

· 论 著 ·

老年肺癌患者血清低密度脂蛋白与 CYFRA21-1 水平及其相关性分析

解宝泉¹, 王红阳¹, 王袁¹, 张志艳²

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** 探究老年肺癌患者血清低密度脂蛋白(LDL)与细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)含量及其相关性,并探讨其在临床工作中的意义。**方法** 选择 2015 年 4 月至 2016 年 6 月期间华北理工大学附属医院呼吸内科及心胸外科诊治的门诊及住院的 202 例老年肺癌患者设为肺癌组,并按照是否化疗分为未化疗组($n = 94$)和化疗组($n = 108$)。另选择门诊老年健康体检者 80 例作为正常对照组。采用化学沉淀法检测血清 LDL 水平,采用放射免疫法检测血清 CYFRA21-1 水平,比较所有受试者血清 LDL、CYFRA21-1 含量。并在未化疗组中比较不同病理类型肺癌患者血清 LDL、CYFRA21-1 含量,分析未化疗组肺癌患者血清中 LDL 与 CYFRA21-1 之间的相关性。**结果** 肺癌组患者总体血清 LDL、CYFRA21-1 含量均高于对照组(P 均 < 0.01)。未化疗组肺癌患者血清 LDL 含量与化疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 CYFRA21-1 含量高于化疗组($P < 0.01$)。未化疗组及化疗组肺癌患者血清 LDL、CYFRA21-1 含量均高于对照组(P 均 < 0.01)。未化疗组不同病理类型肺癌患者血清 LDL、CYFRA21-1 含量差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。未化疗组肺癌患者血清 LDL 水平与 CYFRA21-1 水平具有相关性($r = 0.512, P < 0.05$)。**结论** 肺癌患者存在血脂代谢紊乱,血清 CYFRA21-1 的高水平与肺癌疾病进展情况密切相关,检测肺癌患者的血清 LDL 与 CYFRA21-1 水平在肺癌诊断与治疗中具有重要临床意义。

关键词: 老年; 肺癌; 低密度脂蛋白; 细胞角蛋白 19 片段; 腺癌; 鳞癌; 小细胞癌

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)01-0023-04

Serum levels of low density lipoprotein and CYFRA21-1 and their correlation in elderly lung cancer patients

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

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

Corresponding author: WANG Hong-yang, E-mail: 1964299360@qq.com

Abstract: Objective To investigate the contents of serum low density lipoprotein (LDL) and cytokeratin-19-fragment (CYFRA21)-1 and their correlation in elderly lung cancer patients and explore their clinical significance. **Methods** A total of 202 outpatient and inpatient elderly lung cancer patients (lung cancer group) who were received and cured in Departments of Respiratory Disease and Cardiothoracic Surgery in North China University of Science and Technology Affiliated Hospital from April 2015 to June 2016 were selected. The patients were re-divided into non-chemotherapy group ($n = 94$) and chemotherapy group ($n = 108$) according to whether the chemotherapy was performed. Eighty elderly health subjects of outpatient health examination were selected as the normal control group. Chemical precipitation method was used to detect serum LDL level. Radioimmunoassay method was used to detect serum CYFRA21-1 level. Serum LDL and CYFRA21-1 levels of all subjects were compared. In non-chemotherapy group, the contents of serum LDL and CYFRA21-1 in lung cancer patients with different pathological types were compared, and their correlation was analyzed. **Results** Compared with control group, the total serum levels of LDL and CYFRA21-1 in patients with lung cancer were obviously increased (all $P < 0.01$). There was no significant difference in content of serum LDL between non-chemotherapy group and chemotherapy group ($P > 0.05$), while the content of serum CYFRA21-1 in non-chemotherapy group was significantly higher than that in

chemotherapy group ($P < 0.01$). The contents of serum LDL and CYFRA21-1 in non-chemotherapy group and chemotherapy group were all significantly higher than that in control group (all $P < 0.01$). There were no significant differences in contents of serum LDL and CYFRA21-1 among different pathological types of non-chemotherapy group lung cancer patients (all $P > 0.05$). The level of serum LDL was correlated with level of CYFRA21-1 in non-chemotherapy group ($r = 0.512, P < 0.05$). **Conclusions** Lung cancer patients exists blood lipid metabolism disorder. Serum CYFRA21-1 of high level is closely related to disease progression of lung cancer patients. Detecting serum LDL and CYFRA21-1 levels has an important clinical significance for diagnosis and treatment of lung cancer.

Key words: Elder; Lung cancer; Low density lipoprotein; Cytokeratin-19-fragment; Adenocarcinoma; Squamous cell carcinoma; Small cell carcinoma

近年来,我国肺癌发病率逐年递增,多数患者就诊时已达晚期,特别是老年人机体反应能力低,常无明显不适症状,临床治疗有效率极低,早期诊断和早期治疗是预防肺癌进展和降低死亡率最有效的方法,早期诊断的肺癌患者,5 年生存率可达到 80%,根治切除术后 5 年生存率可达 35% ~ 50%^[1]。因此急需应用一些常规检验手段对肺癌的早期筛查、诊断甚至治疗提供帮助,以期提高肺癌患者的生存时间。本研究主要探究低密度脂蛋白(LDL)与细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)在肺癌患者血清中的含量及其相关性,并探讨其在临床工作中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 4 月至 2016 年 6 月期间华北理工大学附属医院呼吸内科及心胸外科诊治的门诊及住院老年肺癌患者 202 例。老年人的界定年龄为 > 60 岁,均经病理检查确诊,其中鳞癌 49 例,腺癌 94 例,小细胞肺癌 59 例。按照是否化疗分为未化疗组($n = 94$)和化疗组($n = 108$)。其中未化疗组男 53 例,女 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。化疗组男 76 例,女 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。另选择门诊老年健康体检者 80 例作为正常对照组,其中男 49 例,女 31 例;年龄(65.00 ± 5.16)岁。三组研究对象年龄、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 (1) 凡是有肝功能障碍、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% 的患者均排除在本研究之外;(2) 未化疗组患者入组前均未行抗肿瘤治疗;(3) 入选肺癌患者卡氏评分 ≥ 80 分。

1.3 研究方法

1.3.1 标本收集 (1) 所有受试者均空腹 12 h 后,

清晨抽取外周静脉血 3 ml;化疗组每 2 周期化疗后复查 1 次。(2) 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 $200\ \mu\text{l}/\text{管}$ 进行提取、转移、分装,并进行相关检测;若血清分离后未立即测定,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 Immunodiagnostic Systems 试剂盒(ELISA)],DFM-96 型 16 管放射免疫 γ 计数器(中国);(2) 检测 LDL 试剂由上海罗氏制药有限公司提供;CYFRA21-1 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 用化学沉淀法检测血清 LDL 水平;用放射免疫法测血清 CYFRA21-1 浓度,完成定量检测;LDL 参考值 $0.70 \sim 3.61\ \text{mmol}/\text{L}$;CYFRA21-1 参考值 $0 \sim 3.3\ \text{ng}/\text{ml}$ 。

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;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验;变量间的关系采用 Pearson 相关分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肺癌组与对照组血清 LDL 与 CYFRA21-1 含量比较 肺癌组患者总体血清 LDL、CYFRA21-1 含量均高于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 未化疗组、化疗组与对照组患者血清 LDL 与 CYFRA21-1 含量比较 肺癌患者中未化疗组血清 LDL 含量与化疗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),CYFRA21-1 含量高于化疗组($P < 0.01$)。未

化疗组及化疗组血清 LDL、CYFRA21-1 含量均高于对照组(P 均 <0.01)。见表 2。

2.3 未化疗组中不同病理类型患者血清 LDL 与 CYFRA21-1 含量比较 未化疗组肺癌患者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 LDL、CYFRA21-1 含量差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 3。

2.4 未化疗组患者血清 LDL 与 CYFRA21-1 相关性分析 未化疗组中肺癌患者血清 LDL 水平与血清 CYFRA21-1 水平具有相关性($r=0.512, P<0.05$)。

表 1 肺癌组与对照组血清 LDL 与 CYFRA21-1

含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL (mmol/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
肺癌组	202	3.06 ± 0.85	6.07 ± 0.97
对照组	80	2.19 ± 0.79	2.33 ± 0.68
t 值		10.240	22.813
P 值		<0.01	<0.01

表 2 未化疗组、化疗组与对照组血清 LDL 与

CYFRA21-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL (mmol/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
未化疗组	94	2.97 ± 0.97	7.32 ± 1.34
化疗组	108	3.11 ± 0.72	4.80 ± 1.36
对照组	80	2.19 ± 0.79	2.33 ± 0.68
t^1 值*		0.020	5.770
P^1 值		>0.05	<0.01
t^2 值*		15.252	28.510
P^2 值		<0.01	<0.01
t^3 值*		13.274	19.350
P^3 值		<0.01	<0.01

注:¹ 为未化疗组与化疗组比较;² 为未化疗组与对照组比较;³ 为化疗组与对照组比较;* 表示均为 LSD- t 值。

表 3 未化疗组不同病理类型患者血清 LDL

与 CYFRA21-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL (mmol/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)
鳞癌组	22	3.02 ± 0.98	8.09 ± 1.28
腺癌组	42	2.75 ± 0.80	7.22 ± 0.18
小细胞癌组	30	3.01 ± 1.04	6.93 ± 0.45
F 值		0.529	0.617
P 值		0.591	0.847

3 讨论

LDL 与肿瘤之间的相关性,当前有以下几种观点:第一种观点认为肿瘤患者血清 LDL 水平升高,如周建明等^[2] 研究结果显示胃肠道肿瘤患者血清 LDL 水平明显升高;第二种研究观点认为肿瘤患者血清 LDL 水平无明显变化,如李东芹等^[3]、高艳红等^[4] 和俸家富等^[5] 的研究显示肿瘤患者血清 LDL 与正常对照组间的比较差异无统计学意义;第三种观点认为肿

瘤患者血清 LDL 水平降低,郭震等^[6] 研究结果亦提示胃癌组织分化越低其血清 LDL 水平越低。本研究结果显示肺癌患者血清 LDL 水平略升高,分析其升高的可能原因:一方面肺癌患者 LDL 合成与代谢增加,另一方面,血清总胆固醇基本都存在于低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)之中,由于肿瘤细胞的过度增殖导致细胞膜需要大量的胆固醇,从而可致肺癌患者的血清 LDL 轻度升高。

肿瘤标志物中的 CYFRA21-1 是临床应用最广的肿瘤相关抗原之一,细胞角蛋白(Cytokeratin)是一种分化特异的蛋白质,广泛存在于上皮细胞胞浆中,而间叶组织缺乏角蛋白。细胞角蛋白是构成细胞骨架的一类中间丝状物,有多种类型,其中以 CYFRA21-1 在恶性肿瘤诊断中最为重要:细胞癌变时 CYFRA21-1 释放增加,这与 CYFRA21-1 的 DNA 基因组改变有关。CYFRA21-1 又称细胞角质素,是一种酸性多肽,其主要分布在肺、乳腺、输卵管等上皮细胞和来源于它的癌细胞内。当癌细胞溶解或坏死脱落时,可释放大量的 CYFRA21-1 进入血液循环^[7],由此可以检测患者血液中 CYFRA21-1 的含量变化,借以探讨其在肿瘤诊断中的价值^[8-10]。

有研究显示,CYFRA21-1 在肺癌中的阳性率较其他标志物高,达 60% ~ 85%。CYFRA21-1 对非小细胞肺癌(NSCLC)的敏感性 50% ~ 65%,特异性可达 96%。CYFRA21-1 在鳞癌中表达较高^[10],目前被认为是检测肺鳞癌的首选标志物^[11],其对肺癌的诊断敏感性亦远高于癌胚抗原(CEA)和神经特异性烯醇化酶。因此,肺癌患者血清 CYFRA21-1 含量的测定,对 NSCLC 的早期诊断、疗效检测和预后观察均有重要价值,尤其对鳞癌,其灵敏度和特异性均高于 CEA 和鳞癌相关抗原,是一种很有价值的 NSCLC 的肿瘤标志物。本研究显示,入组病例的 CYFRA21-1 含量在三种病理类型肺癌中均明显升高,但组间差异无统计学意义,提示其在肺癌诊断中具有一定意义,但对病理分型判断意义尚不大,不排除样本量较小的局限,故以后仍需加大样本量研究。

本研究显示,老年肺癌患者血清 LDL 水平与 CYFRA21-1 具有相关性,关于血脂异常与促肿瘤发生的关系目前认为,血脂异常是肿瘤代谢的反映,并不是导致肿瘤形成的原因,如果 LDL 水平过低则可能导致肿瘤的发生率升高,对于其之间的关系尚有一定的争论^[12]。

在临床上,对 LDL 与肿瘤关系的研究主要有两个方面:一是检测血清 LDL 浓度及通过肿瘤组织中的 LDL 受体(LDLR)相关机制来评价病情和判断其

预后。苏琦等^[13]研究证实,肿瘤组织或细胞的 LDL 降解率、LDLR 含量及生存时间和血浆总胆固醇水平之间分别呈现一定的负相关性,并且证实 LDLR 含量及结合、内移、降解 LDL 的活性均高于正常组织或细胞,有研究认为,有效的化疗能提高机体总胆固醇和 LDL-C 水平;二是以血清 LDL 作为核素或药物的载体用于疾病的诊断或靶向性治疗^[14-15]。LDL 是循环中胆固醇的主要运载体之一,恶性肿瘤细胞、组织的 LDL 及 LDLR 增加,故在临床上我们可将抗恶性肿瘤药物、放射性同位素或毒素和 LDL 通过受体介导形成“生物导弹”,可以将其导入癌细胞中,应用于针对肿瘤的定位显影、诊断和靶向治疗等^[16]。

由此可见,将 LDL 与 CYFRA21-1 的检测应用于肺癌的临床诊断及治疗,具有重要意义。

参考文献

- [1] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 版) [J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-68.
- [2] 周建明,黄波,俸家富. 脂类及脂蛋白在胃肠道癌患者中的作用 [J]. 现代医药卫生,2006,22(5):645-646.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 俸家富,陈渝春. 癌肿患者血清抗氧化维生素与脂质的变化 [J]. 现代实用医学,2003,15(9):545-548.
- [6] 郭震,王春祥,王培林,等. 胃癌患者血浆胆固醇、LDL 与胃癌组织病理分型的相关性研究 [J]. 山东大学学报(医学版),2007,45(2):160-162.
- [7] Yaari S,Goldbourt,Even-Zohar S, et al. Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular,

and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10 000 men [J]. Lancet,1981,1(8228):1011-1015.

- [8] Oram JF,Johnson CJ,Brown TA. Interaction of high density lipoprotein with its receptor on cultured fibroblasts and macrophages [J]. J Biol Chem,1987,262(5):2405-2410.
- [9] Regnström J,Nilsson J,Tornvall P, et al. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man [J]. Lancet,1992,339(8803):1183-1186.
- [10] 陈旭芳,梁莉,宫薇薇,等. 晚期非小细胞肺癌血清 CEA、CA125 与 Cyfra21-1 联合检测临床观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):826-830.
- [11] 何全利,吴艳艳,鲁之中,等. 五种血清肿瘤标志物联合检测对肺癌的临床诊断价值 [J]. 中国临床研究,2014,27(2):224-226.
- [12] 魏正专. 低密度脂蛋白在肿瘤诊断与治疗中的应用 [J]. 医学新知杂志,1996,6(2):81-84.
- [13] LaRosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means [J]. Am J Cardiol,2007,100(2):240-242.
- [14] 苏琦,罗招阳,腾华,等. 大蒜和大蒜绿茶合剂防治实验性胃癌及癌前病变中血脂的变化 [J]. 世界华人消化杂志,1998,6(2):112-113.
- [15] Kader A,Pater A. Loading anticancer drugs into HDL as well as LDL has little effect on properties of complexes and enhances cytotoxicity to human carcinoma cells [J]. J Control Release,2002,80(1/3):29-44.
- [16] Kopecka J,Campia I,Olivero P, et al. A LDL-masked liposomal - doxorubicin reverses drug resistance in human cancer cells [J]. J Control Release,2011,149(2):196-205.
- [17] 景晓刚. 血脂、脂蛋白代谢改变联合血清 CEA、CA199 检测在胃癌中的临床意义 [D]. 郑州:郑州大学,2011.

收稿日期:2016-07-20 修回日期:2016-08-25 编辑:王娜娜