

论著·临床研究

外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 与乳腺癌患者化疗疗效的相关性研究

黄薇, 胡蓉, 凡利敏, 汪江涛, 刘燕鸣

(核工业四一六医院/成都医学院附属第二医院, 四川成都 610000)

摘要:目的 探讨外周血血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、组织多肽特异性抗原(TPS)与乳腺癌患者化疗疗效的相关性。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月该院收治的 64 例乳腺癌患者为研究对象,均行化疗治疗,根据疗效将 64 例患者分为有效组(45 例)和无效组(19 例),分别于入院时、化疗进行 2 个周期后检测外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平,并于化疗 2 个周期后进行化疗疗效评价,采用 Spearman 等级相关分析对检测指标与化疗疗效进行相关性分析。结果 化疗 2 个周期后,64 例患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平均较化疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗 2 个周期后,有效组患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平均较化疗前降低,且低于无效组($P < 0.05$),无效组患者上述指标在化疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经 Spearman 等级相关分析,乳腺癌患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效有显著相关性($P < 0.05$)。结论 乳腺癌患者外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效有显著相关性,检测上述指标对预测治疗效果有积极意义。

关键词:血管内皮生长因子; 癌胚抗原; 糖类抗原 125; 组织多肽特异性抗原; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.023

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)08-0984-04

文献标识码:A

Correlation between peripheral blood VEGF, CEA, CA125, TPS and chemotherapy efficacy in patients with breast cancer

HUANG Wei, HU Rong, FAN Limin, WANG Jiangtao, LIU Yanming

(The 416th Hospital of the Nuclear Industry/Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between peripheral blood vascular endothelial growth factor (VEGF), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), tissue polypeptide specific antigen (TPS) and chemotherapy efficacy in patients with breast cancer. **Methods** 64 cases of patients with breast cancer admitted to the hospital from January 2016 to January 2018 were selected for the study, and they were given chemotherapy. According to the efficacy, 64 patients were divided into effective group (45 cases) and ineffective group (19 cases). The levels of peripheral blood VEGF, CEA, CA125 and TPS were detected at admission and after 2 cycle of chemotherapy, and the chemotherapy efficacy was evaluated after 2 cycles of chemotherapy. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the test indicators and the chemotherapy efficacy. **Results** After 2 cycles of chemotherapy, the serum levels of VEGF, CEA, CA125 and TPS in 64 patients were lower than those before chemotherapy ($P < 0.05$). After 2 cycles of chemotherapy, the serum levels of VEGF, CEA, CA125 and TPS in effective group were lower than those before chemotherapy, and were lower than those in ineffective group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in ineffective group before and after chemotherapy ($P > 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that serum levels of VEGF, CEA, CA125 and TPS were significantly correlated with chemotherapy efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of peripheral blood VEGF, CEA, CA125 and TPS of patients with breast cancer are significantly correlated with the chemotherapy efficacy. The detection of these indicators has positive significance for predicting the treatment effects.

Key words: vascular endothelial growth factor; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 125; tissue polypeptide specific antigen; breast cancer

作者简介:黄薇,女,主任医师,主要从事健康管理及职业病管理研究工作。

本文引用格式:黄薇,胡蓉,凡利敏,等.外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 与乳腺癌患者化疗疗效的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):984-986.

乳腺癌作为一种严重危害女性身心健康的恶性肿瘤疾病,其发病率较高且有上升趋势,在我国该疾病也有年轻化趋势,需引起足够重视。随着临床上对乳腺癌疾病研究的不断深入,对于此疾病的治疗由过去的手术切除根治为主,逐渐发展至目前的手术加化疗的综合治疗模式,而化疗在乳腺癌治疗中有举足轻重的作用^[1]。不同患者由于体质不同对化疗的耐受能力和治疗效果也存在个体差异,如果能有效评价乳腺癌患者对化疗的反应,则可根据病情进展选择合适的治疗策略并进行适当调整,对提高患者生存率有利^[2]。既往研究报道称,血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、组织多肽特异性抗原(TPS)均为灵敏度较高的恶性肿瘤标记物^[3-4]。本研究旨在探讨外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 与乳腺癌患者化疗疗效的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治的 64 例乳腺癌患者为研究对象。纳入标准:年龄 20~65 岁;符合乳腺癌诊断标准^[5],经病理学或细胞学证实;入院血常规、血生化检查均正常,且无黄疸及消化道梗阻;均于本院进行化疗治疗,签署化疗知情同意书;患者至少存在一个可经 CT 测量的客观肿瘤病灶;卡氏评分(KPS)≥70 分,预计生存期≥3 个月;经本院医学伦理委员会批准同意;患者自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准:合并严重脏器疾病或感染者;合并其他恶性肿瘤者;妊娠期或哺乳期妇女;一般情况差不能耐受化疗者;存在化疗禁忌证者;KPS<70 分,或预计生存期<3 个月;临床资料不全者;合并精神性疾病或严重认知功能障碍者;智力低下不能配合完成研究者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有患者于入院时、化疗进行 2

个周期后采集清晨肘静脉血 3 mL,常规离心分离血清,-70 ℃ 条件下保存备用。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 VEGF 水平,用电化学发光免疫法检测 CEA、CA125 水平,用双抗体夹心 ELISA 法检测 TPS 水平,各项操作严格遵照说明书进行。

1.2.2 疗效评价标准 参考世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤疗效评判标准^[6],完全缓解(CR):所有可见病灶完全消失,且维持时间超过 4 周;部分缓解(PR):肿瘤病灶长径总和缩小大于 30%,且维持时间超过 4 周;疾病稳定(SD):肿瘤病灶长径总和缩小<30%或增加<20%,未出现新病灶;疾病进展(PD):肿瘤病灶长径总和大于 20%,或出现新病灶。有效=CR+PR,无效=SD+PD。

1.2.3 观察指标 (1)记录患者化疗 2 个周期后的疗效,并将所有患者分为有效组和无效组;(2)记录化疗前、化疗 2 个周期后患者外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平;(3)比较有效组和无效组在化疗前、化疗 2 个周期后外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平差异;(4)对上述指标和化疗疗效进行相关性分析。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS21.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;采用 Spearman 等级相关分析对检测指标与化疗疗效进行相关性分析。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者化疗 2 个周期后疗效 根据 WHO 实体瘤疗效评价标准,64 例乳腺癌患者中,CR 17 例(26.56%),PR 28 例(43.75%),SD 14 例(21.88%),PD 5 例(7.81%)。

2.2 64 例患者化疗前后血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平比较 化疗 2 个周期后,64 例患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平均较化疗前降低($P<0.05$),见表 1。

表 1 64 例患者化疗前后血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)	TPS(U/L)
化疗前	64	227.91±45.28	22.48±4.45	45.32±8.89	27.64±5.13
化疗后	64	171.34±33.67	16.72±3.51	31.52±6.61	22.35±4.26
<i>t</i>		11.464	11.578	14.245	9.014
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 化疗前后不同疗效患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)		CEA(μg/L)		CA125(U/mL)		TPS(U/L)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
有效组	45	225.43±44.87	132.41±30.15 ^a	23.16±4.41	11.93±3.23 ^a	44.16±8.91	22.13±5.17 ^a	28.31±5.31	18.63±4.02 ^a
无效组	19	228.91±46.32	223.17±44.86	22.32±4.63	22.78±4.57	46.09±8.72	44.86±8.89	27.18±5.03	27.63±5.21
<i>t</i>		0.281	9.461	0.686	10.806	0.797	12.833	0.79	7.478
<i>P</i>		0.780	0.000	0.495	0.000	0.429	0.000	0.433	0.000

注:与同组化疗前比较,^a $P<0.05$

2.3 化疗前后不同疗效患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平比较 根据疗效将 64 例患者分为有效组(45 例)和无效组(19 例),化疗 2 个周期后,有效组患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平均较化疗前降低,且低于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$),无效组患者上述指标在化疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效相关性 经 Spearman 等级相关分析,乳腺癌患者血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效有显著相关性($P<0.05$),见表 3。

表 3 血清 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效相关性分析

项目	VEGF	CEA	CA125	TPS
<i>r</i>	0.556	0.812	0.456	0.671
<i>P</i>	0.011	0.000	0.009	0.003

3 讨 论

乳腺癌诊断较为明确,早期治疗可显著提高患者生存率,化疗可减少肿瘤细胞播散和转移,是较为有效的治疗手段,在乳腺癌治疗中应用广泛。化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也有一定的损伤,若患者出现严重的不良反应不能耐受,则影响治疗进度,且肿瘤细胞存在对化疗药物的不敏感性,导致病情不能得到有效控制。为避免治疗的盲目性,需对化疗效果进行准确的评估和预测,目前采取的磁共振和 B 超检查虽有一定准确度,但前者费用较高,后者存在一定的人为技术偏差,物理检查又会对患者造成损伤,因此需寻找简单便利、重复性强的评价方法,以便为化疗方案的选择和调整提供科学依据,实现个体化治疗^[7]。

血清肿瘤标记物指细胞某些表面糖蛋白和脂类的表达与癌变程度有关,此类抗原脱落即成为恶性肿瘤的血清标记物,且亚临床时期即可在血清中表达,随病情进展表达水平也相应升高,加之其检测便利可重复,可作为肿瘤诊断和预后判断的重要参考指标^[8]。VEGF 是已知效果最强的促进血管生成的因子,而肿瘤的生长和转移依赖于周围血管形成为其提供营养和能量^[9]。既往研究表明,VEGF 在恶性肿瘤患者血清中水平较高,而在健康人群中表达水平极低,因此其对于恶性肿瘤具有较高的特异性^[10]。本研究结果显示,乳腺癌患者经 2 个周期化疗后,有效组血清 VEGF 水平明显降低,而无效组则无显著变化,Spearman 等级分析表明 VEGF 水平变化与化疗疗效明显相关,提示 VEGF 可作为预测乳腺癌化疗效果的可靠指标。

CEA 是一种酸性糖蛋白,在胃癌、肺癌、乳腺癌等多种癌症中均有显著表达,是一种灵敏度较高的广谱

血清肿瘤标记物^[11]。相关研究表明,CEA 不仅可作为乳腺癌高危人群的筛选指标,也能作为预测患者 5 年生存率趋势的因子,当 CEA 异常升高时,患者 5 年生存率随之下降^[12]。CA125 来源于胚胎发育期体腔上皮,是一种糖类肿瘤相关抗原,其在恶性肿瘤组织中表达较高,在癌症诊断和预后判断中有重要意义,与 CEA 联合检测可提高诊断准确性^[13]。本研究中,有效组患者血清 CEA、CA125 水平在化疗 2 个周期后明显下降,而无效组化疗前后上述指标无明显变化,Spearman 等级分析结果也显示 CEA、CA125 水平与乳腺癌患者化疗疗效密切相关,表明化疗期间监测上述两种指标有利于判断患者预后情况,便于治疗策略的调整。

TPS 在来源于上皮细胞的恶性肿瘤或转移瘤中呈现高表达的状态,可充分显示肿瘤的生物学特征,尤其处于肿瘤增生活跃期的患者,其血清中可检测出高浓度的 TPS^[14]。作为近几年来较受关注的血清肿瘤标记物,TPS 更侧重于反映细胞在体内的恶性增殖潜能以及肿瘤细胞活跃期的增殖活动状态,与体现肿瘤负荷的传统血清标记物(CEA、CA125)相比,具有一定的特殊性^[15]。本研究对 TPS 的检测结果显示,经 2 个周期化疗后,有效组患者血清 TPS 明显降低,而无效组无显著变化,经 Spearman 等级分析发现,乳腺癌患者血清 TPS 水平也与化疗疗效呈显著相关性,证实了 TPS 可作为化疗期间的监测指标,为化疗方案的调整提供一定的科学依据。

4 结 论

综上所述,乳腺癌患者外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 水平与化疗疗效有显著相关性,检测上述指标对预测治疗效果有积极意义,可为临床化疗方案的选择和改变提供科学依据。

参考文献

[1] 王薇,别克扎提·再孜提汉,周静,等.多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗治疗三阴性乳腺癌的效果观察[J].山东医药,2018,58(4):79-81.

[2] 洪进,陈小松,吴佳毅,等.三阴性乳腺癌辅助化疗决策的影响因素分析[J].中华肿瘤杂志,2017,39(1):39-43.

[3] 杜阳阳.血管内皮生长因子-D,微血管密度及微淋巴管密度的表达与乳腺癌临床病理特征的相关性[J].国际免疫学杂志,2017,40(3):282-286.

[4] 孙小涵,曹勤,肖建英.血清肿瘤标志物和细胞因子在乳腺癌检测中的临床意义研究[J].海南医学院学报,2017,23(2):197-200.

[5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.

[6] 陈翔翔,余岳,孟然,等.肿瘤浸润淋巴细胞比例对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测作用[J].中国肿瘤临床,2017,44(23):1184-1188.

(下转第 990 页)

最高(87.9%),HSP90 α 单一检测肺癌的特异度最高(90.0%)。临床上,常对多种抗原进行筛查以保证筛查结果的可靠性。本研究将 3 种对肺癌具有一定相关性的血清抗原分别与 Ki-67、HSP90 α 的筛查结果进行交叉评价。结果显示血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 同时联合三种血清抗原、Ki-67 和 HSP90 α 进行筛查时,灵敏度可达到 100%,提示在筛查过程中将很少出现漏诊现象,同时可保证特异度>75%。临床上,对于癌症的筛查多依赖于对多种抗原的联合检测结果。鉴于对于癌症应采取早发现早治疗的指导方针,在临床筛查中,应将检测灵敏度作为考虑的首要因素。

4 结 论

血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合 Ki-67 和 HSP90 α 进行肺癌的筛查具有较高的灵敏度,对临床筛查具有指导意义。

参考文献

- [1] 张爽,柳菁菁,程颖. 小细胞肺癌个体化治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(12):571-576.
- [2] LIU F, KONG X, DOU Q, et al. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites[J]. Ann Hepatol, 2014, 13(3):357.
- [3] REITER M J, COSTELLO J E, SCHWOPE R B, et al. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation[J]. J Comput Assist Tomogr, 2015, 39(6):825.
- [4] CHEN W J, HE D S, TANG R X, et al. Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2):411-420.
- [5] SEN A, MITRA S, DAS R N, et al. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58(2):158.
- [6] LI J, BUCHNER J. Structure, function and regulation of

the hsp90 machinery[J]. Biomed J, 2013, 36(3):106-117.

- [7] 杜军华,乔洪源,尹宜发. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2):137-140.
- [8] BEAUCHEMIN N, ARABZADEH A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(3/4):643-671.
- [9] 王伟霞,高红军,刘晓晴. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体的临床意义研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(8):547-549.
- [10] 任志红,方凌. 神经特异性烯醇化酶表达与重症肠道病毒 71 型感染患儿预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23):5488-5490.
- [11] THOMAS D S, FOURKALA E O, APOSTOLIDOU S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2):268-274.
- [12] ZHONG W, YU Z, ZHAN J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1):83-95.
- [13] 段新春,崔永,龚民,等. 手术前后血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平的变化有助于预测非小细胞肺癌患者的预后[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(6):358-364.
- [14] 杨欢,陈晓耕,陈新,等. 乳腺浸润性导管癌组织 Ki-67 表达及其分子分型的意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(3):212-216.
- [15] 杨银忠,张建英,程文霞,等. 血液 HSP90 α 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(12):60-64.
- [16] 杨婧,曹凯悦,孙立新,等. HSP90 α 和 HSP90 β 在肝癌中共同上调表达[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(5):391-394.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-12-28)

(上接第 986 页)

- [7] 周子平,陆剑豪. 靶向药物联合阿霉素靶向制剂治疗 Her-2 阳性乳腺癌的效果及安全性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9):1265-1268.
- [8] 阎红琳,吴昊,高利昆,等. 乳腺癌组织中 CD68, VEGF 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(45):9-12.
- [9] 王晓英,张卫卫,施先君,等. 乳腺癌组织中 VEGF, EGFR 和 Smad4 的表达及其与淋巴结转移的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3300-3302.
- [10] 王鲁英,王永红,叶琼,等. 乳腺癌患者中转录因子特化蛋白 1 和血管内皮生长因子的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(10):1580-1583.
- [11] 张晓洁,张美娟,张立涛,等. CEA, CA153, CYFRA21-1, CRP 联合检测在乳腺癌辅助诊断中的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3352-3354.

- [12] 黄宏鑑,叶芳丽,欧武英,等. 4 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15):2060-2061.
- [13] 乔红梅,陈亮,丁富强,等. CEA, CA125, CA15-3 在吉西他滨治疗乳腺癌化疗前后的表达及意义[J]. 癌症进展, 2017, 15(8):926-928.
- [14] 王鹏,陈园,安丽颖,等. 血清 CA153, CEA, TPS, CA125 联合检测在监测乳腺癌复发转移中的价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5):732-734.
- [15] 李玉柱,张玉敏,韩龙才,等. CEA, CA153, TPS, Fer, CYFRA21-1 检测在乳腺癌术后转移中的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(22):3810-3814.

(收稿日期:2018-09-15 修回日期:2018-12-22)