

· 论 著 ·

鼻咽癌患者放疗前后血清 SE-CAD Hcy 和 PDGF-BB 的临床意义

李 勇¹, 孙业富^{2#△}, 陈桂明³, 陈 云¹

(1. 高邮市中医医院, 江苏高邮 225600; 2. 扬州职业大学医学院, 江苏扬州 225009;

3. 高邮市人民医院, 江苏高邮 225600)

摘要:目的 探讨鼻咽癌患者放疗前后血清上皮型钙黏蛋白(SE-CAD)、同型半胱氨酸(Hcy)、血小板源性生长因子(PDGF-BB)水平的变化及临床意义。方法 采用免疫化学法和 ELISA 法对 30 例鼻咽癌患者(研究组)进行了放疗前后血清 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平检测, 并与 35 例健康人(对照组)作比较。结果 研究组治疗前及放疗后 1 个月血清 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($F=2.352, 2.683, 3.125$, 均为 $P<0.05$)。复发患者上述 3 项指标明显高于未复发患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 表达均为阴性的患者 5 年生存率为 72.0%, SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 表达均为阳性的患者 5 年生存率为 62.5%, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 鼻咽癌患者放疗前后血清 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平的变化与鼻咽癌的病情和预后密切相关。

关键词:鼻咽癌; 可溶性上皮钙黏蛋白; 同型半胱氨酸; 血小板源性生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)22-3285-03

Clinical significance of serum SE-CAD, Hcy and PDGF-BB levels before and after radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer

Li Yong¹, Sun Yefu^{2#△}, Chen Guiming³, Chen Yun¹

(1. Jiangsu Chinese Traditional Medicine Hospital of Gaoyou City, Gaoyou, Jiangsu 225600, China;

2. School of Medicine, Yangzhou Polytechnic College, Yangzhou, Jiangsu 225009, China;

3. People's Hospital of Gaoyou, Gaoyou, Jiangsu 225600, China)

Abstract:Objective To investigate the change and clinic value of serum E-cadherin(SE-CAD), homocysteine(Hcy), platelet-derived growth factor(PDGF-BB) in patients with nasopharyngeal carcinoma before and after radiotherapy. **Methods** Immunocytochemistry and ELISA method were used to detect serum SE-CAD, PDGF-BB and Hcy levels in 30 patients with nasopharyngeal carcinoma(study group), and compared with 35 healthy controls(control group). **Results** The serum SE-CAD, Hcy, PDGF-BB in patients with nasopharyngeal carcinoma before and after radiotherapy were significant different with those of the control group($F=2.352, 2.683, 3.125$, all of them $P<0.05$), the levels in the recurrence patients were significant higher than those of no recurrence patients($P<0.05$). The five year survival rate of negative SE-CAD, Hcy and PDGF-BB patients and positive patients were 72.0%, 62.5% respectively, but the difference had no significance($P>0.05$). **Conclusion** The change of SE-CAD, Hcy, PDGF-BB in patients with nasopharyngeal carcinoma before and after radiotherapy are closely related to the severity and prognosis of nasopharyngeal carcinoma, which is of great clinical value.

Key words: nasopharyngeal cancer; soluble E-cadherin; homocysteine; vascular endothelial growth factor

鼻咽癌是中国常见的头颈部恶性肿瘤之一, 全世界有 80% 的鼻咽癌发生在中国, 也被西方学者称为“中国癌”。70% 鼻咽癌患者就诊时已达晚期, 5 年生存率仅有 34%~52%^[1]。及时掌握本病放疗前后疗效变化对于延长患者生命具有重要价值, 本研究检测了鼻咽癌患者放疗前后血清上皮型钙黏蛋白(SE-CAD)、同型半胱氨酸(Hcy)、血小板源性生长因子(PDGF-BB)的水平变化, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 鼻咽癌患者 30 例纳入研究组, 其中男 25 例, 女 5 例, 年龄 33~70 岁, 中位年龄 45 岁, 均为本市人民医院、中医院经体格检查, CT、X 片及相关实验室检测, 并行鼻咽部组织活检或细针穿刺做细胞学检查, 送病理科检查最终确认的鼻咽癌患者。30 例鼻咽癌患者根据放疗后半年复查情况, 分为复发亚组 5 例及无复发亚组 25 例。35 例体检健康者纳入

对照组, 其中男 25 例, 女 10 例, 年龄 23~68 岁, 中位年龄 40 岁, 均无肝、心、肺、肾等重要脏器疾病及肿瘤病史, 近期无明显局部或全身炎症反应, 肾功能、肝功能试验正常。2 组受试者年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 检测方法 血清 Hcy 检测采用免疫化学发光法(罗氏电化学发光法)进行, 试剂盒由美国 DPC 诊断试剂公司提供。血清 SE-CAD 和 PDGF-BB 检测采用 ELISA 法进行, SE-CAD 试剂盒由奥地利 GMBH 公司提供, PDGF-BB 试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。所有操作均严格按说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验。回归分析采用直线回归分析, 生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 法检验, $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组患者放疗前后 3 项指标与对照组比较 研究组放疗前及放疗后 1 个月血清 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($F=2.352、2.683、3.125$,均为 $P<0.05$)。放疗后 1 个月 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平均明显低于放疗前,差异均有统计学意义($t=3.854、4.036、3.773$,均为 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组患者放疗前后 3 项指标与对照组比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	SE-CAD ($\mu\text{g/L}$)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	PDGF-BB (pg/mL)
对照组	35	1.8 \pm 0.52	7.5 \pm 3.8	30.4 \pm 10.8
研究组				
放疗前	30	9.2 \pm 3.8*	16.2 \pm 8.4*	481.2 \pm 148.4*
放疗后 1 个月	30	2.6 \pm 0.6*	11.4 \pm 4.2*	108.5 \pm 39.6*

*: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 鼻咽癌患者放疗后半年复发亚组与未复发亚组 3 项指标比较 鼻咽癌患者放疗后半年进行 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 检测,复发患者上述 3 项指标明显高于未复发患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 鼻咽癌患者放疗后半年复发亚组与未复发亚组 3 项指标比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	SE-CAD($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	PDGF-BB(pg/mL)
复发亚组	5	8.8 \pm 3.4*	14.8 \pm 8.2*	248.2 \pm 87.6*
未复发亚组	25	1.9 \pm 0.54	7.8 \pm 3.4	61.5 \pm 10.5

*: $P<0.05$,与未复发亚组比较。

2.3 3 项指标水平与鼻咽癌患者生存时间的关系 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 表达均为阴性的患者 7 例,5 年生存率为 72.0%;SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 表达均为阳性的患者 11 例,5 年生存率为 62.5%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 研究组患者血清 SE-CAD 水平与 Hcy、PDGF-BB 水平的相关性 鼻咽癌患者 SE-CAD 水平与 Hcy、PDGF-BB 水平呈正相关($r=0.578\ 4、0.621\ 1,P<0.01$)。

3 讨 论

SE-CAD 为 $(80\sim84)\times10^3$ 多肽,成熟的多种组织上皮细胞和胚胎中均有表达。近年研究表明血清 SE-CAD 水平的多少与肿瘤的发生、浸润转移密切相关^[2-3]。本研究表明鼻咽癌患者血清 SE-CAD 水平可用于放疗前后水平的监测。同时检测其血清水平的变化可以作为一种新的肿瘤标志物应用于临床,并可作为癌肿复发和转移的一项重要检测指标,为临床选择新的治疗措施及预后判断提供依据。

国外相关文献报道恶性肿瘤患者血清 Hcy 水平可明显升高,且与疾病的轻重密切相关^[4-5]。国内也有文献报道,消化系统恶性肿瘤患者血清 Hcy 水平明显升高,与患者的预后密切相关^[6]。本研究表明鼻咽癌患者血清 Hcy 水平可用于放疗前、后水平的监测。笔者认为其升高的机制可能为:Hcy 是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸代谢的中间产物,在体内经蛋氨酸脱甲基而生成,它不参与体内蛋白质的合成,其代谢过程中需要

叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂)辅酶的参与。又由于患者血中存在低水平的 FA、VitB₁₂,造成患者 Hcy 在血液中堆积,浓度升高^[7]。确切的机制有待进一步研究。

PDGF-BB 在大部分肿瘤中均呈高表达,几乎所有肿瘤的发生、发展、转移和扩散均与肿瘤新的血管形成有密切联系。在肿瘤生长过程中,瘤体小于 2 mm 时,肿瘤细胞的营养主要来源于细胞基质,当体积大于 2 mm 时,营养依赖于肿瘤内新生血管的形成。因此新生血管网的建立成为肿瘤继续生长的关键^[8],但其机制尚不明确。孙业富等^[9]研究表明,高滴度的 EB 病毒感染的鼻咽癌组中 PDGF-BB 表达较高,因此认为 EB 病毒成功感染能够上调 PDGF-BB 的表达,促进鼻咽癌血管生成。故而 PDGF-BB 可以作为判断肿瘤生长、分化和转移能力的指标,也是判断患者生存及预后的独立因素。肿瘤微血管密度计数越高,预后越差。鼻咽癌的发生、发展同样具有血管生成依赖性,而 PDGF-BB 作为目前所知唯一特异作用于血管内皮细胞的因子,在其发生、发展及预后中同样起重要作用。现已证实,低氧可诱导 PDGF-BB 表达上调,其他可使肿瘤中 PDGF-BB 表达增殖的因子还有血小板衍生生长因子和胰岛素样生长因子^[10]。本研究表明鼻咽癌患者在放疗前后血清 PDGF-BB 水平存在着明显的变化。其升高的机制可能有:(1)由于患者组织存在缺氧、缺血,损伤了血管内皮细胞,从而激发了 PDGF-BB 的高表达;(2)由于患者存在细胞因子的调节紊乱,T、B 淋巴细胞失调,进一步促进了血清 PDGF-BB 的高表达。是否还与其他因素有关,尚待进一步的研究。

本研究中对 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 蛋白表达与鼻咽癌患者的 5 年生存率进行分析发现,SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 蛋白阴性表达的患者 5 年生存率较阳性表达的患者稍高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。总体上来说,本研究结果表明 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 的表达情况对鼻咽癌患者的生存时间影响不是很明显,但是临床上可以观察到 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 蛋白阴性的患者可以获得较高的生存率,而且这种获益随着时间的延长有逐渐增加的趋势,因此本研究还需要做更长时间的随访,才能进一步了解 PDGF-BB 表达与鼻咽癌患者生存时间的关系。另外,本研究还对血清 SE-CAD 水平与 Hcy、PDGF-BB 水平进行了相关分析,结果呈正相关($r=0.578\ 4、0.621\ 1,P<0.01$)。

综上所述,笔者认为检测鼻咽癌患者放疗前后血清 SE-CAD、Hcy 和 PDGF-BB 水平的变化对了解病情,观察疗效和判断预后具有一定临床实用价值。

参考文献

[1] 曲媛,车轶群,沈迪,等. 2~3 期鼻咽癌 EGFR、VEGF、EBER 表达与放化疗敏感性的关系[J]. 中国肿瘤,2014,23(1):72-76.

[2] Wang X,Liang Y,Chen Q,et al. Prognostic significance of SOX2 expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Invest,2012,30(1):79-85.

[3] Alusi G. Gene therapy and nasopharyngeal carcinoma[J]. Rhinology,2012,50(2):115-121.

[4] Wang WY,Twu CW,Chen HH,et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2010,16(3):1016-1024.

(下转第 3299 页)

同时发生,防止因协同损伤作用加速肝脏纤维化的进程。虽然目前有资料表明两者之间有良性的影响,可降低生化指标及病毒学指标,但是如果不能降低肝纤维化的概率,那么上述指标变化的临床意义有限。笔者认为,未来关于乙肝合并脂肪肝的研究应更着重于肝纤维化指标的考量,找出更直接与肝纤维化相关的独立危险因素,以寻找遏制肝脏损伤的途径,提高患者远期生存率。

参考文献

[1] 徐启桓,揭育胜,舒欣,等. 脂肪肝与 HBV 感染、高脂血症及 ALT 异常的相关分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(2): 141-143.

[2] 施军平,范建高,武瑞,等. 宿主和病毒因素在慢性乙型肝炎肝细胞脂肪变中的作用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(5):324-326.

[3] 彭红,杨健,麦润章,等. 慢性乙型肝炎患者血清脂联素水平及其与代谢指标的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(4):354-356.

[4] 陈建能,庄群瑛,陈碧芬,等. 慢性乙型肝炎合并肝脂肪变的影响因素[J]. 中华传染病杂志,2013,31(3):160-165.

[5] 施军平,苟运浩,苏艳霞,等. 代谢综合征与慢性乙型病毒性肝炎及非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化程度的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志,2009,1(4):262-266.

[6] 李颖莉,周淑贤,陈萍,等. 平均血小板体积在慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝中的应用[J]. 山东医药,2014,54(6):63-64.

[7] Shen HY,Deng YC,Wang QM,et al. Expression of MCP-1 in the patients of chronic hepatitis B complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Cell Molecul Immun,2012,28(9):975-978.

[8] 郭宝玲,杨才生,张志坚,等. 非酒精性脂肪肝及其合并亚临床型乙肝病毒感染的病理和免疫研究[J]. 临床消化杂志,2011,23(3):140-143.

[9] 张要栋,徐尧江,宋伟泉,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病临床和病理分析[J]. 中国医师杂志,2014,20(增刊):8-10.

[10] 宓余强,刘勇钢,徐亮,等. 慢性乙型肝炎合并肝脂肪变的临床与病理学特征分析[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17(11):817-820.

[11] 宓余强,刘勇钢,徐亮,等. 慢性乙型肝炎患者肝脂肪变与肝脏 HBsAg 和 HBeAg 的关系[J]. 中华消化杂志,2012,32(5):316-319.

[12] 张立真. 水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝疗效观察[J]. 实用医技杂志,2014,21(5):538-539.

[13] 姜宁华. 易善复治疗病毒性肝炎合并脂肪肝临床疗效评估[J]. 中

国现代应用药理学杂志,2004,21(3):235-237.

[14] 卞冬雪,刘静,陆璐,等. 大黄酸对合并非酒精性脂肪性肝炎的 HBV 转基因小鼠肝病恶化的防治作用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(5):328-331.

[15] 陈梅琴,吴金明,陈娟,等. 合并非酒精性脂肪性肝病对 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者核苷类似物抗病毒疗效的影响[J]. 中华传染病杂志,2014,32(3):158-161.

[16] 应若素,陈燕宇,卓丽,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒治疗的疗效探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(8):603-606.

[17] 施军平,陆璐,钱建成,等. 肝脂肪变对慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素 α 治疗临床疗效的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(4):285-288.

[18] 曾引财,徐峰,李娅,等. 多烯磷脂酰胆碱对慢性乙型肝炎并发非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒疗效的影响[J]. 中国实用医刊,2014,41(15):40-42.

[19] 韩玉香,刘国旺,钱静,等. 健肝降脂丸联合干扰素治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 天津医药,2014,42(6):610-612.

[20] 莫冰泉,陈红梅. 舒肝健脾法治疗病毒性肝炎合并脂肪肝 90 例临床观察[J]. 光明中医,2008,23(5):703.

[21] 张德勇,谭芳. 自拟脂康饮治疗慢性乙型病毒性肝炎合并脂肪肝 35 例临床观察[J]. 中医药导报,2013,19(9):11-12.

[22] 车念聪. 病毒性肝炎伴发脂肪肝的中医药治疗[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(14):1465-1468.

[23] Sun W, Hung W, Wing C, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population[J]. J Hep,2012,56(3):533-540.

[24] 沈薇. 非酒精性脂肪肝病的治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志,2003,12(2):114.

[25] 陈娟,沈薇,程文会. 乙型肝炎病毒 X 蛋白对 HepG2 细胞脂代谢相关基因表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(10):768-773.

[26] 李知玉,何清,敖飞健,等. 79 例 ALT 正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(4):465-469.

[27] 张净,潘勤,段晓燕,等. 慢性乙型肝炎病毒感染合并非酒精性脂肪性肝病动物模型的建立与鉴定[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(9):658-663.

(收稿日期:2015-06-08)

(上接第 3286 页)

[5] Christenson RH,Phillips D. Sensitive and high sensitivity next Generation cardiac troponin assays;more than just a Name[J]. Pathology,2011,43(3):213-219.

[6] 朱一堂,张雷,孙艳,等. 胱抑素 C 与同型半胱氨酸相关性的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2010,14(11):1839-1840.

[7] 邢晓光. 酶转换法检测同型半胱氨酸的评价及其对冠心病的早期诊断价值[J]. 检验医学,2012,27(7):571-574.

[8] 陈秋燕,张昌卿,莫浩元,等. 鼻咽癌患者放疗过程中血清 VEGF 水平的动态变化[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(18):1424-

1426.

[9] 孙业富,唐顺广,夏爱萍. 联合检测 PDGF-BB,D-D 和 CYFRA21-1 对肺鳞癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(1):117-119.

[10] Chia WK,Wang WW,Teo M,et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus- Δ LMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol,2012,23(4):997-1005.

(收稿日期:2015-07-08)