

• 论 著 •

胱抑素 C 及同型半胱氨酸在肺癌患者中的水平分析*

周美文, 高晓坤, 杜荣龙, 唐四海, 李 栩, 汪赛兵

(安徽省铜陵市立医院检验科 244000)

摘要:目的 探讨胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)在肺癌及肺癌转移后的水平变化。方法 非小细胞肺癌患者 104 例纳入病例组,其中鳞癌 52 例,腺癌 52 例,选择同期体检健康者 32 例纳入对照组,采集血清标本检测 CysC、Hcy 水平,并进行统计分析。结果 CysC、Hcy 在鳞癌和腺癌患者间差异无统计学意义($P>0.05$),但是 2 类患者 2 项指标与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TNM 临床分期 I、II 期患者与 III、IV 期患者比较,CysC 差异有统计学意义($t=-2.266, P=0.026$),Hcy 差异无统计学意义($P>0.05$)。以是否发生远端器官转移作为因变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示 CysC、Hcy 不是发生远端器官转移的独立危险因素,但是当肺癌患者发生远端器官转移后,CysC、Hcy 与肺癌远端器官转移个数呈正相关($r=0.392, 0.257, P<0.05$)。结论 CysC、Hcy 不是肺癌患者发生器官转移的独立危险因素,肺癌晚期。CysC、Hcy 与转移器官数具有相关性。

关键词:胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 肺癌; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)19-2711-03

Study on the levels of cystatin C and homocysteine in lung cancer patients*

ZHOU Meiwen, GAO Xiaokun, DU Ronglong, TANG Sihai, LI Xu, WANG Saibing

(Department of Clinical Laboratory, Tongling Municipal Hospital, Tongling, Anhui 244000, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of serum cystatin C(CysC) and serum homocysteine(Hcy) levels in patients with lung cancer. **Methods** A total of 104 patients with non-small-cell lung cancer were recruited into study group, including 52 patients with squamous cell carcinomas and 52 patients with adenocarcinoma. Meanwhile, 32 healthy person were selected as control group. CysC and Hcy levels were detected and analyzed. **Results** There were no significant differences on CysC and Hcy between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma patients($P>0.05$), while there were significant differences on CysC and Hcy between the study group and control group($P<0.05$). The difference of CysC between clinical TNM stage I/II and clinical TNM stage III/IV had statistical significance($t=-2.266, P=0.026$). However, there was no significant difference in data of Hcy between clinical TNM stage I/II and clinical TNM stage III/IV($P>0.05$). Binary logistic regression analysis showed that CysC and Hcy were not independent risk factors for remote organ metastases, however, when lung cancer patients had distant organs metastasis, spearman relativity analysis showed that all data of CysC, Hcy were positively relativity with organ metastasis numbers($r=0.392, 0.257, P<0.05$). **Conclusion** CysC and Hcy are not independent risk factors for metastasis of lung cancer patients. At the later stages of lung cancer, Hcy and CysC are correlated with the numbers of organ metastasis.

Key words: cystatin C; homocysteine; lung cancer; non-small cell lung cancer

受吸烟、环境污染等诸多因素影响,目前肺癌在我国发病率较高,我国已经成为肺癌大国。有文献预测,至 2025 年我国将每年新增肺癌患者 100 万例^[1],因此对于肺癌的诊治尤为重要。同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(CysC)的检测在肺癌的诊断、治疗、评估预后中具有一定的意义^[2-3],本研究主要就 CysC 及 Hcy 在肺癌中的水平变化及在转移过程中是否具有的相关性进行了深入的探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 2 月本院诊断为非小细胞肺癌患者 104 例作为病例组,经过病理学和细胞学检验,同时经过 CT、MRI、放射扫描证实是否发生转移,其中鳞癌 52 例,腺癌 52 例;男 78 例,女 26 例;年龄 37~85 岁,中位年龄 66 岁;其中 TNM 临床分期 I 期 16 例,II 期 23 例,

III 期 6 例,IV 期 59 例。选择同期本院体检中心健康体检者 32 例纳入对照组,排除高血压、心脏病等疾病患者,其中男 23 例,女 9 例,年龄 40~85 岁,中位年龄 59 岁。两组研究对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($t=1.133, P=0.259; \chi^2=0.125, P=0.724$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 检测仪器采用日本 Olympus 公司全自动生化分析仪,型号 AU2700,试剂为北京九强生物有限公司提供的金斯尔品牌试剂,其中 CysC 使用免疫比浊法检测,Hcy 使用循环酶法检测。所有的操作均按照说明书进行。

1.3 标本采集 所有研究对象均采集清晨空腹静脉血,立即分离血清,标本在 2 h 内完成检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析,非正态分布的数据采用中位数(四分位间距)表示,正

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863)项目(2014AA022304)。

作者简介:周美文,男,主管技师,主要从事临床生物化学研究。

态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较,先经过对数转换后,方差齐性资料采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验,两组间数据比较分析使用 t 检验。相关性分析使用 Spearman 相关分析和二元 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺癌患者的 CysC 与 Hcy 检测水平 不同病理分型、TNM 分期、远端转移器官个数的患者 CysC 与 Hcy 水平检测结果见表 1。

表 1 肺癌患者的 CysC 与 Hcy 水平检测			
项目	<i>n</i>	CysC ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	Hcy [$\bar{x} \pm s$ 或中位数 (四分位间距), mmol/L]
病理分型			
鳞癌	52	1.21 $\pm$ 0.18	15.08 $\pm$ 5.37
腺癌	52	1.16 $\pm$ 0.27	12.45 (10.80 ~ 14.75)
TNM 分期			
I 期	16	1.12 $\pm$ 0.17	13.30 (10.80 ~ 16.30)
II 期	23		
III 期	6	1.22 $\pm$ 0.25	12.50 (11.30 ~ 17.80)
IV 期	59		
远端转移器官(个)			
1	24	1.10 $\pm$ 0.21	13.18 $\pm$ 3.47
2	25	1.29 $\pm$ 0.27	14.62 $\pm$ 5.74
≥ 3	10	1.29 $\pm$ 0.19	16.60 $\pm$ 4.50

注: I、II 期合为一组, III、IV 期合为一组进行分析。

2.2 对照组与病例组 CysC 与 Hcy 水平比较 不同病理类型的肺癌患者 CysC 与 Hcy 检测结果经过对数转换后,方差齐性,采用单因素方差分析进行比较,结果显示鳞癌与腺癌患者 CysC 和 Hcy 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组 CysC 与 Hcy 水平分别为 (0.81 $\pm$ 0.15) mg/L、(10.30 $\pm$ 2.80) mmol/L。鳞癌与腺癌患者 CysC 和 Hcy 水平与对照组比较,差异均有统计学意义 ($F = 50.26, P = 0.00; F = 15.50, P = 0.00$)。

2.3 不同 TNM 临床分期患者 CysC 与 Hcy 水平比较 由于 III 期病例较少, I、II 期患者合并为一组, III、IV 期患者合并为一组,方差齐性,采用 t 检验进行比较,结果显示 I、II 期患者 CysC 水平低于 III、IV 期患者,差异有统计学意义 ($t = -2.266, P = 0.026$),而 Hcy 水平在 I、II 期与 III、IV 期之间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 相关性分析 根据肺癌患者是否发生远端器官转移进行二元 Logistic 回归分析,结果显示 CysC、Hcy 不是发生远端器官转移的独立危险因素,但是当肺癌患者发生远端器官转移后, CysC、Hcy 与肺癌远端器官转移个数呈正相关 ($r = 0.392, P < 0.05; r = 0.257, P < 0.05$)。

3 讨 论

CysC 是所有有核细胞都能产生的一种半胱氨酸蛋白酶抑制物,且能抑制多单核细胞趋化作用以参与机体免疫防御功能,以往研究认为 CysC 与乳腺癌、食管癌、卵巢癌等有一定的联系^[4-6],本研究发现不同病理学分型的肺癌患者 CysC 水平

比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但不同病理学分型的肺癌患者与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肺癌患者中 CysC 水平较对照组升高,有学者认为由于肿瘤细胞的生长消耗, IV 期肺癌患者与 II 期患者相比 CysC 水平降低^[7],但是这与本研究发现的某些现象不是很吻合,本研究发现 III、IV 期患者与 I、II 期患者相比, CysC 水平升高,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。可能与样本选择的例数及 TNM 分期构成有关。Zhang 等^[8]研究认为 CysC 水平与肺癌分期呈正相关,这意味着 CysC 水平随着 TNM 分期的增加, CysC 会逐渐增高。虽然肿瘤细胞会消耗 CysC,但是肺癌患者 TNM 分期 IV 期发生转移后, CysC 与转移器官数具有相关性,可能与转移器官影响 CysC 的水平有关。有研究认为 CysC 水平较高的肺癌患者生存期会有所降低^[9]。肿瘤细胞能够分泌一些细胞外基质降解酶降解肿瘤细胞附近的细胞外基质,这是肿瘤细胞浸润并转移的前提,半胱氨酸蛋白酶是一类溶酶体蛋白酶,且是细胞外基质降解酶系统一个分类, CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制物。在化疗中 CysC 可能发挥重要作用,可防止坏死肿瘤细胞死亡后释放溶酶体蛋白酶^[10]。

肺癌患者进展到晚期,发生器官转移是常见现象。本研究未发现 CysC 是肺癌患者发生转移的独立危险因素。但是,当肺癌患者已经发生远端器官转移后, CysC 与肺癌转移的器官数呈正相关 ($r = 0.392, P < 0.05$),随着转移器官的增加,患者的生存期将会缩短。

本研究发现不同病理分型肺癌患者 Hcy 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是与对照组比较, Hcy 都有所升高,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时发现 TNM 临床分期中 III、IV 期患者与 I、II 期患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

Hcy 是一种含硫氨基酸,由蛋氨酸经脱甲基作用生成,大多数癌细胞表现出蛋氨酸依赖性表型^[11],蛋氨酸转化受阻后,导致血中的 Hcy 水平升高,同时癌症患者尿酸水平降低,可能影响 Hcy 的甲基化^[12],有研究认为 Hcy 在乳腺癌、喉癌、胃癌中具有一定的检测意义^[13-15],同时 Tatekin 等^[2]研究认为肺癌患者较高的 Hcy 水平可作为早期诊断和检测复发的敏感指标,高 Hcy 可以引起 DNA 低甲基化, DNA 甲基化主要发生在 CpG 双核苷酸序列, DNA 甲基化与肿瘤发生、发展关系密切。

DNA 低甲基化导致肿瘤发生浸润及转移的倾向明显,但是本研究未发现 Hcy 是肺癌转移的独立危险因素,但是当肺癌患者发生远端器官转移后, Hcy 与远端器官数量有一定的相关性 ($r = 0.257, P < 0.05$)。有研究发现, Hcy 与心血管疾病有一定相关性,肺癌患者合并心血管疾病可影响肺癌各期患者的生存期^[16]。

综上所述, CysC、Hcy 检测在肺癌中具有一定意义。CysC、Hcy 不是肿瘤患者发生转移的独立危险因素,只有当肺癌患者发生远端器官转移后, CysC、Hcy 与器官转移数量呈正相关,本研究认为二者可能与肺癌患者的生存期有一定的联系。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27 (1): 2-12.

[2] Tatekin D, Erturk K, Bozbey HU, et al. Plasma homocys-

- teine, folate and vitamin B12 levels in patients with lung cancer[J]. *Exp Oncol*, 2015, 37(3): 218-222.
- [3] Ohara G, Miyazaki K, Kurishima K, et al. Serum levels of cystatin C in elderly lung cancer patients [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 303-306.
- [4] Laurent MV, Huesgen PF, Masson O, et al. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment[J]. *Faseb J*, 2012, 26(12): 5172-5181.
- [5] Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, et al. Expression of cystatin C in human esophageal cancer[J]. *Tumori*, 2011, 97(2): 203-210.
- [6] Gashenko EA, Lebedeva VA, Brak IV, et al. Evaluation of serum procathepsin B, cystatin B and cystatin C as possible biomarkers of ovarian cancer [J]. *Int J Circumpolar Health*, 2013, 72(2): 309-313.
- [7] Naumnik W, Niklinska W, Ossolinska M, et al. Serum cathepsin K and cystatin C concentration in patients with advanced non-small-cell lung cancer during chemotherapy [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2009, 47(2): 207-213.
- [8] Zhang XD, Hou YL, Niu ZQ, et al. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(8): 411-416.
- [9] Chen Q, Fei J, Wu L, et al. Detection of cathepsin B, cathepsin L, cystatin C, urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in the sera of lung cancer patients[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(4): 693-699.
- [10] Petty RD, Kerr KM, Murray GI, et al. Tumor transcriptome reveals the predictive and prognostic impact of lysosomal protease inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(11): 1729-1744.
- [11] Zhang W, Braun A, Bauman Z, et al. Expression profiling of homocysteine junction enzymes in the NCI60 panel of human cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1554-1560.
- [12] Schroecksnadel K, Frick B, Fiegl M, et al. Hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(1): 47-53.
- [13] Naushad SM, Reddy CA, Kumaraswami K, et al. Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(2): 397-406.
- [14] Nacci A, Dallan I, Bruschini L, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with laryngeal cancer [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134(12): 1328-1333.
- [15] Bilici A, Sonkaya A, Ercan S, et al. The changing of serum vitamin B12 and homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinicopathological factors? [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 823-828.
- [16] Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 85-93.

(收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-06-13)

(上接第 2710 页)

读值为 483.63。

综上所述, NT-proBNP/ChE 比值在严重脓毒症及脓毒性休克患者病情评估和预后判断方面, 其灵敏度与 APACHE II 评分接近, 可作为预测因素, 具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Phillip D, Mitchell M, Andrew Rhodes, et al. Surviving sepsis campaign: international guideline for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
- [2] Chien TI, Chen HH, Kao JT. Comparison of Abbott AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNPan NT-proBNP [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 369(9): 95-99.
- [3] Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure [J]. *Cma J*, 2006, 175(6): 611-617.
- [4] Seer DE, Lemos JA. Current status of risk stratification methods in acute coronary syndromes [J]. *Curr Cardiol Pep*, 2006, 8(4): 282-288.
- [5] Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 1-11.
- [6] Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit*, 2012, 16(3): R74.
- [7] 邹玉刚, 梁显泉. 急性有机磷中毒患者出院时血清假性胆碱酯酶检测的临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2012, 32(2): 284-285.
- [8] 张建松. 危重症患者血清胆碱酯酶活性与风险分析 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(2): 125-127.
- [9] 赵华平, 赵斌. 肝硬化患者血清前白蛋白、总胆汁酸和胆碱酯酶水平变化的意义 [J]. *吉林医学*, 2012, 33(1): 47-48.
- [10] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388.

(收稿日期: 2016-03-13 修回日期: 2016-05-21)