

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.019

多肿瘤标志物蛋白芯片检测中 AFP 在恶性肿瘤中的诊断价值*

夏 炜,单锦露,李 清,许明芳,卿 毅,任 涛,彭 宇,王 东[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

[摘要] **目的** 分析在各组人群中多肿瘤标志物蛋白芯片中甲胎蛋白(AFP)的表达情况以及与其他指标的伴随情况,并探讨其临床意义。**方法** 收集整理该院 2003 年 12 月至 2011 年 7 月可供分析的 25 076 例多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果,并分析蛋白芯片中 AFP 在各组人群表达情况和在各种肿瘤中的升高情况,以及 AFP 升高伴随其他检测指标升高在肿瘤中的分布情况。**结果** 在恶性肿瘤患者中 AFP 的升高率(17.3%)明显较良性病变患者(15.3%)及正常体检者(12.1%)高,其中,AFP 的升高率最高的为肝癌(54.3%),且差异有统计学意义($P<0.01$);其次是卵巢癌与胃癌,它们的升高率分别为 18.8%和 17.1%;AFP 伴随升高指标以 CA125 最为常见,其次为 CA199、CEA、Ferritin、CA242、CA15-3,CA242 和 CA15-3 间比较差异无统计学意义($P>0.01$)。AFP/CA125 伴随最常见于胰腺癌(60.5%)和卵巢癌(46.2%),AFP/CA19-9 伴随最常见于胰腺癌(58.1%)和肝癌(43.7%)。AFP+CA19-9+CA125 联合最常见于肝癌(17.9%)。**结论** AFP 单项指标升高对肝癌的诊断具有较高价值,AFP 伴随或联合 CA19-9、CA125 有助于提高胰腺癌和卵巢癌的诊断。

[关键词] 肿瘤标记,生物学;多肿瘤蛋白芯片;甲胎蛋白类;恶性肿瘤**[中图分类号]** R73.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)35-4958-04

Systematic analysis of alpha-fetoprotein within serum multiple tumor markers chip and its clinical significance in malignant tumor diagnosis*

Xia Wei, Shan Jinlu, Li Qing, Xu Mingfang, Qing Yi, Ren Tao, Peng Yu, Wang Dong[△]

(Cancer Center, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military

Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of alpha-fetoprotein(AFP) in various people and situations along with other item of multiple tumor marker protein chip, and to explore its clinical significance. **Methods** Totally 25 076 cases detected with multiple tumor markers chip from December 2003 and July 2011 were collected. The expression of AFP and its combination with other item of multiple tumor marker protein chip were analyzed in malignant tumors and other people. **Results** Elevated AFP in patients with malignant tumors(17.3%) was significantly higher than in benign lesions(15.3%) and normal persons(12.1%), among them, the AFP rise rate was highest for liver cancer (54.3%), and the difference was statistically significant ($P<0.01$), followed by ovarian cancer(18.8%) and gastric cancer(17.1%). The positive of AFP was commonly combined with other item elevated in patients with malignant tumors. The most common accompanied item was CA125, followed by CA199, CEA, Ferritin, CA242, CA15-3, there was no statistically significant between CA242 and CA15-3 ($P>0.05$). AFP/CA125 was most common pancreatic cancer (60.5%) and ovarian cancer (46.2%), AFP/CA19-9 was most common in pancreatic cancer (58.1%) and liver cancer (43.7%). AFP + CA19-9 + CA125 was most common in liver cancer (17.9%). **Conclusion** AFP increase alone was significantly valuable to diagnosis liver cancer, moreover it combined with CA19-9 or CA125 may help to improve the positive rate in pancreatic and ovarian cancer.

[Key words] tumor marker, biological; multiple tumor marker protein chip; alpha-fetoprotein; malignancy

近年来,由于受到环境、社会等多种因素的影响,恶性肿瘤发病率呈现逐年上升趋势,其已成为危及人类生命健康的主要杀手之一。由于恶性肿瘤在早期常缺乏典型的临床症状和体征,以及诊断手段与指标的局限性,患者一旦确诊为恶性肿瘤多属中晚期。因此,如何及早发现肿瘤及癌前病变已成为肿瘤学者亟待解决的重要课题。肿瘤标志物是肿瘤细胞在发生、发展、浸润及转移迁徙过程中分泌的具有生物活性的物质,及时准确地检测肿瘤标志物对提高临床肿瘤诊疗水平具有重要的意义。多肿瘤标志物蛋白芯片是肿瘤标志检测的一个新型手段,其具有检测迅速、操作简便,以及高通量、联合指标分析等优点,之前许多文献报道探讨了多项指标联合检测对某一类型

肿瘤的诊断价值^[1-4],而对其中单项指标在多种肿瘤中的诊断意义尚缺乏大宗样本的系统研究。因此,本文对资料完整的 25 076 例多肿瘤标志物蛋白芯片结果进行了回顾性的分析,并着重分析了甲胎蛋白(AFP)的升高在各组人群及各种肿瘤中的分布情况,以及与其他肿瘤标志物的伴随情况,从循证医学角度首次为临床深入了解 AFP 的诊断价值提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2003 年 12 月至 2011 年 7 月检测的多肿瘤标志物蛋白芯片 38 600 例次,其中,诊断不明确者 4 229 例,同一患者多次检测的 11 106 例次,可供分析的病例共计 25 076 例,其中,男 15 993 例,女 9 083 例;年龄 12~94 岁,

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101993)。 作者简介:夏炜(1985—),主治医师,硕士,主要从事肺癌研究。 △ 通讯作者,

平均(55.82±2.63)岁。上述所有的恶性肿瘤患者全部经过了病理学确诊。

25 076 例可供分析的病例中,恶性肿瘤组(肿瘤组)11 485 例,其中,男 7 226 例,女 4 259 例,平均年龄(55.86±2.48)岁;包括肝癌 1 069 例,胃癌 375 例,卵巢癌 208 例,肠癌 1 178 例,肺癌 4 004 例,前列腺癌 63 例,乳腺癌 477 例,食管癌 785 例,胰腺癌 266 例。良性病变组(良性组)共 3 803 例,其中,男 2 248 例,女 1 555 例,平均年龄(55.91±2.55)岁。正常体检组(正常组)9 788 例,其中,男 6 519 例,女 3 269 例,平均年龄(55.73±2.66)岁。3 组研究对象在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义($P>0.01$)。

1.2 检测方法 抽取空腹肘静脉血 2 mL,分离血清,再严格按照说明书运用 HD2001A 生物芯片检测仪进行检测,使用的试剂盒为 C12 型肿瘤诊断用蛋白芯片试剂盒(简称 C12,浙江湖州数康生物科技有限公司)。共检测的 12 种标志物包括 AFP、CA125、CA19-9、CA242、CA153、NSE、Ferritin、CEA、PSA、fPSA、HGH、 β -HCG。它们正常参考值范围为:AFP<20 ng/mL,CA125<35 U/mL,CA19-9<35 U/mL,CA242<20 U/mL,NSE<13 ng/mL,Ferritin<219 ng/mL(女)和 Ferritin<322 ng/mL(男),CEA<5 ng/mL,CA153<35 U/mL,PSA<5 ng/mL,fPSA<1 ng/mL,HGH<7.5 ng/mL,高于正常参考值判定为升高。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行分析处理,应用 t 检验对年龄进行分析,其他计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFP 升高在各组人群中的分布情况 11 485 例恶性肿瘤患者中,AFP 升高 1 984 例(17.3%);3 222 例良性病变中,AFP 升高 581 例(15.3%);9 788 例正常体检者中,AFP 升高 1 182 例(12.1%)。良性组的 AFP 升高率与正常组比较显著升高($P<0.01$);肿瘤组的 AFP 升高率较良性组及正常组都显著升高,且差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 AFP 升高在各组人群中的分布情况

组别	AFP[n(%)]		合计
	正常	升高	
肿瘤组	9 501(82.7)	1 984(17.3)	11 485
良性组	3 222(84.7)	581(15.3)	3 803
正常组	8 606(87.9)	1 182(12.1)	9 788

$\chi^2=112.765, \nu=2, P<0.01$;以肿瘤组作为参照。

肿瘤患者 11 485 例,各种肿瘤中 AFP 升高情况见表 2 和图 1。如表 2 所示,AFP 升高在肝癌中发生率最高(54.3%),差异有统计学意义($P<0.01$);其次为卵巢癌(18.8%)、胃癌(17.1%),差异有统计学意义($P<0.01$),但卵巢癌和胃癌间差异无统计学意义($P>0.01$)。

2.2 AFP 伴随其他指标升高及分布情况 各组受检者中 AFP 升高,并伴随有其他检测指标升高的情况为:肿瘤组 1 074 例,良性组 241 例,正常组 62 例(表 3)。由表 3 可知,肿瘤组 AFP 升高伴随有其他指标升高发生率明显高于良性组及正常组,差异有统计学意义($P<0.01$);良性组 AFP 升高伴随有其他指标升高发生率明显高于正常组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

1 984 例 AFP 升高的肿瘤患者中,其他指标伴随升高具体

情况见表 4 和图 2。由表 4 可见,CA125 伴随升高率高于其他指标伴随升高例数,其后依次为 CA199、CEA、Ferritin、CA242、CA15-3、CA242 和 CA15-3 间比较差异无统计学意义($P>0.01$),但高于 β -HCG、HGH、f-PSA、PSA 及 NSE。AFP/CA125 伴随最常见于胰腺癌(60.5%)和卵巢癌(46.2%),AFP/CA19-9 伴随最常见于胰腺癌(58.1%)和肝癌(43.7%)(表 5)。

表 2 AFP 升高在各种肿瘤中的分布情况

肿瘤类型	AFP[n(%)]		合计
	正常	升高	
肝癌	488(45.7)	581(54.3)	1 069
卵巢癌	169(81.3)	39(18.8)	208
胃癌	311(82.9)	64(17.1)	375
胰腺癌	223(83.8)	43(16.2)	266
乳腺癌	407(85.3)	70(14.7)	477
子宫内膜癌	68(87.2)	10(12.8)	78
肺癌	3 510(87.7)	494(12.3)	4 004
食管癌	690(87.9)	95(12.1)	785
肠癌	1 039(88.2)	139(11.8)	1 178
前列腺癌	59(93.7)	4(6.3)	63
其他	2 537(85.1)	445(14.9)	2 982
合计	9 501	1 984	11 485

$\chi^2=1 156.642, \nu=10, P<0.01$;以肝癌组作参照。

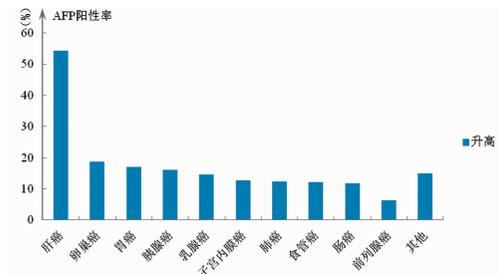


图 1 AFP 升高在各种肿瘤中的分布图

表 3 AFP 升高伴随其他指标升高在各组中的分布情况

组别	伴随其他指标升高[n(%)]		合计
	正常	升高	
肿瘤组	1 074(54.1)	910(45.9)	1 984
良性组	241(41.5)	340(58.5)	581
正常组	62(5.2)	1 120(94.8)	1 182

$\chi^2=768.231, \nu=2, P<0.01$ 。

表 4 其他指标伴随 AFP 升高具体情况

其他指标	其他指标检测值[n(%)]	
	正常	升高
CA125	619(31.2)	1 365(68.8)
CA199	463(23.3)	1 521(76.7)
CEA	426(21.5)	1 558(78.5)
Ferritin	372(18.8)	1 612(81.3)
CA242	254(12.8)	1 730(87.2)
CA153	159(8.0)	1 825(92.0)
f-PSA	80(4.0)	1 904(96.0)
β -HCG	71(3.6)	1 913(96.4)
PSA	56(2.8)	1 928(97.2)
HGH	55(2.8)	1 929(97.2)
NSE	31(1.6)	1 953(98.4)

表 5 AFP 常见伴随升高指标及其在各种肿瘤中的分布

肿瘤类型	常见伴随升高指标[n(%)]			AFP 升高总例数
	CA125	CA199	CEA	
肝癌	257(44.2)	254(43.7)	114(19.6)	581
肺癌	186(37.7)	75(15.2)	157(31.8)	494
肠癌	27(19.4)	40(28.8)	50(36.0)	139
食管癌	14(14.7)	6(6.3)	10(10.5)	95
乳腺癌	6(8.57)	4(5.7)	11(15.7)	70
胃癌	23(35.9)	23(35.9)	25(39.1)	64
胰腺癌	26(60.5)	25(58.1)	18(41.9)	43
卵巢癌	18(46.2)	6(15.4)	5(12.8)	39
子宫内膜癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10
前列腺癌	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	4
其他	61(1.4)	29(6.5)	35(7.9)	445
合计	619(31.2)	463(23.3)	426(21.5)	1 984

2.3 AFP 升高伴随多项检测指标升高情况 在 3 组患者 1 984 例 AFP 升高的病例中,最常见的为伴随其他 1 项(427 例)、2 项指标升高(248 例),其次为伴随其他 3 项(177 例)、4 项指标升高(104 例),见表 6。

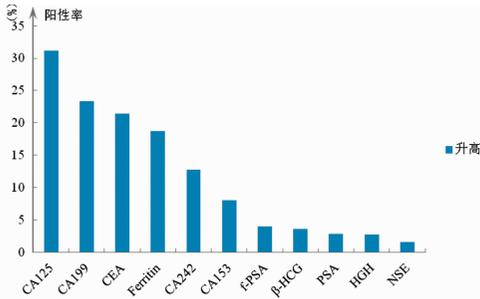


图 2 AFP 升高时其他指标伴随升高情况

表 6 伴随升高的指标项数分布情况

组别	伴随指标项数(项)											合计	
	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
肿瘤组	6	3	5	1	10	32	61	104	177	248	427	910	1 984
良性组	0	1	0	0	2	1	9	15	37	49	127	340	581
正常组	0	0	1	0	0	1	1	0	1	14	441	120	1 182

表 7 AFP 常见具体联合升高情况

联合情况	[n(%)]
AFP+CA125+CA199+CEA	168(8.46)
AFP+CA125+CA199*	132(6.65)
AFP+CA125+CEA	78(3.93)
AFP+CA199+CEA	74(3.73)
AFP+CA125*	241(12.15)
AFP+CA199	202(10.18)
AFP+CEA	106(5.34)
其他	983(49.55)

* :P<0.01。

2.4 AFP 升高联合多项检测指标升高情况 在 1 984 例 AFP 升高的病例中,AFP 常见具体联合升高情况中,CA125+AFP 联合升高例数最多 241 例(12.15%),明显高于其他组,差异有统计学意义(P<0.01),见表 7。AFP+CA199+CA125 最常见于肝癌(17.9%),明显高于其他肿瘤,差异有统计学意义(P<0.01),见表 8。

表 8 AFP 常见伴随升高情况在各种肿瘤中的分布

肿瘤类型	常见伴随情况[n(%)]					其他	合计
	AFP/CA125/ CA199/CEA	AFP/CA199	AFP/CA125	AFP/CEA	AFP/CA125/ CA199		
肺癌	50(10.1)	79(36.0)	54(10.9)	56(11.3)	13(2.6)	100	494
肝癌	51(8.8)	84(14.5)	98(16.9)	13(2.2)	104(17.9)	31	581
肠癌	16(11.5)	8(5.8)	9(6.5)	11(7.9)	1(0.7)	107	139
胃癌	13(14.8)	5(5.7)	7(8.0)	3(3.4)	3(3.4)	41	88
胰腺癌	13(20.3)	5(7.8)	5(7.8)	2(3.1)	5(7.8)	71	64
食管癌	3(3.2)	1(1.1)	6(6.3)	4(4.2)	3(3.2)	42	95
乳腺癌	0(0)	2(2.9)	4(5.7)	0(0)	1(1.4)	64	70
卵巢癌	0(0)	0(0)	6(15.4)	0(0)	1(2.6)	32	39
子宫内膜癌	1(10.0)	1(10.0)	1(10.0)	0(0)	0(0)	7	10
前列腺癌	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)	2	4
其他	20(5.0)	16(4.0)	23(5.8)	17(4.3)	1(0.3)	339	400
合计	168	202	241	106	132	1 168	1 984

3 讨 论

3.1 AFP 的定义及诊断价值 人体在胚胎时期的卵黄囊与肝细胞共同合成的一种糖蛋白叫做 AFP。胎儿在第 11 周由于卵黄囊发生变性而失去了合成功能,肝脏随之成为产生

AFP 的主要场所。新生儿在出生约 2 周后 AFP 值在血液中逐渐降低,在出生后 1~2 年即可降至成人水平,成人血清中 AFP 值应不超过 20 μg/L。但是当人体肝细胞发生癌变时,肝癌细胞和再生的肝细胞又恢复合成 AFP 的能力,并且它在血

清中的水平伴随着患者病情持续恶化而迅速增加;目前,作者已经把 AFP 作为公认的诊断肝癌的最佳标志物^[5]。除常见于原发性肝癌外,AFP 升高还可出现在急性病毒性肝炎、肝硬化、恶性畸胎瘤、胃肠道恶性肿瘤、生殖系统恶性肿瘤以及孕妇等;但 AFP 水平一般不会超过 300 ng/mL。孕妇血清 AFP 常常出现异常升高,应考虑胎儿脊柱裂、胎儿宫内窒息、先兆流产等^[6]。

3.2 AFP 在肝癌中的诊断价值 原发性肝癌恶性程度高,患者在确诊时大多已经属于中晚期,患病后生活质量往往很差、生存时间短。因此,实现对原发性肝癌的早期及时的诊断非常重要。从理论上讲,影像检查能发现 1 g(10^9 个癌细胞)以上的实体瘤,肿瘤标志物则可能检查出 1 mg(10^6 个癌细胞)的肿瘤。若按肿瘤细胞平均倍增时间为 60 d 计算,肿瘤标志物可比影像学检查早 2 年左右发现肿瘤^[7]。很多临床经验发现在肿瘤发生、发展的早期,血液中肿瘤标志物可能已经有不同程度的升高,但是影像学等检查还没呈现出阳性结果,因而肿瘤标志物检测被认为是早期发现肿瘤的最有价值的指标^[8]。由图 1 可更直观地看出 AFP 在肝癌中的阳性表达显著高于其他肿瘤标志物。由表 1 可知,肿瘤组的 AFP 升高显著高于良性组与正常组($P < 0.001$);AFP 作为原发性肝癌 PHC 的辅助诊断指标应用较广,但仍有 30%~40% 的肝癌患者呈低水平表达,15%~20% 的假阴性率^[9];因此,在临床工作中仅凭 AFP 一项指标来对原发性肝癌进行诊断,还是很容易出现漏诊与误诊。本研究结果显示 AFP 升高在恶性肿瘤患者中明显高于良性病变患者及正常体检者,而且肝癌最高(54.3%),在 AFP 升高的同时常常伴随有其他的肿瘤标志物的升高,伴随升高率最高的为伴随 CA125 升高,其伴随升高例数高于其他指标的伴随升高例数,其后依次为 CA199、CEA、Ferritin、CA242、CA15-3。其中,AFP+CA19-9+CA125 联合在中肝癌最常见,其阳性率为 17.9%。因此,虽然 AFP 对原发性肝癌的检测灵敏度与特异度较高,但伴随或联合监测肿瘤标志物可提高原发性肝癌的阳性检出率。

本研究 3 222 例良性病变中,AFP 升高 581 例(15.3%);正常体检者 9 788 例中,AFP 升高 1 182 例(12.1%)。结果提示在正常体检的人群中,AFP 的阳性率也需得到关注。确诊肝癌需要动态观察 AFP 水平的变化,单纯血清中检出 AFP 阳性不能直接诊断为肝癌;但如果连续 1 个月以上 AFP 水平大于 400 ng/L,则应高度考虑肝癌可能,若排除肝炎等其他导致 AFP 升高的可能,同时结合临床特征与影像学检查(B 超、CT 及 MRI)后便可确诊。有研究报道,几乎所有肝炎患者都伴随有血清 AFP 不同程度的升高,部分患者在转氨酶、肝功能恢复正常时,AFP 会出现一个峰值^[10];这一研究表明肝细胞修复新生可合成 AFP,因此,一般肝炎患者的 AFP 在转氨酶恢复正常后也会逐渐降低恢复正常,如果出现不下降而持续升高的情况时,应考虑有肝脏发生癌变的可能。当临床中出现体检 AFP 阳性患者时,需完善肝脏 CT、全身 PET、乙型肝炎病毒、肝功能等检查。肝癌的早期筛查针对肝硬化及其他高危人群,每 6 个月 1 次肝脏超声检查。AFP>400 ng/mL 超过 2 周时,肝癌的诊断仍需借助影像学才能明确。

3.3 AFP 在胃癌、卵巢癌、胰腺癌中的诊断价值

3.3.1 AFP 在胃癌中的诊断价值 自 Takano 等于 1970 年报道首例 AFP 阳性胃癌以来,已有不少学者进行了这方面的研究,其中,主要来自日本的文献报道;已有研究明确报道 AFP 升高约占全部胃癌的 1%~6%^[11]。由表 2 可知,AFP 升

高除最常见的肝癌外,也可出现在其他类型肿瘤中。其中,阳性率较高的为卵巢癌(18.8%)和胃癌(17.1%),差异有统计学意义($P < 0.01$),但卵巢癌和胃癌间差异无统计学意义($P > 0.01$)。胃癌的比例仅次于肝癌与卵巢癌。因而,AFP 在协助诊治胃癌中有一定意义。

3.3.2 AFP 在卵巢癌中的诊断价值 除原发性肝癌外,AFP 升高也常见于畸胎瘤及卵巢胚胎性肿瘤。CA125 由 Bast 等在 1983 年从上皮性卵巢癌抗原发现的可与单克隆抗体 OC125 结合的一种糖蛋白^[12]。它是目前公认的卵巢癌的特异性肿瘤标志物,在健康成年妇女的血清中,其水平一般不会超过 35 U/mL。它不仅出现在卵巢癌中,在宫颈癌、乳腺癌与肺癌患者中有时也会升高^[13]。本研究中卵巢癌除了 AFP 单项指标(18.8%)比例较高外,与 CA125 伴随指标中也较常见。AFP/CA125 伴随常见于卵巢癌(46.2%);因而 AFP 及 AFP 伴随联合 AFP、CA125 对协助诊断卵巢癌均有一定临床意义。AFP 伴随或联合 CA19-9、CA125 有利于提高胰腺癌、卵巢癌诊断阳性率。

3.3.3 AFP 在胰腺癌中的诊断意义 CA19-9 是一种特异性诊断胰腺癌黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物。主要由消化道细胞分泌,正常人血清中水平极低^[14]。有研究表明原发性肝癌的 CA19-9 的阳性率约为 72.4%^[15]。在 AFP 阴性的病例中 CA19-9 也有一定的阳性检出率。本研究结果显示,AFP/CA125 伴随最常见于胰腺癌(60.5%)。本研究中 AFP/CA19-9 伴随最常见于胰腺癌(58.1%)和肝癌(43.7%)。2 项研究结果提示 AFP 伴随 CA19-9 有助于提高胰腺癌的诊断。

参考文献

- [1] 郁金红,王念跃. AFP、AFU 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 医学理论与实践,2004,17(4):451-452.
- [2] 张国庆,王斌,刘振疆,等. AFP、AFP-L3 和 AFU 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 新疆医科大学学报,2005,28(2):150-152.
- [3] 王爱华,王华梁,方芳,等. AFP 和 AFP 异质体对 405 例原发性肝癌的诊断价值探讨[J]. 上海医学检验杂志,2002,17(2):87-89.
- [4] Leong SS, Middelberg AP. The refolding of different alpha-fetoprotein variants[J]. Protein Sci, 2006, 15(9): 2040-2050.
- [5] Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein(AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(5): 860-865.
- [6] Kawaguchi R, Furukawa N, Yamada Y, et al. Carcinosarcoma of the uterine corpus with alpha-fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma: a report of two cases[J]. Case Rep Oncol, 2011, 4(2): 358-362.
- [7] Yao DF, Dong ZZ, Yao M, et al. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(3): 241-247.
- [8] Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3[J]. Cancer Biomark, 2007, 3(2): 79-87.
- [9] Donati M, Brancato G, Donati A. Clinical (下转第 4964 页)

奋作用,抑制交感神经系统,从而起到降压作用^[14-15]。本研究发现,使用厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗的患者,其血压和 HR 明显下降,表明联合用药对青年高血压患者的治疗具有明显优势。

厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗青年高血压具有双重作用,既能阻断 Ang II 生成,又能逆转心肌和血管壁增厚,从而能够明显改善患者的高血压症状,并通过提升心功能预防高血压引起的后期心血管事件。本研究发现,厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗的患者血压改善情况明显优于单独使用厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗,且心功能及综合疗效更佳,与上述理论一致,且符合研究预期。

综上所述,厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗能明显改善青年高血压患者的血压水平,疗效显著,是青年高血压患者安全有效的疗法。由于本研究病例数较少、观察时间相对较短,因此,对于厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗青年高血压的确切疗效仍有待进一步的扩大样本量和增加观察时间来进行更为严谨的研究。

参考文献

- [1] Hill KD, Chu PY, Li JS, et al. Pediatric trials of antihypertensive agents: impact of trial design and unique pediatric factors on efficacy end points [J]. *Clin Investig (Lond)*, 2014, 4(11): 1031-1041.
- [2] 王大英,金惠根,张良洁. 比索洛尔、苯磺酸氨氯地平 and 福辛普利治疗中青年舒张期高血压的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(19): 3616-3618.
- [3] Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(8): 1656-1664.
- [4] 黄晓晖,黄继汉,陈纭,等. 厄贝沙坦与氢氯噻嗪联用在肾性高血压大鼠体内药动学-药效学关系研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(3): 294-301.
- [5] 董天崑,杨军,王爽,等. CYP3A4 *1G 基因多态性对比索洛尔代谢及高血压患者左室重构的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 4(10): 2625-2626.
- [6] Wan XH, Ma PQ, Zhang XR. A promising choice in hy-

per-tension treatment: fixed-dose combinations [J]. *Asian J Pharmaceut Sci*, 2014, 9(1): 1-7.

- [7] 邹仁民,刘国树,徐福山,等. 硝苯地平缓释片、马来酸依那普利片和富马酸比索洛尔片对 I 级高血压患者 24 h 血压的影响 [J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(3): 131-133, 179.
- [8] Hao K, Chen Y, Zhao X, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of the antihypertensive interaction between telmisartan and hydrochlorothiazide in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(8): 1112-1121.
- [9] Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(5): 590-600.
- [10] 孙虹,李兆芝,李鹤勋. 比索洛尔对充血性心力衰竭患者血浆脑钠肽水平的影响 [J]. *中国基层医药*, 2011, 18(23): 3192-3193.
- [11] 冉瑞明,陈平,史光东,等. 厄贝沙坦与比索洛尔对扩张型心肌病心功能及左室重构的影响 [J]. *中国基层医药*, 2012, 19(1): 38-39.
- [12] Makani H, Bangalore S, Supariwala A, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(26): 1732-1742.
- [13] 殷宇刚,严斌. 比索洛尔干预高血压慢性心力衰竭左室重构的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(10): 1054-1056.
- [14] Coudoré F, Harvard L, Lefevre S, et al. HPLC-DAD analysis of hydrochlorothiazide and irbesartan in hypertensive patients on Fixed-Dose combination therapy [J]. *Chromatographia*, 2011, 74(7/8): 559-565.
- [15] 高凌俊,陈金生. 联合用降压药对中青年高血压患者性功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(2): 153-154.

(收稿日期:2015-06-28 修回日期:2015-08-20)

(上接第 4961 页)

- biomarkers in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, 2(2): 571-577.
- [10] Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein (AFP)-derived peptides as epitopes for hepatoma immunotherapy: a commentary [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(2): 159-170.
 - [11] Kittaka N, Takemasa I, Takeda Y, et al. Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper biological insight from genomic data [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 885-897.
 - [12] 杨雪琴,仲召阳,王东,等. C-12 多肿瘤标志物蛋白芯片监测胃肠道肿瘤复发转移的临床评价 [J]. *重庆医学*,

2010, 39(4): 427-429.

- [13] 卿毅,仲召阳,李增鹏,等. 血清多肿瘤标志物判别方程建立及其对胃癌诊断与分类的意义 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(20): 2046-2048.
- [14] 仲召阳,卿毅,李梦侠,等. Bayes 法建立卵巢癌多肿瘤标志物判别函数及临床意义 [J]. *华南国防医学杂志*, 2009, 23(1): 24-27.
- [15] 关伟,王东,李增鹏,等. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测及判别函数在妇科肿瘤诊断中的应用 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(18): 2324-2325, 2328.

(收稿日期:2015-06-21 修回日期:2015-08-18)