

类风湿关节炎患者血清肿瘤标志物检测的临床意义

苏清芳[#] 曾玮 吴广明

(北京潞河医院风湿免疫科 北京 101100)

摘要:目的:观察类风湿关节炎患者血清肿瘤标志物的含量变化及其阳性率,分析肿瘤标志物与 RA 疾病活动度的关系及肿瘤发生情况。方法:选择 2005 年 1 月~2011 年 12 月确诊为类风湿关节炎同时行肿瘤标志物检测的 60 例住院患者作为 RA 组,以年龄性别相匹配的健康体检者 56 例作为对照组。收集类风湿关节炎的疾病活动分数(DAS28)、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)等资料;肿瘤标志物升高患者均进行胸片、胸部高分辨 CT、盆腹部超声或 CT、胃镜、肠镜等相关检查明确肿瘤情况,并随访 2 年以上观察后续肿瘤发生情况。结果:与对照组相比,RA 组除 CA153 外,血清 CEA、CA125、CA199 数值水平及阳性率均偏高,差异有统计学意义, $P<0.05$;但 RA 组肿瘤标志物升高与疾病活动分数、血沉或 C-反应蛋白无相关性,肿瘤标志物升高的患者未发现肿瘤共存依据。结论:类风湿关节炎患者血清 CEA、CA125、CA199 升高,但并不提示相关肿瘤共存,以后患肿瘤风险是否增加仍需继续随访。

关键词:类风湿关节炎;肿瘤标志物;临床意义

The Clinical Significance of the Tumor Marker Detection in Patients with Rheumatoid Arthritis

SU Qing-fang[#], ZENG Wei, WU Guang-ming

(Department of Rheumatology, Beijing Luhe Hospital, Beijing 101100)

Abstract: Objective: To observe the change and the positive rate of serum tumor markers in patients with rheumatoid arthritis, and analyze the relationship between tumor markers and RA disease activity and tumor occurrence. Method: From January 2007 to December 2013, 60 hospitalized patients with rheumatoid arthritis and tumor markers were detected were selected as RA group, and 56 healthy individuals with age and sex matched were selected as the control group. Collected rheumatoid arthritis disease activity score (DAS28), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF) data; the tumor situation of the patients with tumor markers elevation should be confirmed by chest X-ray, chest high resolution CT, pelvic and abdominal ultrasound or CT, endoscopy, and colonoscopy examination, and they were followed up for more than 2 years to observe the subsequent tumor occurrence. Results: Compared with the control group, the serum levels and the positive rates of CEA, CA125 and CA199 of the RA group were higher, except the CA153, and the difference was statistically significant, $P<0.05$; but the tumor sign elevation of the RA group was not correlated with the disease activity score, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, the tumor coexisting basis were not found in the patients with tumor marker elevation. Conclusion: Serum CA125, CEA and CA199 were elevated in patients with rheumatoid arthritis, but it does not suggest that the tumor is associated with the development of the tumor. If the risk of cancer will increase need continuing follow up.

Key words: Rheumatoid arthritis; Tumor markers; Clinical significance

中图分类号: R593.22

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.08.003

风湿病与肿瘤疾病的关系早已明确,其中尤其以多发性肌炎及皮肌炎(PM/DM)的恶性肿瘤发生率最高,20%左右的 PM/DM 病人患恶性肿瘤。其它如 SS、SSc、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)和脊柱关节病患者也有发生肿瘤的报道,主要以血液系统肿瘤尤其淋巴肿瘤多见,也有发生恶性实体肿瘤的报道,但发生率均较 PM/DM 低^[1-2]。有研究发现,类风湿关节炎(RA)患者中可以见到肿瘤标志物(Tumor Marker, TM)升高,尤其是 CA125, CA199 及 CEA 常见^[3]。那么,升高的肿瘤相关抗原(Tumor Associated Antigen, TAA)是否提示患者相关肿瘤风险增加呢?是否需要开展进一步检查排除肿瘤呢?本研究旨在观察 RA 患者肿瘤标志物的特点及与肿瘤发生的相关性。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 1 月~2011 年 12 月在我院治疗符合 1987 年美国风湿病学会诊断标准的类风湿关节炎同时行肿瘤标志物检测的住院患者 60 例作为 RA 组,其中男 52 例,女 8 例,年龄 22~65 岁,平均年龄 52 岁,其他可能导致血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)滴度升高的自身免疫性疾病或炎症疾病的患者被排除在外。以年龄、性别相匹配的健康体检者 56 例作为对照组,收集类风湿关节炎的疾病活动分数(DAS28)、RF、ESR、CRP 等资料。

1.2 方法 RA 组检测患者肿瘤标志物[包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)]、RF、ESR、CRP

[#] 通讯作者:苏清芳,Email: danna169@sina.com

等, 肿瘤标志物升高组均进行胸片、胸部高分辨 CT、盆腹部超声或 CT、胃镜、肠镜等相关检查, 明确肿瘤情况。对照组行肿瘤标志物检查。

1.3 RA 患者病情活动性评估 采用 DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) 评估, 得分范围 0~10 分, 以 DAS28>2.4 作为疾病活动指标。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 两组间肿瘤标志物比较采用 *t* 检验, 构成比、率的比较采用卡方检验, 相关分析采用 Spearman 相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

1.5 检测方法 ESR 采用魏氏法; RF 采用乳胶凝集法测定, 正常值 (15 IU/ml); 速率散射比浊法测定 CRP; 化学发光法测定 CA125、CEA、CA199、CA153, 正常值分别为 0~33 U/ml、0~5 ng/ml、0~37 U/ml、0~30 U/ml。

2 结果

2.1 RA 组及对照组 TM 数值的比较 RA 组除 CA153 外, 血清 CEA、CA125、CA199 数值水平与对照组比较均升高, 差异有统计学意义, P<0.05。见表 1。

表 1 两组肿瘤标志物数值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA125 (U/ml)	CA153 (U/ml)	CA199 (U/ml)	CEA (ng/ml)
RA 组	60	24.1±2.8*	9.9±4.6	14.9±3.6*	4.1±2.4*
对照组	56	15.7±2.1	8.2±3.6	8.5±1.4	1.8±0.7

注: 两组比较, *P<0.05。

2.2 阳性率比较 与对照组相比, RA 组除 CA153 外, 血清 CEA、CA125、CA199 阳性率均偏高, 差异有统计学意义, P<0.05; 但 RA 组 TM 升高与疾病活动分数、ESR 或 CRP 无相关性, TM 升高患者未发现肿瘤共存依据。见表 2。

表 2 两组肿瘤标志物阳性率的比较 [例 (%)]

组别	n	CA125	CA153	CA199	CEA
RA 组	60	7(11.7)*	1(1.7)	5(8.3)*	2(3.3)*
对照组	56	3(5.4)	1(1.8)	2(3.6)	1(1.8)

注: 两组比较, *P<0.05。

3 讨论

风湿性疾病与肿瘤的关系密切。风湿病患者发生恶性肿瘤的危险性较普通人群高, 如干燥综合征及系统性红斑狼疮 (SLE) 淋巴瘤好发, PM/DM 患者上皮恶性肿瘤好发; 同时很多肿瘤性疾病也可出现风湿性疾病的临床表现, 如淋巴瘤的恶性细胞浸润引起关节炎等^[4-5]。

研究发现 TM 在非肿瘤性疾病及健康人群中也有一定的阳性率, 尤其 70 岁以上老年人可能出现轻度升高。董振南等的研究发现血清 CEA 在良性疾病中升高往往为轻度升高, 多集中在 5.00~10.00 ng/ml

范围内, 当血清 CEA 含量高于 10.00 ng/ml 提示可能存在恶性肿瘤^[6]。

国内外研究发现, 多种风湿性疾病伴有血清肿瘤标志物升高, 其中 RA 患者血清 CA125 阳性率为 13.6%^[7]。但 TM 与疾病活动性无关^[8], 可能与合并肺间质病变的局部炎症有关。曾克勤等发现, 12 例 RA 合并肺间质改变 (RA-ILD) 的患者中, ESR、CRP 及 DAS28 与 AFP、CEA、CA199、CA125、CA153、NSE、CYFRA21-1 及 CA72-4 均无相关性 (P>0.05), 仅发现 FER 与 ESR、DAS28 呈弱正相关性, 在 3 年左右的随访中也并没有发现肿瘤现象, 认为 CTD-ILD 患者 TM 的升高可能与炎症相关, 且与全身炎症并不平行, 可能与肺部组织炎症关系更为密切, 但其具体机制有待进一步阐明^[9]。夏俊波等在 38 例 RA-ILD 的患者中发现: 肿瘤标志物 CEA、CA153 和 CA199 表达升高, 且 CEA 可能反映 RA-ILD 肺间质受损的严重程度, 而不是关节损害的严重程度^[10]。

本研究发现, RA 患者血清 CEA、CA125、CA199 水平及阳性率与健康对照组比较均偏高, 差异有统计学意义, P<0.05, 与国内外大部分研究结果类似。RA 组 TM 升高与 DAS28、ESR 或 CRP 无相关性, 这与国内外大部分研究结果类似, 但与 Szekanecz E 的研究结果中 CEA 与 RF 相关的结果不符 (r=0.270, P<0.05)^[3]。TM 升高患者未发现相关肿瘤的依据, 这与 Bergamaschi^[8]的研究结果相似。可能与本研究样本例数较少有关。

TM 在非肿瘤患者血清中有异常表达的可能原因是: CEA 及 CA125、CA153、CA199 等 TM 是肿瘤细胞直接产生或者非肿瘤细胞在炎症等各种刺激因素下诱导产生的一类糖蛋白类物质, 也存在于正常组织中, 炎性细胞或其他相关因子等破坏了正常细胞的结构及基膜和细胞间隙的连接, 增多的糖蛋白类抗原进入血液循环和各种体液中^[11], 但一般不显著增高, 且非肿瘤性疾病患者其 CEA 和糖链抗原水平治疗后与治疗前比较显著下降, 提示动态监测、评价血清 CEA 和糖链抗原变化, 对鉴别诊断非肿瘤疾病和观察疗效具有重要临床意义^[12-13]。RA 患者血清 TM 升高的另一可能理论机制是: RF 检测的是其免疫球蛋白的 Fc 片段, 其可能作为潜在的“桥梁”作用, 捕获肿瘤标记物的特异性的血清抗原, 在应用 ELISA 方法检测时可能出现假阳性。特别是在高水平的 IgM-RFs 的患者中可以观察到在体外试验时能与鼠的单克隆或多克隆抗体存在交叉反应, 从而导致 TM 检测出现假阳性^[7]。而 Szekanecz E 则认为,

CEA、CA125、CA199、CA153 这些肿瘤相关抗原因含有唾液酸化的碳水化合物基团,它们既与滑膜炎相关的炎症及粘附作用有关,也与肿瘤相关的细胞粘附和转移有关^[3]。

尽管本研究样本量较小,但是通过本研究及回顾国内外的资料发现,将近 15%的 RA 患者出现多种 TM(尤其是 CA-125)的升高,完善相关检查及随访 3 年后发现,此类患者并没有恶性肿瘤的发生,这一现象可以帮助我们认识到 RA 患者可以出现 TM(特别是 CA125)升高,但并不一定预示肿瘤。通常 TM 升高与风湿性疾病合并肺间质病变有关,可能是在肺间质炎症损伤与修复过程中产生的,但是它们产生的机制目前还不十分清楚,推测可能由增生的 II 型肺泡上皮细胞分泌入血所致^[10]。只有当风湿病患者出现难以解释的特殊或少见症状且免疫抑制剂治疗效果差的情况时,或者 TM 显著升高及进行性升高时,或者轻度升高经治疗无下降时,需要进行早期排查,以便发现肿瘤,这样可以避免误诊、漏诊、过多不必要的检查或过度治疗。同时也提示将来 TM 检测方法应开发避免受 RF 抗体影响的试剂,或应用不同来源的抗体或其它抗体片段如 F(ab)₂ 等。

本研究只是进行了一个横断面的观察性描述,需要进行更长时间的随访,比较伴 TM 升高的 RA 患者与不伴肿瘤标志物升高的患者其肿瘤发生率是否一致,也需要进一步完善资料,分析 TM 与伴随疾病比如肺间质纤维化、肝肾功能等的关系。

参考文献

[1]蒋明,David YU,林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004.112

- [2]Boussios S,Pentheroudakis G,Somarakis G,et al.Cancer diagnosis in a cohort of patients with Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis: a single-center experience and review of the literature[J].Anticancer Res,2014,34(11):6669-6676
- [3]Szekanecz E,Sá ndor Z,Antal-Szalmá s 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,2007,1108:359-371
- [4]Ehrenfeld M,Shoenfeld Y.Malignancies and autoimmune rheumatic disease[J].J Clin Rheumatol,2001,7(1):47-50
- [5]Lazarus MN,Robinson D,Mak V,et al.Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome [J].Rheumatology (Oxford),2006,45(8):1012-1015
- [6]董振南,董静肖,田亚平.癌胚抗原升高在良性疾病中的辅助诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2011,18(1):1-4
- [7]Tsavaris N,Mavragani CP,Pikazis D.Rheumatoid arthritis: correlation between rheumatoid factor levels and CA-125 tumour marker elevation[J].Ann Rheum Dis,2007,66(7):980
- [8]Bergamaschi S,Morato E,Bazzo M,et al.Tumor markers are elevated in patients with rheumatoid arthritis and do not indicate presence of cancer[J].Int J Rheum Dis,2012,15(2):179-182
- [9]曾克勤,陈志伟,强红伟,等.结缔组织病相关肺间质病变患者血清肿瘤标志物的表达特点[J].中国血液流变学杂志,2012,22(4):604-606
- [10]夏俊波,严秀娟,任振义,等.肿瘤标志物在类风湿性关节炎伴间质性肺病中的临床意义[J].浙江医学,2012,34(12):984-985
- [11]胡盈莹,胡望平,黄兢姚,等.癌抗原在胸腹腔积液及相关疾病诊断与治疗中的应用[J].实用诊断与治疗杂志,2007,21(3):168-170
- [12]杨友友,白波,张建军,等.非肿瘤性血清癌胚抗原和糖链抗原升高临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(1):99-100
- [13]Duman D,Palit F,Simsek E,et al.Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume[J].Eur J Heart Fail,2008,10(6):556-559

(收稿日期: 2015-05-05)

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

本刊已启用在线投稿系统,网址:<http://www.syzxyjhlc.com>,欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。同时本刊已取消了通过电子邮箱投稿方式。通过本网站,可实现不限时在线投稿、审核、编辑、校对、退修、组版等编辑全流程功能,作者可在线查看稿件流程情况,专家可登录网站实行在线审核,并可全文查阅本刊以往刊出文章。本网络在线编辑系统提高了稿件的处理速度,极大地方便了作者、读者查询稿件处理情况及阅读网刊论文。

(1)注册指南:注册信息务必填写完整、准确,特

别是电话、地址,注册名必需是您常用邮箱。

(2)在线投稿:上传的稿件只能是 word 文档(DOC 文件),上传后的稿件如要修改,只要在编辑部退修后,作者才能到“上传/下载修改稿”例进行上传更新。

(3)查询方便:作者登录后,点击“稿件查询”可即时看到您投来稿件的最新状态。点击“我的消息”可以查询到编辑部给您的最新消息,如有疑问点击“发送消息”可以给编辑部发送消息,及时与我们联系。