

老年肺癌患者血清甘油三酯与神经元特异性烯醇化酶的水平及其相关性分析

解宝泉¹, 张志艳², 王红阳¹, 王袁¹

1. 华北理工大学附属医院呼吸内科, 河北 唐山 063000;

2. 河北省唐山市滦南县医院影像科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 观察老年肺癌患者血清甘油三酯(TG)与神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平,并分析其相关性,探讨其在老年肺癌患者的筛查、诊断、治疗及预后评估的临床意义。**方法** 选择2015年4月至2016年6月华北理工大学附属医院呼吸内科及心胸外科收治的门诊及住院的老年肺癌患者202例(肺癌组),按照入组前是否进行过化疗,分为未化疗组(94例)和化疗组(108例)。另选择门诊老年人健康体检者80例设为正常对照组。比较各组的血清TG、NSE水平,并分析其相关性。**结果** 肺癌组血清NSE水平高于对照组($P < 0.01$),TG水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);肺癌未化疗组血清TG、NSE水平与肺癌化疗组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);肺癌未化疗组及肺癌化疗组血清NSE水平均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),血清TG水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);不同病理类型肺癌患者血清TG水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但血清NSE水平各类型间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中小细胞癌NSE水平较高;不同病理分期肺癌患者血清TG、NSE水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。未化疗组肺癌血清TG与NSE呈正相关($r = 0.138$, $P = 0.046$)。**结论** 肺癌患者血清NSE水平升高,血清TG与NSE之间具有相关性,其相关性可能会成为肺癌早期筛查、早期诊断、疗效评价及预后康复评估的一项重要的辅助临床指标。

关键词: 肺癌, 老年; 甘油三酯; 神经元特异性烯醇化酶; 血脂代谢紊乱

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0158-04

Serum TG and NSE levels in elderly patients with lung cancer and their correlation

XIE Bao-quan*, ZHANG Zhi-yan, WANG Hong-yang, WANG Yuan

* Department of Respiratory Disease, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To observe levels of serum triglyceride(TG) and neuron specific enolase(NSE) in elderly patients with lung cancer and analyze the correlation between them to explore their clinical significance in screening, diagnosis, treatment and prognosis of evaluation of elderly lung cancer patients. **Methods** A total of 202 outpatient and inpatient elderly patients with lung cancer received and treated in departments of respiratory disease and cardiothoracic surgery in affiliated hospital of North China university of science and technology between April 2015 and June 2016(lung cancer group) were enrolled in this study. According to whether the chemotherapy was performed before entering this study, the patients were divided into non chemotherapy group($n = 94$) and chemotherapy group($n = 108$). A total of 80 healthy elderly of physical examination in outpatient were selected as normal control group. Level of serum TG and NSE were compared among deferent groups, and the correlation of TG and NSE was analyzed. **Results** The level of serum NSE in lung cancer group was significantly higher than that in control group($P < 0.01$), but the level of serum of TG was similar between two groups($P > 0.05$). There were no significant differences in levels of TG and NSE in non chemotherapy group and chemotherapy group(all $P > 0.05$). In groups of non chemotherapy and chemotherapy, the levels of serum NSE were all significant higher than that in control group($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the levels of TG were all similar with control group(all $P > 0.05$). In patients with different pathological types of lung cancer, there was no significant difference in level of serum TG($P > 0.05$), while there was significant difference in level of serum NSE($P < 0.05$) which was higher in small cell lung cancer

group. In patients with different pathological stages of lung cancer, there were no significant differences in levels of serum TG and NSE (all $P > 0.05$). In non chemotherapy group, the serum TG level was positively correlated with serum NSE level ($r = 0.138, P = 0.046$). **Conclusions** Lung cancer patients have lipid metabolism disorder. High-expression of NSE is closely associated with progression of lung cancer. There is a correlation between serum TG and NSE in lung cancer patients, and this correlation could be served as an important auxiliary clinical index for early screening, early diagnosis, evaluation of efficacy and estimation of prognosis and rehabilitation in lung cancer patients.

Key words: Lung cancer; Elder; Triglyceride; Neuron specific enolase; Blood lipid metabolism disorder

流行病学研究表明,肺癌发病率的上升速度高居肿瘤之首,将成为最常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类健康。由于肺癌起病隐匿,患者出现症状时多为晚期,治疗效果差,故临床上提高肺癌的早期筛查及诊断技术水平对肺癌患者具有重要意义。近年来,相关研究证明血清肿瘤标志物(tumor markers, TM)对肺癌的早期诊断也有相应的价值,有研究显示恶性肿瘤与血脂之间亦具有一定的相关性,特别是老年人血脂代谢更加紊乱^[1]。本课题主要探究老年肺癌患者血清甘油三酯(TG)与神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平及其相关性,探讨其在老年肺癌患者的筛查、诊断、治疗及预后评估中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 4 月至 2016 年 6 月华北理工大学附属医院呼吸内科及心胸外科收治的门诊及住院的老年肺癌患者 202 例。老年人的界定年龄为 > 60 岁,均经病理学检查确诊,其中鳞癌 49 例,腺癌 94 例,小细胞肺癌 59 例。按入组前是否进行过化疗分为未化疗组和化疗组。其中未化疗组 94 例,男性 53 例,女性 41 例;年龄(66.00 ± 6.04)岁;病理类型:鳞癌 22 例,腺癌 42 例,小细胞肺癌 30 例;病理分期:Ⅰa 期 10 例,Ⅰb 期 15 例,Ⅲa 期 22 例及Ⅳ期 47 例,均未进行手术治疗。化疗组 108 例,男性 76 例,女性 32 例;年龄(63.45 ± 3.07)岁;病理类型:鳞癌 27 例,腺癌 52 例,小细胞肺癌 29 例;病理分期:Ⅰb 期 20 例(手术者 10 例),Ⅱa 期 15 例(手术者 7 例),Ⅲa 期 28 例(手术者 15 例)及Ⅳ期 45 例(无手术者)。另选择门诊老年人健康体检者 80 例设为正常对照组,其中男性 49 例,女性 31 例,年龄(65.00 ± 5.16)岁。3 组研究对象年龄、性别差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。未化疗组与化疗组病理类型差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 入选与排除标准 排除标准:肝功能障碍、心脑血管疾病、糖尿病、高血压病、中重度贫血、原发性血脂代谢异常等疾病和体重超出正常标准 15% 的患者。入选标准:未化疗组患者入组前均未行抗肿瘤治

疗;肺癌组卡氏评分均 ≥ 80 分。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 空腹 12 h 后,清晨抽取外周静脉血 3 ml,肺癌化疗组每 2 周期化疗方案结束后复查 1 次;血样采集前,所有受试者签订知情同意书,本研究方案经医院伦理委员会批准。

1.3.2 标本的处理 (1)血样采集后立即送医院化验室,放入 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱静置 3 h;(2) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ $1\ 500\ \text{r}/\text{min}$ 离心 10 min 后,分离血清,将血清按 $105\ \mu\text{l}/\text{管}$ 进行提取、转移、分装,进行相关检测;若血清分离后不立即测定,需置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存;(3)注意不要溶血,避免样品的反复冻融,待检测用。

1.3.3 主要仪器及试剂盒 (1)THERMO Multiskan FC 全自动酶标仪,美国 biokit 公司生产,ELi 800 型,英国 Immunoclinagnostic Systems 试剂盒(ELISA);DFM-96 型 16 管放射免疫 γ 计数器(中国)。(2)检测 TG 试剂由上海罗氏制药有限公司提供;NSE 免疫放射分析试剂盒(R&D 公司)。

1.3.4 检测方法 及参考标准 用酶法测血清 TG 水平;用放射免疫法测血清 NSE 水平;TG 参考值 $0.2 \sim 1.8\ \text{mmol}/\text{L}$;NSE 参考值 $0 \sim 12.5\ \text{U}/\text{ml}$ 。

1.4 统计学方法 运用 Epidata 3.1 建数据库,采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)Kruskal-Wallis 检验,变量间的关系采用相关分析法,两组间比较采用 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肺癌组与对照组血清 TG 及 NSE 水平的比较 肺癌组血清 NSE 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);血清 TG 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 肺癌未化疗组、肺癌化疗组、对照组血清 TG 与 NSE 水平的比较 肺癌未化疗组血清 TG、NSE 水平与肺癌化疗组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);肺癌未化疗组及肺癌化疗组血清 NSE 水平均

高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),血清 TG 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 不同病理类型肺癌未化疗组患者血清 TG 与 NSE 水平的比较 在本次研究对象中,入选未化疗组的肺癌患者的病理类型主要有鳞癌、腺癌及小细胞癌三种,不同病理类型肺癌患者血清 TG 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);但血清 NSE 各类型间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中小细胞癌 NSE 水平较高。见表 3。

2.4 不同病理分期肺癌未化疗组患者中 TG 与 NSE 水平比较 肺癌未化疗组患者不同病理分期患者血清 TG、NSE 水平比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 4。

表 1 肺癌组与对照组 TG 与 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG(mmol/L)	NSE(U/ml)
肺癌组	202	1.74 ± 1.18	22.85 ± 35.64
对照组	80	1.82 ± 0.52	9.53 ± 2.05
t 值		0.402	11.136
P 值		0.527	0.001

表 2 肺癌未化疗组与化疗组 TG 与 NSE 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG(mmol/L)	NSE(U/ml)
肺癌未化疗组	94	1.65 ± 1.18	24.48 ± 27.30
肺癌化疗组	108	1.82 ± 1.18	21.43 ± 41.64
对照组	80	1.82 ± 0.52	9.53 ± 2.05
t_1 值		1.068	0.368
P_1 值		0.303	0.545
t_2 值		1.589	23.872
P_2 值		0.209	0.000
t_3 值		0.003	4.439
P_3 值		0.960	0.014

注:1 为肺癌未化疗组与化疗组比较;2 为肺癌未化疗组与对照组比较;3 为肺癌化疗组与对照组比较。

表 3 不同病理类型肺癌未化疗组中的 TG 与 NSE 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理类型	例数	TG(mmol/L)	NSE(U/ml)
鳞癌	49	1.67 ± 0.96	18.04 ± 12.86
腺癌	94	2.08 ± 1.57	13.43 ± 4.32
小细胞癌	59	1.47 ± 1.10	32.09 ± 34.92
F 值		1.779	4.439
P 值		0.175	0.014

表 4 不同病理分期肺癌未化疗组中的 TG 与 NSE 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理分期	例数	TG(mmol/L)	NSE(U/ml)
I a 期	10	1.76 ± 0.94	23.24 ± 41.70
I b 期	15	1.47 ± 1.00	19.28 ± 20.92
III a 期	22	1.77 ± 1.47	36.30 ± 65.90
IV 期	47	1.93 ± 1.27	21.06 ± 26.78
F 值		1.789	1.519
P 值		0.151	0.211

2.5 肺癌未化疗组血清 TG 与 NSE 的相关性分析 肺癌未化疗组血清 TG 与 NSE 呈正相关($r = 0.138$, $P = 0.046$)。

3 讨论

肺癌的发生是一个多因素、多步骤、渐进性发展的过程,是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。由于恶性肿瘤细胞较正常组织代谢相对旺盛,其细胞过度增殖,由此可导致机体内脂质代谢异常^[2]。

作为机体的能量来源,TG 在脂蛋白脂酶(LPL)作用下分解为游离脂肪酸(FFA)并提供能量,储存在脂肪组织,进入循环后提供给其他组织进行生物电活动。有关肿瘤患者的血清 TG 的代谢变化,各方研究报道结果不一。缪云翔等^[3]、李东芹等^[4]研究发现肿瘤患者血清 TG 水平升高,存在高脂血症。高艳红等^[5]研究结果显示食管癌患者血清 TG 水平低于正常对照组,而胃癌、肺癌患者血清 TG 水平与正常对照组比较无统计学差异;梁振涛等^[6]研究结果显示直肠癌患者血清 TG 水平降低。亦有研究认为不同类型肿瘤血清 TG 变化不同,米鲜艳等^[7]回顾性分析了胃癌、肠癌、宫颈癌、肺癌患者的血脂情况,发现肠癌、宫颈癌、肺癌血清 TG 水平升高,而胃癌血清 TG 水平降低。本研究结果显示肺癌患者 TG 水平基本在正常参考值范围内,究其原因可能如下:由于 TG 是人体内含量最多的脂类,同时肝脏、脂肪等组织还可以进行 TG 的合成,以上因素可能会造成 TG 的升高,但因恶性肿瘤又是一种消耗性疾病,故 TG 在体内又被大量消耗,从而导致 TG 在正常范围。

肿瘤标志物是由恶性肿瘤细胞分泌或机体对肿瘤细胞的反应而产生的一类化学物质,其主要反映肿瘤的发生、发展过程及肿瘤相关基因的激活或失活程度,主要包括蛋白质类、糖类和酶类三大肿瘤标志物。目前对每种肿瘤标志物的诊断标准尚无确切的阳性界值^[8-9]。NSE 大部分存在于神经内分泌细胞、神经组织,是小细胞肺癌重要的肿瘤标志物^[10]。有报道指出 NSE 也是非小细胞肺癌常见标志物,并且在非小细胞肺癌患者预后评估中有重要意义^[11-12]。本研究入选未化疗组的肺癌患者的病理类型主要有鳞癌、腺癌及小细胞癌三种,其不同病理类型肺癌患者血清 NSE 水平差异有统计学意义,其中 NSE 在小细胞癌中的水平较高。不同病理分期肺癌患者血清 TG、NSE 水平比较差异无统计学意义。

本研究发现 TG 与 NSE 呈正相关,其可能原因及机制如下:NSE 特异性存在于神经内分泌细胞胞浆和大脑神经元内,是参与糖酵解的特异性生化酶,其

在糖酵解途径中起到催化 2-磷酸甘油酸与磷酸烯醇式丙酮酸转化的作用。通过对糖酵解途径和甘油合成途径的分析,当体内 NSE 分泌升高时,糖酵解加速反应,其中间产物类磷酸二羟丙酮还原生成 α -磷酸甘油(或称 3-磷酸甘油)增加, α -磷酸甘油可作为合成 TG 的原料,促进 TG 升高,由此可导致 TG 与 NSE 呈正相关性关系,免疫组织化学研究发现 NSE 分布在神经组织以及肾上腺髓质、脑下垂体、甲状腺、胰腺以及肺和消化道所分布的神经内分泌细胞内,且来源于这些神经内分泌细胞的肿瘤内也可发现 NSE 的存在。由此可以推测,当筛查化验 TG 指标时,如发现其明显变化,此时若同时监测 NSE,观察二者是否呈正相关变化,如为同向变化,则可对肺癌组织中神经内分泌细胞及来源于此类细胞的肿瘤诊断提供一定的临床诊断依据。

近年来,老年肺癌患者的临床表现并无特殊性,首发就诊症状主要为咳嗽、咳痰、痰中带血或胸痛,且一些患者会出现无症状性,比例甚至达到 37.5%,与 Koumariou 等^[13]的研究结果相似。而这些老年肺癌患者确诊后则因年龄较大、疾病进展为晚期导致治疗态度及治疗效果非常差,国外研究发现 80 岁以上的老年非小细胞肺癌(NSCLC)晚期患者接受化疗的仅占 2%^[14]。特别是老年肺癌患者常伴有营养不良、抵抗力下降等,在机体一般情况较差的情况下化疗可能会进一步破坏机体的免疫功能,有些患者甚至不能耐受化疗而停止治疗^[15]。故能应用一些患者易于接受且临床容易开展的检验指标对老年肺癌做出及早诊断对其生存质量的提高至关重要。同时老年人本身血脂水平因机体衰老导致其代谢紊乱,更应引起我们的重视。

本研究发现可将血清 TG 及 NSE 水平联合检测,探讨其在肺癌中的代谢情况及相关性的临床意义,并试图寻找一个较佳的组合,用于老年肺癌的筛查、诊断、治疗及预后,可能会成为肺癌早期筛查、早期诊断、疗效评价及预后康复评估的一项重要的辅助临床指标。

参考文献

[1] 沈卫,秦艳青. 肺癌血清肿瘤标志物对肺癌早期诊断和治疗的

临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(5):519-521.

- [2] 陈瑞云,郭震,王春祥,等. 胃癌患者血脂水平与肿瘤组织分化程度的相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展,2009,12(8):683-685,701.
- [3] 缪云翔,王晶敏. 血清总胆固醇及高密度脂蛋白与胃癌的相关性分析[J]. 苏州大学学报(医学版),2008,28(5):834-835.
- [4] 李东芹,金头峰,金春梅,等. 白细胞、血脂水平与癌症的相关性[J]. 延边大学医学学报,2010,33(1):35-38.
- [5] 高艳红,张妍,田亚平,等. 不同类型肿瘤患者的血脂水平分析[J]. 标记免疫分析与临床,2010,17(5):277-280.
- [6] 梁振涛,王宪沛,曾秋棠,等. 冠心病合并结肠癌对血脂水平的影响及他汀类药物调脂的意义[J]. 南方医科大学学报,2008,28(5):863-865.
- [7] 米鲜艳,谭树芬,李树清. 不同类型癌症患者血脂改变及其临床意义的探讨[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(10):2022.
- [8] 倪宁,吕爱玲. 4 种肿瘤标志物联合检测对胸腔积液鉴别诊断的意义[J]. 中国医科大学学报,2005,34(1):90.
- [9] Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CY-FRA21-1、CEA、CA19-9、CA15-3 and CA125 Assays in pleural effusions: Analysis of 116 cases and review of the literature[J]. Oncologist,2005,10(7):501-507.
- [10] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC in operable NSCLC patients[J]. Int J Mol Sci, 2013,14(6):11145-11156.
- [11] Wang Y, Tang D, Sui A, et al. Prognostic significance of NSE mRNA in advanced NSCLC treated with gefitinib[J]. Clin Transl Oncol, 2013,15(5):384-390.
- [12] Petrović M, Baskić D, Banković D, et al. Neuroendocrine differentiation as an indicator of chemosensitivity and prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Biomarkers,2011,16(4):311-320.
- [13] Koumariou A, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Non small cell lung cancer in the elderly: clinico-pathologic, management and outcome characteristics in comparison to younger patients[J]. J Chemother, 2009,21(5):573-583.
- [14] Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. Thorax,2004,59(7):602-607.
- [15] Chen MJ, Zhong W, Zhang L, et al. Recurrence patterns of advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib[J]. Chin Med J (Engl),2013,126(12):2235-2241.

收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-10-20 编辑:王娜娜