

• 论 著 •

同型半胱氨酸与鼻咽癌相关性及其机制研究

吕 蓉

(广东省中山市中医院 528400)

摘 要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)和血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的关系,明确 Hcy 和 hs-CRP 水平与鼻咽癌发生的关系,以明确 Hcy 是否为鼻咽癌的危险因素。方法 收集 2012 年 1 月至 2014 年 7 月中山市中医院肿瘤科收治并确诊为鼻咽癌的患者 72 例,另选取同期体检的 50 例志愿者作为健康对照组,鼻咽癌患者分为鼻咽癌缓解组和鼻咽癌未缓解组。收集入选研究对象清晨空腹静脉血测定血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平。结果 与健康对照组比较,鼻咽癌缓解组、未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著升高,差异均有统计学意义($t=9.08, P=0.023; t=6.84, P=0.035$);与鼻咽癌缓解组治疗前比较,鼻咽癌未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著升高,差异均有统计学意义($t=10.94, P=0.018; t=8.67, P=0.026$);与鼻咽癌缓解组治疗前比较,鼻咽癌缓解组治疗后血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著降低,差异有统计学意义($t=7.15, P=0.030; t=5.34, P=0.047$);与鼻咽癌未缓解组治疗前比较,鼻咽癌未缓解组治疗后血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平降低,但差异无统计学意义($t=1.05, P=0.072; t=1.84, P=0.064$)。鼻咽癌患者血浆 Hcy 与 hs-CRP 水平之间有直线相关关系,呈正相关,相关系数为 0.522。结论 血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平变化与鼻咽癌严重程度和治疗效果均有正相关性,为临床早期诊断和提高治疗效果提供了参考依据。

关键词:鼻咽癌; 血浆同型半胱氨酸; 相关性; 血清超敏 C-反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.11.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)11-1515-03

Correlation of homocysteine and nasopharyngeal carcinoma and the study on it's pathogenesis

LV Rong

(Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhongshan, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of homocysteine (Hcy), high sensitivity-C reactive protein (hs-CRP) and nasopharyngeal carcinoma (NPC) and to demonstrate whether Hcy is the risk factors of NPC. **Methods** 72 patients with NPC collected in the hospital from January 2012 to July 2014 were divided into NPC remission group and NPC non-remission group. 50 healthy people were chosen as case control. Fasting venous blood were collected from all the individuals to detect serum Hcy and hs-CRP levels. **Results** Compared with the healthy group, Hcy and hs-CRP levels of patients in NPC remission group and NPC non-remission group before therapy were significantly higher($t=9.08, P=0.023; t=6.84, P=0.035$). Before therapy, Hcy and hs-CRP levels of patients in NPC non-remission group were significantly higher than that in NPC remission group($t=10.94, P=0.018; t=8.67, P=0.026$). Meanwhile, Hcy and hs-CRP levels of patients in NPC remission group before therapy were significantly lower than that of patients after therapy($t=7.15, P=0.030; t=5.34, P=0.047$). The differences of Hcy and hs-CRP levels of patients in NPC non-remission group before therapy and after therapy had no statistic significance($t=1.05, P=0.072; t=1.84, P=0.064$). And the level of Hcy was positively correlated with hs-CRP ($r=0.522, P<0.05$). **Conclusion** Hcy and hs-CRP levels are related to the development and clinical therapy effect of NPC, which could provide a basis for early diagnosis and improvement of the treatment effect.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; homocysteine; correlation; high sensitivity-C reactive protein

鼻咽癌是东南亚地区及我国南方常见的恶性肿瘤,发病与 EB 病毒感染、化学致癌物、遗传因素及环境因素有关,但鼻咽癌具体发病机制尚不明确^[1-3]。临床治疗鼻咽癌采用以放射治疗为主的综合疗法,获得较好的临床治疗效果,但鼻咽癌发病隐匿、易复发、易转移,因此 5 年生存率仍为 70% 左右^[4-7]。因此,探讨鼻咽癌发病机制对于尽早发现鼻咽癌、提高患者生存率和生活质量具有重要的临床意义。同型半胱氨酸(Hcy)是氨基酸半胱氨酸的一类异种,与心血管疾病、肿瘤有关。Hcy 可生成 Hcy 硫内酯,而 Hcy 硫内酯又会进一步促进肿瘤细胞的增殖速率^[8-9]。临床研究发现,Hcy 参与肿瘤内血液系统的抗凝血和凝血活动,促进肿瘤进展伴随发生的血液凝血异常^[10]。国外研究表明,Hcy 与肿瘤的发生和发展有较大相关性,Hcy 与叶酸参与多种恶性肿瘤发生,典型如宫颈癌的发生^[11]。Hcy 氧化过程产生自由基会造成 DNA 氧化损伤,引起 K-ras 基因突变^[12]。其他

肿瘤研究表明,高 Hcy 可能是肿瘤发病的危险因素。因此本研究收集临床研究病例,探讨 Hcy 和血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的关系,以明确 Hcy 和 hs-CRP 水平与鼻咽癌发生的关系,以及 Hcy 是否为鼻咽癌的危险因素,为临床早期诊断和提高治疗效果提供可参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2014 年 7 月本院肿瘤科收治并确诊为鼻咽癌的患者 72 例,男 39 例,女 33 例,年龄 24~65 岁,平均(46.8±9.7)岁;其中鼻咽癌缓解组 45 例,采用标准放疗方案 1~2 个疗程后达到完全缓解,鼻咽癌未缓解组 27 例,鼻咽癌患者行标准放疗方案 2 个疗程后部分缓解或未缓解。另选取本院同期体检健康的志愿者 50 例作为健康对照组,男 27 例,女 23 例,年龄 25~64 岁,平均(49.2±12.5)岁。各组入选研究对象年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 患者临床症状主要表现为较重鼻塞、鼻阻、耳部症状、鼻部溃疡、盗汗、消瘦,多数患者有肺结核病史。鼻咽癌诊断结合组织病理学和影像学检查确诊,排除合并多种肿瘤疾病的患者,排除伴有心脑血管疾病的患者。

1.3 指标检测 收集研究对象临床一般资料,包括年龄、性别、一般体格检查和病史。鼻咽癌缓解组和未缓解组患者在入院时、放疗结束后 2 周测检测血浆 Hcy 水平,健康对照组研究对象体检时采集标本测定血浆 Hcy 水平。收集入选研究对象清晨空腹静脉 3 mL,静置 1 h,3 000 r/min 离心 15 min,收集上清备用。

1.4 检测方法

1.4.1 Hcy 测定 Hcy 测定选择循环酶法,测定仪器选用奥林巴斯自动生化分析仪,试剂盒由南京建成生物技术公司提供。Hcy 测定原理在三磷酸盐作用下,氧化型 Hcy 转化为游离型 Hcy,进而与底物 S-腺苷同型甲硫氨酸(SAM)形成甲硫氨酸和 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH),而 SAH 又会被水解为腺苷和 Hcy,形成的 Hcy 循环加入放大检测信号强度,腺苷形成次黄嘌呤和氨,氨又促进 β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原性(NADH)转化,因此标本中 Hcy 与 NADH 变化量呈正比。严格按照说明书操作,混匀试剂,37 ℃恒温 3~5 min,340 nm 处测定标准管和样品管吸光度值,绘制标准曲线,求算各标本浓度。其中 Hcy 单位为 μmol/L,依据分级标准,正常值为 5.0~15.0 μmol/L,轻度增高为大于 15.0~30.0 μmol/L,中度增高为大于 30.0~100.0 μmol/L,重度增高为超过 100.0 μmol/L。

1.4.2 hs-CRP 测定 hs-CRP 水平采用免疫比浊法测定,试剂盒由南京建成生物技术公司提供。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 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,采用 ANOVA 检验多个均数间差异性,当组间存在显著性差异时采用 *t* 检验,进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 鼻咽癌缓解组、未缓解组治疗前和健康对照组血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平比较 见表 1。与健康对照组比较,鼻咽癌缓解组、未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著升高,差异有统计学意义($t = 9.08, P = 0.023; t = 6.84, P = 0.035$);与鼻咽癌缓解组治疗前比较,鼻咽癌未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著升高,差异有统计学意义($t = 10.94, P = 0.018; t = 8.67, P = 0.026$)。由此可见,血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平在健康对照组、鼻咽癌缓解组治疗前和鼻咽癌未缓解组治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 鼻咽癌缓解组、未缓解组治疗前和健康对照组血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血浆 Hcy(μmol/L)	hs-CRP(mg/L)
鼻咽癌缓解组治疗前	45	13.45±3.84*	5.27±2.10*
鼻咽癌未缓解组治疗前	27	19.75±6.53*#	8.64±2.57*#
健康对照组	50	9.16±4.17	1.42±0.76

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与鼻咽癌缓解组治疗前比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 鼻咽癌缓解组和未缓解组治疗前、后血浆 Hcy 水平和 hs-CRP 水平比较 见表 2。鼻咽癌缓解组治疗后血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($t = 7.15, P =$

$0.030; t = 5.34, P = 0.047$)。鼻咽癌未缓解组治疗后血浆 Hcy 水平和 hs-CRP 水平较治疗前降低,但差异无统计学意义($t = 1.05, P = 0.072; t = 1.84, P = 0.064$)。

表 2 鼻咽癌缓解组治疗前、后血浆 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血浆 Hcy(μmol/L)	hs-CRP(mg/L)
鼻咽癌缓解组	治疗前 45	13.45±3.84	5.27±2.10
	治疗后 45	10.25±4.18*	2.08±0.96
鼻咽癌未缓解组	治疗前 27	19.75±6.53	8.64±2.57
	治疗后 27	16.12±5.11	6.17±3.05

2.3 鼻咽癌患者血浆 Hcy 与 hs-CRP 关系散点图 见图 1。鼻咽癌患者血浆 Hcy 与 hs-CRP 水平之间有直线相关关系,呈正相关。

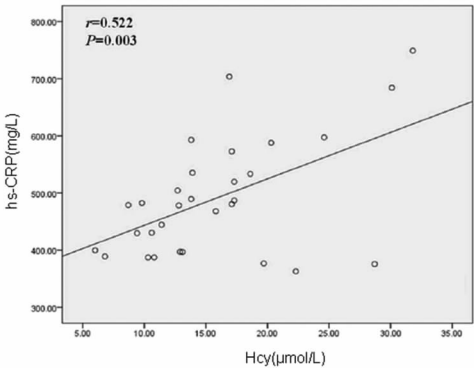


图 1 鼻咽癌患者血浆 Hcy 与 hs-CRP 关系散点图

3 讨 论

血浆 Hcy 代谢异常可诱发高 Hcy 血症,有研究发现,Hcy 是多种疾病的独立危险因素,如心血管疾病、糖尿病肾病及多种良、恶性肿瘤^[13-14]。鼻咽癌发病与 EB 病毒感染、化学致癌物、遗传因素及环境因素有关,但鼻咽癌具体发病机制尚不明确。虽然临床治疗鼻咽癌采用以放射治疗为主的综合疗法获得较好的临床效果,但鼻咽癌由于易复发和转移,5 年生存率仍无显著升高。因此,检测鼻咽癌患者 Hcy 和 hs-CRP 水平,观察 Hcy 和 hs-CRP 水平在鼻咽癌患者放疗前、后的变化,对于鼻咽癌的诊断、治疗及预后都有重要意义。

本研究发现,与健康对照组比较,鼻咽癌缓解组和未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著升高,结果提示健康对照组、鼻咽癌缓解组和未缓解组治疗前血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平差异有统计学意义;与鼻咽癌缓解组治疗前比较,鼻咽癌缓解组治疗后血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平显著降低,差异有统计学意义;与鼻咽癌未缓解组治疗前比较,鼻咽癌未缓解组治疗后血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平降低,但差异无统计学意义。

此外,鼻咽癌患者血浆 Hcy 与 hs-CRP 水平之间有直线相关关系,呈正相关。研究结果表明,在尽早诊断鼻咽癌及临床治疗效果评估方面,可将结合临床指征作为罹患鼻咽癌危险因素进行临床前筛查。本研究结果提示,血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平变化与鼻咽癌严重程度和治疗效果均有正相关性,从而为临床早期诊断和提高治疗效果提供了参考依据。

参考文献

[1] 李冬. 同型半胱氨酸的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012,33(2):199-203. (下转第 1527 页)

- of TSP50 and mTSP50 genes in different types of human tissues and mouse spermatic cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(4): 658-661.
- [5] Wang M, Bao YL, Wu Y, et al. Basic FGF downregulates TSP50 expression via the ERK/Sp 1 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(1): 75-81.
 - [6] Kosaka-Suzuki N, Suzuki T, Suzuki T, et al. Transcription factor BORIS (Brother of the Regulator of Imprinted Sites) directly induces expression of a cancer-testis antigen, TSP50, through regulated binding of BORIS to the promoter [J]. *Biol Chem*, 2011, 286(31): 27378-27388.
 - [7] Song ZB, Liu B, Li YY, et al. The catalytic triad of testes-specific protease 50 (TSP50) is essential for its function in cell proliferation [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(10): 2266-2275.
 - [8] Song ZB, Bao YL, Zhang Y, et al. Testes-specific protease 50 (TSP50) promotes cell proliferation through the activation of the nuclear factor κ B (NF- κ B) signalling pathway [J]. *Biochem J*, 2011, 436(2): 457-467.
 - [9] Yuan J, Wu C, Huang M, et al. TSP50 depends on its threonine protease activity and its interactions with TNF- α -induced NF- κ B for its role in human cervical tumorigenesis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 891-896.
 - [10] Zhou L, Bao YL, Zhang Y, et al. Knockdown of TSP50 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in P19 cells [J]. *IUBMB Life*, 2010, 62(11): 825-832.
 - [11] 刘洋, 李玉新, 鲍永利. TSP50 单克隆抗体的制备及其与乳腺癌相关性研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2009.
 - [12] Xu GM, Zheng BS, Bao YL, et al. Alantolactone induces cell apoptosis partially through down-regulation of testes-specific protease 50 expression [J]. *Toxicology Letters*, 2014, 224(3): 349-355.
 - [13] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
 - [14] 茅淑砚, 王悦增. 胃癌中肿瘤-睾丸特异性抗原 TSP50 的表达及其机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
 - [15] Liu F, Cao QH, Liu N, et al. Overexpression of Testes-Specific Protease 50 (TSP50) Predicts Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 30(3): 498246-498256.
 - [16] Zheng L, Xie GF, Li QW, et al. High expression of testes-specific protease 50 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22203.
 - [17] 任双双, 王悦增. 人结肠癌中 TSP50 的表达及其启动子区域的甲基化[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
 - [18] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
 - [19] Zhang X. Depression of testes-specific protease 50 (TSP50) inhibits cell proliferation and induces apoptosis in laryngocarcinoma [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11): 10781-10788.
 - [20] Wei J, Liu Y, Yang S, et al. Screening of single-chain variable fragments against TSP50 from a phage display antibody library and their expression as soluble proteins [J]. *J Biomol Screen*, 2006, 11(5): 546-555.

(收稿日期: 2015-12-28 修回日期: 2016-02-10)

(上接第 1516 页)

- [2] 邱梅婷. 恶性肿瘤血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 检测的临床意义[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(18): 151.
- [3] Garcia-Miss MR, Perez-Mutul J, Lopez-Canul B, et al. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor α levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(7): 441-446.
- [4] 孙云霞, 候卫科. 同型半胱氨酸和 D-二聚体的联合检测对冠心病诊断的临床价值[J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(22): 110-111.
- [5] 高晓婷. 腹膜透析患者尿酸、同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白的变化及其意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [6] 李洪林, 李洪猛, 李波. 恶性肿瘤患者血清同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平检测分析[J]. *中国基层医药*, 2012, 21(19): 3208-3210.
- [7] 丁海波, 南云广, 江彩云. 胃癌患者手术治疗前后血清 CA724、Hcy 和 CysC 检测的临床评估[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(6): 639-641.
- [8] 孙继兴, 赵刚, 杨雅静, 等. 恶性肿瘤患者血清、胸水、腹水、囊肿液、尿液中胱抑素 C 和可溶性尿激酶受体水平的测定[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(3): 498.
- [9] Zoppi G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 99-104.
- [10] 王菁婧. 高同型半胱氨酸血症个体化治疗的临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [11] 杨鸣. 叶酸、维生素 B12、同型半胱氨酸和 K-ras 基因相互作用与胰腺癌关系的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [12] 王玉霞, 李学强, 赵季平. 同型半胱氨酸和低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉内膜中层厚度对女性冠心病患者的预测价值[J]. *中国综合临床*, 2011, 27(8): 802-804.
- [13] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population [J]. *Biomarkers*, 2010, 15(1): 61-68.
- [14] 马慧霞, 莫红梅. 胱抑素 C 检测对原发性高血压并发早期肾损害的诊断价值[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(8): 1011-1012.

(收稿日期: 2015-12-28 修回日期: 2016-02-22)