

部分肿瘤标志物在常见慢性病患者中的异常表达

孙 荷 周国忠 叶 飞 吕 娟 孙 勇 董学君

摘 要 **目的** 分析 CA242、CA199、CA724、CA125 在常见慢性病患者中的异常表达特点。**方法** 选本院住院治疗的常见慢性病(糖尿病、高血压病、冠心病、心力衰竭、慢性阻塞性肺病、肺源性心脏病合并心力衰竭)患者共 457 例,健康体检的正常对照组 199 例;取外周血 3ml,分离血清,全自动化学发光仪检测 CA242、CA199、CA724、CA125、CYFRA21-1 和 CA50 指标,统计分析这些肿瘤标志物在无肿瘤的常见慢性疾病患者中异常表达特点。**结果** 糖尿病合并并发症患者组,CA242 为 8.10 ± 5.14 U/ml、CA199 为 20.30 ± 17.00 U/ml,与正常对照组比差异有统计学意义($P < 0.01$),CA125 和 CA724 水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);冠心病患者组、心力衰竭患者组、慢性阻塞性肺病患者组和肺源性心脏病合并心力衰竭患者组,CA724 分别为 5.86 ± 4.38 U/ml、 40.46 ± 47.14 U/ml、 4.58 ± 2.19 U/ml 和 32.11 ± 30.54 U/ml,CA125 分别为 11.50 ± 9.71 U/ml、 111.91 ± 104.29 U/ml、 9.89 ± 9.21 U/ml 和 90.97 ± 95.18 U/ml,与正常对照组比差异有统计学意义($P < 0.01$),CYFRA21-1 和 CA50 水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** CA242、CA199 在糖尿病合并并发症患者及 CA724、CA125 在冠心病、心力衰竭、慢性阻塞性肺病和肺源性心脏病合并心力衰竭患者中,均有异常升高,提示这些肿瘤标志物在临床应用中,有必要排除常见慢性病导致的升高。

关键词 肿瘤标志物 糖尿病合并并发症 冠心病 心力衰竭 慢性肺病

Abnormal Expression of Some Tumor Biomarkers in Patients with Common Chronic Diseases Sun He, Zhou Guozhong, Ye Fei, Lv Juan, Sun Yong, Dong Xuejun. Molecular Medicine Center, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang University Shaoxing Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To explore the abnormal expression of CA242, CA199, CA724, CA125 in patients with common chronic diseases. **Methods** Totally 457 cases of patients with common chronic diseases, such as diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary diseases, cor pulmonale combined with heart failure were selected in hospital. 199 cases of control group come from health examination people. The serum of peripheral blood were separated and CA242, CA199, CA724, CA125, CYFRA21-1 and CA50 were detected using automatic chemiluminescence instrument. The data of these tumor related biomarkers were analysed in the patients with common chronic diseases. **Results** The serum CA242 and CA199 level in diabetes mellitus patients were 8.10 ± 5.14 U/ml and (20.30 ± 17.00) U/ml separately. It had a significant difference compared with control group($P < 0.01$), and the CA125 and CA724 level had no difference with control group($P > 0.05$). The serum CA724 and CA125 in coronary heart disease group, heart failure group, chronic obstructive pulmonary diseases group, cor pulmonale combined with heart failure group were 5.86 ± 4.38 U/ml, 40.46 ± 47.14 U/ml, 4.58 ± 2.19 U/ml, 32.11 ± 30.54 U/ml and 11.50 ± 9.71 U/ml, 111.91 ± 104.29 U/ml, 9.89 ± 9.21 U/ml and 90.97 ± 95.18 U/ml. They all had a significant difference compared with control group($P < 0.01$), and the CYFRA21-1 and CA50 level had no difference with control group($P > 0.05$). **Conclusion** The CA242 and CA199 level in patients of diabetes mellitus combined with complications, the CA724 and CA125 level in patients with coronary heart disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary diseases, cor pulmonale combined with heart failure increased abnormally. It prompted that it was necessary to eliminate the abnormal increasing in patients with chronic diseases when diagnosis with these tumor related biomarkers.

Key words Tumor biomarker; Diabetes mellitus combined with complications; Coronary heart disease; Heart failure; Chronic pulmonary diseases

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009A208);浙江省科技厅公益类项目(2010C33010);绍兴市科技计划项目(2009A23005)

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院分子医学中心(孙荷、周国忠、叶飞、吕娟、董学君);心内科(孙勇)

通讯作者:董学君,电子信箱:dxj9666@163.com

肿瘤相关标志物最早在 1978 年由 Herberman 在美国国立癌症研究所召开的“人类肿瘤免疫诊断”会上提出,指在恶性肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌的或是由机体对肿瘤反应而产生和(或)升高的,反映肿瘤存在和生长的一类

物质。肿瘤标志物存在于病人的血液、体液、细胞或组织中,对肿瘤的筛查、诊断、疗效观察、监测复发以及预后评价具有一定的价值^[1]。临床应用表明,部分肿瘤相关标志物在非肿瘤患者的表达高出正常参考范围;从而造成肿瘤诊断的误诊断,并给病人带来不必要的心理负担。本文对糖尿病、心血管疾病、肺病等常见慢性病部分肿瘤相关标志物测定,以了解其异常表达状况。

资料与方法

1. 临床资料:169例糖尿病患者均不同程度合并视网膜病变或周围大血管病变或肾病等并发症,患者年龄31~89岁,其中男性98例,女性71例。单纯高血压患者56例,年龄34~88岁,其中男性26例,女性30例;冠心病患者48例,年龄32~93岁,其中男性26例,女性22例;心力衰竭患者52例,年龄33~91岁,其中男性32例,女性20例。慢性阻塞性肺疾病88例,年龄40~92岁,其中男性62例,女性26例。肺源性心脏病合并心力衰竭患者44例,年龄40~92岁,其中男性31例,女性13例。糖尿病组患者的诊断参考1999年WHO糖尿病专家委员会提出的诊断标准(3个月内两次OGTT结果的平均值,空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或服糖后2h静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L)。单纯高血压组为收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg且不伴有其他心肺疾病的患者。冠心病组具有典型心绞痛发作的特点和体征,结合观察硝酸甘油的疗效和发作时心电图的改变或依据选择性冠状动脉造影结果纳入。慢性阻塞性肺疾病主要根据吸烟等高危因素史、临床症状、体征及肺功能检查等综合分析确定。肺源性心脏病合并心

力衰竭组患者若有慢性支气管炎、肺气肿、其他胸肺疾病或肺血管病变,并已引起肺动脉高压、右心室增大或右心功能不全患者纳入本组。其上各组具体诊断和鉴别诊断参考内科学第7版教材^[2]。各组患者无进行性消瘦的临床症状,结合X射线及CT等入院后检查,均排除有肿瘤发生。199例正常对照组来源于健康体检者,年龄22~79岁,其中男性124例,女性75例。

2. 方法:空腹抽取患者和健康体检者静脉血3ml,3500r/min离心5min,分离血清。采用化学免疫发光法测定CA242、CA199、CA724、CA125、CYFRA21-1、CA50等肿瘤相关标志物,其中CA242、CA724、CYFRA21-1和CA50在Maglumi 2000仪测定(试剂盒购于深圳新产业公司)、CA199和CA125在雅培I2000仪测定(试剂盒购于美国雅培公司)。

3. 统计学方法:采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,应用单因素方差分析进行组间显著性差异检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

1. 糖尿病合并并发症患者血清CA242、CA199的异常表达:糖尿病合并并发症组血清CA242和CA199水平分别为 8.10 ± 5.14 U/ml和 20.30 ± 17.00 U/ml,均高于健康对照组($P < 0.01$)。5%~95%可信区间分别为 $2.95 \sim 17.94$ U/ml和 $3.30 \sim 59.29$ U/ml,均高于正常参考范围 $0 \sim 10$ U/ml和 $0 \sim 37$ U/ml。CA125、CA724在糖尿病合并并发症组的表达水平和健康对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 糖尿病合并并发症患者CA242、CA199的异常表达(U/ml)

组别	n	CA242	CA199	CA125	CA724
糖尿病合并并发症组	169	$8.10 \pm 5.14^*$	$20.30 \pm 17.00^*$	$13.40 \pm 13.80^{\#}$	$3.50 \pm 1.31^{\#}$
健康对照组	199	4.17 ± 1.85	7.80 ± 5.77	10.31 ± 5.89	3.53 ± 1.52

与健康对照组相比,* $P < 0.01$;与健康对照组相比, $^{\#}P > 0.05$

2. 慢性肺病患者血清CA724、CA125的异常表达:慢性阻塞性肺疾病组和肺源性心脏病合并心力衰竭组CA724和CA125的表达水平分别为 4.58 ± 2.19 U/ml、 9.89 ± 9.21 U/ml和 32.11 ± 30.54 U/ml、 90.97 ± 95.18 U/ml,均高于正常对照组($P < 0.01$)。5%~95%可信区间分别为 $2.21 \sim 11.00$ U/ml、

$6.62 \sim 108.04$ U/ml,均高于正常参考范围 $0 \sim 6$ U/ml和 $0 \sim 35$ U/ml。其他肿瘤相关标志物CA211、CA50在慢性阻塞性肺疾病组和肺源性心脏病合并心力衰竭组的表达水平与健康对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

表2 慢性肺病患者血清CA724、CA125的异常表达(U/ml)

组别	n	CA724	CA125	CYFRA21-1	CA50
慢性阻塞性肺疾病组	88	$4.58 \pm 2.19^*$	$32.11 \pm 30.54^*$	$4.14 \pm 1.30^{\#}$	$3.41 \pm 2.20^{\#}$
肺源性心脏病合并心力衰竭组	44	$9.89 \pm 9.21^*$	$90.97 \pm 95.18^*$	$4.36 \pm 1.69^{\#}$	$3.36 \pm 0.84^{\#}$
健康对照组	199	3.53 ± 1.52	10.31 ± 5.89	3.94 ± 1.09	3.21 ± 1.25

与健康对照组相比,* $P < 0.01$;与健康对照组相比, $^{\#}P > 0.05$

3. 常见慢性心脏疾病患者血清 CA724、CA125 的异常表达:血清 CA724 在高血压组、冠心病组和心力衰竭组的表达水平分别为 $3.39 \pm 0.97\text{U/ml}$ 、 $5.86 \pm 4.38\text{U/ml}$ 和 $11.50 \pm 9.71\text{U/ml}$,CA125 表达水平分别为 $9.94 \pm 5.65\text{U/ml}$ 、 $40.46 \pm 47.14\text{U/ml}$ 和 $111.91 \pm 104.29\text{U/ml}$ 。其中高血压组 CA724、CA125 的表达

水平与健康对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$),冠心病组和心力衰竭组明显高于高血压组和健康对照组 ($P < 0.05$)。CA724 和 CA125 在冠心病组和心力衰竭组 5% ~ 95% 可信区均高于其正常参考范围 0 ~ 6U/ml 和 0 ~ 35U/ml。CYFRA21 - 1、CA50 在各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

表 3 慢性心脏疾病患者血清 CA724、CA125 的异常表达 (U/ml)

组别	n	CA724	CA125	CYFRA21 - 1	CA50
高血压组	56	$3.39 \pm 0.97^{\#}$	$9.94 \pm 5.65^{\#}$	$3.91 \pm 1.09^{\#}$	$3.13 \pm 1.14^{\#}$
冠心病组	48	$5.86 \pm 4.38^{*}$	$40.46 \pm 47.14^{*}$	$3.91 \pm 1.70^{\#}$	$3.11 \pm 0.99^{\#}$
心力衰竭组	52	$11.50 \pm 9.71^{*}$	$111.91 \pm 104.29^{*}$	$4.01 \pm 1.57^{\#}$	$3.49 \pm 1.95^{\#}$
健康对照组	199	3.53 ± 1.52	10.31 ± 5.89	3.94 ± 1.09	3.21 ± 1.25

与健康对照组相比, * $P < 0.01$;与健康对照组相比, $^{\#}P > 0.05$

讨 论

肿瘤标志物的检测具有快速、简便、痛苦小、可定量等优点,而被广泛应用于临床诊断和体检中,如 CA199、CA125、CYFRA21 - 1 指标对胰腺癌、卵巢癌、胃癌的诊断和预后有重要价值。

本研究发现,冠心病和心力衰竭患者 CA125 和 CA724 的水平与健康对照组相比显著升高 ($P < 0.01$),95% 可信区间高于正常参考范围,结果与部分国内外文献报道相近^[3~6]。有证据表明慢性心力衰竭能再次激活存在于胚胎心脏的生长因子,使心肌细胞表型发生变化,造成心肌细胞由成熟型转化为胚胎型,导致 CA125 分泌增加使血清中浓度增高。

慢性阻塞性肺疾病是一种常见的慢性呼吸道疾病,是由于气道非特异性炎症引起的肺通气障碍为主要症状的疾病,进而会演变成肺源性心脏病甚至心力衰竭。本研究结果显示,慢性阻塞性肺疾病和肺源性心脏病患者血清 CA125 和 CA724 水平也明显高于健康对照组 ($P < 0.01$)。慢性阻塞性肺疾病患者增大的右心室使心肌细胞发生变化,可能是导致 CA125 水平增高的原因。Mehmet 等^[7]对慢性阻塞性肺疾病患者 CA125 水平的研究也支持了本文的结论。然而消化道肿瘤相关指标 CA724 在慢性心脏疾病和慢性肺疾病患者中的异常升高,原因尚未见文献报道,具体机制尚待进一步的研究。

169 例糖尿病合并并发症患者血清 CA242、CA199 水平的升高也明显高于健康对照组 ($P < 0.01$)。Gul K 等研究发现 2 型糖尿病病人 CA199 水平明显升高,并且建议高 CA199 患者应注意控制血糖水平。目前国内外文献对 2 型糖尿病患者血糖较高时血清 CA199 浓度升高的具体机制尚无详细阐述,初步解释可能是胰腺非癌性组织的炎症或增生造成。

以上结果表明,冠心病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病和慢性肺源性心脏病合并心力衰竭可导致患者血清 CA125、CA724 水平升高,2 型糖尿病合并并发症可导致患者血清 CA242、CA199 水平升高,超出通常所用的正常参考范围,提示 CA125 和 CA724 指标在冠心病、心力衰竭患者和慢性阻塞性肺气肿、慢性肺源性心脏病患者的应用中,以及 CA242 和 CA199 在 2 型糖尿病患者的应用中,应当引起注意。众所周知,肿瘤标志物的特异性不高,目前公认的对于肿瘤最具特异性的标志物—甲胎蛋白 (AFP) 在原发性肝癌中的表达也不过 60% 左右,找到特异性肿瘤标志物也一直是医学界的热门课题之一。而本文中得出的几个肿瘤相关标志物在几种非肿瘤疾病中的升高的结论为肿瘤相关标志物的研究提供依据。

参考文献

1 Meyskens FL Jr, Curt GA, Brenner DE. Regulatory approval of cancer risk - reducing (chemopreventive) drugs; moving what we have learned into the clinic [J]. Cancer Prev Res Phila, 2011, 4(3): 311 - 323

2 陆再英,钟南山,谢毅,等. 内科学 [M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 60 - 68, 251 - 284, 770 - 788

3 石丹,董少红,高虹,等. 充血性心力衰竭患者 CA125 与 EF 的关系 [J]. 暨南大学医学报: 自然科学与医学版, 2002, 23(2): 97 - 99

4 Silvia M, Fatima F, Susana C, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients [J]. International Journal of Cardiology, 2010, 140(1): 115 - 118

5 孙水根,黄继华. 血清 CA125 浓度改变对慢性心力衰竭患者临床诊治的价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4): 424 - 426

6 Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, et al. CA125 and its relation to cardiac function [J]. Am Heart J, 1999, 137(6): 1044 - 1049

7 Mehmet BY, Ali Z, Omer TD, et al. Role of CA125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clinical investigations, 2011, 34(4): 244 - 248

(收稿: 2011 - 09 - 30)

(修回: 2011 - 10 - 17)