

期他汀类药物治疗的患者,PCI 前再次给高负荷量的阿托伐他汀仍可改善患者临床结局^[8]。国内研究显示接受冠状动脉介入治疗的患者,围术期应用阿托伐他汀可以促进血清单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血浆可溶性 Fas(sFas)水平下降,从而增加动脉粥样硬化斑块的稳定^[9]。

另外,内皮细胞损伤和内皮细胞通透性增加使血液中的脂质易于沉积在内膜,引起巨噬细胞的清除反应和中膜平滑肌细胞的增生,形成粥样斑块。他汀类药物可以通过胆固醇依赖及非胆固醇依赖两种方式发挥其改善内皮功能的作用,改善内皮功能的非胆固醇依赖机制主要是通过影响内皮一氧化氮合酶(eNOS)的表达及活性发挥作用。冠心病患者应用他汀后,eNOS mRNA 表达增加引起 eNOS 蛋白水平增加,改善 eNOS 酶活性,从而引起一氧化氮(NO)含量增加,促进内皮功能的改善。内皮及内皮功能对维护血管稳定性、保持血管紧张度、防止血栓形成具有重要作用,使血栓形成的危险降低。

本研究的局限性在于仅为单中心研究,样本含量较少,急诊介入治疗导致慢血流的原因复杂,也不能除外其他多种因素导致这种情况的发生,也没有调查不同的他汀类药物对于急诊介入治疗的影响是否相同。总之,长期服用他汀患者发生慢血流的比例为 14.46%,而长期未服用他汀药物慢血流的发生率为 26.83%($P=0.035$),说明他汀可减少

慢血流的发生率。

参考文献

- 1 Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al*. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 210-247
- 2 Li JJ, Xu B, Li ZC, *et al*. Is slow coronary flow associated with inflammation? [J]. Med Hypotheses, 2006, 66: 504-508
- 3 郭晓玲, 张慧恩, 周丽芹, 等. 心肌梗死介入治疗后慢血流和无复流 2 例报告[J]. 心肺血管病杂志, 2007, 26(3): 178
- 4 Undas AJ, Brummel-Ziedins KE, Man KG. Statins and blood coagulation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(2): 287-294
- 5 Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, *et al*. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patient with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(2): 300-307
- 6 宗振方, 董平栓. 急性心肌梗死 PCI 术中慢血流或无复流现象的防治现状[J]. 河南科技大学学报·医学版, 2013, 31(1): 73-77
- 7 余东彪. 他汀类药物在冠心病 PCI 围手术期的应用及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(18): 3432-3434
- 8 Di Sciascio G, Pasceri V. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 558-565
- 9 问海燕, 陈宏斌. 强化阿托伐他汀对老年冠状动脉介入后血清 MCP-1, hs-CRP 和 sFas [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(2): 167-168
(收稿日期: 2014-01-06)
(修回日期: 2014-02-01)

血清淀粉样蛋白 A 对早期胃癌诊断的研究

刘东红 张云 唐小万 彭宁 任应鹏

摘要 目的 考察血清淀粉样蛋白 A 对早期胃癌诊断的意义。方法 收集 2009 年 5 月~2013 年 1 月在笔者医院消化外科住院早期胃癌患者 71 例,并选同期治疗的胃溃疡病患 49 例为对照。结果 与胃溃疡组相比,早期胃癌组的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)表达较高,具有统计学差异($P<0.05$)。早期胃癌不同性别和不同年龄组间的 CRP 和 SAA 表达无统计学差异($P>0.05$);早期胃癌病患的肿瘤大小组间的 CRP 无统计学差异($P>0.05$),早期胃癌病患的肿瘤大的 SAA 表达较高($P<0.05$);早期胃癌病患的浸润深度高、肿瘤特殊分化和淋巴转移组间的 CRP 和 SAA 表达较高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。术后,早期胃癌病患组 CRP 阳性术前 63 例(88.7%)降至术后 19 例(26.8%, $P<0.05$),SAA 阳性术前 63 例(88.7%)降至术后 24 例(33.8%, $P<0.05$),术后 CRP 和 SAA 阳性表达无统计学差异($P>0.05$)。结论 血清 SAA 检测对早期胃癌的浸润、大小、分化和转移的评估和术后预测具有重要的临床意义。

关键词 血清淀粉样蛋白 A 早期胃癌 诊断

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A

Effect of Serum Amyloid A in Diagnosis of Early Gastric Cancer. Liu Donghong, Zhang Yun, Tang Xiaowan, et al. Department of Laboratory, Taizhou First People's Hospital, Zhejiang 318000, China

Abstract Objective To investigate the significance of serum amyloid A (SAA) in diagnosis of early gastric cancer. **Methods** From May 2009 to January 2013, 71 cases early gastric cancer in our hospital underwent operation were enrolled in our study. Totally 49 cases of ulcer patients were chosen as control at the same time. **Results** Compared with control group, CRP and SAA expressed in early gastric cancer group were higher ($P < 0.05$). In early gastric cancer group, CRP and SAA had no relationship with gender and age ($P > 0.05$). CRP had no relationship with tumor size ($P > 0.05$), but SAA had ($P < 0.05$). CRP and SAA were expressed different in invasion depth, differentiation and metastasis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with pre-operation group, CRP expression was reduced from 63 cases (88.7%) to 19 cases (26.8%), and SAA expression was reduced from 63 cases (88.7%) to 24 cases (26.8%) after operation ($P < 0.05$). The expression of CRP and SAA after operation were no different ($P > 0.05$). **Conclusion** Detection of SAA was help of diagnosis of early gastric cancer. The invasion, size, differentiation and metastasis assessment and postoperative prediction can be analyzed in early gastric cancer.

Key words Serum amyloid A; Early gastric cancer; Diagnosis

胃癌 (gastric cancer) 是发生在胃黏膜上皮的一种恶性肿瘤, 是我国常见的多发恶性肿瘤, 我国每年大约有 17 万人死于胃癌, 占全部肿瘤死亡人数的 23%。治疗效果不好的一个重要原因是胃癌患者就诊往往较晚, 大多数手术患者均是进展期、较晚的肿瘤。自“早期胃癌 (early gastric cancer, EGC)”的概念一经提出, 使得胃癌治愈, 胃癌病患获得长期存活成为可能。社会积极推广规范化的胃癌诊治措施的同时, 开展早期胃癌的筛查和诊治工作, 可显著提高早期胃癌的诊治比例, 改善胃癌治疗的效果^[1]。目前诊断主要依靠影像学、内镜及病理等检查技术, 这些检查往往具有侵入性和伤害性, 患者难以接受, 一定程度限制了早期胃癌的诊断。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种急性期反应蛋白, 已作为一些肿瘤的标志蛋白, 在一些肾癌和卵巢癌病患的血清中均可检测到^[2]。本研究结合临床病理参数和术后随访外周血中 SAA 的变化, 探讨 SAA 在诊断早期胃癌的临床意义, 现将结果报道如下。

对象与方法

1. 研究对象: 收集 2009 年 5 月 ~ 2013 年 1 月因上腹部不适到笔者医院检查确诊为早期胃癌并住院的患者 71 例, 所有患者均行胃镜检查并行手术, 术后经病理确诊。并选同期治疗的胃溃疡病患 49 例为对照。两组一般情况具有可比性, 见表 1。

2. 排除标准: 接受放疗或化疗者; 伴有心、肝、肾、肺等重大脏器疾病或肿瘤者; 严重活动性感染性疾病者; 严重血液性疾病者; 骨髓移植术、严重创伤和免疫性疾病者。

3. 仪器: QuickRead 检测分析仪及配套试剂和质控制样品 (芬兰 Orion Diagnostica 公司生产), Thermo Scientific Multiskan MK3 酶标仪 (芬兰 Thermo Labsystems 生产), 试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供。

4. 指标检测: 所有住院者于入院后 24h 内抽清晨肘静脉血 5ml, 健康体检者于清晨空腹抽肘静脉血 5ml, 胃癌病患手术后和胃溃疡病患病情稳定后再抽血 5ml。所有受试血样 2000r/min 离心 15min, 分离血清, -70°C 保存, 用散射速率比浊法检测 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 用酶联免疫法检测 SAA, 规定 CRP $\leq 2.0\text{mg/L}$ 为阴性, $> 2.0\text{mg/L}$ 为阳性; SAA $\leq 5.3\text{mg/L}$ 为阴性, $> 5.3\text{mg/L}$ 为阳性。

5. 统计学方法: 将所有数据输入 SPSS 15.0 软件包中, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用百分比 (%) 表示, 组间比较采用组间方差分析或卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组的一般情况比较: 两组的性别比、年龄、体重指数 (BMI)、吸烟和饮酒等一般情况无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性, 胃溃疡和早期胃癌组的幽门螺杆菌人数无显著差异, 见表 1。

表 1 两组的一般情况比较

参数	胃溃疡组	早期胃癌组
例数 (n)	67	71
男性: 女性	42: 25	45: 26
年龄 (岁)	63.9 ± 4.1	62.1 ± 3.6
BMI (kg/m^2)	24.6 ± 0.5	23.9 ± 0.9
每日食盐量 (g)	7 ~ 9	7 ~ 9
吸烟	是	20
	否	47
喝酒	是	25
	否	42
幽门螺杆菌感染	是	42
	否	25
		16

2. 两组的 CRP 和 SAA 比较: 与胃溃疡组比, 早期胃癌组的 CRP 和 SAA 表达较高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3. CRP 和 SAA 水平在早期胃癌的表达与临床病理的关系:早期胃癌病患的不同性别和不同年龄组间的 CRP 和 SAA 表达无统计学差异 ($P > 0.05$),肿瘤大小组间的 CRP 无统计学差异 ($P > 0.05$),肿瘤较大的 SAA 表达较高 ($P < 0.05$)。肿瘤浸润深度高、肿瘤低分化和淋巴转移组间的 CRP 和 SAA 表达较高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表 3。

表 2 两组的 CRP 和 SAA 比较			
参数	胃溃疡组 [$n(\%)$]	早期胃癌组 [$n(\%)$]	P
CRP(mg/L)			
阴性(≤ 2.0)	40(59.7)	8(11.3)	<0.01
阳性(> 2.0)	27(40.3)	63(88.7)	
SAA($\mu\text{g/L}$)			
阴性(≤ 8.0)	28(41.8)	8(11.3)	<0.01
阳性(> 8.0)	39(58.2)	63(88.7)	

表 3 CRP 和 SAA 在早期胃癌的表达与临床病理的关系

参数	例数(n)	CRP[$n(\%)$]			SAA[$n(\%)$]		
		阴性($\leq 2.0\text{mg/L}$)	阳性($> 2.0\text{mg/L}$)	P	阴性($\leq 5.3\text{mg/L}$)	阳性($> 5.3\text{mg/L}$)	P
性别							
男性	45	5(11.1)	40(88.9)	>0.05	4(8.9)	41(91.1)	>0.05
女性	26	3(11.5)	23(88.5)		4(15.4)	22(84.6)	
年龄(岁)							
>60	42	6(14.3)	36(85.7)	>0.05	3(7.1)	39(92.9)	>0.05
≤ 60	29	2(6.9)	27(93.1)		5(17.2)	24(82.8)	
浸润深度(μm)							
≤ 300	20	5(25.0)	15(75.0)	<0.05	6(30.0)	14(70.0)	<0.01
>300	51	3(5.9)	48(94.1)		1(2.0)	50(98.0)	
肿瘤大小(cm)							
<1	23	4(17.4)	19(82.6)	>0.05	6(26.1)	17(73.9)	<0.05
1~1.5	19	2(10.5)	17(89.5)		1(5.3)	18(94.7)	
>1.5	29	2(6.9)	27(93.1)		1(3.4)	28(96.6)	
胃癌分化							
普通	30	6(20.0)	24(80.0)	<0.05	7(23.3)	23(76.7)	<0.01
特殊	41	2(4.9)	39(95.1)		1(2.4)	40(97.6)	
淋巴结转移							
是	43	2(4.7)	41(95.3)	<0.05	1(2.3)	42(97.7)	<0.01
否	28	6(21.4)	22(78.6)		7(25.0)	21(75.0)	

4. CRP 和 SAA 水平在早期胃癌术前和术后半年的表达比较:截止 2014 年 1 月,所有接受手术的早期胃癌患者无病例复发或死亡,手术后,患者的 CRP 和 SAA 阳性表达率明显降低,CRP 阳性患者为 63 例(88.7%),术后的阳性表达患者降低为 19 例(26.8%),SAA 阳性患者为 63 例(88.7%),术后的阳性表达患者降低为 24 例(33.8%),术后 CRP 和 SAA 阳性表达无统计学差异($\chi^2 = 2.2, P > 0.05$),详见表 4。

表 4 CRP 和 SAA 水平在早期胃癌术前和术后半年的表达比较

时间	CRP[$n(\%)$]		SAA[$n(\%)$]	
	阴性	阳性	阴性	阳性
	($\leq 2.0\text{mg/L}$)	($> 2.0\text{mg/L}$)	($\leq 5.3\text{mg/L}$)	($> 5.3\text{mg/L}$)
术前	8(11.3)	63(88.7)	8(11.3)	63(88.7)
术后半年	52(73.2)	19(26.8)	47(66.2)	24(33.8)
χ^2	55.9		60.6	
P	<0.01		<0.01	

讨 论

早期胃癌(EGC)的发现和诊断目前仍然是专科医

生面临的挑战,及时对早期胃癌进行治疗对改善胃癌的预后非常关键,目前对早期胃癌的筛查主要依赖内镜,内镜存在侵入性,大部分疑似病患接受内镜检查的依从性不高,而且不同地域与种族也会影响内镜的敏感度与特异性。血清学指标的伤害性较小,病患的接受度较高且受到外界因素影响较小,因此血清学筛查指标是近些年研究预应用于早期胃癌诊断的热点^[3,4]。SAA 是一种典型的多基因编码和多形态载脂蛋白家族中的异质类蛋白质,当机体受到炎症或肿瘤因素刺激时,机体保护机制启动,产生一些列的细胞因子,如白介素 1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α),巨噬细胞和纤维母细胞被激活,急性 SAA 由肝脏迅速合成并释放入血,72h 内 SAA 即可升到初始生理浓度的 100~1000 倍,体内的代谢半衰期($T_{1/2}$)约为 24h,合成增加,代谢较慢,在疾病的恢复期迅速下降,因此 SAA 又称为新的敏感的生物炎症性标志物。

本课题发现血清 SAA 水平可辅助诊断和区分早期胃癌和胃溃疡,早期胃癌的 SAA 水平高于 >

5.3mg/L的病例为63(88.7%),明显高于胃溃疡组的39例(58.2)($P < 0.01$),与刘池波等^[5,6]的研究结果相似。

另外,近些年研究显示肝癌、肺癌、乳腺癌和子宫内膜癌等多种肿瘤患者体内血清淀粉样蛋白A(SAA)均有不同程度升高,SAA表达水平与肿瘤的活动期、恶性程度、侵袭和转移密切相关,可反映肿瘤的疗效和预后,但胃癌或早期胃癌与SAA的相关报道较少^[7,8]。本课题考察了SAA表达水平与早期胃癌的恶性程度、侵袭和转移的关系,结果显示早期胃癌的性别和年龄与SAA表达无统计学差异($P > 0.05$)。肿瘤尺寸 $> 1\text{cm}$ 、肿瘤浸润深度 $> 300\mu\text{m}$ 、低分化和淋巴转移与SAA高表达相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明与其他恶性肿瘤一样,SSA可用于评估早期胃癌的恶性程度,参与了胃癌的组织分化、转移与预后SAA也,反应预后,可能机制有以下几种^[9-14]:(1)SAA具有促炎作用,SAA虽然作为内源性免疫调整素,但可经由其N端与血中的高密度脂蛋白3亚型结合,取代载脂蛋白A1,使高密度脂蛋白的体积增大、密度增大,当高密度脂蛋白上有SAA时,高密度脂蛋白与巨噬细胞的亲和力增加2~3倍,对炎症细胞产生趋化作用,通过激活中性粒细胞、单核细胞和T淋巴细胞等炎症细胞诱导炎症介质如白介素17(IL-17)、白介素-23(IL-23)等释放,增强了机体的炎症反应,炎症介质的产生可刺激MMP-2、MMP-9等多种金属蛋白酶的释放,金属蛋白酶可诱导血管生成,参与肿瘤侵犯周围组织的过程。(2)G蛋白配对受体(FPLR1/LXA4R)激动FPLR1/LXA4R受体两个配基(致炎细菌甲酰肽和抗炎肽-脂氧素A4共同拥有SAA,其中脂氧素A4具有抑制炎症作用,SAA可干扰脂氧素的信号转导而抵制了炎症反应的消退,另外SAA通过P2X7受体增加中性粒细胞的生存期,恶化机体的炎症反应,致使胃癌加重。(3)SSA可通过Toll样受体4(Toll like receptor,TLR4)促进肿瘤细胞迁移,TLR4属跨膜受体蛋白,在脂多糖(LPS)的作用下,TLR4启动两条信号转导途径,一条信号途径可导致e-Jun氨基末端激酶/应激激活蛋白激酶激活,另外一条途径可激活NF- κ B,NF- κ B在大多数肿瘤组织发现表达增高并持续激活,激活的NF- κ B的核定位序列重新显露被介导进入细胞核,启动靶基因转录,参与调控细胞增殖、凋亡和肿瘤发生。

人们长期认为CRP和SAA都是急性期反应蛋白,与CRP类似,在炎症刺激下,肝脏可合成大量的SAA

分泌至血液,两者均可作为判断胃疾恶性程度的指示物,如本课题结果显示,CRP高表达($> 2.0\text{mg/L}$)和SAA高表达($> 5.3\text{mg/L}$)的早期胃癌病患例数一致。SAA与CRP不同的是:①相关的肿瘤组织也可产生SAA而不产生CRP;②人们已获得人类SAA的完整氨基酸序列,SAA mRNAs和蛋白在脊推动物的表达呈高度保守性,在受到相似的刺激下,SAA mRNA比CRP mRNA积聚更显著,SAA血液浓度上升更快。因此,与CRP比,SAA与胃癌的关系更为密切、可靠。

综上所述,与CRP比,SAA可作为理想的血清学生物标志物诊断早期胃癌,判断预后,因此在诊断早期胃癌时,可配合SAA指标进行综合评估。

参考文献

- 1 Suzuki K,Noda Y,Fujita N,*et al.* Clinicopathological study on endocrine cell micronests associated with early gastric cancer[J]. Intern Med,2013,52(12):1311-1316
- 2 Liu C. Serum amyloid a protein in clinical cancer diagnosis[J]. Pathol Oncol Res,2012,18(2):117-121
- 3 Jung IK,Kim MC,Kim KH,*et al.* Cellular and peritoneal immune response after radical laparoscopy-assisted and open gastrectomy for gastric cancer[J]. J Surg Oncol,2008,98(1):54-59
- 4 邓长生. 早期胃癌诊断研究现状与进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(32):3309-3312
- 5 刘池波,梁勇,王海宝,等. 胃癌患者中血清淀粉样蛋白A的测定及临床意义[C]. 中国第二届中国医学细胞生物学学术大会暨细胞生物学教学改革会议论文集,2008:41-42
- 6 蔡利勋,谭立明,沈威,等. 血清淀粉样蛋白A对胃癌的临床诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2011,15(7):1073-1076
- 7 Cocco E,Bellone S,El-Sahwi K,*et al.* Serum amyloid A: a novel biomarker for endometrial cancer[J]. Cancer,2010,116(4):843-851
- 8 Chan DC,Chen CJ,Chu HC,*et al.* Evaluation of serum amyloid A as a biomarker for gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol,2007,14(1):84-93
- 9 Wang KY,Chuang SA,Lin PC,*et al.* Multiplexed immunoassay: quantitation and profiling of serum biomarkers using magnetic nanoparticles and MALDI-TOF MS[J]. Anal Chem,2008,80(16):6159-6167
- 10 Kwon HC,Kim SH,Oh SY,*et al.* Clinicopathologic significance of expression of nuclear factor- κ B RelA and its target gene products in gastric cancer patients[J]. World J Gastroenterol,2012,18(34):4744-4750
- 11 Ma E,Sasazuki S,Sasaki S,*et al.* Vitamin C supplementation in relation to inflammation in individuals with atrophic gastritis: a randomised controlled trial in Japan[J]. Br J Nutr,2013,109(6):1089-1095
- 12 Wang CS,Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication[J]. Chang Gung Med J,2009,32(5):471-482
- 13 周敏,欧阳建,富田毅. 人血清淀粉样蛋白A家族在肿瘤转移中的作用及机制的初步研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,1(21):1701-1704
- 14 陈长强. 血清淀粉样蛋白A在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学,2012,27(9):776-779 (收稿日期:2014-01-12)
(修回日期:2014-02-20)