

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.005

联合检测血清肿瘤标志物对结肠癌根治术后患者复发转移的预测价值*

张瑜,李馨,骆雯,倪婷婷,谭诗生[△]

(贵州省人民医院肿瘤科,贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨结肠癌患者根治性手术后血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 125(CA125)表达水平在预测复发转移中的临床应用价值。**方法** 回顾性研究 2009 年 7 月至 2013 年 12 月根治术后结肠癌患者共 123 例,动态分析血清标志物水平变化与复发转移间的相关性。**结果** (1)123 例患者术后 HIF-1 α 和 CEA 水平较术前下降($P < 0.05$);(2)39 例复发转移患者的 HIF-1 α 、CEA 和 CA125 较 84 例未复发转移患者升高($P < 0.05$);(3)39 例复发转移患者,复发转移时 HIF-1 α 和 CEA 表达水平较化疗结束后明显升高($P < 0.05$);(4)HIF-1 α 与 VEGF 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** HIF-1 α 和 CEA 表达水平与复发转移呈正相关,动态联合监测血清标志物 HIF-1 α 和 CEA 对预测和早期发现根治术后结肠癌的复发转移、改善预后具有重要意义。

[关键词] 结肠肿瘤;低氧诱导因子-1 α ;癌胚抗原;复发;转移**[中图分类号]** R735.3+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)26-3616-02

Predictive value of combined detection of serum tumor markers for recurrence or metastasis of colon cancer after radical surgery*

Zhang Yu, Li Xin, Luo Wen, Ni Tingting, Tan Shisheng[△]

(Department of Oncology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical application value of the expression levels of serum hypoxia induced factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor(VEGF), carcino-embryonic antigen(CEA) and CA125 in predicting the recurrence or metastasis of colon cancer after radical resection. **Methods** Totally 123 cases of colon cancer after radical surgery in our hospital from July 2009 to December 2013 were performed the retrospective analysis. The correlation between the serum markers levels with the recurrence or metastasis was dynamically analyzed. **Results** (1)The HIF-1 α and CEA levels after operation in 123 cases of colon cancer were decreased significantly compared with before operation;(2)The HIF-1 α , CEA and CA125 levels in 39 cases of recurrence or metastasis were significantly increased compared with those in 84 cases of non-recurrence or non-metastasis ($P < 0.05$);(3) in 39 cases of recurrence or metastasis, the HIF-1 α and CEA levels in recurrence or metastasis were increased significantly compared with those after the end of chemotherapy ($P < 0.05$);(4) HIF-1 α was positively correlated to VEGF($P < 0.05$).

Conclusion The serum levels of HIF-1 α and CEA in the patients with colon cancer are positively correlated with recurrence or metastasis, the dynamically combined detection of serum markers has an important significance for predicting and early find recurrence or metastasis after radical operation in colon cancer.

[Key words] colon neoplasms; hypoxia-inducible factor-1 α ; CEA; recurrence; metastasis

结肠癌是人类最常罹患的恶性肿瘤之一,发病率和病死率位居消化道恶性肿瘤的第 2 位^[1-2]。根治性手术是治愈结肠癌的最有效手段之一,但术后局部复发和转移率高达 39%~75%,是导致结肠癌患者死亡的主要原因^[3-4]。如何早期预测复发、转移并及时干预对提高疾病控制率及延长生存期具有重要意义。血清肿瘤标志物检测简单易行,癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 125(CA125)是胃肠道恶性肿瘤相关的肿瘤标志物,但对结肠癌复发转移的预测价值尚有争议^[5-7]。低氧是实体瘤的特征之一,是促进肿瘤恶性进展、远处转移、导致化疗抵抗的普遍原因^[8-9],关键调节因子低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)参与调控包括血管内皮生长因子(VEGF)在内的与肿瘤相关的多种关键靶基因^[10],是近年来研究的热点与难点。本文中采用回顾性研究,探讨结肠癌根治术后患者,联合检测血清 HIF-1 α 、VEGF、CEA 和 CA125 表达水平在

预测结肠癌复发转移中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 140 例结肠癌患者均为 2009 年 7 月至 2013 年 12 月在贵州省人民医院就诊的行结肠癌根治术的患者。患者纳入标准:(1)术后病理证实为结肠腺癌;(2)术后病理 TNM 分期按 2013 版 NCCN 标准分为 I~III 期;(3)术后均接受 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)或 FOLFOX4(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)方案辅助化疗。排除、剔除标准:(1)合并其他部位肿瘤者或曾因恶性肿瘤接受过放、化疗治疗患者;(2)手术切缘为 R2 切除;(3)不能按计划治疗、复查及随访者。

1.2 标本采集与检测 所有研究对象术后均接受 XELOX 或 FOLFOX4 方案辅助化疗。于根治性手术前 3 d、首次化疗前 1 周、化疗计划结束后 3 周、首次确诊复发转移时,随访结束时(2014 年 6 月),分别采集外周静脉血检测血清 HIF-1 α 、VEGF、

表 1 复发转移组与未复发转移组血清标志物水平及阳性率的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | HIF-1 α (pg/mL) | 阳性率(%) | VEGF(ng/mL) | 阳性率(%) | CEA(μ g/L) | 阳性率(%) | CA125(U/mL) | 阳性率(%) |
|------------|------------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| 复发组(n=39) | 189.98 \pm 15.68 | 38.9 | 344.51 \pm 33.86 | 18.7 | 109.71 \pm 43.75 | 58.8 | 101.43 \pm 20.51 | 36.1 |
| 未复发组(n=84) | 166.14 \pm 19.32 | 21.5 | 331.32 \pm 67.53 | 17.5 | 13.11 \pm 4.72 | 14.32 | 86.33 \pm 32.87 | 29.8 |
| P | | 0.002 | — | 0.071 | — | <0.000 | — | 0.043 |

CEA 和 CA125 浓度。采用 ELISA 法检测 HIF-1 α 和 VEGF 浓度,采用电化学发光法检测 CEA 和 CA125 浓度。

1.3 随访 随访时间自化疗结束开始之日算起,要求患者每 3 个月门诊复查 1 次,并由指定医生完成评价、记录,截止时间 2014 年 6 月,随访时间 9~21 个月,中位随访时间 16.3 月。本研究的 140 例患者,依照排除标准、剔除标准排除病例 13 例,未按计划治疗或失访者共 4 例,实际纳入病例 123 例。复发转移组男 25 例,女 14 例,平均年龄(44.16 \pm 10.97)岁;未复发组男 54 例,女 30 例,平均年龄(39.87 \pm 16.75)岁,两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。复发转移部位主要包括:肝转移 16 例(41.0%),肺转移 8 例(20.5%),淋巴结转移 5 例(12.8%),腹膜转移 5 例(12.8%),吻合口复发 4 例(10.2%),其他部位转移 3 例(7.7%),同时出现两个或两个以上部位或器官复发转移者 2 例(5.1%)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 14.0 软件进行统计分析。计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清标志物表达水平与患者临床病理特征的关系 123 例患者在根治性手术前 3 d 血清 HIF-1 α 和 CEA 的表达水平明显高于首次化疗前 1 周、化疗计划结束后 3 周时的表达水平($P<0.05$),VEGF 和 CA125 差异无统计学意义($P>0.05$)。首次化疗前 1 周、化疗计划结束后 3 周时,血清 HIF-1 α 、VEGF、CEA 和 CA125 浓度均呈正态分布,独立样本 t 检验显示,其表达水平与患者年龄、性别、吸烟、饮酒、病理学特征、淋巴结转移、临床分期及手术方式无关($P>0.05$)。

2.2 复发转移组与未复发转移组血清标志物表达水平 复发转移组血清 HIF-1 α 、CEA 和 CA125 表达水平、阳性率与未复发转移组相比差异有统计学意义($P<0.05$),但 VEGF 水平、阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 39 例患者复发转移时血清标志物表达水平与化疗结束后的比较 复发转移时血清 HIF-1 α 和 CEA 表达水平较化疗结束后明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),但 VEGF 和 CA125 表达水平无明显差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 39 例患者化疗结束后与复发转移时血清标志物水平的比较($\bar{x}\pm s$)

| 时间 | HIF-1 α (pg/mL) | VEGF (ng/mL) | CEA (μ g/L) | CA125 (U/mL) |
|-------|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| 复发转移时 | 189.98 \pm 15.68 | 344.51 \pm 33.86 | 109.71 \pm 43.75 | 101.43 \pm 20.51 |
| 化疗结束时 | 149.19 \pm 17.65 | 334.98 \pm 47.91 | 10.87 \pm 5.32 | 90.64 \pm 28.12 |
| P | 0.001 | 0.078 | <0.000 | 0.069 |

2.4 血清 HIF-1 α 、VEGF、CEA 和 CA125 表达水平之间的相

关性 各时间节点患者血清 HIF-1 α 与 VEGF 表达水平呈正相关($P<0.05$),HIF-1 α 、CEA 与 CA125 表达水平间两两无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

结直肠癌约占全世界新发肿瘤的 10%,近年来,我国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势^[1-4]。如何早期预测复发转移并及时干预是结直肠癌研究的热点和难度。目前对结肠癌复发转移的监测主要根据影像学手段,但其费用高昂且会对人体造成一定程度损伤。血清肿瘤标志物是影像学检查重要的辅助及补充手段。研究认为 CEA 和 CA125 等血清肿瘤标志物与结肠癌增殖、外周血微转移具有相关性,是结肠癌的诊断和随访重要的指标,但目前对其在复发转移预测上的敏感性和特异性仍存在争议^[5-7,11]。低氧($pO_2\leq 10$ mm Hg)是恶性实体瘤内的特殊微环境,肿瘤的转移依赖于肿瘤血管新生和对缺氧环境的适应^[8-9]。低氧效应因子 HIF-1 α 结合低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)参与调控血管新生、增殖、凋亡、转移和耐药等肿瘤恶性生物学行为多种关键靶基因,从而促进肿瘤进展、转移、放疗化疗抵抗早已成为业内共识^[8-10]。VEGF 是参与血管新生的重要因子,重塑血管细胞外基质和增加血管通透性,在结肠癌迁移、转移过程中发挥重要作用^[12-13],HIF-1 α 则在血管生成的过程中起到整体调节作用^[9-10]。大量研究表明,结肠癌患者血清中 HIF-1 α 和 VEGF 有高水平的表达,而血清中的 HIF-1 α 和 VEGF 的表达水平能够很好反映其在肿瘤组织中的表达情况,与肿瘤恶性生物学行为相关^[8,14-15]。但血清 HIF-1 α 和 VEGF 表达水平变化在结肠癌复发、转移中的预测价值至今尚无定论。

本研究中纳入 123 例接受根治性手术的结肠癌患者,术后均按标准治疗方案予以术后辅助性化疗。血清 HIF-1 α 、VEGF、CEA 和 CA125 与患者各项临床病理特征无关($P>0.05$),可排除临床病理特征对检测结果的影响。手术后 HIF-1 α 和 CEA 的表达水平较手术前明显下降,随访表明其表达水平与复发转移呈正相关(表 1、2),提示血清 HIF-1 α 和 CEA 的表达状况与结肠癌患者预后密切相关($P<0.05$),动态联合检测血清 HIF-1 α 和 CEA 有助于早期发现结肠癌复发转移的发生。但是,VEGF 水平变化在各时间节点差异均无统计学意义($P>0.05$),不能作为单独预后评价指标。CA125 在结肠癌术后复发转移中的预测价值尚待进一步研究。

综上所述,动态联合监测血清 HIF-1 α 和 CEA 具有高效、灵敏、便捷、经济及创伤小等优点,与结肠癌术后的复发、转移密切相关,二者联合检测对预测和早期发现根治术后结肠癌的复发转移、改善预后具有重要意义,具有广阔的应用价值。

参考文献

[1] 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003~2007(下转第 3621 页)

参考文献

- [1] Fatma LB, Barbouch S, Fethi BH, et al. Brown tumors in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism; report of 12 cases[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21(4): 772-777.
- [2] Biswas A, Mohan J, Sastry KV. Age-dependent variation in hormonal concentration and biochemical constituents in blood plasma of Indian native fowl[J]. *Vet Med Int*, 2010; 737292.
- [3] Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M, et al. Alkaline phosphatase in healthy children; reference intervals and prevalence of elevated levels[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014(18): 399-404.
- [4] Cho SM, Lee SG, Kim HS, et al. Establishing pediatric reference intervals for 13 biochemical analytes derived from normal subjects in a pediatric endocrinology clinic in Korea[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(18): 268-271.
- [5] Hilsted LI, Rustad P, Aksgilde L, et al. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(1): 1-9.
- [6] 中华人民共和国卫生部. WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定[M]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [7] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. *中国卫生标准*, 2013, 4(1): 17-21.
- [8] Mu R, Chen W, Pan B, et al. First definition of reference intervals of liver function tests in China: a large-population-based multi-center study about healthy adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72916.
- [9] 廖春森, 黄钰君, 伍绍国. 广州市儿童血清碱性磷酸酶参考范围调查[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(31): 7695-7696.
- [10] 王迪, 杨春, 周琪, 等. 长春市汉族儿童碱性磷酸酶参考区间的建立[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(1): 75-79.
- [11] Ghoshal AK, Soldin SJ. Evaluation of the Dade Behring Dimension RxL: integrated chemistry system-pediatric reference ranges[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 331(1/2): 135-146.
- [12] Chan MK, Seiden-Long I, Aytekin M, et al. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(9): 885-891.
- (收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-06-05)
-
- (上接第 3617 页)
- 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(3): 179-182.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] Frago R, Biondo S, Millan M, et al. Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(6): e116-122.
- [4] Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma; a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(4): 563-569.
- [5] Ucar E, Semerci E, Ustun H, et al. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer [J]. *Adv Ther*, 2008, 25(10): 1075-1084.
- [6] Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients; a prospective clinical study [J]. *Gastric Cancer*, 2003, 6(3): 142-145.
- [7] Gür T, Demir H, Kotan M. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11): 3147-3150.
- [8] Mao Q, Zhang Y, et al. A tumor hypoxic niche protects human colon cancer stem cells from chemotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(2): 211-222.
- [9] Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3664-3671.
- [10] Tang CM, Yu J. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3): 401-405.
- [11] Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with colon cancer [J]. *Dis Markers*, 2000; 105-110.
- [12] Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(3): 179-213.
- [13] Carrillo de Santa Pau E, Arias FC, Caso Peláez E, et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their receptors R1, R2, and R3 in patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1701-1712.
- [14] Gupta B, Chiang L, Chae K, et al. Phenethyl isothiocyanate inhibits hypoxia-induced accumulation of HIF-1 α and VEGF expression in human glioma cells[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 1841-1846.
- [15] Prager GW, Poettler M. Angiogenesis in cancer. Basic mechanisms and therapeutic advances[J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32(2): 105-114.
- (收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-06-03)