

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.009

血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白在肺癌中的表达及预测价值研究*

张楠¹,李铁军¹,李鲲鹏¹,白川盟¹,周继梧¹,赵增仁²

(1.河北省沧州市中心医院心胸外科 061001;2.河北医科大学第一医院普外科,石家庄 050031)

[摘要] 目的 分析血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白在肺癌中的表达及预测价值。方法 选取肺癌患者(观察组)150例及同期入院健康体检者(对照组)150例,采用化学发光微粒子免疫检测法测定胃泌素释放肽前体(ProGRP)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)4种肿瘤标志物水平,采用多重细胞因子免疫检测方法完成趋化因子蛋白的测定。结果 观察组 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4种肿瘤标志物水平显著高于对照组($P<0.05$);观察组 LIF、LIGHT、GRO 水平高于对照组($P<0.05$);观察组 CCL28、NAP-2 及 MDC 水平低于对照组($P<0.05$)。结论 非小细胞肺癌患者定期测定血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白能预测治疗预后,评估临床疗效。

[关键词] 肺肿瘤;胃泌素释放肽;癌胚抗原**[中图分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3484-02

Study on expression of serum tumor markers spectrum and chemokine protein in lung cancer and its predictive value*

Zhang Nan¹, Li Tiejun¹, Li Kunpeng¹, Bai Chuanmeng¹, Zhou Jiwu¹, Zhao Zengren²

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, Cangzhou Municipal Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China;

2. Department of General Surgery, First Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050031, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression and predictive value of serum tumor markers spectrum and chemokine protein in lung cancer and predictive value. **Methods** One hundred and fifty patients with lung cancer were selected as the observation group and contemporaneous 150 individuals undergoing physical examination served the control group. The levels of ProGRP, CEA, SCC and Cyfra21-1 were measured by chemiluminescence microparticle immunoassay. The chemokine protein was determined by multiple immunofluorescent assay. **Results** The levels of CCL28, LIF, LIGHT and GRO in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of CCL28, LIF, LIGHT and GRO in the observation group were higher than those in the control group. The levels of CCL28, NAP-2 and MDC in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The regular detection of serum tumor markers spectrum and chemokine protein can predict the treatment prognosis and evaluate the clinical curative effect.

[Key words] lung neoplasms; gastrin-releasing peptide; carcinoembryonic antigen

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤,患者发病早期临床症状不显著,多数患者确诊时已经是中晚期,从而错过了最佳治疗时机^[1]。目前,临床上肺癌的诊断多以低剂量螺旋计算机断层扫描、生化指标检查为主,这些方法虽然能帮助患者早期确诊,但是敏感性较低,且诊断时存在一定的风险^[2]。文献^[3]报道显示,肿瘤标志物联合运用,如:胃泌素释放肽前体(ProGRP)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)能提高肺癌诊断敏感性和特异性,帮助患者早期确诊^[4]。趋化因子是一种能将白细胞吸引到感染周围组织的低分子蛋白,在炎症、肺癌的诊断中具有较高的价值^[5-6]。本文拟探讨血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白在肺癌中的表达及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将肺癌患者150例设为观察组,其中小细胞肺癌患者21例,非小细胞肺癌患者129例;其中男89例,女61例,年龄45~81岁,平均(67.43±2.51)岁。纳入标准:(1)符合肺癌临床诊断标准^[7];(2)入选患者均经过手术、影像学及生化指标检查得到确诊。选取同期入院健康体检者150例作为对照组,其中男85例,女65例,年龄46~80岁,平均(66.91±2.42)岁。排除标准:(1)合并有影响效应指标观测、判断的其

他生理或病理者;(2)合并严重心、肾功能异常者;(3)合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者。

1.2 方法 采用化学发光微粒子免疫检测法测定两组 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4种肿瘤标志物水平。两组入院后取肘静脉血标本,放入试管后 4℃ 1 500 r/min 离心 10 min 后-80℃ 保存。采用化学发光微粒子免疫检测法配合 Cheniflex 检测法对 4 种肿瘤标志物进行测定,仪器和试剂均由美国芝加哥公司提供,相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行。参考值:ProGRP 50 pg/mL、CEA 5 ng/mL、SCC 2 ng/mL 及 Cyfra21-1 3.3 ng/mL^[8-9]。采用多重细胞因子免疫检测法完成趋化因子蛋白的测定。采集静脉血,4℃ 1 500 r/min 离心 10 min,所有血清样品通过一种基于 Silver Quant 技术的多种定量抗体探针进行测定,通过位于微孔板中的多种抗体探针,同时与 40 多种细胞因子作用结合,并且与 7 个标准浓度值和 1 个空白浓度值对照,获得待测样本的细胞因子浓度,相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行^[10-11]。

1.3 观察指标 观察两组 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4种肿瘤标志物及趋化因子 CCL28、LIF、LIGHT、GRO、NAP-2 及 MDC 水平。

表 1 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4 种肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		ProGRP(pg/mL)	CEA(ng/mL)	SCC(ng/mL)	Cyfra21-1(ng/mL)
观察组	小细胞肺癌	74.25±4.26	99.23±7.47	6.47±1.25	10.49±4.26
	非小细胞肺癌	80.32±4.71	104.26±9.05	7.01±1.47	12.21±5.36
对照组		32.16±2.13	2.11±0.39	0.98±0.12	1.53±0.15
<i>t</i>		19.204	20.551	19.285	22.126
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 趋化因子蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别		CCL28	LIF	LIGHT	GRO	NAP-2($\times 10^5$)	MDC
观察组	小细胞肺癌	10 251.5±342.6	243.6±12.5	209.5±10.5	3 426.8±21.5	0.4±0.1	901.6±22.5
	非小细胞肺癌	11 247.9±409.6	251.9±12.9	214.1±11.8	3 561.4±22.7	0.6±0.2	948.1±20.1
对照组		2 535.2±132.5	112.5±4.6	56.3±2.6	1 093.6±20.5	2.1±0.6	2 733.9±34.4
<i>t</i>		17.591	20.516	22.105	24.392	16.351	21.516
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 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,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4 种肿瘤标志物水平比较 非小细胞肺癌患者 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 肿瘤标志物水平略高于小细胞肺癌患者 ($P > 0.05$); 观察组 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4 种肿瘤标志物水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 趋化因子蛋白水平比较 非小细胞肺癌患者与小细胞肺癌患者趋化因子蛋白水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 LIF、LIGHT、GRO 水平高于对照组 ($P < 0.05$); CCL28、NAP-2 及 MDC 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨 论

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤,主要分为非小细胞肺癌与小细胞肺癌两种,患者发病早期临床症状缺乏特异性,多数患者确诊时已经是中、晚期,从而失去了最佳治疗时机^[12-13]。近年来,血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白在肺癌中得到应用,且效果理想。血清肿瘤标志物能够真实反映肿瘤的发生、发展,常存在于肿瘤患者的排泄物、组织或体液中,能了解患者病情变化情况,并且在放化疗治疗中能预测预后,从而指导临床治疗^[14]。本研究中,观察组 ProGRP、CEA、SCC 及 Cyfra21-1 4 种肿瘤标志物水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。趋化因子是一种低分子蛋白质,在较多炎症的诊断中发挥了重要的作用。而在肺癌的诊断中,检测趋化因子则能客观地判断患者是否发生肺癌,从而为临床诊断、治疗提供依据和参考^[15]。在肺癌诊断中,通过对疑似肺癌患者检测血清肿瘤标志物及趋化因子蛋白能更加快速准确地确诊,从而提高肺癌的确诊率。同时,对于确诊肺癌患者治疗时动态监测血清肿瘤标志物谱及趋化因子蛋白能了解患者治疗恢复情况及预后情况,能根据检测结果调整治疗方案,使得患者的治疗更具针对性,延长患者寿命,改善其生存质量^[16]。本研究中,观察组 LIF、LIGHT、GRO 水平高于对照组 ($P < 0.05$); CCL28、NAP-2 及 MDC 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,非小细胞肺癌患者中定期测定血清肿瘤标志物

谱及趋化因子蛋白能预测治疗预后,评估临床疗效,值得推广应用。

参考文献

[1] Sadeghi M, Lahdou I, Oweira H, et al. Serum levels of chemokines CCL4 and CCL5 in cirrhotic patients indicate the presence of hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2015, 113(5): 756-762.

[2] 曹宝森, 李霞, 常茂叶, 等. 外周血 IL-8 和 Fractalkine 表达与非小细胞肺癌病理特征的关系[J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(7): 757-760.

[3] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8.

[4] Muralidharan R, Panneerselvam J, Chen A, et al. HuR-targeted nanotherapy in combination with AMD3100 suppresses CXCR4 expression, cell growth, migration and invasion in lung cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(12): 581-590.

[5] 董乔梅, 李娟, 赵丽, 等. CXC 趋化因子在肿瘤中的研究进展[J]. 西部医学, 2013, 25(4): 639-641.

[6] 谢颂平, 毛志福, 康敢军, 等. CXC 趋化因子受体-4 和生存素在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(8): 1792-1794.

[7] 王蕊苑, 孙俊宁, 操珍, 等. 肺癌患者血清趋化因子的表达水平及临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(2): 90-94.

[8] Park CR, You DJ, Kim DK, et al. CXCL14 enhances proliferation and migration of NCI-H460 human lung cancer cells overexpressing the glycoproteins containing heparan sulfate or sialic acid[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(5): 1084-1096.

[9] 邹永祚, 王智刚, 张克新, 等. 肺癌患者血清畸胎瘤衍生生长因子, VEGF 和 TK1 水平及临床意义[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(6): 415-416.

[10] 黄冬梅, 邹雪松, 胡卫盟, 等. 肺癌患者(下转第 3488 页)

量、SGA 的关系。分析发现,完全性前置胎盘、凶险性前置胎盘新生儿体质量会显著降低;在校正孕妇年龄、产次、胎龄等影响因素后,与非前置胎盘组相比,完全性与凶险性前置胎盘 SGA 的发生风险虽有增高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。临床上处理前置胎盘患者时,尤其是完全性、凶险性前置胎盘患者时,考虑到出血风险,往往需要在胎儿尚未足月前行剖宫产终止妊娠。文献^[1-2,15]表明,前置胎盘是导致医源性早产的重要原因,本研究统计的结果也显示前置胎盘组新生儿胎龄明显偏小,早产率颇高(25.9% vs. 7.2%,其中单纯因前置胎盘因素而提前终止妊娠占 95%)。因而前置胎盘组胎儿体质量偏小,SGA 发生率偏高可能跟早产特别是医源性早产有关。虽然,前置胎盘终止妊娠的时机尚存在争议,但临床上处理前置胎盘时,如果无产兆、阴道流血等症状,应尽量选择在 36~37 周终止妊娠^[16]。

综上所述,前置胎盘组早产率偏高,新生儿体质量偏轻,但 SGA 的发生风险与非前置胎盘组并无明显差异。而根据前置胎盘类型分层进一步分析后,完全性前置胎盘、凶险性前置胎盘 SGA 的发生风险偏高,临床上处理完全性和凶险性前置胎盘患者时,在充分评估出血风险的基础上也应兼顾胎儿孕周、体质量。

参考文献

- [1] Harper LM, Odibo AO, Macones GA, et al. Effect of placenta previa on fetal growth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4): 330-335.
- [2] Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, et al. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome [J]. *J Mat Neonatal Med*, 2016, 29(9): 1395-1398.
- [3] Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(3): 654-668.
- [4] Raisanen S, Kancherla V, Kramer MR, et al. Placenta previa and the risk of delivering a small-for-gestational-age newborn[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(2): 285-291.
- [5] Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study[J]. *Obstet Gyne-*

col, 2001, 98(2): 299-306.

- [6] Yeniei AO, Ergenoglu AM, Itil IM, et al. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(2): 295-298.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 126-127.
- [8] ACOG Practice Bulletin. Fetal growth restriction[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(5): 1122-1133.
- [9] 朱丽, 张蓉, 陈超, 等. 中国不同胎龄新生儿出生体质量曲线研制[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2): 97-103.
- [10] Husby IM, Stray KM, Olsen A, et al. Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 1(4): 56.
- [11] Mendez FH, Truong VT, Pedroza C, et al. Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: a secondary analysis of nine FMFU network studies[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 34(4): 323-332.
- [12] Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome[J]. *J Physiol*, 2016, 594(4): 807-823.
- [13] 汪爱萍, 黄鹰. 427 例前置胎盘高危因素分析[J]. *重庆医学*, 2008, 37(20): 2310-2312.
- [14] 郭伟平, 朱前勇, 李晓果, 等. 平顶山地区 276 例早产孕妇病因及妊娠结局分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(28): 3786-3788.
- [15] Weiner E, Miremberg H, Grinstein E, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology [J]. *J Physiology*, 2016, 36(12): 1073-1078.
- [16] Blackwell SC. Timing of delivery for women with stable placenta previa [J]. *Semin Perinatol*, 2011, 35(5): 249-251.

(收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-06-10)

(上接第 3485 页)

血清中血管内皮生长因子的表达及与临床分型和分期的关系[J]. *河北医药*, 2014, 36(18): 2762-2763.

- [11] 钱玥, 邹萍. 血管内皮生长因子在非小细胞肺癌患者诊断中的应用价值[J]. *当代医学*, 2014, 20(12): 8-9.
- [12] Zhang J, Yan Y, Yang Y, et al. High infiltration of tumor-associated macrophages influences poor prognosis in human gastric cancer patients, associates with the phenomenon of EMT[J]. *Med*, 2016, 95(6): e2636.
- [13] 王艳峰, 王菀菀, 段轶鑫, 等. 恶性肿瘤继发恶性血液病类型分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(21): 3859-3864.

- [14] 冯莉, 赵令, 马宁, 等. 系统性红斑狼疮患者糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗前后外周血 NK 细胞和受体表达变化及其治疗作用机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2014, 40(1): 159-163.
- [15] 代东. 香菇多糖联合 GP 方案治疗非小细胞肺癌的近远期疗效及毒副反应[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(15): 1627-1628.
- [16] 游如旭, 张玉, 汪柳, 等. 香菇多糖诱导鼠肝癌 H22 细胞凋亡机制的初步探讨[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(9): 776-781.

(收稿日期: 2016-12-02 修回日期: 2017-05-20)