

C 反应蛋白与胃癌的研究进展

孙晓春 综述, 吴小翎 审校(重庆医科大学附属第二医院消化内科 40010)

【关键词】 胃癌; C 反应蛋白; 诊断与预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.12.055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)12-1714-02

胃癌在我国仍是最常见的恶性肿瘤之一,近年来病死率下降并不明显,且每年新诊断的胃癌居高不下,严重威胁人们身体健康。环境、饮食因素、幽门螺旋杆菌(Hp)感染、遗传因素、癌前病变共同参与胃癌的发生。胃癌可发生于任何年龄,55~70 岁为高发年龄段,男女比例约为 2:1,胃癌可发生于胃的任何部位,以胃窦最为常见,根据胃癌进程可分为早期胃癌和进展期胃癌(中晚期胃癌)。早期胃癌多无症状,或仅有一些非特异性消化道症状,如上腹部不适、反酸、嗝气、食欲减退、轻度贫血等,服用止痛药物、抗溃疡药物或饮食调节后疼痛减轻或缓解,因而往往被忽视而未做进一步检查。随着病情的进展,腹痛、腹部肿块等胃部症状渐转明显已是中晚期胃癌。早期胃癌是很难被发现的,诊断胃癌主要参照胃镜下病理活检,与胃镜操作者经验相关,且可能多次取活检才能取到病灶。因此不能仅依靠胃镜诊断胃癌,可以通过其他多项辅助检查协助诊治。

1 C 反应蛋白(CRP)与胃癌的关系

CRP 是一种广泛用于诊断全身急性和慢性炎症的生物标志物,它是一五球体结构的高度保守的急性时相蛋白,CRP 为一模式识别分子,与特殊的分子结构结合而发挥作用,在白细胞介素-6(IL-6)家族的诱导下,由肝脏迅速合成。在过去的十年中,血清 CRP 升高不仅只代表炎症,还扩大了其临床应用范围,可以预测或诊断心血管疾病和肿瘤,特别是恶性肿瘤^[1]。许多恶性肿瘤患者血清 CRP 升高,CRP 明显升高可能代表肿瘤渐进性或晚期阶段。胃癌患者血清 CRP 升高,可能和恶病质相关并加速胃癌的血管生成^[2],以及与胃癌患者体质量下降、营养不良相关^[3]。血清 CRP 对胃癌虽然不是一种具体的生物标志物,但其不仅能辅助诊断胃癌,还可能是一项潜在的胃癌患者的预后标志物和一项有前途的治疗指标^[4]。

1.1 胃癌、慢性炎症、CRP 之间的关系 某些肿瘤在发生时或发生前常有慢性炎症,抗炎疗法在癌症的预防和治疗中也显现出一定疗效,这意味着炎症和恶性肿瘤之间有密切联系。CRP 是全身急性和慢性炎症的生物标志物,许多临床及实验室试验已经发现血清 CRP 在许多胃癌患者都会升高,故胃癌与 CRP、慢性炎症的相关性很明确。但胃癌与 CRP、慢性炎症之间的因果关系不明确,究竟是胃癌引起 CRP 升高,还是 CRP 高者易患胃癌,究竟是慢性炎症引起胃癌还是胃癌导致炎症,这值得进一步研究^[5]。Carcinogenesis 等在 14 年通过 36 745 例受试者研究结果表明,哪些炎症强烈,或者有很高免疫反应的宿主,所反映的极度升高血浆 CRP 和血清淀粉样蛋白 A(SAA),具有发展胃癌的高风险,或是胃癌引起慢性炎症导致机体 CRP 升高起到抗癌作用。故血清 CRP 水平呈正相关癌症的风险,但在这个横断面研究并不能推断因果关系,仅支持

CRP、慢性炎症和癌症密切相关^[6]。

1.2 胃癌、CRP、Hp 之间的关系 Hp 感染与胃癌关系密切,胃癌高发区人群 Hp 感染率高,Hp 抗体阳性人群发生胃癌的危险性高于阴性人群,虽然血清 CRP 水平在 Hp 感染的患者中增高,表明 Hp 感染可以影响血清 CRP 水平,同时 CRP 也可作为判断 Hp 相关性胃疾病患者病情严重程度的指标之一^[7]。癌症患者 CRP、CER 升高看起来似乎与 Hp 感染无关^[8],所以胃癌患者 CRP 水平与 Hp 现症感染的关系还有待进一步研究,CRP 对肿瘤的近期治疗有重要监测意义。

2 CRP 在胃癌患者血清中升高的原因

CRP 是由 Tillett 和 Francis 于 1930 年在一些急性病患的血清中发现的,因为它能和肺炎链球菌的荚膜 C 多糖起沉淀反应而得名。CRP 是非特异性免疫机制的一部分,CRP 能与磷脂酸胆碱、脂蛋白、脂多糖、染色质、半乳糖、胆固醇等多种配体结合,激活补体的经典途径致细胞溶解外,还有增强白细胞的吞噬作用,刺激淋巴细胞或单核-巨噬细胞活化,促进淋巴因子形成,并抑制 T 细胞增生,起到调理作用。各种原因导致的组织损伤均会导致血清中 CRP 水平升高,同是出现一系列全身反应。胃癌作为恶性肿瘤家族一份子,会侵略、转移至其他器官,引起组织器官损伤,会导致血清中 CRP 升高,手术切除后 CRP 应会降低。

有研究者通过试验发现,胃癌患者胃肠黏膜通透性升高者相对于胃肠黏膜通透性正常者 CRP 明显增高,可能与大部分胃癌患者因为摄入减少、过度消耗及胃肠缺血缺氧等原因导致胃肠黏膜通透性明显增高,导致菌群移位及全身炎症反应综合征,增加了患者的治疗难度及病死率,严重影响患者的生活质量有关^[9]。

胃癌与 CRP 因果关系并不十分明确,也有可能是因为本身血清 CRP 高者罹患癌症的风险较高,且胃癌患者 CRP 升高与其恶病质、体质下降、营养不良都可能有关。

3 CRP 与胃癌的临床应用

3.1 CRP 与胃癌诊断 目前胃镜下病理活检是仍胃癌诊断的金标准,临床上也经常运用肿瘤标志物,如糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)等筛查胃癌等消化道肿瘤,也许还可以寻找到一项更简单经济的检查协助诊断胃癌。

Matowicka-Karna 等研究了 50 例胃癌患者,其中包括 13 例早期胃癌者、18 例局部晚期癌症者、19 例转移性癌症者,分别于手术前与手术后测定 2 次 CRP,与健康对照组相比,结果发现急性炎症存在于所有患者中,无论肿瘤分期,其 CRP 浓度都增加。而且有研究者还发现病期越晚,CRP 免疫放大作用

越明显,对组织免疫损伤程度越明显^[10]。还有学者调查了在胃腺瘤和黏膜癌内镜黏膜下剥离术前其血清 IL-6、CRP 水平和差异率,其中包括有 10 例高度不典型增生,18 例低度不典型增生和 25 例早期癌症,结果表明胃肿瘤性病变患者 IL-6、CRP 水平明显高于健康对照组,尤其是血清中 IL-6 在高度不典型增生患者中明显高于低度异型增生和黏膜癌患者^[11]。由此可以看出 CRP 能区分良性和恶性肠道疾病,且在胃癌手术前 CRP 水平可以帮助患者识别可切除肿瘤。

CRP 在消化系统恶性疾病中增高显著,由此表明该检测对胃肠良、恶性肿瘤的辅助诊断确实具有重要临床意义,但 CRP 作为一项非特异性指标,单独诊断胃癌十分困难,在临床上可以结合胃镜、腹部影像学及消化道肿瘤标志物等检查区分良、恶性包块。其实 Lukasiewicz-Zajac 等^[12]比较了血清炎性蛋白(IL-6 和 CRP)和经典的肿瘤标志物(CEA 和 CA19-9)在胃癌诊断中的临床意义,研究结果表明,经济简单的血清炎性蛋白(IL-6 和 CRP)竟然比经典的肿瘤标志物(CEA 和 CA19-9)对胃癌的诊断更为有用。有研究者对 92 例消化道肿瘤患者和 25 例健康人血清中可溶性干扰素受体(sIFN-alpha/betaR)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平进行了评估,患者血清 sIFN-alpha/betaR 和 hs-CRP 均显著高于健康人。故结合血清 sIFN-alpha/beta 和 hs-CRP 阈值可能是对胃肠、肝胆、胰脏癌更可靠的诊断参数^[13]。由此可以看出,CRP 作为一项炎性指标,可以结合其他辅助检查提高胃癌诊断率。

3.2 CRP 与胃癌的预后 CRP 升高可以辅助诊断恶性肿瘤,它也是恶性肿瘤一项潜在的预后指标。然而在胃癌患者中 CRP 生存预后意义尚未得到证实,就有研究者发现胃癌患者血清 CRP 阳性表达与胃癌分化程度有关,分化越差 CRP 阳性表达越高;CRP 的阳性表达与病理类型显著相关;与腹膜播散、浸润深度及淋巴结转移差异有统计学意义($P>0.05$),胃癌有淋巴结转移者血清 CRP 阳性表达高于无转移者;术前血清 CRP 水平阳性者病死率较阴性者高,术后血清 CRP 升高者病死率较不升高者高,且 CRP 阳性组肿瘤明显增大,淋巴结转移、肝转移、腹膜转移及绝对非治愈Ⅳ期肿瘤的发生率显著增加^[14]。故 CRP 及 CA19-9、CA125 等消化道肿瘤标志物检测对评估胃癌患者病情及预后有重要意义,对进一步指导治疗具有很好的临床指导价值,可提高对肿瘤复发的预见能力,CRP 可作为胃癌恶性程度预测指标之一。

既然 CRP 水平与肿瘤的发展、恶性潜能之间关系密切,CRP 水平与肿瘤的发展和恶化程度及肿瘤的复发和转移有关,可以通过一系列评分更准确评估胃癌患者预后,这时格拉斯哥预后(GPS)评分就可为胃癌患者提供预后价值。作为以炎症为基础的 GPS 评分系统包括 CRP 和清蛋白水平,对 CRP 升高(>10 mg/L)和低蛋白血症(清蛋白小于 35 g/L)2 项均阳性者记 2 分,1 项异常记 1 分,无异常记 0 分。Jiang 等^[15]在 2000 年 1 月至 2007 年 12 月对 1 710 例接受胃癌手术的患者分别测 CRP 和清蛋白水平。还有研究者回顾了 2004 年 6 月和 2009 年 12 月 402 例晚期胃癌接受一线姑息化疗的患者,使用不同的化疗方案,在一线化疗前立即记录其 CRP、清蛋白、GPS 评分和临床因素,这项研究结果表明,其得分高低与无进展生存期和总生存期显著相关,所以 GPS 评分也是患者复发

或转移性胃癌接受姑息化疗非常有用的指标^[16]。

3.3 CRP 与胃癌手术及术后复发 术前血清 IL-6 和 CRP 水平可能是肿瘤浸润、淋巴结转移和 TNM 分期的标志,其水平高低对胃癌手术是否可操作具有一定临床意义,其明显升高则是晚期胃癌和术后疾病复发的重要指标^[17]。胃癌患者手术前 CRP 升高,手术后则下降,且不受放疗、化疗和皮质激素治疗的影响,表明切除肿瘤本身是其下降的主要原因。有研究者通过胃癌患者手术前、后 CRP 水平对比发现术后 3 个月患者 CRP 等急性时相蛋白水平较术前明显下降,根据术后 6 个月 CRP 等水平及患者复发情况发现,CRP 等升高患者术后复发率远远大于其血清正常组,故 CRP 等急性时相蛋白参数可为胃癌术后复发早期诊断提供依据^[18]。故 CRP 水平作为一项简单易测的指标也可用于胃癌术后复发的预测。

综上所述,CRP 可结合其他辅助检查诊断胃癌及预后评估,且有助于临床评估肿瘤的进程,胃癌患者手术切除病灶后 CRP 是否再次升高可作为复发的预测指标,血清 CRP 的测量很简单,价格便宜,且容易在临床推广,可以作为一项额外辅助检查,对胃癌早期诊断、病情判断及预后评估有积极意义。在未来 CRP 可能会为许多不同类型癌症的诊断、预后和治疗提供一种很有前途的好处,但其准确性仍然具有挑战性,需进一步寻找与其搭配特异性强的生化指标以提高胃癌诊断率。

参考文献

- [1] Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication[J]. Chang Gung Med J, 2009, 32(5): 471-482.
- [2] Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers [J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(3): 359-364.
- [3] 江志伟, 刘寒青, 姜军, 等. 胃癌病人质量下降与白细胞介素-6 及急性反应蛋白的相关性[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(4): 210-212.
- [4] Chang CC, Sun CF, Pai HJ, et al. Preoperative serum C-reactive protein and gastric Cancer; clinical-pathological correlation and prognostic significance[J]. Chang Gung Med J, 2010, 33(3): 301-312.
- [5] Sasazuki S, Inoue M, Sawada N, et al. Plasma levels of C-reactive protein and serum amyloid A and gastric Cancer in a nested case-control study; Japan Public Health Center-based prospective study[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(4): 712-718.
- [6] Lee S, Choe JW, Kim HK, et al. High-sensitivity C-reactive protein and Cancer[J]. Environment Epidemiology, 2011, 21(3): 161-168.
- [7] 顾如兵, 宫健康, 周春燕, 等. 幽门螺杆菌感染与 C 反应蛋白水平的相关性研究[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2013, 12(1): 43-44.
- [8] Tsavaris N, Kosmas C, Kopterides P, et al. Retinol-binding protein, acute phase reactants and (下转第 1742 页)

4.3 严格把关开题及课题进展情况。导师开题报告进行严格把关,在正式开题报告会上,邀请包括统计学等相关学科的专家参加,提出整改意见。在课题进展期,学科组组织研究生学术讨论会,其内容包括实验方法与技术看新、文献追踪等,提高学生提出问题、解决问题的研究能力。

4.4 重视论文发表。严抓论文质量关,该院要求硕士研究生至少是发表 1 篇中文核心期刊文章,而要争取各级奖学金则需要发表多篇高层次文章。同时激励学生的毕业学位论文争取获校级或省级优秀论文。

4.5 建立学术交流平台。学科内定期举办进修或者培训总结汇报以及学术讲座,介绍相关领域的最新进展和研究状态,同时对新技术新方法进行讲授。同时网络平台加强与兄弟院校之间的合作,吸收好的教学理念与培养模式,增强个性能力的培养。有条件时,带学生参加一些学术交流会议,构建平台、开拓视野。

5 建立工作汇报制度,加强师生交流

为防止导师对学生的“导”流于形式,要求导师与研究生定期交流。研究生定期进行工作进展汇报,使导师了解目标完成情况,以便给予及时指导,同时研究生将科研工作中遇到的困难和问题在汇报会上提出,导师和学生通过交流共同解决。周会制还可以解读该专业方向最新文献,掌握学科发展动态,追踪最新科研情况,从而提升学生提出问题、解决问题的能力。

6 研究生的教学实践能力及临床技能培养

为加强研究生临床技能、教学能力的培养,使研究生不仅

能胜任临床工作,成为临床检验诊断学专业临床工作和科学研究的高层次综合人才,逐步建立医疗、科研一体化模式^[3]。该学科在临床轮转中根据方向特点加入临床科室的实习,如细菌的耐药机制则轮转感染内科、呼吸内科、血液科等科室的临床学习,让其了解临床常见多发病的诊断思维,从而达到与临床沟通指导临床用药的目的。在专业课的授课中,让学生参与实验教学,在理论实践中认识不足而不断进步。

总之,对于研究生培养模式需进行全局观念并结合学科的发展特点,我国各地的研究生培养模式有着其自身的特色和优势,应不断借鉴好的研究生培养经验,努力推动研究生培养模式改革,能够为该学科人才培养提供一定的帮助^[4]。

参考文献

[1] 沈霞.我国检验医学的发展及面临的挑战[J].中华检验医学杂志,2004,27(1):1-4.
[2] 教育部.关于做好全日制硕士专业学位研究生培养工作的若干意见[S].教研[2009]1号.
[3] 陈晶,芮勇字,王前,等.临床微生物学检验“医教研一体化”发展模式的探讨与实践[J].重庆医学,2013,42(1):104-106.
[4] 张靖,田润平,傅骞,等.医学职业素养评价研究探析[J].中国高等医学教育,2013,13(5):26-27.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2014-04-27)

(上接第 1715 页)

Helicobacter pylori infection in patients with gastric adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11 (45): 7174-7178.
[9] 贾云鹤,江志伟,李宁,等.胃癌病人肠黏膜通透性改变与 C 反应蛋白相关性研究[J].中国实用外科杂志,2006,26 (6):425-427.
[10] 王志,王占科,朱共元.CRP 与 T-淋巴细胞亚群联检在胃癌分期及炎症反应中的意义[J].现代诊断与治疗,2009, 20(1):7-8.
[11] Jang JS,Choi SR,Han SY,et al. Predictive significance of serum IL-6,VEGF, and CRP in gastric adenoma and mucosal carcinoma before endoscopic submucosal dissection [J]. Korean J Gastroenterol,2009,54(2):99-107.
[12] Lukaszewicz-Zajac M,Mroczko B,Gryko M,et al. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins(IL-6 and CRP) and classic tumor markers(CEA and CA 19-9) in gastric Cancer[J]. Clin Exp Med,2011,11(2):89-96.
[13] Miyake K,Imura S,Nishioka M,et al. Serum evaluation of soluble interferon-alpha/beta receptor and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of the patients with

gastrointestinal and hepatobiliary-pancreatic Cancer[J]. Cytokine,2010,49(3):251-255.
[14] 黄小琪,林英辉.C-反应蛋白与胃癌临床病理及预后的关系[J].广西医科大学学报,2007,24(5):734-735.
[15] Jiang X,Hiki N,Nunobe S,et al. Prognostic importance of the inflammation-based Glasgow prognostic score in patients with gastric Cancer[J]. Br J Cancer,2012,107 (2):275-279.
[16] Hwang JE,Kim HN,Kim DE,et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric Cancer[J]. BMC Cancer,2011,11(1): 1-7.
[17] Woo Y,Hyung WJ,Obama K,et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein,a marker of advanced stage gastric Cancer and postgastrectomy disease recurrence[J]. J Surg Oncol,2012,105(4):405-409.
[18] 沙文,侯鹏飞,焦连华,等.胃癌患者手术前后血清急性时相蛋白的检测[J].郑州大学学报:医学版,2002,37(4): 447-449.

(收稿日期:2013-10-22 修回日期:2014-02-25)