

秋水仙碱对痛风性关节炎患者肿瘤标志物的影响

章丽和 金珍木 李素蘋

摘要 **目的** 探讨不同剂量及疗程的秋水仙碱片对痛风性关节炎患者肿瘤标志物的影响及动态变化。**方法** 回顾分析急性痛风性关节炎患者 102 例,根据入院前是否曾服用秋水仙碱片,将其分为观察组 1 (服药组)和观察组 2 (未服药组)。观察组 2 又细分为观察组 2A 和观察组 2B 两个亚组,观察组 2A 及观察组 1 的患者入院当天给予 0.5mg 每天两次的秋水仙碱和相应的 NSAID 治疗,观察组 2B 的患者入院次日开始服用相同剂量的秋水仙碱片。同时纳入 31 例同期在院治疗的非痛风性关节炎患者作为对照组。所有患者于入院后次日检测红细胞沉降率、C 反应蛋白、血肌酐、血尿酸、CA724、AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 等指标,分析不同观察组之间的差异及影响因素。1 周后复测 CA724 水平,并追踪随访部分患者,于停用秋水仙碱 1 个月后再次评估 CA724 水平。**结果** 与对照组比较,服用秋水仙碱的痛风性关节炎患者 CA724 明显升高,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 2A 第 1 天的 CA724 值明显高于观察组 2B,两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),服用极小剂量秋水仙碱即可导致 CA724 升高,且其升高水平与使用疗程及总剂量呈正相关。停用药物后复查 CA724 值基本可降至正常范围。**结论** 服用秋水仙碱片可显著影响 CA724 的血清水平,并随药物剂量及疗程增加而逐渐上升,在停药后该指标可恢复正常,可避免临床上误诊及过度医疗,有一定的指导意义。

关键词 糖类抗原 724 秋水仙碱片 痛风性关节炎 肿瘤标志物

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.038

Effect of Colchicine on Tumor Markers in Patients with Gouty Arthritis. Zhang Lihe, Jin Zhenmu, Li Supin. Department of Rheumatism and Immunology, Wenzhou Central Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To explore the influence of different doses and courses of colchicine on tumor markers in patients with gouty arthritis. **Methods** Totally 102 patients with acute gouty arthritis were divided into group 1 (had taken colchicine before in hospital) and group 2 (hadn't taken colchicine before in hospital). Group 2 was divided into two subgroups, group 2A and group 2B. We also included 31 cases of non-gouty arthritis patients in the same period in the hospital as control group. Group 2A and group 1 were given 0.5 mg bid of colchicine and corresponding NSAID on the day admitted to hospital. Group 2B were given the same dose of colchicine the next day. Blood sedimentation, c-reactive protein, serum creatinine, blood uric acid, CA724, AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 were detected in all patients on the next day admitted to hospital. Then we analyzed the differences and influencing factors among the groups. Re-test CA724 1 week later, and follow-up parts of patients, reevaluate CA724 again after stopping using colchicine. **Results** Compared with the control group, CA724 significantly elevated in patients who took colchicine, and the difference was statistically significant. CA724 level of day 1 in group 2A was obviously higher than that of group 2B, and the difference between the two groups was statistically significant. It showed that very low dose colchicine can also result in higher CA724, and the level was closely relative to total dose and using course. After stopping drug, CA724 value can drop to normal range. **Conclusion** Colchicine can significantly affect the level of serum CA724, which gradually rise with the increase of drug dose and course. It can be back to normal after drug withdrawal. The discovery can avoid the clinical misdiagnosis and excessive medical treatment, It has certain guiding significance.

Key words Carbohydrate antigen 724 (CA724); Colchicine; Gouty arthritis; Tumor markers

肿瘤标志物是指特征性存在于恶性肿瘤细胞或宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质,能反映肿瘤发生、发展及检测肿瘤对治疗的不良反应。它存在于肿瘤患者的组织、体液和排泄物中,能够用免疫学、生物

学及化学的方法检测。秋水仙碱有抗炎、预防痛风急性发作的作用,是痛风性关节炎最常用的药物之一,临床使用普遍。本研究发现服用秋水仙碱可干扰肿瘤标志物的水平,致 CA724 显著升高。

对象与方法

1. 对象:收集 2015 年 1 月~2016 年 6 月在笔者科室治疗的急性痛风性关节炎患者 102 例,均符合

作者单位:325000 温州市中心医院风湿免疫科

通讯作者:李素蘋,电子信箱:13857709011@139.com

1997 年美国风湿病学会制定的痛风性关节炎的诊断标准。同时纳入 31 例同期在院治疗的非痛风性关节炎患者作为对照组。排除标准:有精神及神经系统疾病,严重肝、肾功能不全,冠心病史,消化道溃疡史,明确的肿瘤病史以及对本研究观察的药物过敏或无法耐受者。

2. 研究方法:(1)研究分组:将 102 例痛风性关节炎患者根据入院前是否曾服用秋水仙碱分为观察组 1(服药组)和观察组 2(未服药组),观察组 2 又细分为观察组 2A 和观察组 2B 两个亚组,观察组 2A 及观察组 1 的患者入院当天即给予 0.5mg 每天 2 次的秋水仙碱和相应的 NSAID 治疗,观察组 2B 的患者入院次日开始服用相同剂量的秋水仙碱片。对照组:同期在院治疗的非痛风性关节炎患者 31 例。(2)观察指标:所有纳入研究的患者均于入院后次日检测红细胞沉降率、C 反应蛋白、血肌酐、血尿酸、CA724、AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 等指标,分析各观察组与对照组之间的差异及影响因素。1 周后复测 CA724 水平,并追踪随访部分患者,于停用秋水仙碱 1 个月后再次评估 CA724 水平。(3)疗效评价标准:CA724 > 6.9kU/L,AFP > 10μg/L,CEA > 5μg/L,CA125 > 35kU/L,CA199 > 37kU/L,CA153 > 25kU/L。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。非正态分布资料以中位数(最小值,最大值)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2015 年 1 月 ~ 2016 年 6 月期间共纳入痛风性关节炎患者 102 例,其中女性 15 例,男性 87 例。纳入 31 例同期在院治疗的非痛风患者作为对照组。

2. 各组肿瘤标志物水平比较:本研究首次检验结果显示,入院前曾服用秋水仙碱的观察组 1 患者 CA724 明显升高,可高出正常值数倍;而入院后服用秋水仙碱 1mg 仅 1 天的观察组 2A 患者中有大部分(20/36,55.5%)即出现 CA724 的升高,而验血前未服用秋水仙碱的观察组 2B 患者 CA724 均处于正常值范围内,提示秋水仙碱的使用与 CA724 水平的升高有密切的联系,极低剂量即可干扰 CA724 的检测。观察组 1、观察组 2A 与对照组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05),观察组 2B 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组各组间生化及炎症指标比较差异均无统计学意义(表 1,表 2)。

表 1 各组肿瘤标志物基线数据 [$\bar{x} \pm s$, 中位数(最小值,最大值)]

组别	男性:女性	年龄(岁)	CA724(kU/L)	AFP(μg/L)	CEA(μg/L)	CA125(kU/L)	CA199(kU/L)	CA153(kU/L)
观察组 1	29:5	69.8 ± 16.2	146.2(78.6,374.8) *	2.3(1.9,3.4)	2.6(1.4,4.7)	12.1(7.3,18.4)	9.9 ± 4.7	12.5 ± 7.5
观察组 2A	30:6	66.3 ± 15.8	11.9(2.7,33.9) *	2.2(1.4,2.9)	2.3(1.5,3.6)	14.2(8.1,17.7)	9.4(5.5,22.3)	10.2 ± 3.6
观察组 2B	28:4	67.3 ± 12.6	1.5(1.0,3.8)	2.3 ± 1.2	2.6 ± 0.9	11.1(8.7,13.1)	9.0(5.0,16.5)	11.4 ± 6.1
对照组	26:5	69.6 ± 18.9	2.0(1.0,4.3)	2.3 ± 0.9	2.0(1.4,3.7)	12.0 ± 6.6	9.5(6.1,16.0)	10.0 ± 6.8

与对照组比较, * $P < 0.05$

表 2 各观察组生化及炎症指标

组别	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	血肌酐 (μmol/L)	血尿酸 (μmol/L)
观察组 1	43.7 ± 23.3	83.8 ± 67.1	104.7 ± 61.3	490.5 ± 134.2
观察组 2A	47.6 ± 27.6	89.7 ± 59.3	100.9 ± 33.6	477.6 ± 177.3
观察组 2B	42.3 ± 24.4	85.66 ± 41.4	96.2 ± 36.4	454.86 ± 87.6

3. CA724 与秋水仙碱剂量及疗程的相关性:观察组 2B 在使用秋水仙碱后第 7 天复测 CA724,81.3% (26/32) 的患者出现 CA724 升高。随着秋水仙碱使用疗程的增加,所有观察组患者的 CA724 水平均随之进一步升高,观察组 1 为 331.7(153.3,615.7)kU/L,观察组 2 为 145.2(33.5,272.4)kU/L,再一次证实了 CA724 水平与秋水仙碱累积剂量呈正相关。随着

病情缓解,部分患者停用秋水仙碱,笔者追踪并随访 53 例患者,于停药 1 月后复测 CA724,发现其水平明显下降,为 1.8(0.9,4.8)kU/L,基本接近正常值范围。

4. CA724 升高患者肿瘤发生率:针对 CA724 明显升高患者,该研究中有 15 例患者进行了胃镜或肠镜检查,结果未发现胃肠道恶性肿瘤,均提示为食管炎、慢性胃炎、胃多发溃疡、十二指肠球部多发性溃疡、慢性糜烂性胃炎、回盲瓣憩室等良性疾病。1 例患者为结肠恶性肿瘤术后,服药期间 CA724 升高,但停药后降至正常。长期随访追踪所有患者均无肿瘤报告。服用秋水仙碱的患者 CA724 升高时可选择动态监测,不必过于积极地进行胃肠镜等侵入性操作

及相关不必要的检查,待药物减量或停用后再评估肿瘤风险,以免加重患者经济负担,造成过度医疗及医疗资源的浪费。

5. 其他肿瘤标志物水平变化:在本研究中,部分患者出现 CEA、CA125、CA199 水平小幅度升高,较少出现 CA153 及 AFP 水平升高,在秋水仙碱减量及停用后上述肿瘤标志物水平相应下降。

讨 论

肿瘤细胞产生和释放的某种物质,常以抗原、酶、激素等代谢产物的形式存在于肿瘤细胞内或宿主体液中,根据其生化或免疫特性可以识别或诊断肿瘤。肿瘤标志物是指肿瘤细胞的生物化学性质及其代谢异常,在肿瘤患者的体液、排泄物及组织中出现质或量上改变的一类物质。在临床上主要用于对原发肿瘤的发现、肿瘤高危人群的筛选、良性和恶性肿瘤的鉴别诊断、肿瘤发展程度的判断、肿瘤治疗效果的观察和评价以及肿瘤复发和预后的预测等。目前肿瘤标志物诊断在临床上应用很普遍,但肿瘤标志物不单在癌变时升高,也会在部分正常组织和良性病变的情况下出现异常,干扰临床诊断。如非恶性肿瘤性胆管梗阻可导致 CA199 异常升高,充血性心力衰竭中可见 CA125 明显上升,其上升程度与脑钠肽的浓度相关^[1,2]。

糖类抗原 724 是一种糖蛋白抗原,是第 2 代肿瘤相关糖蛋白 - 72 (TAG - 72) 抗体,具有双抗原决定簇,主要存在于人腺癌组织中,通常被认为是胃肠道和卵巢肿瘤的标志物,其敏感度和特异性均较 TAG - 72 高^[3]。有报道称,其与糖类抗原 125 联合检测,对诊断原发性和复发性卵巢癌的特异性可达到 100%。多项研究也显示糖类抗原中 CA724 对胃癌诊断的敏感度和特异性较 CEA、CA199、CA242 等均高^[4]。同时,其对非小细胞肺癌的敏感度较高,对胆管系统肿瘤、结直肠癌、胰腺癌等亦有一定的敏感度^[5,6]。但是,正常人和良性胃肠道疾病也有一定的阳性率。用布洛芬治疗心包渗出患者,CA724 浓度升高可超过参考上限 10 倍,治疗结束后则下降^[7]。孕妇、胃肠道或心脏良性疾病、肝脏疾病、肺部疾病、良性妇科疾病等均可出现 CA724 的升高^[8]。消化系统疾病(如慢性胃炎、慢性胆囊炎、十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性胆管炎等)在 Hp 感染的时常伴有 CA724 的增高,Hp 值与血清 CA724 水平呈正相关,当 Hp 转阴后,CA724 水平恢复正常,提示早期的 Hp 感染对消化系统的一系列炎性刺激是 CA724 升高的主要原

因^[9-10]。此外,尚有报道称服用灵芝孢子粉可导致 CA724 异常升高^[11]。

秋水仙碱对急性痛风性关节炎有选择性抗炎作用,其作用机制可能是与微管蛋白结合,引起微管蛋白的解聚,中断了粒细胞迁移,抑制了急性发作局部的粒细胞浸润,与有丝分裂纺锤体结合阻断细胞的分裂,还抑制白三烯的合成与释放。许贤利等^[12]曾报道 1 例秋水仙碱致肿瘤标志物 CA724 异常的个案,然而,秋水仙碱致 CA724 升高并非个例。罗桢敏等^[13]、黄芸菲等^[14]均发现,痛风患者口服秋水仙碱后普遍出现 CA724 增高,在停药后则明显下降,两者之间有密切的关联。本研究显示,秋水仙碱能严重干扰 CA724 的检测结果,即使极低的药物浓度亦能影响其水平,且 CA724 的水平随药物剂量增加而逐步上升,药物减量或停药后,CA724 水平逐渐下降,最后基本可恢复正常。其可能的机制有:①口服秋水仙碱刺激胃肠道,一系列炎性刺激导致 CA724 升高;②秋水仙碱或其代谢产物干扰 CA724 检测的条件致其升高。罗桢敏等^[13]还认为,秋水仙碱致 CA724 升高与该药在抑制细胞有丝分裂时改变了体内某些蛋白质抗原的特征,或其在体内的某种代谢产物与 CA724 抗原结合位点结构相似的化学成分有关。目前真正机制尚不明确,且本研究中 CA724 升高患者未进行 Hp 筛查,故服用秋水仙碱后出现 CA724 升高与感染 Hp 是否相关尚不明确,值得进一步深入研究。但本研究指出,临床上发现患者短期内 CA724 水平显著升高,除高度警惕肿瘤外,还需详细询问了解近期用药情况,对曾服用或正服用秋水仙碱的患者,可予动态监测,待药物减量或停药后复查肿瘤指标,不必过于积极地进行胃肠镜等侵入性操作,既可减少患者痛苦,又能避免加重患者经济负担,同时还可避免过度医疗及医疗资源的浪费。

综上所述,虽然 CA724 被称为胃癌抗原,是检测胃癌和各种消化道肿瘤的检验标志物,但痛风患者口服秋水仙碱会干扰 CA724 水平,导致其显著升高,临床上需注意详细询问病史及用药史,注意停药后复查,动态监测其水平及密切随访,以排除秋水仙碱对 CA724 检测结果的干扰,避免过度医疗及医疗资源的浪费,同时可减轻患者的经济负担,临床上值得重视与关注。而秋水仙碱干扰 CA724 水平与感染 Hp 是否相关以及其他疾病服用秋水仙碱是否也会出现 CA724 水平升高还有待于进一步观察与研究。

(下转第 164 页)

示,4 种类型肿瘤的 CEA 值均高于正常值,4 种肿瘤间的差异有统计学意义,以胰头癌 CEA 升高明显(十二指肠癌病例数较少,排除在外),但升高程度有很大差异,本组中 37 例胰头癌 CEA 明显升高,且病变与周围组织分界不清,与关于 CEA 水平与胰腺癌转移及复发有一定相关性的报道相符合。CEA 水平与肿瘤直径和范围有关,动态观察 CEA 可估计手术后恶性黄疸患者的预后。而 CA19-9 与 CEA 联合应用可以提高最早期胰腺癌的诊断准确性^[13]。

3. CT、MRCP、US 检查联合血清 CA19-9、CEA 检测壶腹周围癌的诊断价值:影像学检查与血清肿瘤标志物对壶腹周围癌的检测各有优势和不足,二者联合应用可以互相补充,提高壶腹周围癌的诊断准确率。本研究 87 例壶腹周围癌中,2 例胰头癌胰头略显饱满,且肝内外胆管未见明显扩张,仅检测 CA19-9(610.47U/ml)高于正常值,未能明确诊断。16 例壶腹癌中,1 例表现为胰头-壶腹区软组织肿块,与胰腺分界不清,CA19-9(1125.78U/ml)、CEA(9.64ng/ml),误诊为胰头癌;5 例壶腹区肿块较小,未能明确诊断,13 例胆总管癌中,有 1 例误诊为胆总管下端狭窄。4 例十二指肠癌中,1 例十二指肠癌仅表现为肠道可疑局限增厚,CA19-9(786.33U/ml)、CEA(23.34ng/ml),故未能明确诊断。尽管如此,CT、MRCP、US 检查联合血清 CA19-9、CEA 检测对壶腹周围癌的定性诊断准确率达 94.29%,高于以往文献报道的单纯行影像学检查或肿瘤标志物检测得准确率。因此 CT、MRCP、US 检查联合血清 CA19-9、CEA 检测可以提高壶腹周围癌的早期诊断水平,为临床制定治疗方案提供帮助。

(上接第 156 页)

参考文献

- 1 齐国娟,矫秀红,王绍金,等. CA199 在良性胆道疾病中的意义[J]. 黑龙江医药科学,2010,33(5):109
- 2 袁运钟. 慢性心力衰竭患者外周血清 CA125 与心功能及预后的相关性分析[D]. 大连:大连医科大学,2014
- 3 Marrelli, Pinto E, de Stefano A, et al. preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2001, 78(4):253-258
- 4 翁莲英. CEA、CA19-9、CA72-4 联检对胃癌的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(4):447-448
- 5 Al - Nozha MM, Khalil MZ, Al - Mofleh IA, et al. Lack of association of coronary artery disease with H. pylori infection [J]. Saudi Med J, 2003, 24(12):1370-1373
- 6 Tsai CJ, Huang TY. Relation of helicobacter pylori infection and angiographically demonstrated coronary artery disease [J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(6):1227-1232
- 7 Trape J, Filella X, Alsina - Donadeu M, et al. Increased plasma

本研究不足之处在于,因本病发生率较低,且为回顾性分析,本研究样本量较少,因此不同类型壶腹周围癌之间差异尚需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- 1 Deoliveira ML, Triviño T, De JLF. Carcinoma of the papilla of Vater: are endoscopic appearance and endoscopic biopsy discordant? [J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10(8):1140-1143
- 2 许建兴,郑建刚,龚波,等. 64 层螺旋 CT 增强扫描对较小壶腹周围癌的诊断价值探讨[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(2):133-135
- 3 薛丽娟. 浅谈应用 CT 诊断胰头癌的临床价值[J]. 当代医药论丛, 2014, 21:54-55
- 4 罗友琛,王光建. 壶腹周围癌的 MRI 及 MRCP 征像分析[J]. 医学信息, 2014, 10:190-191
- 5 马果丰,刘刚,李艳华,等. 超声、CT 及 MR 在诊断胆总管下段疾病中的对比研究[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 5:353-355
- 6 Hoeffel C, Azizi L, Lewin M, et al. Normal and pathologic features of the postoperative biliary tract at 3D MR cholangiopancreatography and MR imaging[J]. Radiographics, 2006, 26(6):1603-1620
- 7 Lee JH, Lee KG, Ryou H, et al. Significance analysis of histologic type and perineural invasion as prognostic factors after curative resection of ampulla of Vater carcinoma [J]. Hepato gastroenterology, 2010, 57(99-100):646
- 8 韩莉. 影像学检查在壶腹周围癌诊断中的应用价值[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(9):110-111
- 9 任曲,罗丹,魏利召,等. 肿瘤标志物联合检测对肝外胆道梗阻的诊断价值[J]. 空军医学杂志, 2010, 26(1):4-5
- 10 刘栋,吴齐飞,刘昌,等. 血清 GGT、GGT/ALP 及 CA19-9 检测在恶性梗阻性黄疸诊断中的价值[J]. 医学争鸣, 2009, 24:3079-3081
- 11 庞绍春,姚晓芬,李小芬,等. 胰液与血液的 Ca19-9 测定对胰头区恶性肿瘤手术疗效分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(8):1952-1954
- 12 陈圣开,何世举. CEA、CA50、CA19-9 和 CA125 联合检测在肿瘤性梗阻性黄疸诊断中的意义[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(7):842-845
- 13 叶斯斯,张婷婷,苏丹,等. CA19-9、CEA、CA125 联合应用对早期胰腺导管腺癌诊断和预后评估的价值[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(12):1195-1200 (收稿日期:2017-02-06) (修回日期:2017-04-05)

concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(10):1605-1620

- 8 吕杨. 非肿瘤患者血浆中肿瘤标志物升高的研究进展[J]. 海南医学, 2012, 23(23):114-118
- 9 董玲,李明利. 幽门螺杆菌感染与糖类抗原 724 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(8):1084-1087
- 10 郁海静,贾淑娟,冯晓宏. 幽门螺杆菌感染与血清肿瘤标记物表达的关系研究[J]. 人民军医, 2016, 59(8):818-819
- 11 Liang Y, He MJ, Fan XX, et al. An abnormal elevation of serum CA72-4 by ganoderma lucidum spore powder[J]. Ann Clin Lab Sci, 2013, 43(3):337-340
- 12 许贤利,赵霞. 秋水仙碱致肿瘤标志物 72-4 异常 1 例[J]. 人民军医, 2013(11):1289
- 13 罗桢敏,陈琦军,丁峰,等. 秋水仙碱与痛风患者 CA72-4 的相关性[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(10):22-23
- 14 黄芸菲,牧启田,杨俊杰,等. 痛风患者血清糖类抗原 724 水平异常的调查研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(20):3565-3567 (收稿日期:2016-10-22) (修回日期:2016-10-22)