

• 论 著 •

鼻咽癌患者放疗前后同型半胱氨酸水平检测的临床意义

吕 蓉

(中山市中医院检验科, 广东中山 528400)

摘 要:目的 探讨检测鼻咽癌患者放疗前后同型半胱氨酸水平的临床意义。方法 2013 年 9 月至 2014 年 9 月于该院确诊的鼻咽癌患者 62 例纳入观察组, 60 例体检健康者纳入对照组。采集对照组 1 次静脉血, 采集观察组鼻咽癌患者放疗前及放疗开始后 1 周、1 月静脉血, 并采用循环酶法检测同型半胱氨酸水平后进行比较。结果 放疗前各分期鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平比较, 差异无统计学意义($F=0.15, P=0.86$)。观察组患者放疗前及放疗后 1 周同型半胱氨酸水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($t=-12.1, P=0.00; t=-7.32, P=0.00$), 放疗后 1 月同型半胱氨酸水平与对照组比较, 差异无统计学意义($t=-1.45, P=0.15$)。放疗后 1 周及 1 月鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平明显降低, 与放疗前比较, 差异均有统计学意义($t=-5.22, P=0.00; t=-13.56, P=0.00$)。结论 鼻咽癌患者体内同型半胱氨酸水平明显升高, 随着放疗的进行, 同型半胱氨酸水平呈下降趋势, 提示其对鼻咽癌的诊断及治疗具有一定的指导价值, 但不同分期鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平无明显差异。

关键词:循环酶法; 同型半胱氨酸; 鼻咽癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)03-0331-03

Clinical significance of homocysteine level detection before and after radiotherapy in patients with nasopharynx cancer

Lv Rong

(Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of detecting the homocysteine (Hcy) level by enzymatic cycling assay before and after radiotherapy in nasopharynx cancer. **Methods** 62 cases of definitely diagnosed nasopharynx cancer in our hospital from September 2013 to September 2014 were included into the observation group and 60 individuals undergoing the physical examination were enrolled as the control group. The venous blood was collected once in the control group and was collected before radiotherapy and at 1 week, 1 month after the radiotherapy beginning in the observation group. The enzymatic cycling assay was used to test the Hcy level. Then the detection results were compared between the two groups. **Results** The Hcy level had no statistically significantly difference among different stages of nasopharynx cancer before radiotherapy ($F=0.15, P=0.86$). The Hcy level before radiotherapy and at 1 week after radiotherapy in the observation group were significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=-12.1, P<0.05; t=-7.32, P=0.00$). The Hcy level at 1 month after radiotherapy in the observation group had no statistical difference compared with that in the control group ($t=-1.45, P=0.15$). The Hcy level at 1 week and 1 month after radiotherapy in the observation group was significantly reduced, which showed statistical difference compared with before radiotherapy ($t=-5.22, P=0.00; t=-13.56, P=0.00$). **Conclusion** The Hcy level in the patients with nasopharynx cancer is significantly increased, whereas with the conducting radiotherapy, which shows the decreasing trend, indicating that the Hcy level has certain guidance value for the diagnosis and treatment of nasopharynx cancer, but the Hcy level has no obvious difference among different stages of nasopharynx cancer.

Key words: enzymatic cycling assay; homocysteine; nasopharynx cancer

同型半胱氨酸是蛋氨酸分解的中间产物, 主要通过再甲基化和分解代谢途径进行代谢。相关研究资料表明, 同型半胱氨酸是高血压、冠心病等心脑血管疾病的独立危险因素^[1-3], 并且有学者提出其水平变化可能与某些免疫性疾病、精神分裂症及糖尿病血管病变等有关^[4-6]。目前, 对于同型半胱氨酸与恶性肿瘤的关系也有了初步进展, 多数学者认为同型半胱氨酸可能是恶性肿瘤的标志物之一。本文通过循环酶法检测同型半胱氨酸水平, 探讨其与鼻咽癌发生、发展的关系, 以及其在放疗前后的变化, 为临床诊断及治疗提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 9 月至 2014 年 9 月本院确诊的鼻咽癌患者 62 例纳入观察组, 其中男 46 例, 女 16 例, 男女比例 2.8:1.0, 年龄 31~76 岁, 平均(48.5±12.5)岁, 纳入患者均

结合临床症状、体征、影像学及病理学检查明确诊断, 且未经化疗, 排除患有其他恶性肿瘤, 高血压、脑血栓及心肌梗死等心脑血管疾病, 精神分裂等神经系统疾病, 糖尿病, 系统性红斑狼疮等免疫风湿性疾病, 以及其他基础疾病者。按照中国鼻咽癌临床分期工作委员会制定的中国 2008 分期系统进行鼻咽癌分期^[7], 其中 I、II、III、IV 期患者分别为 20、6、11、25 例。另外选择 60 例体检健康者纳入对照组, 其中男 44 例, 女 16 例, 男女比例为 2.6:1.0, 年龄 31~71 岁, 平均(47.1±11.6)岁, 均无高血压、糖尿病等基础疾病。2 组受试者性别、年龄比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.008, P=0.930; t=-5.03, P=0.62$), 具有可比性。

1.2 方法 观察组鼻咽癌患者在放疗前及放疗开始后 1 周、1 月均采集静脉血, 采集对照组受试者静脉血 1 次, 所有血液标

本均采用循环酶法检测同型半胱氨酸水平,检测仪器为日立 7600 全自动生化分析仪,试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供,所有操作均按仪器及试剂盒说明书进行。

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,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分期鼻咽癌患者放疗前同型半胱氨酸水平比较 I 期鼻咽癌患者放疗前同型半胱氨酸水平为 $(23.41 \pm 4.80) \mu\text{mol/L}$, II、III 期鼻咽癌患者放疗前同型半胱氨酸水平为 $(22.75 \pm 5.74) \mu\text{mol/L}$, IV 期鼻咽癌患者放疗前同型半胱氨酸水平为 $(22.47 \pm 4.84) \mu\text{mol/L}$,放疗前各分期鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平比较,差异无统计学意义 ($F = 0.15, P = 0.86$)。

2.2 鼻咽癌患者放疗前后同型半胱氨酸水平比较 观察组患者放疗前同型半胱氨酸水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($t = -12.1, P = 0.00$)。观察组患者放疗后 1 周同型半胱氨酸水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($t = -7.32, P = 0.00$)。放疗后 1 周及 1 月鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平明显降低,与放疗前比较,差异均有统计学意义 ($t = -5.22, P = 0.00; t = -13.56, P = 0.00$)。随着放疗的进行,同型半胱氨酸水平呈下降趋势,至放疗后 1 月同型半胱氨酸水平与对照组比较,差异无统计学意义 ($t = -1.45, P = 0.15$),2 组同型半胱氨酸水平见表 1。

表 1 鼻咽癌患者放疗前后同型半胱氨酸水平与对照组比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	同型半胱氨酸
对照组	60	10.30 ± 3.38
观察组	62	
放疗前		22.83 ± 5.14 *
放疗后 1 周		18.19 ± 4.74 * #
放疗后 1 月		11.38 ± 3.31 #

* : $P < 0.05$,与对照组比较;# : $P < 0.05$,与放疗前比较。

3 讨 论

同型半胱氨酸的检测方法有很多种。其中 ELISA 法和荧光偏振免疫法是目前临床上常用的方法。ELISA 法操作方便、快捷、重复性较好,但是大部分操作需手工操作,耗时耗力^[8]。荧光偏振免疫法检测同型半胱氨酸精密度好、快速、准确、稳定性好,符合临床需求,但检测仪器及试剂价格昂贵^[9]。高效液相色谱法由于具有较高的效率及灵敏度,曾作为临床常用检测方法,但由于其操作复杂,费用较高,不能进行大样本检测^[10]。符俊超等^[10]对循环酶法检测同型半胱氨酸的性能进行了验证,认为该方法在批内重复性、批间精密度、分析测量范围、抗干扰性、准确度分析、正常参考范围验证等方面均满足临床检测要求,并且循环酶法操作简单、快速,不需特殊设备,且可以对大批量标本进行同时自动化分析。本研究采用循环酶法检测同型半胱氨酸,提高了检测的精密度及结果的准确度,降低了成本,节约了检测时间。

同型半胱氨酸是甲硫氨酸代谢的中间产物,参与了体内多种疾病的发生、发展。同型半胱氨酸的代谢途径主要有两条^[11-12]:(1)再甲基化途径,此过程中需以维生素 B₁₂ 作为辅酶, N⁵-CH₃-FH₄ 提供甲基变为四氢叶酸,同型半胱氨酸获得

甲基重新形成蛋氨酸。(2)分解代谢途径,此过程需以维生素 B₆ 为辅酶。以上两种途径均在肝脏进行。同型半胱氨酸升高与体内多种肿瘤的发生呈相关性。Aleksic 等^[12]研究了 46 例恶性肿瘤患儿及 6 例良性肿瘤患儿,发现恶性肿瘤患儿体内同型半胱氨酸水平明显高于良性肿瘤患儿,认为同型半胱氨酸可以作为儿童恶性肿瘤的筛查标志物。张少华等^[13]检测了 93 例原发性肝癌患者体内同型半胱氨酸水平, Pirouzpanah 等^[14]检测了 141 例乳腺癌患者体内同型半胱氨酸水平,均发现其较健康者明显升高。本研究中,鼻咽癌患者体内同型半胱氨酸水平明显高于健康者,与以上文献报道一致。同时,研究发现放疗后患者体内同型半胱氨酸水平呈下降趋势,并趋于正常,考虑与鼻咽癌患者肿瘤有所控制、病情好转有关。以上结果提示同型半胱氨酸对鼻咽癌的诊断及治疗具有一定的指导价值。

魏凯等^[15]研究了 42 例非小细胞肺癌患者血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B₁₂ 的水平,发现与健康者相比,非小细胞肺癌患者的同型半胱氨酸水平明显升高,而叶酸及维生素 B₁₂ 明显降低。因此,该研究者推测恶性肿瘤患者处于高代谢状态,其代谢消耗大量叶酸及维生素 B₁₂,叶酸及维生素 B₁₂ 缺乏阻断了同型半胱氨酸的再甲基化途径,使同型半胱氨酸在体内蓄积,从而导致同型半胱氨酸水平明显升高。本研究结果验证了上述推测,由此可以提出假设,增加恶性肿瘤叶酸及维生素 B₁₂ 的摄入或许可作为恶性肿瘤的辅助治疗方法,但目前国内外对这方面的研究报道较少。

同型半胱氨酸通过多种途径增加了血液的高凝状态,促进血栓形成,从而促进恶性肿瘤的生长和转移。研究表明,同型半胱氨酸可通过增加内皮素,降低一氧化氮及一氧化氮合酶水平,减少内皮细胞蛋白质巯基亚硝基化修饰等途径对血管内皮细胞的损伤,内皮细胞损伤可促进其脂质蛋白氧化、炎症反应和平滑肌细胞增生,从而促进血栓形成^[16-17]。同时,同型半胱氨酸所产生的过氧化氢可降低血液的抗凝活性,其衍生物可激活凝血因子,破坏机体的凝血-纤溶系统,增加血液的高凝状态^[18]。此外,同型半胱氨酸可增加血小板聚集性,使机体处于血栓前状态。李志强等^[19]研究了 35 例高同型半胱氨酸血症患者及 33 例健康者,发现高同型半胱氨酸血症患者血小板最大聚集率明显高于健康者,认为可能是同型半胱氨酸沉积于血管壁,通过炎症反应激发血小板聚集。同型半胱氨酸再甲基化过程的中间产物 S-腺苷蛋氨酸高度活化,广泛参与体内的甲基化反应,其缺乏可影响 DNA 甲基化,影响 DNA 整合及修复等功能,激活原癌基因引起肿瘤生成。由此可见,同型半胱氨酸与恶性肿瘤相互作用,互为因果,促进了肿瘤的生长、发展。本研究检测了不同分期鼻咽癌患者同型半胱氨酸水平,发现各期同型半胱氨酸水平无明显差异,表明同型半胱氨酸与鼻咽癌的发生关系密切,但其检测值的高低不能提示鼻咽癌的发展程度。

综上所述,鼻咽癌患者体内同型半胱氨酸水平明显升高,随着放疗的进行,同型半胱氨酸水平呈下降趋势,提示其对鼻咽癌的诊断及治疗具有一定的指导价值,但不同鼻咽癌分期同型半胱氨酸水平无明显差异,其水平不能提示鼻咽癌患者病情的进展。

参考文献

[1] 王宁,余振球,周子杰.原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系研究[J].中国全科医学,2010,13(12):1263-1265.
(下转第 335 页)

磺胺甲噁唑,达 82.90%,且儿童组(88.80%)的耐药率要高于成人组(79.40%);其次为氨苄西林,占 43.40%,儿童组(42.40%)和成人组(44.40%)差别不大。青霉素类抗菌药物原为治疗流感嗜血杆菌的首选药物,但是由于临床抗菌药物的不合理使用,从而导致耐氨苄西林的耐药株不断增加,给诊断和治疗带来了一定的困难,所以本地区现不宜用氨苄西林和复方磺胺甲噁唑作为流感嗜血杆菌感染的经验性用药。而其他的抗菌药物,如头孢呋辛、头孢曲松、环丙沙星、阿奇霉素、亚胺培南的耐药率均较低,对于流感嗜血杆菌感染,上述药物均有很好的抗菌活性,可以适当选择,但喹诺酮类药物会影响儿童软骨发育,且由于有很强的诱导耐药性,一般不推荐用于 18 岁以下患者。

流感嗜血杆菌的耐药性主要是由于 β -内酰胺酶的产生、青霉素结合蛋白的改变,以及细胞膜对抗菌剂通透性的改变所引起。流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药于 1972 年首先在欧洲报道,主要耐药机制是产生质粒介导的 β -内酰胺酶,有 90% 以上为 TCYM-1 型基因,少数为 ROB-1 型基因^[5], β -内酰胺酶可灭活氨基青霉素、羧基青霉素和脲基青霉素。在氨苄西林耐药菌株中,有 3 株未检测出 β -内酰胺酶,本试验中 β -内酰胺酶的检出率为 1.57%,与国外报告的 β -内酰胺酶阴性菌的氨苄西林耐药率接近^[6],耐药性通常是由于一种或多种青霉素结合蛋白的改变和外膜蛋白通透性下降所引起,且影响所有的 β -内酰胺酶类药物,但各菌株的耐药水平有差异。这些菌株所致感染的临床治疗结果不确定,其耐药机制有待进一步研究^[7-8]。

综上所述,流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率有增高趋势,在用药过程中应进行细菌培养,及时调整抗菌药物,微生物室应通知临床医生合理使用抗菌药物,应重视和加强流感嗜血杆菌的培养及耐药性监测工作,特别对于儿童和老年患者,进

行细菌培养对提高其患者治愈率,延缓细菌耐药性具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] 叶应妩,王毓三.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:836-839.
- [2] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.
- [3] 陈东科,孙长贵.实用临床微生物学检验与图谱[M].北京:人民卫生出版社,2011:469-478.
- [4] 张泓,恐青,王传清,等.2010 年中国 CHINET 流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(3):180-184.
- [5] Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, et al. Global distribution of TCYM-1 and ROB-1 beta-lactamases in Haemophilus influenza [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4): 773-776.
- [6] Saikia KB, Bewal RK. Characterization of nasopharyngeal isolates of type b Haemophilus influenzae from Delhi[J]. Indian J Med Res, 2012, 136(5): 855-861.
- [7] 闵小春,罗少锋,王威,等.流感嗜血杆菌的临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(15):3665-3667.
- [8] 杨进,卢先雷,罗宇鹏.痰液细菌学检验的标准化操作程序初探[J].医学检验与临床,2008,19(2):7-12.

(收稿日期:2015-06-02)



(上接第 332 页)

- [2] Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(3): 339-344.
- [3] Qin X, Huo Y, Xie D, et al. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2013, 32(5): 722-727.
- [4] Motegi S, Toki S, Yamada K, et al. Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis [J]. J Dermatol, 2014, 41(11): 986-991.
- [5] Nishi A, Numata S, Tajima A, et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia [J]. Schizophrenia Bull, 2014, 40(5): 1154-1163.
- [6] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会.鼻咽癌'92 分期修订工作报告[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(1):2-6.
- [7] 白鹏,罗雁,李英,等.基于滤纸微孔板的酶联免疫吸附测定方法研究[J].分析化学,2013,41(1):20-24.
- [8] 鄢盛恺,宋耀虹,张春玲,等.荧光偏振免疫法检测血浆同型半胱氨酸水平的临床评价[J].中华检验医学杂志,2001,24(1):11-14.
- [9] Głowacki R, Borowczyk K, Bald E. Fast analysis of wine for total homocysteine content by high-performance liquid chromatography [J]. Amino Acids, 2012, 42(1): 247-251.

- [10] 符俊超,邸玉玮,郑卫东,等.循环酶法检测同型半胱氨酸的性能验证分析[J].中国卫生检验杂志,2014(13):1913-1915.
- [11] 顾炳权,王多宁.血浆同型半胱氨酸水平及临床诊断意义[J].中国血液流变学杂志,2004,14(4):630-634.
- [12] Aleksic D, Djokic D, Golubicic I, et al. The importance of the blood levels of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in children with malignant diseases [J]. J BUON, 2013, 18(4): 1019-1025.
- [13] 张少华,梁健智,黄雄伟.血清同型半胱氨酸水平变化在原发性肝癌中的临床价值[J].现代肿瘤医学,2012,20(12):2580-2581.
- [14] Pirouzpanah S, Taleban FA, Mehdipour P, et al. Plasma total homocysteine level in association with folate, pyridoxine, and cobalamin status among Iranian primary breast cancer patients [J]. Nutr Cancer, 2014, 66(7): 1097-1108.
- [15] 魏凯,黄毅超.血浆同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₁₂ 水平与非小细胞肺癌的关系[J].国际检验医学杂志,2012,33(6):699.
- [16] 薛莉,陈树兰,贾绍斌,等.同型半胱氨酸与冠心病的相关性及其机制探讨[J].中华心血管病杂志,2002,30(9):11-15.
- [17] Chen Y, Zhao S, Wang Y, et al. Homocysteine reduces protein S-nitrosylation in endothelium [J]. Int J Mol Med, 2014, 34(5): 1277-1285.
- [18] 董燕燕,陈光亮.高同型半胱氨酸血症危害及致病机制研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(9):1205-1208.
- [19] 李志强,张建平,赵明.高同型半胱氨酸血症患者超敏 C 反应蛋白水平、血小板聚集率与同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2014(13):38-40.

(收稿日期:2015-09-28)