

· 论 著 ·

晚期非小细胞肺癌患者化疗过程中监测外周血清同型半胱氨酸水平的临床意义

夏红安, 刘颖, 鲁小龙

(广安市人民医院检验科, 四川广安 638001)

摘要:目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者化疗过程中血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的变化,探讨其动态监测在化疗疗效预测中的临床价值。方法 选取该院 NSCLC 化疗患者 62 例,研究患者化疗过程中检测血清 Hcy、癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,结合患者病理分型对检测结果进行统计学分析。结果 化疗有效组血清三项指标与化疗前相比均呈下降趋势,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),Hcy 水平在化疗一个周期后变化有统计学意义($P < 0.05$);化疗无效组中三项指标化疗后与化疗前相比有所变化,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);三项指标在单独肺鳞癌及肺腺癌中的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者化疗过程中监测血清 Hcy 水平的变化,有助于观察患者病情动态变化、评估患者化疗疗效。

关键词:非小细胞肺癌; 化疗; 同型半胱氨酸水平; 动态监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.050

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2408-03

Clinical significance of serum Hcy levels for patients with non-small-cell lung cancer when undergoing chemotherapy

Xia Hongan, Liu Ying, Lu Xiaolong

(Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Guang'an City, Guang'an, Sichuan 638001, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic change of serum Hcy level in patients with non-small lung cancer when undergoing chemotherapy, and to study the value of monitoring serum Hcy for chemotherapy efficiency in non-small-cell carcinoma. **Methods** In our study, we enrolled 62 patients with non-small-cell carcinoma when undergoing chemotherapy. The concentrations of homocysteine, carcino-embryonic antigen and cytokeratin 19 fragments were detected, and then these results were analyzed by statistical methods. **Results** Compared with before treatment, the serum homocysteine, carcino-embryonic antigen and cytokeratin 19 fragments levels in patients who had effective response decreased. After 2 courses of chemotherapy, the levels of the three markers were significantly lower than those detected before chemotherapy ($P < 0.05$). But at the end of the first course, the serum hcy level was significantly lower than that detected before chemotherapy. There was no significant difference in the levels of the serum three markers in non-responders between before and after chemotherapy ($P > 0.05$). The positive rates of the three markers were statistically significant between single lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the non-small-cell carcinoma. **Conclusion** The detection of the dynamic changes of serum Hcy in patients with non-small-cell carcinoma when undergoing chemotherapy is useful in evaluating the effect of chemotherapy and tumor activity.

Key words: non-small-cell carcinoma; chemotherapy; homocysteine; dynamically monitor

肺癌是目前全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1],非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总数的 80%以上,是肺癌的主要病理类型^[2],大部分 NSCLC 患者确诊时已到晚期,已丧失手术机会,只能采取化疗为主的综合治疗,肺癌化疗效果及肿瘤活动状态评估一直是肺癌研究的重要课题,近年来血清同型半胱氨酸(Hcy)水平在肿瘤的诊断和疗效评估上取得了新的进展,本研究旨在监测 NSCLC 患者化疗过程中血清 Hcy 水平的变化,分析 Hcy 与不同病理类型 NSCLC 患者化疗疗效之间的关系,探索监测 Hcy 水平在 NSCLC 患者化疗疗效评价中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 NSCLC 患者为本院 2012 年 1 月至 2014 年 6 月肿瘤科治疗的晚期初治 NSCLC 患者 62 例,其中男 43 例,女 19 例,年龄 41~72 岁,中位年龄 58 岁。病理分型为:肺鳞癌 35 例,肺腺癌 27 例,病例资料均记录完整,所有病例既往史均未接受过手术、放疗或靶向治疗,无其他脏器的严重疾病或恶性肿瘤,体能状况评分为 0~2 分,适合并能够耐受化疗的 III B~IV 期 NSCLC 患者。

1.2 治疗及疗效评价 所有 NSCLC 患者采用化疗方案均为以铂类为基础的联合化疗方案,每 21 d 为一个周期,化疗 2 个周期后,根据 WHO 实体瘤近期疗效评定标准(RECIST 标准),将 NSCLC 患者分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定或无变化(SD),进展(PD),并根据疗效将患者分为化疗有效组(CR+PR+SD)和化疗无效组(PD)。

1.3 方法 NSCLC 患者分别于化疗前和化疗第 1 周期结束,化疗两周期结束后分别抽取静脉血,1 h 内分离血清检测 Hcy、CEA 和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,使用日立全自动生化分析仪检测血清 Hcy 水平,使用雅培全自动化学发光分析仪检测血清 CYFRA21-1 和 CEA 水平,具体操作均参照试剂说明书严格执行。

1.4 统计学处理 所有实验数据均使用 SPSS17.0 软件包进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数的比较采用 t 检验,多个样本率的比较采用行 \times 列表的 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者疗效观察 62 例 NSCLC 患者均完成 2 个

周期化疗,无一例因出现严重毒副反应而更换化疗方案或推迟化疗用药时间,2 个周期化疗后,使用实体瘤近期疗效评定(RECIST)标准评估化疗效果,CR6 例,PR25 例,SD8 例,PD23 例,见表 1。

表 1 NSCLC 患者使用 RECIST 标准评估化疗效果(n)

组别	CR 人数	PR 人数	SD 人数	PD 人数
有效组	6	25	8	—
无效组	—	—	—	23

—:无数据。

2.2 NSCLC 患者化疗过程中血清 Hcy、CYFRA21-1 和 CEA 水平监测情况 以不同化疗效果分组,比较 NSCLC 患者化疗前,化疗中及化疗后三个时间点血清三项指标监测情况,结果显示:化疗有效组血清 Hcy、CYFRA21-1 和 CEA 水平与化疗前相比均呈下降趋势,化疗二个周期后与化疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),Hcy 化疗第一个周期后与化疗前比较差异即有统计学意义($P < 0.05$),化疗无效组:化疗后血清三项指标与化疗前相比有所变化,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),结果见表 2。

表 2 NSCLC 患者化疗过程中血清 Hcy、CYFRA21-1 和 CEA 的水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	分析指标		
		Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	CYFRA21-1 (ng/mL)	CEA (ng/mL)
有效组				
化疗前	39	20.16 \pm 6.33	12.41 \pm 4.67	97.82 \pm 53.15
1 个周期	39	14.05 \pm 4.81*	10.06 \pm 3.89	82.12 \pm 46.03
2 个周期	39	10.11 \pm 3.75*	6.38 \pm 2.77*	62.86 \pm 50.07*
无效组				
化疗前	23	19.23 \pm 6.32	13.57 \pm 5.06	109.53 \pm 58.71
1 个周期	23	18.94 \pm 7.25	9.83 \pm 4.85	98.37 \pm 52.16
1 个周期	23	23.04 \pm 8.12	11.36 \pm 6.41	116.25 \pm 69.47

*: $P < 0.05$,与化疗前比较。

2.3 NSCLC 患者血清 Hcy、CYFRA21-1 和 CEA 水平在化疗前阳性率比较 结合 NSCLC 患者具体病理类型,分别比较三项指标在不同病理类型中的阳性率有无差别,结果显示,三项指标在单独肺鳞癌及肺腺癌中的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),但在不区分病理类型中阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表 3。

表 3 NSCLC 患者三项指标在化疗前阳性率比较[n(%)]

组别	n	Hcy	CYFRA21-1	CEA	P
不区分类型	62	38(61.3)	35(56.4)	30(48.4)	0.335
肺鳞癌	35	22(62.7)	25(71.5)	11(31.4)	0.021
肺腺癌	27	16(59.3)*	10(37.0)*	19(70.4)*	0.018

*: $P < 0.05$,与肺鳞癌比较。

3 讨 论

肺癌是目前全球发病率、病死率最高的恶性肿瘤之一,其发病率逐年升高,严重影响着人类的生命健康,NSCLC 是肺癌的主要病理类型,大多数的 NSCLC 确诊时已属进展期,失去手术及多学科综合治疗的机会,化疗作为综合治疗重要组成部

分,是目前治疗进展期 NSCLC 的主要方法,如何简单科学监测肺癌化疗效果及肿瘤活动状态一直是肺癌研究的重要课题。现有研究显示,肿瘤标志物 CYFRA21-1 和 CEA 在肺癌的诊治、疗效判断、预后等方面具有重要价值^[3-5],在恶性肺癌组织中,CYFRA21-1 水平丰富,尤其是在肺鳞癌中有高表达;CEA 约在 30%~70% 的肺癌患者中异常高表达,但主要是晚期肺腺癌患者^[6],故这两种标志物因为灵敏度和特异度不高,诊断价值有限,主要应用于估计疾病分期、预后及对治疗的应答。Hcy 又称高半胱氨酸,在医学中的价值一直受到很广泛的关注,其与肿瘤的关系逐渐成为研究的一个热点^[7],有研究证实 Hcy 在肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等多种肿瘤中均见升高,Hcy 升高是肿瘤发生的一个危险因素,其升高可能是快速增殖的肿瘤细胞所致,Hcy 不仅能反映肿瘤细胞的活性和增殖状况,也能在肿瘤患者治疗期间监测疗效及肿瘤活动状态^[8],其或许是一个潜在的新的肺癌标志物。

本研究中所有 NSCLC 患者均采用以铂类为基础的联合化疗方案(顺铂+吉西他滨,顺铂+去甲长春碱,顺铂+紫杉醇等),均完成 2 个周期化疗,无 1 例因出现严重毒副反应而调整化疗用药、更换化疗方案或推迟化疗用药时间。化疗后根据世界卫生组织(WHO)的 RECIST 标准评估化疗效果,CR6 例,PR25 例,SD8 例,PD23 例。化疗过程中对 NSCLC 患者血清 Hcy、CEA 和 CYFRA21-1 三项指标变化进行了连续监测,分别检测了 NSCLC 患者化疗前、化疗第一周期结束时、化疗第二周期结束时 3 个时间点三项血清标志物水平,按照 RECIST 标准评估的化疗不同效果将其分为化疗有效组(CR+PR+SD,31 例)和化疗无效组(PD,23 例),监测数据经统计分析提示,在化疗有效组,血清 Hcy、CEA 和 CYFRA21-1 水平与化疗前相比呈下降趋势,三项指标化疗第二个周期后与化疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),Hcy 在化疗第一个周期后与化疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),化疗无效组中化疗后血清三项指标与化疗前相比均呈先下降再上升趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 Hcy 对监测 NSCLC 的化疗效果及肿瘤活动状态有明确价值,与活的肿瘤细胞数有关。在化疗有效时,肿瘤细胞死亡,Hcy 水平下降,化疗无效肿瘤进展或复发时,肿瘤细胞增长,Hcy 水平升高;Hcy 与 CEA 和 CYFRA21-1 相比,对化疗效果的响应时间更短,其变化对预测肿瘤化疗的敏感性可能更具优势,虽然化疗无效组尚不支持此推断,但监测数据显示 Hcy 的变化幅度仍然最大,其表现出的变化趋势可能支持笔者的推断,这值得进一步开展相关的临床及基础实验研究予以论证。

目前晚期 NSCLC 一线标准治疗方案是以铂类为基础的联合化疗方案,但是患者个体之间存在异质性,同一种病理类型和分期的 NSCLC 对标准化疗的敏感性也可能有很大差异,在本部分研究中,笔者将 NSCLC 患者分为肺鳞癌、肺腺癌两组病理类型,比较血清 Hcy、CEA 和 CYFRA21-1 三项指标在这两种病理类型中的阳性率有无差异,结果显示,在不区分病理类型的情况下,Hcy 的阳性率最高,其次为 CYFRA21-1,CEA 相对最低,但三项指标阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);在区分肺鳞癌和肺腺癌的情况下,CYFRA21-1 的阳性率在肺鳞癌中较高,CEA 的阳性率在肺腺癌中较高,这与现有研究相同;Hcy 在的阳性率介于 CYFRA21-1 和 CEA 之间,三项指标的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。这进一步证实了血清 Hcy 水平作为肺癌的有效诊治指标之一,可能比 CYFRA21-1 和 CEA 更具优势。

综上所述,随着科学技术的发展进步,晚(下转第 2411 页)

2.2 早期糖尿病肾病组 CysC 和 Hcy 单项检测及二者联合检测阳性率比较 单独检测早期糖尿病肾病组 CysC 和 Hcy 的阳性率分别为 66.7%、60.0%，而二者联合检测的阳性率为 86.7%，显著高于 CysC 和 Hcy 单独检测的阳性率，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 早期糖尿病肾病组中单独检测 CysC 和 Hcy 的阳性率与二者联合检测的阳性率比较

项目	例数(n)	阳性例数(n)	阳性率(%)
CysC	60	40	66.7*
Hcy	60	36	60.0*
CysC+Hcy	60	52	86.7

*: $P < 0.05$, 与 CysC + Hcy 比较。

3 讨 论

Hcy 是含硫必需氨基酸-蛋氨酸在体内代谢的中间产物。肾脏是其主要的排泄器官,健康肾脏可以使 Hcy 通过转氨基和硫基途径被代谢,保持血循环中 Hcy 水平的动态平衡^[3]。近几年来研究显示,在糖尿病肾病早期会有高 Hcy 血症,所以 Hcy 被当做糖尿病肾病的致病因素而被广泛关注^[4]。其因为 Hcy 在体内很不稳定,极易氧化形成超氧化物和过氧化物,使自由基清除系统能力下降,自由基活性增强,破坏血管内皮功能,继而影响肾脏血管内皮细胞及肾小球基底膜的功能,使肾小球滤过功能受损,最终导致 GFR 增加,引起蛋白尿^[5]。并且 Hcy 与尿微量清蛋白尿排泄率密切相关,随着 UAER 的增大而增高,因此 Hcy 作为一种可以监测糖尿病肾病病情的有效指标。

CysC 作为一种良好反应肾小球滤过率的内源性标志物,其与肾病的相关性早已备受关注^[6]。CysC 是较为恒定的低分子量蛋白,人体所有有核细胞都能以恒定的速度产生 CysC,特别是不受炎症、年龄、体质量或性别因素的影响,并可以进入原尿,所以血清中 CysC 的水平能够反应出人体肾小球滤过率,特别是患者肾功能损伤的早期阶段就能有所反应^[7]。由于 CysC 相对分子量小,在生理环境下带正电荷,能自由通过肾小

球滤过,并在近曲小管中全部重吸收和降解,且不重新回到血液中^[8]。同时肾小管也不分泌 CysC,因此 CysC 可以较为准确地反应肾小球滤过功能,并且随着病情的加重而逐渐增高,特别是为肾损伤早期病变中阳性检出率显著升高^[9]。因此,CysC 能够更早,更准确的反应早期糖尿病肾病的肾损伤情况。

综上所述,Hcy 和 CysC 水平检测对于糖尿病肾病的早期诊断有一定的价值,两项指标联合检测的阳性率明显高于单独检测,联合检测显著提高了糖尿病肾病早期的检出率,有利于早发现 and 早治疗。因此,血清 Hcy 和 CysC 水平联合检测对于糖尿病肾病的早期诊断是有一定临床应用价值的,是值得临床广泛推广和应用的。

参考文献

- [1] 李海霞. 健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过率功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 29(18): 970-971.
- [2] 吴继华, 徐震, 朱同华, 等. 血清 Cysc 检测在早期诊断 2 型糖尿病肾病中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(2): 155-157.
- [3] 朱崇云. 胱抑素 C、同型半胱氨酸水平在糖尿病肾病早期的临床价值[J]. 医学检验与临床, 2013, 24(2): 77-78.
- [4] 刘续春. 2 型糖尿病早期肾损害与血清同型半胱氨酸的关系[J]. 中国实用医药, 2011, 6(1): 97-98.
- [5] 黄新辉. 糖尿病肾病患者血清 CysC、Hcy 及 hs-CRP 检测的临床意义[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(2): 33-35.
- [6] 张文礼, 马建华. 同型半胱氨酸和胱抑素 C 预测糖尿病微血管病变的意义[J]. 重庆医学, 2011, 40(29): 2942-2943.
- [7] 李喜荣, 周世峰. 3 项指标联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1): 14-17.
- [8] 卢瑛, 李军. 早期肾小球滤过功能损伤检验方法的新进展[J]. 医学临床研究, 2009, 26(3): 536-538.
- [9] 李海新, 房大明, 董永双, 等. 同型半胱氨酸联合血清胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 河北医药, 2013, 35(5): 711-712.

(收稿日期: 2015-04-10)

(上接第 2409 页)

期 NSCLC 患者的化疗方案必将由标准化疗向个体化疗发展, 故寻找对肺癌的诊治、疗效判断、预后等具有重要价值的肿瘤标志物, 为临床个体化治疗方案制定提供依据, 具有重要意义。Hcy 作为一种新的肺癌标志物, 极具潜力。

参考文献

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] Jemal A, Center MM, Desantis C, et al. Global patterns of Cancer incidence and mortality rates and trends[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(8): 1893-1907.
- [3] Cedrés S, Nulez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung cancer, 2011, 12(3): 172-179.
- [4] Lo Russo G, Franchi F, Seminara P. Is CEA better than CYFRA 21-1 in the monitoring of squamous cell lung Cancer progression?

[J]. Med Princ Pract, 2011, 20(2): 200.

- [5] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7): 3099-3102.
- [6] Bielsa S, Esquerda A, Salud A, et al. High levels of tumor markers in pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(4): 383-386.
- [7] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, et al. Homocysteine levels are associated with cervical Cancer Independent of methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population[J]. Biomarkers, 2010, 15(1): 61-68.
- [8] Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Firat HA, et al. Usefulness of homocysteine as a cancer marker: total thiol compounds and folate levels in untreated lung cancer patients[J]. Anticancer Res, 2007, 27(2): 1185-1189.

(收稿日期: 2015-04-11)