瘤未发生骨转移组来说,ICTP 诊断肿瘤骨转移阳性的有 12 例,诊断骨转移阴性的有 5 例,特异度为 29.4%;对于两组来说,共有 25 例患者诊断正确,准确率为 54.3%。独立样本资料的 2×2 列联表 2 检验结果为:自由度 $\nu=1, \chi^2=0.4295, P > 0.05$, I 型胶原吡啶交联终肽单独作为肿瘤骨转移诊断指标不具有理想的诊断效果,见表 1。

表 1 观察组与对照组患者血清 ICTP 诊断肿瘤骨转移情况 (n)

ICTP 诊断结果	阳性	阴性	合计
观察组 (转移组)	20	9	29
对照组 (未转移组)	12	5	17
合计	32	14	46

3 讨 论

目前,肿瘤骨转移的有效诊断方法是影像学检查,主要有发射单光子计算机断层扫描 (emission computed tomography, ECT)、正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET)、磁共振成像 (magnetic reso-

nance imaging, MRI)、电子计算机 X 射线断层扫描技术 (computed tomography, CT) 等技术方法。但是,ECT 和 PET 特异度不够理想,因为它们是以骨骼功能代谢活跃、成骨活动增强、局部血流增多加快时放射性物质异常凝聚为基础的扫描显像;MRI 和 CT 扫描费用昂贵,根本不适合全身骨骼多发的病灶,更谈不上使用这两种方法对患者进行检测和随访了^[3-4]。所以,除了影像学的方法,还需要其他灵敏度高、特异度高、准确性高的方法配合诊断,以期达到尽早发现患者肿瘤的骨转移的目的,及时采取针对性的治疗措施,提高预后保障疗效。

理论上,患者肿瘤骨转移时的骨代谢生化指标改变要早于影像学,可以利用这一点对肿瘤的骨转移早发现、早治疗。在肿瘤骨转移时,骨骼的代谢活动会明显增高,骨骼的成骨活动和破骨活动都相当活跃,重塑过程也持续加快,所以与这些骨转换有着紧密联系的骨代谢生化指标可以被检测并用来辅助诊断肿瘤是否已经发生了骨转移,并且可以利用这一检测手段对患者进行实时的监测和随访,成本低廉,方法简便,又可以早于影像学进行初步诊断。

I 型胶原吡啶交联终肽仅仅从成熟的骨基质中来源,是骨基质破坏时 I 型胶原蛋白在基质金属酶 (MMPS) 介导下释放的交联降解产物,以完整的免疫肽段释放入血^[5-6]。前文已经提到,肿瘤骨转移患者的骨骼重塑活动大大加快,成骨活动与破骨活动相当活跃,这也就导致了患者血清中 ICTP 的含量明显升高,特别是在溶骨性的骨代谢指标中,血清 ICTP 是最具有价值的指标之一。在本实验中,统计得到 ICTP 的灵敏度为 69.0%,特异度为 29.4% 准确性为 54.3%,说明了 ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标具有较高的灵敏度,但是特异度和准确性不够理想。而且通过独立样本 2×2 列联表资料检验结果可以知道,ICTP 单独作为肿瘤骨转移的诊断指标诊断结果不具有显著性差异。所以可以使用 ICTP 检测对肿瘤骨转移进行早期和初步的诊断。

为了弥补 ICTP 在诊断肿瘤骨转移方面的不足,可以联合测定 β -胶原降解产物、N-端骨钙素以及总 I 型胶原氨基端延长肽来诊断肿瘤骨转移^[7-8]。这种方法结合了 ICTP 的高灵敏度和其他骨代谢生化指标高特异度和准确性的特点,可以尽早诊断肿瘤患者是否已经发生了骨转移,优于影像学的方法。

综上所述,ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标因其高灵敏度具有很高的诊断价值,再结合其他骨代谢的生化指标,可以做到肿瘤骨转移的早发现,降低了诊断成本,提高了预后,保障了治疗效果。

参考文献

[1] 张洁莉. 骨转换指标与肿瘤骨转移的相关性研究进展[J]. 癌症进展, 2010, 8(4): 376-379.
 [2] 陈名声, 杨军兰, 徐焰, 等. 血清 ICTP、ALP 联合测定对骨肿瘤的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(9): 1558-1559.
 [3] 冯利, 闫秀峰, 郭洁, 等. BAP、PICP 及 ICTP 作为肿瘤骨转移诊断指标的临床评价[C]. 2009 年首届全国中西医肿瘤博士及中青年医师论坛论文集, 2009: 130-134.
 [4] 柳扬, 刘光耀, 李忠军, 等. β -胶原降解产物, N-端骨钙素, 总 I 型胶原氨基端延长肽在肿瘤骨转移诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(4): 644-647.
 [5] 温晓玲, 游金辉, 谢建平, 等. 食管癌骨转移骨显像影像学特征及多因素分析[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2654-2656.
 [6] Zissimopoulos A, Stellos K, Matthaios D, et al. (下转第 1685 页)

进行分析处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

与对照组相比,研究组 LH、FSH、PRL 以及 T 均明显升高,而 E2 明显下降,对比差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

而研究 A 组和研究组 B 组 5 项性激素水平对比,差异均不具有统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。研究 B 组 1 h 和 2 h 后 SG 和 INS 水平明显高于对照组,且高于研究 A 组,对比差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组 5 项性激素水平对比分析

组别	<i>n</i>	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E2(pmol/L)	PRL(μ g/L)	T(nmol/L)
对照 A 组	42	6.7 \pm 3.4	5.8 \pm 3.4	254.6 \pm 101.7	10.9 \pm 9.2	1.2 \pm 0.7
对照 B 组	8	6.4 \pm 3.2	6.1 \pm 2.6	243.3 \pm 99.8	11.2 \pm 9.3	1.4 \pm 0.9
研究 A 组	32	18.4 \pm 10.6	8.9 \pm 8.3	169.3 \pm 101.4	23.7 \pm 16.9	2.8 \pm 1.2
研究 B 组	18	17.9 \pm 11.5	8.7 \pm 8.1	159.4 \pm 108.5	21.4 \pm 18.3	2.7 \pm 1.1

表 2 各组糖耐量及胰岛素水平对比分析

组别	<i>n</i>	SG(mmol/L)		INS(mIU/L)	
		1 h	2 h	1 h	2 h
对照 A 组	42	6.2 \pm 2.3	5.0 \pm 2.2	52.2 \pm 25.6	15.9 \pm 6.9
对照 B 组	8	6.8 \pm 3.2	5.7 \pm 3.2	61.8 \pm 27.9	26.7 \pm 9.7
研究 A 组	32	7.4 \pm 3.5	6.3 \pm 3.3	69.7 \pm 39.8	31.5 \pm 24.6
研究 B 组	18	9.1 \pm 3.8	7.9 \pm 4.5	98.6 \pm 58.7	49.8 \pm 39.5

3 讨论

近年来临床研究显示 PCOS 发病与患有高胰岛素血症、胰岛素抵抗以及肥胖因素密切相关。肥胖患者可引发胰岛素抵抗、血脂紊乱、糖代谢异常、高血压以及瘦素异常等多种代谢综合征,这些代谢紊乱会进一步加重 PCOS 患者的病情进展,二者相互促进形成恶性循环,增加患者糖代谢和脂代谢异常,患心血管疾病和糖尿病的风险。倪仁敏等^[3]研究表明胰岛素抵抗和高胰岛素血症虽然是 PCOS 和 II 型糖尿病患者的共同临床表现,且对胰岛素的敏感性会下降 35%~40%,但诊断 PCOS 时可见患者出现卵巢功能障碍,而 II 型糖尿病患者通常不会出现卵巢功能障碍,说明 PCOS 患者卵巢存在胰岛素抵抗以及糖代谢异常的现象。

通过本组资料研究显示,PCOS 研究组患者 LH、FSH、PRL 以及 T 均明显高于对照组健康体检者,而研究组 BMI \geq 25 kg/m² 和 BMI < 25 kg/m² 的患者对比差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。研究 B 组 1 h 和 2 h 后 SG 和 INS 水平明显

高于对照组,且高于研究 A 组,究其原因很可能是由于 PCOS 患者尤其是肥胖型患者的胰岛 B 细胞功能旺盛,虽然胰岛素分泌量增加,但摄取和处理葡萄糖的能力下降,出现明显的胰岛素抵抗状态,胰岛素水平升高可抑制肝脏合成性激素结合球蛋白,从而造成游离性的激素增多^[4]。总而言之,性激素水平升高和肥胖是 PCOS 患者的重要临床特征,肥胖可加重患者的胰岛素抵抗以及高胰岛素血症的严重程度,治疗时应根据患者的 BMI 情况采取不同的治疗方案。

参考文献

- [1] 张翠莲,张少娣,李杭生,等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与肥胖的研究和分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2008,22(11): 807-809.
- [2] 李卫菊,惠汝太. 肥胖和多囊卵巢综合征[J]. 中国分子心脏学杂志,2008,8(1):60452.
- [3] 倪仁敏,杨冬梓. 胰岛素抵抗与 PCOS 代谢综合征[J]. 实用妇产科杂志,2010,26(8):566-567.
- [4] 袁雄洲,苑国富,张新颖,等. 多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(1):9-11.
- [5] 贾莉婷,袁恩武,杨丽珍,等. 多囊卵巢综合征患者性激素、糖耐量和胰岛素测定[J]. 郑州大学学报:医学版,2004,(5).
- [6] 罗雪珍,陈盈珏,徐雯,等. 正常葡萄糖耐量多囊卵巢综合征患者胰岛素释放试验分析[J]. 中华内分泌杂志,2012,28(8):635-637.

(收稿日期:2012-12-28)

(上接第 1683 页)

Type I collagen biomarkers in the diagnosis of bone metastases in breast cancer, lung cancer, urinary bladder cancer and prostate cancer. Comparison to CEA, CA 15-3, PSA and bone scintigraphy [J]. J Buon, 2009, 14(3):463-472.

- [7] Nabeya Y, Shimada H, Okazumi S, et al. Serum cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a prognostic tumor marker in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94(4):940-949.

- [8] Bantis A, Grammaticos P. Prostatic specific antigen and bone scan in the diagnosis and follow-up of prostate cancer. Can diagnostic significance of PSA be increased? [J]. Hell J Nucl Med, 2012, 15(3):241-246.

(收稿日期:2012-12-08)