

论著 · 临床研究

血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌患者治疗中的临床价值

吕 剑

(扬州友好医院外一科, 江苏扬州 225000)

摘 要:目的 探讨肺癌患者血清癌胚抗原(CEA)、糖抗原(CA)125、CA19-9 联合检测的临床应用价值。方法 选取该院 2010—2016 年就诊的肺癌患者 80 例为肺癌组, 收集同期就诊的肺良性病变患者 57 例为肺良性病变组, 并选取同期在该院体检的健康者 80 例作为健康对照组, 检测各组血清 CEA、CA125、CA19-9 水平, 比较 3 种指标单独及联合检测用于肺癌诊断价值, 并分析血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌疗效评估中的应用价值。结果 肺癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9 水平均明显高于肺良性病变组和健康对照组, 肺良性病变组较健康对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 随肺癌 TNM 分期的增加, CEA、CA125、CA19-9 水平逐渐升高, I、II、III 期组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 种指标联合检测灵敏度显著高于各指标单独检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但特异度降低。联合检测受试者工作特征曲线下面积明显较单独检测高。肺癌组经治疗有效率 73.75% (59/80), 无效率 26.25% (21/80), 有效组 CEA、CA125、CA19-9 水平均显著低于无效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。比较不同疗效分级(完全缓解、部分缓解、稳定、进展)患者血清学结果发现, CEA、CA125、CA19-9 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗效果越好, 患者 CEA、CA125、CA19-9 水平呈升高趋势, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访复发组患者 CEA、CA125、CA19-9 水平显著高于未复发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肿瘤转移组 CEA、CA125、CA19-9 水平明显较未转移组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。最终有 55 例纳入 5 年存活率研究, 存活率 38.18% (21/55), 存活组血清 CEA、CA125、CA19-9 水平均显著低于死亡组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测可有效诊断肺癌, 且对于临床疗效、复发及转移等评估均具有重要的应用价值。

关键词: 癌胚抗原; 糖抗原 125; 糖抗原 19-9; 肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.012

中图法分类号: R446.11; R734.2

文章编号: 1673-4130(2018)11-1322-05

文献标识码: A

The value of combined detection of serum CEA, CA125 and CA19-9 in the treatment of lung cancer patients

LYU Jian

(First Department of Surgery, Yangzhou Friendship Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225000 China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of serum carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigens(CA)125 and CA19-9 in patients with lung cancer. **Methods** Eighty patients with lung cancer who were admitted to our hospital from 2010 to 2016 were selected, 57 cases of pulmonary benign lesion patients were collected at the same period and 80 cases of healthy subjects with physical examination were selected as control. Serum CEA, CA125 and CA19-9 levels were detected, comparing the diagnostic value of 3 indexes separately and combined for lung cancer, and analyzing the value of the combined detection of serum CEA, CA125 and CA19-9 in the evaluation of lung cancer. **Results** The levels of serum CEA, CA125 and CA19-9 in patients with lung cancer were significantly higher than those in benign lesion group and control group, and data of the lung benign lesion group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The contents of CEA, CA125 and CA19-9 increased gradually with the increase of TNM stage of lung cancer, there were significant differences among stage I, II and III ($P < 0.05$). The sensitivity of combined detection of the 3 indexes was significantly higher than those of separate detections ($P < 0.05$), but the specificity decreased, the area under the receiver operating characteristic curve was significantly higher than that of the independent test. The effective rate of treatment in lung cancer group was 73.75% (59/80), and the ineffective rate was 26.25% (21/80). The average of CEA, CA125 and CA19-9 in the effective group was significantly lower than that in the ineffective group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serological results of the patients with different curative effects (complete remission, partial remission, stability and progression) showed that the levels of CEA, CA125 and CA19-9 were statistically sig-

作者简介: 吕剑, 男, 主治医师, 主要从事胸外科疾病研究。

本文引用格式: 吕剑. 血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌患者治疗中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1322-1325.

nificant ($P < 0.05$), and the better the therapeutic effect, the levels of CEA, CA125 and CA19-9 in the patients were higher, and there was a statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$). The follow-up results showed that the levels of CEA, CA125 and CA19-9 in the recurrent group were significantly higher than those in the non recurrent group ($P < 0.05$), and the level of CEA, CA125 and CA19-9 in the tumor metastasis group was significantly higher than that in the non metastatic group ($P < 0.05$). In the end, 55 cases were included in the 5 year survival rate, and the survival rate was 38.18% (21/55). The serum CEA, CA125 and CA19-9 levels in the survival group were significantly lower than those in the death group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of serum CEA, CA125 and CA19-9 can effectively diagnose lung cancer, and has important application value for clinical efficacy, recurrence and metastasis assessment.

Key words: carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigens 125; carbohydrate antigens 19-9; lung cancer

肺癌是目前临床中常见的恶性肿瘤,其发病率居全球恶性肿瘤之首,具有较高的病死率^[1]。肺癌早期仅可见和肺部良性疾病类似的症状,往往不易察觉,当出现典型肺癌症状时绝大多数患者已经发展为肺癌晚期,继而贻误最佳治疗时机,同时也给患者及家庭成员造成严重的影响^[2]。因此,早发现、早诊断,早治疗对于降低病死率至关重要。目前临床主要通过影像学、细胞学、病理学等方法进行肺癌诊断,血清肿瘤标志物检测仅需抽取静脉血,并且标本可重复获取,逐渐得到人们的青睐,但既往临床主要应用于肺癌诊断。研究发现,血清肿瘤标志物检测还可用于临床疗效、预后评估^[3]。本文主要分析了本院 80 例肺癌患者血清癌胚抗原(CEA)、糖抗原(CA)125、CA19-9联合检测的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010—2016 年就诊的肺癌患者 80 例为肺癌组。肺癌纳入标准:经组织学、病理学确诊为原发性肺癌;所选取研究对象均有完整的 CEA、CA125、CA19-9 血清肿瘤标志物检测结果;参照 2016 年国际肺癌研究协会第 8 版国际肿瘤 TNM 分期标准^[4]明确分级。肺癌排除标准:排除未经病理组织学活细胞学诊断者;其他肿瘤导致的转移性肺癌者;临床病例资料及血清学检测结果不完整者;自身免疫系统疾病及其他系统恶性肿瘤者;肝肾功能异常者。80 例肺癌患者中男 51 例,女 29 例,年龄 39~76 岁,平均(52.69±6.14)岁,所有患者均通过支气管镜活检确诊肺癌,Ⅰ期 22 例,Ⅱ期 43 例,Ⅲ期 13 例;按组织病理分类,鳞癌 39 例,腺癌 28 例,小细胞癌 13 例;5 年吸烟史以上者 48 例;肺癌家族史者 13 例。选取同期就诊的肺良性病变患者 57 例作为肺良性病变组。肺良性病变纳入标准:不合并其他系统恶性肿瘤;无自身免疫性疾病;肝肾功能正常;病例资料完整,自愿参与研究。57 例肺良性病变者中男 32 例,女 25 例;年龄 34~74 岁,平均(53.02±7.01)岁;慢性阻塞性肺疾病 8 例,肺炎 32 例,肺结核 10 例,肺纤维化 4 例,肺囊肿 3 例;其中 5 年吸烟史以上者 42 例;肺癌家族史者 11 例。选取同期在院体检的健康者 80 例作为健康对照组。健康对照组纳入标准:有确切、完

整的 CEA、CA125、CA19-9 血清肿瘤标志物检测结果;病例资料完整;自愿参与研究。80 例健康者中男 50 例,女 30 例;年龄 37~77 岁,平均(53.02±6.98)岁。两组患者性别、年龄及家族史和吸烟史等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院内相关医学伦理委员会审核批准,患者、家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试剂及仪器设备 试剂:CEA 放射免疫检测试剂盒、CA125、CA199 化学发光试剂盒。仪器:DX1800 化学发光分析仪、XH-6080γ 放射免疫计数器、BCD-175S 冷藏冷冻箱、LDZ5-低速自动平衡离心机、SBHW-1V 电热恒温水浴箱、7A-23D 电动吸引器、以及 100、500 μL 微量加样器。

1.2.2 检测方法 所有研究对象入院后清晨空腹采集肘静脉血液标本 3 mL 于非抗凝试管中,静置 1 h 后 2 000 r/min 离心 5 min,分离血清后放置在冻存管中,并置于-20℃冰箱中保存,注意取得标本后需在 4 d 之内检测。标本离心后,对标本进行编号,依次放置在化学发光免疫分析仪上,并配合配套试剂进行 CEA、CA125、CA19-9 检测。注意应严格按照仪器及试剂盒说明书完成操作。正常参考值:CEA 0~10 ng/mL,CA125 0~35 U/mL,CA19-9 0~37 U/mL。

1.2.3 治疗方法 32 例采用 NP 方案:肺癌组予以长春瑞滨+顺铂治疗,第 1 天、第 8 天予以长春瑞滨 25 mg/m²,第 2 天开始予以顺铂 75 mg/m²,28 d 为一个疗程,持续予以 2 个疗程。28 例采取 TP 方案:第 1 天予以紫杉醇 175 mg/m² 联合顺铂 75 mg/m²,21 d 为一个疗程。20 例予以 GP 方案,第 1 天、第 8 天予以吉西他滨 1 250 mg/m²,且第 1 天按阿和顺铂 75 mg/m²,21 d 为一个疗程。对于达到稳定状态者可再接受 2~4 个疗程化疗。

1.3 观察指标 对比分析 3 组血清 CEA、CA125、CA19-9 水平,分析 CEA、CA125、CA19-9 联合检测用于肺癌诊断阳性检出率及灵敏度和特异度。并统计血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌疗效评估中的应用。疗效评价,完全缓解:治疗后病变完全消失至少 1 个月;部分缓解:病灶部分消失,肿块缩小>

50%，时间在 4 周以上；稳定：肿块缩小 25%~50%；进展：病灶增加>25%，或出现新病灶。有效=完全缓解+部分缓解^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包处理数据；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用 *t* 检验，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验；计数资料以率(%)表示，并用 χ^2 检验；以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清肿瘤标志物检测结果比较 肺癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9 水平均明显高于肺良性病变组和健康对照组，肺良性病变组上述 3 个指标水平高于健康对照组，差异有统计学意义(*P*<0.05)，而且随肺癌分期的增加，CEA、CA125、CA19-9 水平逐渐升高，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 各指标单独及联合检测用于肺癌诊断的价

值 3 种指标联合检测诊断灵敏度显著高于各指标单独检测，特异度相对较低；CEA 单独检测用于肺癌诊断灵敏度显著高于 CA125 和 CA199 单独检测。联合检测受试者工作特征曲线下面积(ACU)明显较单独检测高，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 各组血清肿瘤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)
肺癌组	80	19.32±3.68* ^a	159.68±35.02* ^a	79.02±12.58* ^a
Ⅰ期	22	12.25±3.98* [△] [#]	134.58±29.68* [△] [#]	72.05±11.08* [△] [#]
Ⅱ期	43	18.95±4.12* [△]	160.58±36.01* [△]	81.64±13.47* [△]
Ⅲ期	13	23.35±5.64*	189.54±43.79*	89.39±15.85*
肺良性病变	57	3.55±1.65*	19.98±2.94*	34.15±5.15*
健康对照组	80	2.18±1.03	16.32±2.69	25.14±4.05

注：与健康对照组比较，* *P*<0.05；与肺良性病变组比较，^a *P*<0.05；与Ⅲ期比较，[△] *P*<0.05；与Ⅱ期比较，[#] *P*<0.05

表 2 各指标单独及联合检测用于肺癌诊断价值分析

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	95%CI
CEA	0.759	51.25	71.25	87.50	72.50	0.658~0.835
CA125	0.615	32.50	78.75	86.25	57.50	0.596~0.682
CA199	0.569	21.25	80.00	83.75	53.75	0.512~0.649
CEA+CA125+CA199	0.905	78.75	67.50	88.75	75.00	0.842~0.971

2.3 血清 CEA、CA125、CA19-9 水平和肺癌临床疗效关系分析 肺癌患者 80 例经治疗后，5 例完全缓解，54 例部分缓解，13 例病情稳定，8 例疾病进展，其中有效率为 73.75%(59/80)，无效率为 26.25%(21/80)。比较 CEA、CA125、CA19-9 水平在不同疗效分级的患者间差异有统计学意义(*P*<0.05)，治疗效果越好的患者 CEA、CA125、CA19-9 水平越低，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 血清 CEA、CA125、CA19-9 水平与肺癌复发、转移关系分析 随访复发组患者 CEA、CA125、CA19-9 水平高于未复发组，差异有统计学意义(*P*<0.05)；发生转移组 CEA、CA125、CA19-9 水平明显较未转移组

高，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 血清 CEA、CA125、CA19-9 水平和肺癌临床疗效关系分析($\bar{x} \pm s$)				
疗效分级	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)
完全缓解	5	6.48±3.02	34.95±11.99	36.15±10.12
部分缓解	54	12.68±2.15*	56.69±12.18*	46.15±11.94*
病情稳定	13	19.65±2.95*	158.64±12.05*	77.95±10.65*
疾病进展	8	23.02±3.01*	170.25±13.21*	86.65±11.42*
<i>F</i>		116.85	409.27	51.61
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注：与完全缓解比较，* *P*<0.05

表 4 血清 CEA、CA125、CA19-9 水平与肺癌复发、转移关系分析($\bar{x} \pm s$)

指标	复发情况		转移情况	
	复发	未复发	转移	未转移
CEA(ng/mL)	16.26±3.02	9.47±2.98*	21.36±3.55	12.02±3.16 [#]
CA125(U/mL)	49.68±11.45	34.12±11.62*	59.65±13.02	38.02±12.95 [#]
CA19-9(U/mL)	53.15±12.78	36.68±12.75*	63.02±13.42	42.02±13.01 [#]

注：与复发组比较，* *P*<0.05；与肿瘤转移组比较，[#] *P*<0.05

2.5 术后 CEA、CA125、CA19-9 水平对肺癌患者 5 年生存率的影响 80 例肺癌患者中完成随访 73 例，共存活 39 例，排除随访不足 5 年者 18 例，随访期间死亡 34 例，最终 55 例纳入 5 年存活率研究。存活组血清 CEA、CA125、CA19-9 水平均低于死亡组，差异有统计学意义(*P*<0.05)，见表 5。

表 5 肺癌患者 CEA、CA125、CA19-9 水平对 5 年生存率的影响($\bar{x} \pm s, \%$)				
指标	存活组(<i>n</i> =21)	死亡组(<i>n</i> =34)	χ^2	<i>P</i>
CEA(ng/mL)	11.35±2.35	23.68±3.15	15.456	0.000
CA125(U/mL)	38.12±14.25	182.12±14.45	36.090	0.000
CA19-9(U/mL)	42.12±12.62	89.35±12.34	13.672	0.000

3 讨 论

WHO 统计显示,近 10 年全球恶性肿瘤病死率仍居高不下,肺癌发病率和病死率呈明显增长趋势^[6]。相关文献显示,我国每年大约有 60 万人死于肺癌,肺癌发展至晚期时,患者 5 年生存率较低^[7]。所以,如何提高肺癌早期确诊率,以提高生存率是目前临床关注的重点。既往大量研究显示,可通过检测患者血清肿瘤标志物水平,确诊肿瘤疾病^[8-10]。CEA 是一种血清糖蛋白,其概念首次在 1965 年被提出,由国外研究者从结肠癌患者的血清和胎儿的肠中检测出^[11]。并且国内外已经有大量文献报道了 CEA 检测在肺癌临床诊断的应用^[12-13]。何淑娟等^[14]通过对肺癌患者定期血清 CEA 检测,可在早期发现复发和转移倾向,并且将其作为评价临床疗效的重要指标,结果显示,治疗显效的患者 CEA 降低值明显高于治疗有效和无效者。CA125 是体腔上皮细胞表达的一种高分子糖蛋白,其在卵巢癌等生殖系统肿瘤中的应用已经较为普遍,其在肺癌诊断中的应用可从本次研究中看出,肺癌患者 CA125 水平显著高于健康对照组;CA19-9 作为一种低聚糖类黏蛋白的糖类抗原,源于人结肠癌细胞株 SW 1116,其可作为直肠癌、胰腺癌的重要肿瘤标志物。

结合本次研究,肺癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9 水平均明显较健康对照患者高,这一结果证实,血清 CEA、CA125、CA19-9 可作为肺癌诊断观察的重要指标,并且随着肺癌分期的增加水平也逐渐上升,继而体现了其独特的优势,临床可通过血清 CEA、CA125、CA19-9 水平判断肺癌分期。且随肺癌 TNM 分期的增加,CEA、CA125、CA19-9 水平逐渐升高,I、II、III 期组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。左江华等^[15]的相关研究表示,肺癌患者血清 CEA、CA19-9、CA125 水平显著高于肺部良性病变及健康体检者,这与本研究结果一致。肿瘤标志物在肿瘤的发生发展中,通过肿瘤细胞产生,释放入血、组织中。因此,肺癌患者血清肿瘤标志物检测可辅助诊断,姜婧等^[16]研究显示,CEA、CA19-9、CA125 联合检测灵敏度为 66.3%,准确率高达 78.1%。结合本次研究,CEA、CA125、CA19-9 联合检测肺癌的灵敏度为 78.75%,明显高于 3 种指标单独检测,而从 AUC 结果可见,联合检测高达 0.905,95%CI 为 0.842~0.971,可见联合检测用于肺癌诊断价值较大。HANLEY 等^[17]研究显示,当 AUC > 0.9 时代表诊断具有较高准确性。肿瘤标志物还可监视肿瘤细胞复发、转移,提示临床预后。血清肿瘤标志物水平正常一般见于疾病早期或治疗后得到控制,升高则提示疾病恶化。吴艳涛等^[18]表示,肿瘤标志物水平可起到同步反映肿瘤治疗效果的作用,当疗效显著时,肿瘤细胞代谢下降,产生的肿瘤标志物相应减少,血清中标志物水平也迅速下降。在以往临床工作及基础研究中也体现了 CEA、CA19-9、CA125 等血清标志物用于肺癌

诊断的价值。结合本次研究,肺癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9 水平在完全缓解、部分缓解、病情稳定及病情进展 4 个疗效等级的患者间存在显著性差异,而且完全缓解组 CEA、CA125、CA19-9 水平均明显低于其他组。随着病情好转,CEA、CA125、CA19-9 水平逐渐降低,该结果进一步证明血清 CEA、CA19-9、CA125 水平检测可在一定程度上反映肺癌疗效。同时本研究还发现,复发、转移及死亡患者 CEA、CA19-9、CA125 均呈高水平。

综上所述,血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测应用于肺癌患者,可有效提高诊断准确率,还可用于肺癌临床预后的评估。在发现更好的肺癌肿瘤标志物之前,三者联合检测是最佳方法。本研究还存在一定局限性,由于随访工作开展较困难,病例收集数量较少,而且难以完成长期随访,可能导致统计学的偏倚。同时,本研究追踪的时间较短,无法确切了解患者 5 年生存的情况,下一步研究应继续追踪,扩大样本量,并延长随访时间,从而提高研究的准确性和科学性。

参考文献

- [1] 陆健,刘琳,陈志瑾,等.进展期非小细胞肺癌 125I 粒子植入前后 CEA、CYFRA21-1 变化与临床疗效评估[J].介入放射学杂志,2016,25(3):234-238.
- [2] 唐伟娜,杨瑞青.生物标志物在肺癌“实时”疗效评估中的研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(3):560-562.
- [3] 张霞.六种常用肿瘤标志物对肺癌的疗效评估和预后[J].医学综述,2015,21(23):4288-4291.
- [4] 张用,毕建平,皮国良,等.国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J].肿瘤防治研究,2016,43(4):313-317.
- [5] 魏娜,杨芳,王东,等.奥沙利铂或顺铂联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效比较[J].临床医药,2015,24(7):91-92.
- [6] 郭满盈,罗媛烨,陈扬,等.血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2010,31(12):1426-1427.
- [7] 穆朝东,徐怡,黄艳春,等.6 种肿瘤标志物在肺癌诊断试验中的临床效能评价[J].国际检验医学杂志,2013,34(23):3142-3143.
- [8] 赵肖,王孟昭.肺癌血清肿瘤标志物的临床意义[J].中国肺癌杂志,2011,14(3):286-291.
- [9] 时广利,时广利,尹颜军,等.肺癌患者血清中新型肿瘤标志物 CK18-3A9 检测的临床意义[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(19):5831-5833.
- [10] 吴丹,黄勇.III b 期 NSCLC 同步放化疗前后血清肿瘤标志物的水平变化与疗效评估[J].临床肺科杂志,2017,22(2):237-241.
- [11] NOLEN B M, BRAND R E, PROSSER D, et al. Prediagnostic serum biomarkers as early detection tools for pancreatic cancer in a large prospective cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94928.
- [12] 郝艳萍,吴俊,艾风波,等. CA19-9、CA125、CEA 和 CYFRA21-1 检测对胰腺癌患者骨转移的诊(下转第 1328 页)

因子 3(STAT3)的抗凋亡效应,促进肝癌、胃癌和肺癌细胞的增殖^[12-13]。

本研究结果显示,在 CLL 患者骨髓组织中,CD68⁺、CD163⁺ 巨噬细胞数明显高于对照组,而在 CLL 患者不同分期中,Binet C 期表达高于 Binet B 期、Binet B 期高于 Binet C 期,且 CD163⁺ 细胞的增高与 CD68⁺ 细胞的浸润密度增高呈正相关。由此可见,CLL 患者骨髓组织中浸润的巨噬细胞数量随着病情发生、发展而增加,并逐渐向 M2 型巨噬细胞极化,参与淋巴细胞的恶性增殖、抵抗凋亡以及侵袭和转移^[14],提示 M2 型巨噬细胞可能在 CLL 的发生、发展中起着重要作用。

CLL 患者骨髓微环境中 M2 型巨噬细胞的增多,可能是由于 CLL 细胞在趋化因子如 CCL2、CCL3、CCL4 等作用下归巢至骨髓的同时,也介导单核/巨噬细胞大量进入骨髓微环境^[15],后者随着疾病的进展被逐渐极化为 M2 型巨噬细胞,即 LAMs^[16]。

总之,CLL 患者骨髓巨噬细胞被大量募集并逐渐向 M2 型极化,改变了骨髓微环境,使其更适合培育细胞恶性生物学行为,有利于淋巴细胞的生存和增殖分化,推动 CLL 的发生、发展。

参考文献

- [1] HOJJAT-FARSANGI M, JEDDI-TEHRANI M, RAZA-VI S M, et al. Immunoglobulin heavy chain variable region gene usage and mutational status of the leukemic B cells in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12): 2346-2353.
- [2] CAO W, PETERS J H, NIEMAN D, et al. Macrophage subtype predicts lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma and promotes cancer cell invasion in vitro [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(5): 738-746.
- [3] SCHULTZE J L, SCHMIEDER A, GOERDT S. Macrophage activation in human diseases[J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(4): 249-256.
- [4] TANG X, MO C, WANG Y, et al. Anti-tumour strategies aiming to target tumour-associated macrophages[J]. *Immunology*, 2013, 138(2): 93-104.
- [5] 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. M2 型巨噬细胞和调节性 T 细胞在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中的含量及其与患者

- 预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 450-455.
- [6] 宋建新, 欧阳红梅, 甸自金, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在骨髓增生异常综合征患者中的表达研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 228-230.
- [7] 宋建新, 欧阳红梅, 汤一菲, 等. 慢性粒细胞白血病患者骨髓中白血病相关巨噬细胞的表达及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(1): 4-6.
- [8] KIM D W, MIN H S, LEE K H, et al. High tumour islet macrophage infiltration correlates with improved patient survival but not with EGFR mutations, gene copy number or protein expression in resected non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(6): 1118-1124.
- [9] XU W, LI J Y. The biological characteristics and prognosis of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Clin Hematol J*, 2014, 27(9): 729-732.
- [10] HALLEK M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): 446-460.
- [11] CHAWLA A. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [12] PUTOCZKI T L, THIEM S, LOVING A, et al. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(2): 257-271.
- [13] MITTAL A K, CHATURVEDI N K, RAI K J, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells in a lymph node microenvironment depict molecular signature associated with an aggressive disease[J]. *Mol Med*, 2014, 20: 290-301.
- [14] 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. M2 型巨噬细胞和调节性 T 细胞在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中的含量及其与患者预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 450-445.
- [15] BURGER J A, QUIROGA M P, HARTMANN E, et al. High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurse-like cell cocultures and after BCR stimulation[J]. *Blood*, 2009, 113(13): 3050-3058.
- [16] 赵阳, 赵勇. 单核-巨噬细胞起源及发育分化的特征与分子调控[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(1): 126-132.

(收稿日期: 2017-12-12 修回日期: 2018-02-22)

(上接第 1325 页)

- 断价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(12): 1372-1374.
- [13] GHOSH I, BHATTACHARJEE D, DAS A K. Diagnostic role of tumour markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in lung cancer[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28(1): 24-29.
- [14] 何淑娟, 裴素莉. 联合检测血清肿瘤标志物对肺癌诊治的临床价值[J]. *实用临床医学杂志*, 2011, 15(21): 140-142.
- [15] 左江华, 李宗良, 任宏涛. 血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(6): 668-671.

- [16] 姜婧, 邹红云, 杨玲, 等. CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌诊断中的临床意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(2): 8-9.
- [17] HANLEY J A, MCNEIL B J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve[J]. *Radiology*, 1982, 143(1): 29-36.
- [18] 吴艳涛, 兰潇. 血清肿瘤标志物对晚期原发性肺癌老年患者放疗疗效的评估价值[J]. *癌症进展*, 2015, 13(2): 209-212.

(收稿日期: 2017-12-10 修回日期: 2018-02-20)