

• 论 著 •

类风湿关节炎患者血清肿瘤标志物 CA199 及 CA153 检测及临床意义*

李宝贞,莫汉有,石宇红,许 佳,李丽梅
(桂林医学院附属医院风湿免疫科,广西桂林 541001)

摘 要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清肿瘤标志物水平与其病情活动度及肿瘤发生的相关性。方法 收集 RA 患者 35 例(RA 组),健康对照者 31 例(健康对照组),均进行血清肿瘤标志物糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)水平测定,并对 RA 组患者进行 C 反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR)测定及疾病活动度评分(DAS28 评分)。两组血清肿瘤标志物水平及阳性率进行比较,并对 RA 组血清肿瘤标志物水平与 CRP、ESR 及 DAS28 评分进行相关性分析。结果 RA 组患者血清 CA199、CA153 水平及阳性率高于健康对照组($P<0.05$),血清 CA153 水平与 ESR、CRP、DAS28 评分呈正相关($P<0.05$),CA199 水平则与 ESR、CRP 及 DAS28 评分无明显相关性。结论 RA 患者血清肿瘤标志物 CA199、CA153 水平及阳性率均可升高,且 CA153 水平升高与 RA 疾病活动度相关,故血清肿瘤标志物 CA153 水平可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标之一。

关键词:关节炎; 类风湿; 肿瘤标志物; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.05.005 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2015)05-0586-03

Detection of tumor marker CA199 and CA153 in rheumatoid arthritis and its clinical significance*

Li Baozhen, Mo Hanyou, Shi Yuhong, Xu Jia, Li Limei

(Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum tumor markers levels with the disease condition activity and the tumor occurrence in the patients with rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Serum tumor marker CA199, CA153 levels were detected in 35 patients with RA (RA group) and 31 healthy controls(normal control group). ESR and CRP were examined and the disease activity (DA) was assessed by the DAS28 score in the RA group. The serum tumor markers levels and the positive rates were compared between the RA group and the normal control group. The correlation between the serum tumor markers levels with ESR, CRP and DAS28 score was analyzed. **Results** Serum levels and positives rate of CA199, CA153 in the RA group were higher than those in the control group($P<0.05$). The serum CA153 level had a positive correlation with the ESR, CRP and DAS28 score in the RA group($P<0.05$), but the serum CA199 level had no significant correlation with them. **Conclusion** The serum levels and positive rates of CA199 and CA199 could be increased in the patients with RA, moreover the increase of serum CA153 level is correlated with DA of RA. Therefore the serum tumor marker CA153 level may be used as one of reference indexes for evaluating the DA in the patients with RA.

Key words: arthritis; rheumatoid; tumor marker; C-reactive protein

类风湿关节炎(RA)是最常见的炎症性关节炎,是以全身对称性关节炎为主要临床表现的一种全身自身免疫性疾病。主要免疫病理学特征为慢性关节滑膜炎,侵及滑膜下面的软骨和骨组织,引起的关节软骨和骨的破坏。全球患病率 0.5%~1.0%,我国患病率均在 0.20%~0.36%^[1],发病高峰在 30~50 岁。大多数 RA 患者病程迁延,随着对 RA 发病机制研究的深入及治疗手段进步,患者生存期延长,中老年患者增多。但 RA 患者血清肿瘤标志物水平是否存在异常,是否疾病活动度有关,其肿瘤发生率是否高于健康人群,目前未见相关研究及报道。肿瘤标志物是肿瘤恶性细胞分泌的物质,能提示肿瘤的发生、分期、分级、肿瘤对治疗的反应及肿瘤的复发,对是否需进一步进行肿瘤筛查亦具有一定的提示作用。本研究通过对 RA 患者血清肿瘤标志物糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)水平测定及疾病活动度评分(DAS28 评分),分析 RA 患者血清肿瘤标志物水平与病情活动度及肿瘤发生的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2013 年 12 月桂林医学院附属医院风湿免疫科门诊及病房收治的 RA 患者共 35 例(RA 组),其中男 9 例,女 26 例,年龄 19~78 岁,平均 56.42 岁,均应符合美国风湿病学会(ACR)1987 年 RA 分类标准,疾病活动度评估使用 DAS28 评分,同时应排除其他风湿免疫学疾病及感染性疾病。选择同期本院健康体检者 31 例作为健康对照组,其中男 17 例,女 14 例,平均 49.13 岁,均无肿瘤及其他病史。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 化学发光方法测定两组患者血清 CA199、CA153 水平。胶乳增强免疫比浊法测定 RA 组患者 CRP 水平及血沉压积仪测定 ESR 水平。

1.2.2 DAS28 评分 从 0~10 分,得分越高提示病情活动性越高。计算步骤如下。(1)触痛关节数:检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节计 28 个关节,得出关节触痛或被动活动时的关节触痛数(T28);(2)肿胀关节数:检查上述 28 个关节肿胀与否,得出肿胀关节数(SW28);

* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2013GXNSFBA019181);广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2012425);广西壮族自治区中医药民族医学自筹经费科研课题(gzzc1238)。 作者简介:李宝贞,女,主治医师,主要从事类风湿关节炎、干燥综合征等风湿免疫性疾病研究。

(3)患者总体健康评估(GH):患者使用视觉模拟评分法(VAS)对疼痛进行评估(0~100);(4)根据以下公式利用ESR数值计算出DAS28评分。 $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{SW28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$ 。

1.2.3 肿瘤筛查 所有患者均行胸正位片及腹部彩超检查;肿瘤标志物水平升高的男性行泌尿系彩超检查;女性行乳腺及妇科彩超检查;有胃肠道症状患者行胃肠镜检查,并根据胃肠镜检查行病理活检;胸正位片提示有异常者行肺部CT检查,腹部彩超有异常者进一步完善腹部CT增强检查。

1.3 统计学处理 采用SPSS13.0软件进行资料的统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用Spearman相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肿瘤标志物水平比较 RA组血清CA199(28.24±11.55)U/mL,CA153(20.11±7.82)U/mL,表达水平均显著高于健康对照组血清CA199(11.46±7.31)U/mL,CA153(16.85±9.11)U/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 各组血清肿瘤标志物水平比较(U/mL, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CA199	CA153
RA组	35	28.24±11.55	20.11±7.82
健康对照组	31	11.46±7.31	16.85±9.11
<i>t</i>		7.580	13.542
<i>P</i>		0.001	0.000

2.2 两组血清肿瘤标志物阳性率比较 RA组35例患者中有11例CA199升高,13例CA153升高,阳性率分别为31.42%,37.14%。健康对照组31例患者中有2例CA199升高,6例CA153升高,阳性率分别为6.45%,19.35%。RA组患者阳性率较健康对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表 2 两组血清肿瘤标志物例数比较(<i>n</i>)						
组别	CA199			CA153		
	+	-	合计	+	-	合计
RA组	11	24	35	13	22	35
健康对照组	2	29	31	6	25	31
合计	13	53	66	19	47	66

2.3 两组患者肿瘤阳性率比较 RA组发现结肠癌1例,发生率为2.86%,健康对照组发现肺癌1例,发生率为3.23%,RA组肿瘤发生率高于健康对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表 3 两组患者肿瘤发生率比较(<i>n</i>)			
组别	发生	未发生	合计
RA组	1	34	35
健康对照组	1	30	31
合计	2	64	66

2.4 RA组血清肿瘤标志物水平与疾病活动度相关性分析

2.4.1 ESR、CRP及DAS28评分比较 RA组35例患者中

ESR升高29例,正常6例,平均值为(85.54±30.76.71)mm/h,CRP升高29例,正常6例,平均值为(52.33±34.14)mg/L,DAS28评分为(3.15~9.45)分,平均值为(7.89±2.14)分。

2.4.2 血清肿瘤标志物水平与ESR、CRP及DAS28评分相关性分析 血清肿瘤标志物CA153水平与ESR、CRP及DAS28呈正相关($P < 0.05$),而CA199水平与ESR、CRP及DAS28无相关性($P > 0.05$)。见表4。

表 4 RA组血清肿瘤标志物水平与ESR、CRP及DAS28评分相关性分析				
项目	CA199		CA153	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ESR	0.205	0.341	0.379	0.003
CRP	0.184	0.112	0.641	0.001
DAS28评分	0.313	0.315	0.591	0.002

3 讨 论

CA199及CA153均为目前临床上较常用的肿瘤标志物。CA199属于I型糖类抗原,是研究者应用人类结肠癌培养细胞株免疫BALB/C鼠而获得的19种抗体中的一种肿瘤相关抗原,存在于胎儿胃,肠,胰腺上的上皮,在成人的胰、胃、肺中浓度较低,是一种与腺癌高度相关的抗原物质。有研究发现系统性红斑狼疮(SLE)患者血清水平亦可出现升高,与疾病活动呈正相关,对临床诊断及病情评估有一定价值[2]。CA153是人乳腺癌患者的组织碎片及细胞质中提取的糖类抗原物质,是乳腺相关抗原,存在于多种腺癌细胞内[3],多应用于乳腺癌疗效观察、预测复发和转移。

近年来,不少研究发现自身免疫性疾病患者血清肿瘤标志物水平均有升高[4-5]。本研究中发现RA组有6例CA199水平升高,11例CA153水平升高,平均值分别(28.24±11.55)U/mL、(20.11±7.82)U/mL,高于健康对照组;而RA组患者各肿瘤标志物阳性率分别为31.42%、37.14%,均高于健康对照组,但低于恶性肿瘤水平[6]。有研究发现SLE患者的血清CA199及CA153浓度及阳性率均比健康者高,与本研究结果相似。

近年来已有的部分研究进一步探讨发现一些自身免疫性疾病如SLE、干燥综合征(PSS)等患者血清肿瘤标志物水平与疾病活动度有关,但RA患者血清肿瘤标志物水平升高是否与疾病活动度未见相关报道[7]。目前临床上常用于评估RA疾病活动度的指标主要有ESR、CRP及DAS28评分等。故本研究通过RA组患者ESR、CRP水平及DAS28评分与其血清其肿瘤标志物水平进行相关性分析来进一步探讨RA患者血清肿瘤标志物水平与疾病活动度关系。研究结果表明该组血清CA153水平与ESR、CRP及DAS28评分呈正相关,而CA199水平则与ESR、CRP及DAS28评分无明显相关性。因此提示RA患者血清肿瘤标志CA153水平升高可在一定程度上提示疾病活动度,但其患者血清水平升高的机制目前尚不清楚,考虑与肿瘤标志物有一定的免疫和炎症活性有关。

近年来自身免疫性疾病患者合并恶性肿瘤亦屡见报道[8-10],而RA患者出现血清肿瘤标志物水平升高是否与其日后肿瘤发生存在相关性有待进一步探讨。因此,本研究进一步对RA组及健康对照组中肿瘤标志物升高的(下转第590页)

炎组和健康对照组的血清浓度。并且,当 APOM 浓度临界值为 26.04 $\mu\text{g/mL}$ 时,具有较好的诊断价值(ROC 曲线下面积可达 0.843),其灵敏度和特异度分别可达 79.72%和 92.36%。相较当前主要依靠血清 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)诊断细菌性肺炎,其特异度较优,但灵敏度次之,后期研究可将三种蛋白组合分析以探讨细菌性肺炎的最佳诊断组合^[10]。总而言之,APOM 可作为细菌感染的预测指标,对肺炎患者血清 APOM 进行检测,可早期特异性诊断细菌性肺炎,具有重要的实用价值。

本研究还发现血清 APOM 浓度与细菌性肺炎的 PSI 分数呈正相关,表明其与细菌性肺炎的疾病程度相关,这一结论与国内郭伶俐等^[4]报道的血清 APOM 浓度与细菌感染程度负相关的结论不一致,这可能与本研究所研究样本均为初次诊断的肺炎患者,大部分患者可能正处于急性感染期所造成。PSI 评分是评估肺炎严重程度的重要指数^[5],其需要收集患者的性别、年龄、养老院居住、合并疾病、生命特征及多项实验室检查指标,因而在进行相应的 PSI 评价时其花费较高,不利于疾病的严重程度评价。本研究利用血清 APOM 浓度集合性别、年龄、收缩压、体温和心率等常规指标对细菌性肺炎的严重程度构建了判别方程,结果发现其预测准确度可达 86.7%,这一结论可极大地降低对细菌性肺炎严重程度评估的时间和花费。

综上所述,血清 APOM 浓度在细菌性肺炎患者浓度显著升高,对其血清浓度进行检测可早期特异性诊断细菌性肺炎,且其浓度与细菌性肺炎严重程度密切相关,基于其及性别、年龄、收缩压、体温和心率构建的判别方程可有效判别细菌性肺炎的严重程度,提示血清 APOM 检测对临床医生判断细菌性肺炎及严重程度具有实用价值。

(上接第 587 页)

患者进行相应的肿瘤筛查及随诊,其中 RA 组中发现结肠癌 1 例,健康对照组中发现发现肺癌 1 例。进一步对两组患者肿瘤发生率进行统计学分析,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),结果与 Arai 等^[11]研究一致。可以初步认为血清肿瘤标志物水平轻度升高的 RA 患者肿瘤发生率与健康对照组无明显不同。

综上所述,本研究的结果提示部分 RA 患者血清肿瘤标志物水平可出现轻度升高,且与其急性相反应物 ESR、CRP 及 DAS28 评分呈正相关,提示其升高可能与体内炎症反应及疾病活动度有关,但其肿瘤发生率与健康对照组无明显不同,因而血清肿瘤标志物 CA153 水平升高可提示 RA 患者体内炎症反应情况,可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标之一。但 RA 患者血清肿瘤标志物水平升高的机制有待进一步探讨。

参考文献

[1] 张乃峥,曾庆馥,张凤山,等.中国风湿性疾病流行情况的调查研究[J].中华风湿病学杂志,1997,1(1):31-35.

[2] 邱娟,谭政良,雷萌.系统性红斑狼疮女性患者血清 CA125、CA199 化学发光法测定的临床应用[J].中国现代医学杂志,2003,13(17):93-95.

[3] 田满福,韩波.检测 CA199、CA125、CA153 及 CEA 在肿瘤诊断中的意义[J].临床和实验医学杂志,2010,9(7):483-485.

[4] 雷丽华,练颖,陶黎.类风湿性关节炎并发恶性肿瘤 14 例临床分

参考文献

[1] Xu N,Dahlback B. A novel human apolipoprotein (apom)[J]. J Biol Chem,1999,274(44):31286-31290.

[2] Yang L,Zhao S. Effect of simvastatin on the expression and regulation mechanism of apolipoprotein m[J]. Int J Mol Med,2012,29(3):510-514.

[3] Christoffersen C,Nielsen LB. Apolipoprotein m: Bridging hdl and endothelial function[J]. Curr Opin Lipidol,2013,24(4):295-300.

[4] 郭伶俐,王玲,周后钢,等.细菌感染患者载脂蛋白 m 与感染程度的相关性研究[J].临床实验诊断研究,2013,32(8):575-578.

[5] Fine MJ,Auble TE,Yealy DM,et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med,1997,336(4):243-250.

[6] 黎照环,胡敏.人血清 apom 的 ELISA 检测方法评价[J].临床检验杂志,2011,29(3):168-170.

[7] 李晓毅. Bayes 判别分析及其在疾病诊断中的应用[J]. 中国卫生统计,2004,21(6):356-374.

[8] Jiang J,Zhang X,Wu C,et al. Increased plasma apom levels in the patients suffered from hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases[J]. Lipids Health Dis,2008,7(1):25.

[9] Kumaraswamy SB,Linder A,Akesson P,et al. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein m in sepsis and systemic inflammatory response syndromes[J]. Crit Care,2012,16(2):60.

[10] 赵珊,冯海萍,王琼娇,等.血清降钙素原在社区获得性肺炎中的临床价值[J].中国医师进修杂志,2012,35(4):1-4.

(收稿日期:2014-09-08)

析[J].现代临床医学,2008,34(4):255-256.

[5] 张胜桃,周逸婷,朱琳,等.系统性红斑狼疮患者血清 CA125 的测定及其临床意义[J].华中科技大学学报:医学版,2009,38(6):844-846.

[6] 高艳丽,刘晓华,赵衍江.肿瘤标志物检测肝癌血清的阳性率与临床意义[J].中国医学创新,2013,10(3):94-95.

[7] Szekeanez E,Sándor Z,Antal-Szalmás P,et al. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9,CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? [J]. Ann N Y Acad Sci,2007,1108(1):359-371.

[8] Bernatsky S,Ramsey-Goldman R,Clarke A. Malignancy and autoimmunity[J]. Curr Opin Rheumatol,2006,18(2):129-134.

[9] Kim YJ,Shim JS,Choi CB,et al. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,2012,39(2):226-232.

[10] Dias C,Isenberg DA. Susceptibility of patients with rheumatic diseases to b-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Nat Rev Rheumatol,2011,7(6):360-368.

[11] Arai H,Maki K,Tadokoro J,et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma,nasal type,developed in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Rinsho Ketsueki,2011,52(7):551-555.

(收稿日期:2014-11-20)