

• 临床研究 •

# 胫、股骨良恶性骨肿瘤骨代谢指标及血象分析\*

武湘云, 杨 玲

(河北医科大学第三医院检验科, 石家庄 050051)

**摘要:**目的 分析胫骨、股骨良恶性骨肿瘤患者各项骨代谢指标及血象与健康体检者之间的差异。方法 选择该院 2014 年 1 月至 2015 年 3 月, 通过病理检查确定为良恶性胫骨、股骨原发性骨肿瘤的患者为研究对象, 收集其碱性磷酸酶、钙、磷、镁、白细胞计数、白细胞分类各项百分比的结果。结果 在 0~20 岁组中, 良恶性组的碱性磷酸酶、磷与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。≥21 岁组中, 良恶性骨肿瘤患者的磷和健康体检者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 良性骨肿瘤患者的碱性磷酸酶与健康体检者比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而恶性骨肿瘤患者的 ALP 水平与健康体检者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。良恶性组与对照组比较, 其单核百分比的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。良性组与对照组比较, 中性粒细胞百分比与淋巴细胞百分比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 骨肿瘤患者的血磷水平及单核细胞百分比会升高, 对骨肿瘤的诊断有一定参考价值, 而碱性磷酸酶水平的改变与年龄和肿瘤性质有关, 需灵活运用。白细胞计数联合中性粒细胞百分比及淋巴细胞百分比对鉴别良恶性骨肿瘤有一定价值。

**关键词:**骨肿瘤; 骨代谢指标; 白细胞分类; 碱性磷酸酶; 磷

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.031

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)12-1676-03

在骨代谢过程中, 碱性磷酸酶(ALP)是反映成骨作用的指标, 钙(Ca)、磷(P)为反映溶骨作用的指标, 骨肿瘤的发生表示这种骨吸收和骨生成之间失去了平衡。在骨肿瘤的形成过程中异常的成骨、破骨活动和机体免疫系统的防御会导致骨代谢指标及血液白细胞分类发生改变。患者在进行活检前的血液骨代谢生化及血常规检查对原发性骨肿瘤的性质具有一定的鉴别与预测作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集河北医科大学第三医院 2014 年 1 月至 2015 年 3 月, 通过病理检查确诊为原发性良恶性胫骨, 共 147 例。记录这些患者活检确诊前(未进行手术, 未进行化疗)的血常规和生化检查结果。因为部分患者所进行的生化检查不同, 其 ALP、Ca 等各项指标数据不太完整, 所以在分析单独指标时进行筛选。在收集患者资料时去除同时并发肝胆疾病、甲状腺疾病、肾脏疾病、小肠疾病及其他骨类疾病等会影响骨代谢指标的病例。在分析血常规指标时排除感染、血液疾病、过敏等会影响白细胞指标的病例, 将研究对象进行两次分析。第一次为骨代谢指标, 其中良性组为胫、股骨良性肿瘤患者, 0~20 岁 49 例, ≥21 岁 31 例。恶性组为胫、股骨恶性肿瘤患者, 0~20 岁 19 例, ≥21 岁 31 例。本院同期不患有影响骨代谢指标水平疾病的患者纳入对照组, 其中 0~20 岁 30 例, ≥21 岁 40 例。对所有研究对象进行 ALP、Ca、P、镁(Mg)检测并分年龄段比较。第二次为白细胞指标, 去掉小于 8 岁的患者。其中良性组为胫、股骨良性肿瘤患者, 共 80 例, 恶性组为胫、股骨恶性肿瘤患者, 共 49 例。随机抽取体检中心健康人群的血常规检查结果, 共 40 例。对各项指标不分年龄进行比较。

**1.2 检验方法** ALP、Ca、P、Mg 的检测仪器为全自动生化分析仪 Olympus AU5400。ALP 的检测采用国际临床化学联合会(IFCC)推荐的方法。采用北京九强生物技术有限公司的 ALP 检测试剂盒。Ca 的检测方法为偶氮胂Ⅲ法, 采用宁波美康生物科技股份有限公司的 Ca 离子检测试剂盒。P 的检测方法为紫外法, 用宁波美康生物科技股份有限公司的 P 离子检测试剂盒。Mg 的检测方法为偶氮胂Ⅰ法, 为宁波美康生物科技股份有限公司的 Mg 检测试剂盒。白细胞参数的检测方法为血液分析仪法, 检测仪器为 Beckman coulter DXH750。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理及统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 先分别对每组数据进行正态性检验, 两组数据都符合正态性的采用两独立样本 *t* 检验, 两组数据中只要有一组不符合正态性的则采用两独立样本的 *U* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 0~20 岁青少年组骨代谢指标** 良性组与对照组比较, ALP 及 P 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P = 4.10E-07$ 、 $P = 9.62E-10$ ), Ca 与 Mg 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.737$ 、 $P = 0.204$ )。恶性组与对照组比较, ALP 及 P 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ 、 $P = 1.07E-07$ ), Ca 与 Mg 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.674$ 、 $P = 0.475$ )。良性组与恶性组比较, ALP、Ca、P、Mg 水平差异均无统计学意义 ( $P = 0.608$ 、 $P = 0.534$ 、 $P = 0.953$ 、 $P = 0.146$ )。

表 1 0~20 岁组骨代谢指标分析

组别	ALP	Ca	P	Mg
对照组	79.80±19.41	0.36±0.10	1.32±0.15	0.96±0.09
良性组	158.88±76.55*	2.37±0.16	1.66±0.23*	0.97±0.13
恶性组	191.11±144.1*	2.38±0.15	1.65±0.22*	0.94±0.08

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$ 。

**2.2 ≥21 岁组骨代谢指标** 良性组与对照组比较, P 的水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P = 0.022$ ), ALP、Ca 与 Mg 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.397$ 、 $P = 0.52$ 、 $P = 0.848$ )。恶性组与对照组比较, ALP 及 P 的水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P = 0.014$ 、 $P = 0.041$ )。Ca 与 Mg 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.406$ 、 $P = 0.719$ )。良性组与恶性组比较, ALP、Ca、P、Mg 水平差异均无统计学意义 ( $P = 0.123$ 、 $P = 0.195$ 、 $P = 0.952$ 、 $P = 0.741$ )。

**2.3 白细胞分类** 良性组与对照组比较, 淋巴、单核细胞百分比的水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P = 0.001$ 、 $P = 0.004$ ), 中性粒细胞百分比的水平有明显降低, 差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ ), 白细胞计数、嗜酸、嗜碱性细胞百分比水平比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.940$ 、 $P = 0.157$ 、 $P = 0.730$ )。

\* 基金项目:河北省 2016 年度医学科学研究重点课题计划项目(20160607)。

恶性组与对照组比较,白细胞计数、单核细胞百分比的水平明显升高,差异有统计学意义( $P=0.013$ 、 $P=0.021$ )。中性粒、淋巴、嗜酸、嗜碱性细胞百分比的水平比较,差异无统计学意义( $P=0.468$ 、 $P=0.830$ 、 $P=0.536$ 、 $P=0.145$ )。良性组与恶性组比较,白细胞计数、中性粒细胞百分比的水平有明显升高,差异有统计学意义( $P=0.004$ 、 $P=0.003$ )。淋巴细胞百分比的水平有明显降低,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。单核、嗜酸、嗜碱性细胞百分比的水平比较,差异无统计学意义( $P=$

$0.998$ 、 $P=0.378$ 、 $P=0.166$ )。

表 2  $\geq 21$  岁组骨代谢指标

组别	ALP	Ca	P	Mg
对照组	55.90±15.86	2.27±0.10	1.19±0.13	0.95±0.07
良性组	61.45±97.60	2.29±0.10	1.27±0.18*	0.90±0.23
恶性组	91.68±97.60*	2.25±0.12	1.27±0.20*	0.92±0.19

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

表 3 白细胞分类的分析

组别	WBC	NEUT%	LYM%	MON%	EOS%	BAS%
对照组	6.19±1.40	58.29±8.06	32.68±7.58	6.73±1.40	1.87±1.44	0.43±0.12
良性组	6.19±1.50	52.47±8.96*	37.13±8.39*	7.82±2.13*	2.15±1.37	0.47±0.30
恶性组	7.11±2.04*	57.88±11.01	31.46±10.89	7.80±2.83*	2.17±1.21	0.50±0.26

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;WBC为白细胞计数;NEUT%中性粒细胞百分比;LYM%为淋巴细胞百分比;MON%为单核细胞百分比;EOS%嗜酸性细胞百分比;BAS%为嗜碱性细胞百分比。

### 3 讨论

ALP 广泛存在人体各组织器官中,其浓度以肝脏中最高,其次是肾脏、胎盘、小肠、骨骼等。ALP 有 4 种同工酶,血清中的总 ALP 50%来源于骨,即骨型 ALP(B-ALP),由成骨细胞分泌,另外 50%主要来自于肝脏和其他组织。由于本院只检测血清总 ALP,在筛选病例时去除并发肝胆疾病、甲状腺疾病、肾脏疾病、小肠疾病及其他骨类疾病等会影响骨代谢指标的病例,可以尽可能地消除非骨肿瘤因素对本实验的影响。因为收集的均为血清总 ALP,不如 B-ALP 具有特异性。在条件容许的情况下 B-ALP 更能准确反映骨代谢的具体情况。

对于本研究的 4 项骨代谢指标,均分为 0~20 岁组与大于或等于 21 岁两个年龄组。充分考虑到在青少年时期的骨骼发育,国家也未对 ALP、Ca、P、Mg 分年龄段做出明确的医学参考值范围,本研究均分年龄段收集健康体检者的数据。诸多研究表明,在青少年阶段,ALP、Ca、P 会受到年龄和性别的影响<sup>[1-5]</sup>。设立年龄组可以尽可能地消除年龄因素对骨代谢指标的影响。

在 0~20 岁组中,胫、股骨良恶性骨肿瘤的 ALP 与健康体检者的 ALP 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明在青少年中发生胫、股骨骨肿瘤时,外周血中的 ALP 会明显上升。有研究表明透明细胞软骨肉瘤会产生 ALP,这可作为一项肿瘤标志物运用在诊断和随访中<sup>[6]</sup>。这一研究提示骨肿瘤发生时,肿瘤可能会产生 ALP,导致血清 ALP 的升高。胫、股骨良恶性骨肿瘤患者的 P 水平与健康体检者比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。即当发生胫、股骨骨肿瘤时外周血中的 P 水平会明显升高。胫、股骨良性骨肿瘤患者的 ALP、Ca、P、Mg 水平与恶性骨肿瘤患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。即不能用单独的骨代谢指标来预测骨肿瘤的性质。

$\geq 21$  岁组中,胫、股骨良性骨肿瘤的 ALP 与健康体检者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而恶性骨肿瘤患者的 ALP 与健康体检者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明大于或等于 21 岁的成人患胫、股骨恶性骨肿瘤后 ALP 水平会明显上升,而良性肿瘤患者则不会。良恶性骨肿瘤患者 P 水平与健康体检者比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明当发生胫、股骨骨肿瘤时外周血中的无机 P 水平会明显升高。

总之,在这些骨代谢指标中,血 Ca 和血 Mg 的水平改变价值不大,恶性组(不分年龄阶段)外周血 ALP 的水平明显上升。而良性组 ALP 水平在 0~20 岁明显升高,但在 21 岁以后无明显升高。骨肿瘤患者不同年龄不同肿瘤性质,其血 P 水平均明显升高。

骨肿瘤主要分为成骨性肿瘤、成软骨性肿瘤、破骨细胞瘤、骨髓肿瘤、脉管肿瘤。收集的病例中,良性骨肿瘤以骨软骨瘤和骨样骨瘤为主,恶性骨肿瘤以骨肉瘤为主。骨巨细胞瘤很少,仅有 4 例。而前三类骨肿瘤均为成骨性肿瘤,骨巨细胞瘤为破骨细胞瘤。多核破骨样细胞和单核细胞都是骨巨细胞瘤的反应成分,骨巨细胞瘤基质细胞才是代表肿瘤的新生物成分,表达骨巨细胞瘤的特征<sup>[7]</sup>。这些基质细胞决定了肿瘤的性质,它们产生骨保护素配体等物质,刺激多核破骨细胞的形成和吸收,因此富含巨细胞的肿瘤多会发生骨溶解<sup>[8]</sup>,Ca 主要反映溶骨作用,在骨巨细胞瘤中会上升。因为病例基本都为成骨性肿瘤,所以最后结果显示 Ca 无明显上升。

当机体发生肿瘤时,尤其是恶性肿瘤时,血液的白细胞计数会发生改变。但由于影响白细胞计数的因素很多,白细胞分类的改变更能反映机体的病理状态。通过此研究,可知当发生胫骨、股骨骨肿瘤时,会伴随着血象中单核细胞百分比的上升。恶性骨肿瘤患者会表现为白细胞计数的明显上升,中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比基本无改变。而良性骨肿瘤患者会表现为白细胞计数无显著改变,而其中性粒细胞百分比下降,淋巴细胞百分比上升。同时由于儿童的淋巴细胞和中性粒细胞会发生生理性波动,基本在 6~7 岁达成人水平,所以分析前删去 8 岁以下的患者以消除生理因素的影响。

在肿瘤发生时,各类白细胞均参与机体的防御功能。肿瘤细胞具有趋化活性,白细胞游走到肿瘤部位,对肿瘤细胞进行吞噬、消化和杀灭。中性粒细胞可分泌肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、干扰素(INF)等参与机体免疫反应的调控。可通过释放各种酶和产生大量具有很强细胞毒性作用的活性氧集团杀灭阻止肿瘤细胞。单核细胞具有比中性粒细胞更强的吞噬能力,活化的单核-吞噬系统可合成释放多种细胞因子,如干细胞生长因子(CSF)、IL-1、IL-3、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  等。活化的单核-吞噬系统对肿瘤细胞具有强大的杀伤力。在肿瘤免疫中,巨噬细胞既可作为抗原提呈细胞(APC)启动免疫应答,也可作为潜在效应细胞溶解肿瘤细胞,TNF 可能是介导巨噬细胞杀伤作用的主要成分。所以在骨肿瘤发生时会出现单核细胞百分比的上升。

淋巴细胞在免疫应答反应中起核心作用,肿瘤细胞可引起机体的免疫反应。一般认为肿瘤免疫以细胞免疫为主,体液免疫为辅。免疫反应的强弱不单取决于肿瘤免疫原性,还受到宿主的免疫功能和其他因素的影响。在细胞免疫中起到主要作用的是 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞,其中抗肿瘤免疫的主要效应细胞为 CD8 细胞毒性 T 细胞(CTL),其杀伤肿

瘤细胞的机制为:(1)识别肿瘤抗原,通过溶细胞作用直接杀伤肿瘤细胞;(2)分泌多种细胞因子间接杀伤肿瘤细胞。CD4<sup>+</sup> 细胞则主要是通过释放细胞因子 IFN- $\gamma$  激活巨噬细胞,巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  和一氧化氮杀伤瘤细胞。CD4<sup>+</sup> T 细胞通过抗原提呈细胞提呈的相关 MHC-II 抗原肽复合物和 CD80 共刺激信号,上调自身表达的 CD40L。CD40L 可与抗原提呈细胞上的 CD40 相互作用,并增强其抗原提呈作用和共刺激活性,然后活化的抗原提呈细胞可活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[9]</sup>。  $\gamma\delta^+$  T 细胞与 CTL 相似,可直接杀伤肿瘤细胞,还可分泌 IL-2、IL-4、IL-5、GM-CSF、TNF- $\alpha$  等细胞因子,发挥抗肿瘤作用。此外,在 IL-2 作用下,  $\gamma\delta^+$  T 细胞能够以肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)或淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)的形式杀伤肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。 B 细胞以其 BCR 捕捉肿瘤细胞释放的可溶性抗原,加工处理后与 MHC-II 类分子结合,诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞对肿瘤的免疫应答。所以在良性骨肿瘤患者中,机体的免疫系统正常,会动员大量的淋巴细胞参与肿瘤免疫,杀灭清除肿瘤细胞,表现为外周血中的淋巴细胞升高,淋巴上升的幅度偏高则相对中性粒细胞百分比下降。即在良性骨肿瘤患者的外周血中出现中性粒细胞百分比下降,淋巴细胞百分比上升。

恶性肿瘤时常合并感染,产生肿瘤细胞异物等,同时因为肿瘤免疫各类细胞均有增多,所以常伴随白细胞计数的明显上升,但恶性肿瘤在浸润时会侵犯淋巴组织,且在恶性肿瘤发生至晚期时机体的免疫系统会遭到破坏。淋巴组织被侵袭,恶病质的发生,长期疾病的消耗,均会降低机体的免疫力,淋巴细胞对于肿瘤细胞的免疫应答就相应减弱,其淋巴细胞就不会出现明显上升。

参考文献

[1] 韩莹,王玉. 四川省 0~17 岁健康人群全血钙元素的参考  
• 临床研究 •

区间研究[J]. 广东微量元素科学,2014,21(2):27-30.  
[2] 吉利,连丽丽,孙淑艳,等. 19 416 例健康成人碱性 P 酸酶活性分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15(4):683-684.  
[3] 刘紫菱,罗有文,林华照,等. 不同年龄儿童血清骨碱性磷酸酶的水平分布及其临床应用观察[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(1):46-48.  
[4] 陆琼,贾中伟. 0~18 岁未成年人血清碱性磷酸酶参考值探讨[J]. 检验医学与临床,2009,6(13):1069-1070.  
[5] 王广宇,朱旅云,张立,等. 石家庄市部分职业人群 9 843 例血清钙、磷、碱性磷酸酶检测分析[J]. 中国预防医学杂志,2007,8(3):272-275.  
[6] Ogose A, Hotta T, Kawashima H, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase in clear cell chondrosarcoma of bone[J]. Anticancer Res, 2001, 21(1B): 649-655.  
[7] 刘潭,陈卫东,商冠宁. 骨巨细胞瘤的临床治疗进展[J]. 中国肿瘤外科杂志,2013,5(6):377-379.  
[8] Huang L, Xu J, Wood DJ, et al. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation[J]. Am J Pathol, 2000, 156(3): 761-767.  
[9] Ostrand-Rosenberg S. CD4<sup>+</sup> T lymphocytes: a critical component of antitumor immunity[J]. Cancer Invest, 2005, 23(5): 413-419.  
[10] 王兰兰,许化溪. 临床免疫学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:325-326.

(收稿日期:2016-01-15 修回日期:2016-03-18)

## 幽门螺杆菌感染对特发性血小板减少性紫癜患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的影响\*

汪宇婴,冯春颜

(广东省深圳市龙华新区人民医院检验科 518109)

**摘要:**目的 探讨幽门螺杆菌(HP)感染对特发性血小板减少性紫癜(ITP)患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的影响,进一步揭示 ITP 的发病机制,为临床诊断、治疗与预防提供重要的理论依据。**方法** 2013 年 1 月至 2014 年 12 月门诊及住院收治的 ITP 患者 33 例纳入 ITP 组,HP 阴性 13 例,HP 阳性 30 例。另选取健康体检者 40 例作为对照组,其中 HP 阴性 23 例,HP 阳性 17 例;均测定血清 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的浓度。**结果** ITP 组 HP 阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义。对照组 HP 阴性者与对照组 HP 阳性者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的浓度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组 HP 阴性者、阳性者分别与 ITP 组 HP 阴性者、阳性者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ITP 组 HP 阴性者与 HP 阳性者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** HP 感染与 ITP 的发病有一定关系,健康人群 HP 感染可增加 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的浓度;与健康人相比,ITP 患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的浓度降低;而 HP 感染 ITP 对 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞没有影响。

**关键词:**幽门螺杆菌; 特发性血小板减少性紫癜; CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 12. 032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)12-1678-03

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种获得性特异性自身免疫性疾病,以骨髓巨核细胞发育成熟障碍,血小板生存时间缩短,数量减少,产生血小板膜糖蛋白特异性自身抗体,并伴有广泛皮肤黏膜及内脏出血为特征。是临床最常见的一种血小板减少性疾病。近年来有学者从基因方面对 ITP 病例和健

康人群进行研究,例如 Rs17101655 位点 T→G 多态性的基因型和等位基因频率分布<sup>[1]</sup>, CD86 基因启动子-3479 A/C 位点单核苷酸多态性与 ITP 遗传易感性<sup>[2]</sup>,但都暂时未发现两者有差异。ITP 的发病机制迄今尚未完全阐明,但已有研究表明自身免疫性疾病的易感性与 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞及幽门

\* 基金项目:深圳市龙华新区科技局资助项目(2013027)。