

• 临床检验研究论著 •

血清破骨细胞分化因子和抑制因子检测对肺癌骨转移的诊断价值*

李 莉¹, 谭榜云¹, 刘志武¹, 陈 明², 张 艺³

(兰州大学第一医院: 1. 检验科; 2. 核医学科; 3. 呼吸科, 甘肃兰州 730000)

摘 要:目的 探讨血清破骨细胞分化因子(ODF)和破骨细胞生成抑制因子(OCIF)水平对肺癌骨转移的诊断价值。方法 入选的研究对象为经细胞学和病理学确诊为原发性肺癌的患者(186 例):分为骨转移组(104 例)和无骨转移组(82 例);该院健康体检者(30 例)作为对照组;肺部其他疾病组(66 例)。采用 ELISA 测定各组血清 ODF 和 OCIF 浓度。结果 骨转移组患者血清 ODF 和 OCIF 水平分别为(32.22±6.22)ng/L、(41.23±8.13)ng/L 明显高于无骨转移组的(8.35±5.42)ng/L、(10.15±4.42)ng/L, 差异有统计学意义($P<0.01$);骨转移组 ODF 和 OCIF 检测的诊断灵敏度为 90.38%和 86.54%, 特异度为 86.59%和 84.15%;不同肺癌病理类型的骨转移组患者血清 ODF 和 OCIF 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 ODF 和 OCIF 是诊断肺癌骨转移的重要参考指标,其水平的增高可用于诊断肺癌骨转移的发生。

关键词: 肺肿瘤; 骨转移; 破骨细胞分化因子; 破骨细胞生成抑制因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1930-02

The diagnostic value of serum osteoclast differentiation factor and inhibitory factor in bone metastasis of lung cancer*

Li Li¹, Tan Bangyun¹, Liu Zhiwu¹, Chen Ming², Zhang Yi³

(The First Hospital of Lanzhou University: 1. Department of Clinical Laboratory;

2. Department of Nuclear Medicine; 3. Department of Respiratory, Lanzhou, GanSu 730000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum osteoclast differentiation factor(ODF) and osteoclastogenesis inhibitory factor(OCIF) levels in bone metastasis of lung cancer. **Methods** The subjects enrolled were diagnosed with primary lung cancer both in cytology and pathology(186 cases), which were divided into 2 groups: bone metastasis group(104 cases) and without bone metastasis group(82 cases); healthy people who received medical examinations in the hospital(30 cases) were recruited as control group; patients with other lung disease were also recruited(66 cases). The serum levels of ODF and OCIF were measured by ELISA. **Results** The serum levels of ODF and OCIF were (32.22±6.22) ng/L and (41.23±8.13) ng/L respectively in bone metastases group, which was significantly higher than those in without bone metastasis group (8.35±5.42) ng/L, (10.15±4.42) ng/L, the difference was statistically significant($P<0.01$). The diagnostic sensitivities of bone metastasis by the increase of serum ODF and OCIF were 90.38% and 86.54% respectively, the specificities were 86.59% and 84.15% respectively. Patients' serum levels of ODF and OCIF showed no significant difference($P>0.05$) in different pathological types of lung cancer with bone metastases. **Conclusion** Serum levels of ODF and OCIF are important indicators in bone metastasis, its increase can be used to diagnose lung cancer bone metastasis.

Key words: lung neoplasms; bone metastases; osteoclast differentiation factor; osteoclastogenesis inhibitory factor

肺癌晚期可出现骨转移,患者多感到剧烈疼痛,并容易出现骨折等情况,严重影响其生活质量^[1]。破骨细胞分化因子(ODF)和破骨细胞生成抑制因子(OCIF)对于破骨细胞活性的调节非常关键^[2-4]。本研究对肺癌患者进行了血清 OCIF 和 ODF 的检测,以探讨 OCIF 和 ODF 检测对肺癌骨转移的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2009 年 7 月至 2012 年 4 月于本院呼吸科及肿瘤科就诊,临床及随访资料齐全的 186 例初诊为原发性肺癌患者为研究对象。所有病例均经细胞学和病理学确诊为原发性肺癌,按有无骨转移分为无骨转移组(82 例)和骨转移组(104 例)。在骨转移组中,男性 63 例,女性 41 例,年龄 38~73 岁,小细胞癌 31 例,鳞癌 22 例,腺癌 45 例,腺鳞癌 6 例;无骨转移组中,男性 45 例,女性 37 例,年龄 32~75 岁,小细胞癌 26 例,鳞癌 19 例,腺癌 35 例,腺鳞癌 2 例。对照组为经本院体检

中心确定为健康的体检者(30 例),其中男性 17 例,女性 13 例,年龄 20~62 岁;肺部其他疾病组(66 例),包括肺炎 25 例,其中男性 13 例,女性 12 例,年龄 24~67 岁;肺气肿 21 例,男性 12 例,女性 9 例,年龄 33~69 岁;慢性肺心病 20 例,男性 9 例,女性 11 例,年龄 38~72 岁。骨转移判定标准:以病变部位放射性浓聚程度高于或低于对侧或邻近部位骨骼者为阳性。符合下列任一条件者,可诊断为肺癌骨转移:(1)有 3 个或 3 个以上散在病灶且排除外伤及其他骨骼病变;(2)单个及 2 个病灶者,经 X 线 CT、MRI 或病理检查提示骨转移者;(3)随访证实为骨转移者。排除标准:(1)患有影响骨代谢的内分泌疾病(如甲状腺和甲状旁腺功能改变、控制不良的糖尿病、风湿性关节炎、严重骨质疏松);(2)入组前 90 d 内曾接受过双膦酸盐、激素、钙制剂治疗或有外伤性骨折;(3)入组前 4 周内曾接受过放射治疗;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)严重的并存疾病^[5]。

1.2 方法

* 基金项目:甘肃省自然科学基金计划项目(1010RJZA120)。 作者简介:李莉,女,副主任检验师,主要从事临床生化检验研究。

1.2.1 标本采集及处理 健康对照组和肺部其他疾病组清晨空腹抽静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 分离血清, 肺癌和肺癌骨转移患者在初诊时清晨空腹抽静脉血 5 mL, 3 000 转离心 10 min 后, 分离血清, 血清标本分装后采用 -80 ℃ 保存备用。

1.2.2 检测方法 采用双抗体夹心酶联免疫试验法 (ELISA) 检测血清 ODF 和 OCIF 水平, 根据说明书操作。ODF 和 OCIF 检测试剂盒购自美国 Usenlife 公司。

1.3 统计学处理 用 SPSS10.0 软件进行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间计量数据的比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血清 ODF 和 OCIF 水平 肺部其他疾病组、无骨转移组与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 骨转移组患者血清 ODF 和 OCIF 水平均比无骨转移组高 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组血清 ODF 和 OCIF 的含量比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)				
组别	<i>n</i>	ODF	OCIF	
对照组	30	7.22 ± 3.22	9.11 ± 5.73	
肺部其他疾病组	66	8.66 ± 6.64	8.13 ± 3.39	
无骨转移组	82	8.35 ± 5.42	10.15 ± 4.42	
骨转移组	104	32.20 ± 6.22*	41.23 ± 8.13*	

*: $P < 0.01$, 与无骨转移组比较。

2.2 ODF 和 OCIF 检测用于诊断骨转移的灵敏度和特异度 以影像学诊断结果作为参照, 评价以患者血清 ODF 和 OCIF 水平升高来诊断骨转移的灵敏度和特异度。血清 ODF 水平升高诊断骨转移灵敏度为 90.38%, 特异度为 86.59%, 血清 OCIF 水平升高诊断骨转移的灵敏度为 86.54%, 特异度为 84.15%。两组患者 OCIF 和 ODF 检测正常与增高的人数见表 2。

表 2 2 组患者 OCIF 和 ODF 检测正常与增高的人数(<i>n</i>)					
按有无骨转移分组	<i>n</i>	ODF 正常	ODF 增高	OCIF 正常	OCIF 增高
骨转移组	104	10	94	14	90
无骨转移组	82	71	11	69	13

2.3 骨转移组中不同病理类型肺癌患者血清 ODF 和 OCIF 水平 4 组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 不病理类型的肺癌骨转移患者血清 ODF 和 OCIF 水平 (ng/L)				
组别	<i>n</i>	ODF	OCIF	
鳞癌组	22	30.62 ± 8.32	42.55 ± 7.33	
腺癌组	45	33.34 ± 5.28	40.43 ± 3.14	
小细胞癌	31	32.73 ± 4.57	39.64 ± 4.22	
腺鳞癌	6	29.55 ± 3.64	41.71 ± 6.72	

3 讨 论

ODF 是肿瘤坏死因子家族新成员^[6], ODF 结合于细胞受 体上, 通过细胞间的相互作用, 直接刺激破骨细胞系, 使骨髓中的破骨细胞前体变成成熟的破骨细胞, 并激活其生物效能, 高

浓度时能增进细胞活性, 并减少成熟破骨细胞的细胞凋亡^[7]。在体内, ODF 能促进体内破骨细胞生成, 1, 25-二羟基维生素 D、甲状旁腺素 (PTH)、前列腺素 E (PGE), 能刺激成骨细胞分泌 ODF 并激活破骨细胞活性^[8]。OCIF 属于肿瘤坏死因子受体家族, 目前已阐明 OCIF 有三种作用方式: (1) OCIF 最主要的作用是与 ODF 相结合, 阻止破骨细胞上的核因子 κ B 受体活化因子 (RANK) 与 ODF 的结合, 拮抗 ODF 对破骨细胞分化和活性的影响^[9]; (2) 破骨细胞膜上所存在的一种相对分子质量为 1.4×10^5 的蛋白质, OCIF 可以与之特异结合直接抑制破骨细胞功能, 此过程没有 ODF 及其受体 RANK 的参与^[10]; (3) 通过干扰基质细胞与破骨细胞之间的相互作用, 诱导破骨细胞凋亡。ODF、RANK 和 OCIF 组成了控制破骨细胞发育、成熟的关键调节蛋白环路。

迄今为止肺癌骨转移机制未完全阐明, 根据以上理论推断, 肺癌发生骨转移会刺激成骨/基质细胞, 诱导其膜上表达 ODF, ODF 使破骨细胞分化成熟和激活, 对骨质溶解破坏, 促进骨吸收, 使 ODF 的表达增高。肺癌发生骨转移会刺激成骨/基质细胞旁分泌 OCIF, OCIF 竞争性地与 ODF 结合而封闭 ODF 与 RANK 的结合, 从而抑制破骨细胞的分化、成熟, 抑制骨吸收, OCIF 的表达也增高, 与本研究的结果相符。殷金兰等^[11]发现 OCIF 水平在肺癌患者中是增高的, 与本研究不同, 原因不明, 有待于进一步研究。ODF 和 OCIF 已引起大家的广泛关注, 宋红等^[12]报道了 ODF 和 OCIF 在牙周组织细胞中的表达, 王春红等^[13]报道骨保护素和 ODF 在多发性骨髓瘤患者骨髓中的表达等。国内未见 ODF 和 OCIF 与肺癌骨转移患者血清中相关性的实验研究。

本研究表明骨转移组患者血清 ODF 和 OCIF 水平明显高于无骨转移组, 具有较高的灵敏度和特异度, 它们均可以作为判断骨转移的指标。而 X 线、ECT、CT、MRI 检查作为诊断骨转移的常用手段, 其中 X 线检查特异度高而灵敏度低, 只有当骨转移灶直径大于或等于 1 cm 及局部脱钙量达 30%~50% 时, X 线检查才能发现骨小梁的破坏性病变^[14]。ECT 可早于 X 线检查 3~6 月发现骨损害, 但特异度低, 存在反跳现象, 短时间内不能区分是治疗有效还是骨转移进展^[15]。CT 和 MRI 扫描价格贵, 且部分患者因考虑射线对人体的影响不适合用于骨转移的监测和随访。

肺癌骨转移以腺癌骨转移的发生率最高, 其次小细胞癌和鳞癌, 肺癌骨转移以溶骨性多见。本研究发现, 不同病理类型的肺癌: 鳞癌、腺癌、小细胞癌、腺鳞癌发生骨转移时患者 ODF 和 OCIF 水平都会升高, 但各组间 ODF 和 OCIF 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明肺癌骨转移时 ODF 和 OCIF 升高与病理类型无相关性。

综上所述, 过去判定肺癌有无骨转移主要依靠临床表现、病理学检查、影像学检查等, 而无特异性的实验室检查指标。本研究发现 ODF 和 OCIF, 可作为诊断肺癌骨转移的生化指标, 在临床上有广泛的应用前景, 与其他骨转移标志物检测与临床影像学检查相结合将有助于提高诊断的准确率。

参考文献

[1] 吴强, 姜玲, 谭光喜. 骨桥蛋白和血管内皮生长因子-C 在肺鳞癌和腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(8): 1121-1123.
[2] Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK(下转第 1934 页)

败血症患者死亡危险性的准确性和灵敏度一般,有较好的特异度和 PPV。TTP 大于 7.4 h 可认为患者死亡危险性低,TTP 小于 7.4 h 患者死亡危险性增高,是诊断的界值,这时使用较大剂量的细菌敏感的抗菌药物治疗,有利于患者的预后。TTP 具有提示风险、辅助诊断和指导治疗的作用。

PCTTs 是 PCT 评分加对应 TTP 评分,它结合了两部分内容信息:PCT 水平反映的是机体对炎症因子的反应程度,细菌内毒素是诱导其产生的最主要的刺激因子,只要有细菌内毒素释放,血浆 PCT 水平就会明显升高,其上升程度与细菌感染严重程度成正比,而当感染控制后血清中 PCT 水平亦会随之下降^[10];TTP 与血液中细菌含量和种类有关。PCT 评分与 TTP 评分相结合能更全面地反映严重败血症患者机体真实情况。本研究表明(表 2):死亡组与生存组 PCTTs 水平分别为 8.42±2.78 和 5.17±3.34,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析(图 1、表 3):严重败血症对应死亡组 PCT 最优截断点为 4.5 分,曲线下面积是 0.803,说明诊断准确一般,95%CI 为 0.666~0.940,灵敏度为 91.7%和特异度为 57.1%,灵敏度高于 PCT 和 TTP,能更灵敏地预测严重败血症患者死亡的危险性,指导临床及时治疗 and 敏感抗菌药物的使用;NPV 为 85.7%,表明严重败血症患者 PCTTs 小于 4.5 分时,85%以上可排除死亡危险性。可见,PCTTs 应用于严重败血症患者的死亡危险性早期预测,有高灵敏度和高 NPV 的特点,且 PCTTs 评分快速简单。

总之,PCTTs 是可应用于严重败血症住院患者死亡危险性预测指标,它敏感度高又相对准确,有利于病情的准确评估。最终的临床决策需要临床医生根据症状、体征、辅助检查等进行综合判断。

参考文献

[1] Kumar A,Roberts D,Wood KE,et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical de-

terminant of survival in human septic shock[J]. Crit Care Med, 2006,34(6):1589-1596.
[2] 何平,蒙玉玲. SIRS 评分与 APACHE II 评分对急诊科 AECOPD 患者预后评估的研究[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(17):18-19,23.
[3] Reinhart K,Meisner M,Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful[J]. Crit Care Clin,2006,22(3):503-519.
[4] Jones AE,Fiechtl JF,Brown MD,et al. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis[J]. Ann Emerg Med, 2007,50(1):34-41.
[5] Tang BM,Eslick GD,Craig JC,et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(3):210-217.
[6] Azevedo JR, Torres OJ, Czczko NG, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock[J]. Rev Col Bras Cir.2012,39(6):456-461.
[7] 许健波,朱以军,单小云. 菌血症患者的病原菌分布及血培养阳性报警时间分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(11):2469-2471.
[8] Kim J,Gregson DB,Ross T,et al. Time to blood culture positivity in Staphylococcus aureus bacteremia: association with 30-day mortality[J]. J Infect,2010,61(3):197-204.
[9] Bo SN,Bo J,Ning YZ,et al. Relationship between time to positivity of blood culture with clinical characteristics and hospital mortality in patients with Escherichia coli bacteremia[J]. Chin Med J (Engl),2011,124(3):330-334.
[10] Charles PE,Ladoire S,Aho S,et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008,8(38):1-8.

(收稿日期:2013-02-08)

(上接第 1931 页)

system[J]. Endocrinology,2001,142(12):5050-5055.
[3] Lacey DL,Timms E,Tan HL,et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. Cell,1998,93(2):165-176.
[4] Kong YY,Feige U,Saros I,et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand[J]. Nature,1999,402(6759):304-309.
[5] 王智煜,杨晨,高云潮,等. 骨转换标志物在非小细胞肺癌骨转移临床应用中价值的研究[J]. 中国癌症杂志,2010,20(3):202-206.
[6] Walsh MC,Choi Y. Biology of the TRANCE axis[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2003,14(3/4):251-263.
[7] Hofbauer LC,Khosla S,Dunstan CR,et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption[J]. J Bone Miner Res,2000,15(1):2-12.
[8] Nishimura M,Yuasa K,Mori K,et al. Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact[J]. J Orthop Res,2005,23(5):979-987.
[9] Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel

implications for osteoclast biology and bone metabolism[J]. Eur J Endocrinol,1999,141(3):195-210.
[10] Hakeda Y,Kobayashi Y,Yamaguchi K,et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor(OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998,251(3):796-801.
[11] 殷金兰,陈肖燕. 血清骨保护素在肺癌诊断中的临床价值[J]. 实验与检验医学,2009,27(1):7-9.
[12] 宋红,马秦,陈永进. 破骨细胞分化因子和破骨细胞生长抑制因子在牙周组织细胞中的表达[J]. 实用口腔医学杂志,2009,25(5):710-712.
[13] 王春红,王秀丽,范哲,等. 骨保护素和破骨细胞分化因子在多发骨髓瘤患者骨髓中的表达[J]. 临床血液学杂志,2005,18(3):181-183.
[14] 韩萍,张幸平. 骨转移机制的研究进展[J]. 重庆医学,2009,38(8):992-994.
[15] Coleman RE,Mashiter G,Whitaker KB,et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases[J]. J Nucl Med,1988,29(8):1354-1359.

(收稿日期:2013-04-10)