

应用[J]. 上海医学, 2013, 36(1): 23-26.

- [10] 沈蕾, 骆俊, 施宏, 等. 痰标本甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌培养与聚合酶链反应快速检测方法的比较[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(3): 260-263.
- [11] Oh AC, Lee JK, Lee HN, et al. Clinical utility of the Xpert MRSA assay for early detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Mol Med Rep, 2013, 7

(1): 11-15.

- [12] Dureau A.-F., Duclos G., Antonini F., et al. Rapid diagnostic test and use of antibiotic against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in adult intensive care unit[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(2): 267-272.

(收稿日期: 2017-07-12 修回日期: 2017-09-25)

• 临床研究 •

放化疗与血清糖类抗原 72-4 水平的相关性研究*

冉 静, 鞏伟奇, 陈一超, 何永鹏, 王 霞, 易 琳[△]

(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院, 重庆 400030)

摘要:目的 探讨放化疗与部分患者血清糖类抗原 72-4(CA72-4)水平升高之间的关系。方法 选取 2016 年 7 月至 2017 年 3 月于该院就诊并进行 CA72-4 检测的非胃癌等消化系统恶性肿瘤及卵巢癌患者, 分为放化疗组和未经放化疗组, 比较 2 组血清 CA72-4 水平, 以及同一组患者放化疗前后血清 CA72-4 水平差异。结果 经放化疗组患者血清 CA72-4 水平明显高于未经放化疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 同一组患者放化疗后血清 CA72-4 水平明显高于放化疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 放化疗是引起部分患者 CA72-4 水平升高的原因。

关键词: CA72-4; 放化疗; 影响因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)24-3443-02

糖类抗原 72-4(CA72-4)是一种由 CC49 和 B72.3 两株单抗识别的粘蛋白样的高分子量糖蛋白, 相对分子质量为 $(220 \sim 400) \times 10^3$, 常被用作胃癌等消化系统恶性肿瘤及黏液性卵巢癌辅助诊断和疗效监测的标志物, 也可在其他多种肿瘤中表达^[1-3]。但亦有文献显示其对胃癌等敏感性不高, 易受炎症疾病、药物等多种因素干扰^[4-7]。本院自 2015 年 12 月开展 CA72-4 检测以来, 观察发现 CA72-4 在非胃癌患者中总体阳性率较高, 同时许多患者 CA72-4 水平与病情、疗效评价不一致。进一步观察发现经过放化疗的患者 CA72-4 水平总体较高。而消化道黏膜损伤是放化疗的主要毒副作用之一, 患者行放化疗时的情况与前述 CA72-4 的干扰因素有相似之处。由此合理推测部分患者 CA72-4 水平升高并非因病情进展而是由于放化疗等治疗引起。为研究 CA72-4 水平升高与放化疗等治疗的关系, 回顾性研究 2016 年 7 月至 2017 年 3 月于本院就诊的患者临床资料, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 3 月于本院就诊并进行 CA72-4 检测的非胃癌等消化系统恶性肿瘤及卵巢癌患者, 分为经放化疗组, 男 25 例, 年龄 (51.2 ± 14.75) 岁, 女 56 例, 年龄 (49.79 ± 10.00) 岁; 未经放化疗组, 男 44 例, 年龄 (59.73 ± 15.68) 岁, 女 26 例, 年龄 (53.5 ± 13.92) ; 以及放化疗前后均进行 CA72-4 检测组, 男 20 例, 年龄 (56 ± 17.66) , 女 25 例, 年龄 (51.12 ± 10.75) 。所有接受过放化疗的患者, CA72-4 水平均在放化疗后 2 月内测定。各组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 离心机(TDZ5-WS), 全自动化学发光仪 MAGLUMI 4000 (深圳市新产业生物医学工程股份有限公司), 糖类抗原 72-4(CA72-4)测定试剂盒(深圳市新产业生物

医学工程股份有限公司)。

1.3 方法 采用全自动双抗体夹心化学发光免疫检测法检测患者血清 CA72-4(所有血清样本均由 MAGLUMI 4000 及其配套 CA72-4 测定试剂进行检测)并收集患者临床诊疗信息。比较经放化疗组和未经放化疗组血清 CA72-4 水平; 比较 2 组放化疗前后血清 CA72-4 水平。另选取 35 例胃癌患者和 26 例良性胃病者作 ROC 曲线判断 CA72-4 诊断胃癌效能。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。由于各组数据呈非正态分布, 故采用秩和检验对经放化疗组和未经放化疗组数据进行比较; 采用配对秩和检验对放化疗前后数据进行比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 经放化疗组和未经放化疗组比较 经放化疗组 CA72-4 平均值为 28.70 IU/mL, 中位数 19.77 IU/mL; 未经放化疗组 CA72-4 平均值为 11.13 IU/mL, 中位数 4.77 IU/mL, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 放化疗前后 CA72-4 水平比较 放化疗前 CA72-4 平均值为 8.16 IU/mL, 中位数 2.77 IU/mL($Q = 5.54$); 放化疗后 CA72-4 平均值为 13.25 IU/mL, 中位数 4.48 IU/mL($Q = 13.64$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 CA72-4 诊断胃癌效能分析 以病理/内镜结果为标准绘制 ROC 曲线, 曲线下面积(AUC)0.634, 灵敏度为 65.70%, 特异度为 65.40%, CA72-4 为 2.27 IU/mL, 小于参考值 6.00 IU/mL; 以 6.00 IU/mL 作为截断值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 诊断结果一致性不佳($Kappa = 0.180, P = 0.068$), CA72-4 诊断胃癌的灵敏度为 31.43%, 特异度为 88.46%, 阳性预测值为 78.57%, 阴性预测值为 48.94%; 以 2.27 IU/mL 作为截断值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但诊断结果

一致性仍不佳($Kappa=0.306, P=0.016$), 此时阳性预测值为 71.88%, 阴性预测值为 58.62%。

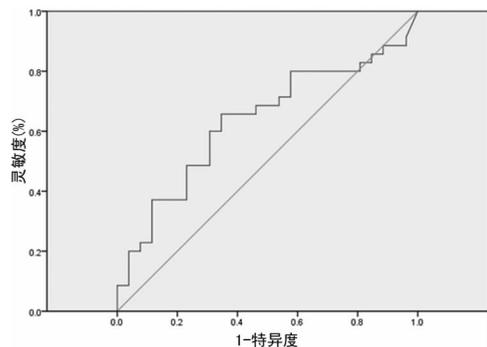


图 1 CA72-4 鉴别良恶性胃病的 ROC 曲线

3 讨论

放化疗是恶性肿瘤常用治疗手段, 正常组织对放化疗的敏感性各有不同, 主要与其增殖能力、分化程度有关。消化道黏膜上皮细胞增殖活跃, 极易受放化疗影响发生消化道黏膜损伤, 主要包括机械屏障、生物屏障、化学屏障、免疫屏障的损伤, 出现上皮细胞凋亡加快, 隐窝细胞增殖抑制, 细胞间紧密连接破坏, 血管内皮受损, 菌群失调, 细胞免疫和体液免疫功能障碍等, 表现出恶心、呕吐、腹泻、便秘, 严重者甚至出现黏膜上皮大面积脱落, 水电解质紊乱, 并发感染等, 远期还可出现广泛黏膜溃疡、肠腔狭隘甚至形成瘘道等情况^[8-11]。

传统上认为 CA72-4 是胃癌的优秀标志物, 被称为胃癌抗原, 在包括胃癌、黏液性卵巢癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中表达, 在良性疾病和正常组织中不表达或低表达, 可应用于疾病的辅助诊断, 疗效监测等^[12-13]。但近年随着其应用的普及, 亦有诸多报道提示其灵敏度不佳、易受良性疾病、药物等多种因素干扰。研究显示, 幽门螺旋杆菌感染以及慢性浅表性胃炎、十二指肠溃疡、胃溃疡、慢性胆囊炎、反流性食管炎等炎症疾病中, 血清 CA72-4 水平均显著高于健康对照组, 提示消化系统良性疾病亦可引起 CA72-4 升高^[7]。另有报道显示灵芝孢子粉可引起患者血清 CA72-4 水平升高, 其消长与灵芝孢子粉的服用和停用存在相关性, 且在 6-8 个月的随访中亦未见病情进展^[5]; 治疗痛风的药物也可能引起 CA72-4 水平升高, 停药后 CA72-4 水平显著下降^[6]。

除了恶性肿瘤外还有诸多因素也可引起 CA72-4 水平升高, 推测炎症疾病可能通过与肿瘤类似的途径刺激机体分泌 CA72-4。而药物方面, 一是某些药物可能含有糖蛋白成分(如灵芝孢子)可能与 CA72-4 存在相似抗原决定簇, 检测时干扰抗原抗体反应; 二是某些药物可能作用于 CA72-4 相关细胞信号通路, 刺激其分泌; 三是某些药物对消化道黏膜有刺激性, 可能引起炎症疾病导致 CA72-4 升高。而放化疗一方面可引起消化道黏膜损伤, 出现与这些炎症疾病类似的并发症; 一方面又可引起呕吐、腹泻等症状, 加重消化道损伤; 同时放化疗可导致大量肿瘤细胞破坏, 可能释放 CA72-4 进入血液。推测放化疗通过这几方面作用导致部分患者血清 CA72-4 水平升高。本研究中经放化疗组患者血清 CA72-4 水平显著高于未经放化疗组患者 ($P=0.000$), 同一组患者放化疗后的血清 CA72-4 水平显著高于放化疗前 ($P=0.003$), 提示放化疗可能是引起部分患者 CA72-4 水平升高的原因, 支持前述推测。可见 CA72-4 鉴别良恶性胃病的价值有限, 在诊断胃癌上有一定价值, 但不宜作为筛查指标, 在临床应用中应谨慎判断。

目前有多种方法可用于检测消化道损伤, 如乳果糖/甘露醇(L/M)比值、血浆二胺氧化酶、血浆 D-乳酸、内毒素水平、外周血细菌 DNA 片段检测、内镜检查、免疫组化检查等^[14]。CA72-4 或许可作为评价放化疗消化道黏膜损伤的候选标志物。

参考文献

- [1] Zou JL. Decline of serum CA724 as a probable predictive factor for tumor response during chemotherapy of advanced gastric carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2014, 26(4): 404-409.
- [2] Tiernan JP, Perry SL, Verghese ET, et al. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting[J]. Br J Cancer, 2013, 108(3): 662.
- [3] Fan HX, Guo ZK, Gao L, et al. Ultrasensitive electrochemical immunosensor for carbohydrate antigen 72-4 based on dual signal amplification strategy of nanoporous gold and polyaniline-Au asymmetric multicomponent nanoparticles[J]. Biosens Bioelectron, 2015, 64(15): 51-56.
- [4] Donald SY. 分析前因素对临床检验结果影响[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009.
- [5] 颜兵, 何志华, 秦志丰, 等. 灵芝孢子粉引起胃肠道肿瘤患者 CA72-4 升高 3 例并文献分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1426-1427.
- [6] 黄芸菲, 牧启田, 杨俊杰, 等. 痛风患者血清糖类抗原 724 水平异常的调查研究[J]. 中国卫生检验杂志: 3565-3567.
- [7] 董玲, 李明利. 幽门螺杆菌感染与糖类抗原 724 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(8): 1084-1085.
- [8] Prisciandaro LD, Geier MS, Butler RN, et al. Evidence supporting the use of probiotics for the prevention and treatment of chemotherapy-induced intestinal mucositis [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2011, 51(3): 239.
- [9] Rodríguezcaballero A, Torreslagares D, Roblesgarcía M, et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review[J]. Int J Ora Max Surg, 2012, 41(2): 225-238.
- [10] Podolsky DK, Michael camilleri MD, Faasld JF, et al. 129 Radiation Injury in the Gastrointestinal Tract[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- [11] Ehrenpreis ED, Marsh RW, Jr WS. Radiation Therapy for Pelvic Malignancy and its Consequences[M]. New York: Springer, 2015.
- [12] Jin H, Wang X, Xin TB, et al. Microplate chemiluminescence enzyme immunoassay for the quantitative evaluation of carbohydrate antigen 72-4 in human serum[J]. Chinese Science Bulletin, 2008, 53(19): 2958-2963.
- [13] Sharifzadeh Z, Rahbarizadeh F, Shokrgozar MA, et al. Genetically engineered T cells bearing chimeric nanoconstructed receptors harboring TAG-72-specific camelid single domain antibodies as targeting agents[J]. Cancer Lett, 2013, 334(2): 237-244.
- [14] 石玮, 华海清, 王兴华. 放疗对肠屏障功能的影响及研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(1): 89-92.