

养健康;开展适度运动与竞赛,调动员工主动运动锻炼的积极性;为员工建立上下级之间通畅的信息沟通渠道等。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-611.

[2] 刘超, 狄红杰. 进一步深入研究代谢综合征的发病机制及临床干预[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3): 199-200.

[3] 叶莺, 钟文玲, 林修全, 等. 静态生活方式与代谢综合征及 2 型糖尿病患病的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1235-1240.

[4] 聂晓莉. 公务员疲劳型亚健康的流行病学特征与血浆代谢组学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.

[5] 陈伟璇, 郑爱英, 陈静芳, 等. 综合医院临床护士亚健康状况调查[J]. 护理学杂志, 2007, 22(10): 62-64.

[6] 马先富, 刘庆敏, 吕筠, 等. 企业职工代谢综合征患病率及相关亚型分布调查[J]. 浙江预防医学, 2014(2): 123-127.

[7] 韩献华, 段建国, 王松涛. 60 岁以上老年人代谢综合征的患病情况分析[J]. 山西医药杂志, 2015(10): 1175-1176.

[8] 李珍. 社区居民代谢综合征危险因素分析[J]. 中国乡村医药, 2015(9): 23-24.

[9] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994[J]. Arch Inter Med, 2003, 163(4): 427-436.

• 临床探讨 •

[10] Lee WY, Jung CH, Park JS, et al. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 67(1): 70-77.

[11] Rassman J, Gupta S. The metabolic syndrome: modify root causes, treat risk factors[J]. JAAPA, 2005, 18(3): 30-36.

[12] Kim YJ. Association of Family Composition and Metabolic Syndrome in Korean Adults Aged over 45 Years Old[J]. Asian Nurs Res(Korean Soc Nurs Sci), 2015, 9(4): 349-355.

[13] Ding L, Xu Y, Wang L, et al. 2010 China Non-communicable Disease Surveillance Group. The cardiometabolic risk profile of Chinese adults with diabetes: A nationwide cross-sectional survey [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(1): 43-52.

[14] Farhat A, Al-Hajje A, Rachidi S, et al. Risk factors and quality of life of dyslipidemic patients in Lebanon: A cross-sectional study[J]. J Epidemiol Glob Health, 2016, 6(4): 315-323.

[15] Beltran-Sanchez H, Andrade FC. Time trends in adult chronic disease inequalities by education in Brazil: 1998-2013[J]. Int J Equity Health, 2016, 15(1): 139.

[16] Peer N, Lombard C, Steyn K, et al. Differential associations of cardiovascular disease risk factors with relative wealth in urban-dwelling South Africans [J]. J Public Health(Oxf), 2016, 38(3): e232-239.

(收稿日期: 2016-12-05 修回日期: 2017-01-20)

中老年体检人群 CCL18 和 CEA 表达水平检测在膀胱癌的应用价值

余 婧, 孙 丽

(第三军医大学西南医院体检中心, 重庆 400038)

摘 要:目的 检测中老年人肺部活化调节趋化因子(CCL18)和癌胚抗原(CEA)表达水平,探讨两者异常水平与膀胱癌的相关性。**方法** 通过对 2012 年 10 月至 2015 年 10 月在该院体检中心的中老年体检情况进行回顾性分析,采用全自动酶联免疫分析仪测定被检人员 CCL18 和 CEA 表达水平并进行统计分析。**结果** 体检结果发现,血清及尿液中 CCL18 和 CEA 表达水平在膀胱癌组表达水平异常增高,与慢性泌尿系疾病组和对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CCL18 及 CEA 表达水平与年龄、性别、病理类型和分化程度无关,但和膀胱肿瘤分期相关,分期越晚其表达水平越高,同时,其与淋巴结转移及远处转移相关;在两者血清水平异常增高体检者中,CCL18 检出率高于 CEA 检出率,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对尿常规异常人群,可将 CCL18 和 CEA 表达水平作为中老年体检时的常规项目,有利于检测出早期膀胱癌和非瘤性疾病,这对患者的及时诊断和治疗有重要临床价值。

关键词:人肺部活化调节趋化因子; 癌胚抗原; 膀胱癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 07. 037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)07-1006-03

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤,近年来在我国呈上升趋势,肿瘤筛查机制和早期诊断是预后最重要的影响因素。肿瘤标志物在一定程度上可反映肿瘤的发生和发展,而膀胱癌缺乏特异的肿瘤标志物,目前最常用的标志物为癌胚抗原(CEA),但因尿路感染等慢性炎性反应容易出现假阳性^[1]。研究发现^[2],人肺部活化调节趋化因子(CCL18)在膀胱癌中异常增高,是膀胱癌最准确的生物学标志物,在早期诊断中具有重

要价值。本研究通过回顾性分析中老年 CCL18 和 CEA 水平,探讨两者异常水平与膀胱癌的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月至 2015 年 10 月在本院体检中心的中老年进行回顾性分析。总纳入 23 857 例体检者,年龄 45~73 岁,平均年龄(62.37±5.25)岁;通过询问体检人群既往病史及排除其他疾病,选取尿常规异常者 784 例作为观

察组,经确诊慢性泌尿系疾病 503 例(慢性泌尿系疾病组),经病理确诊肾癌 25 例,膀胱癌患者 256 例(膀胱癌组)。排除呼吸道和消化道等慢性疾病后,在相对健康的体检者中随机选取 100 例作为对照组。膀胱癌患者 256 例中,男性 159 例,女性 97 例,平均年龄(59.37±4.28)岁;慢性泌尿系疾病组男性 381 例,女性 122 例,平均年龄(57.61±5.02)岁;对照组男性 65 例,女性 35 例,平均年龄(58.98±4.76)岁。各组间年龄、性别及一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组及观察组体检者于体检当日晨空腹抽取静脉血 5 mL 及尿液 5 mL 分别送检 CCL18 和 CEA,采用全自动酶联免疫分析仪测定,CCL18 及 CEA 试剂盒购于上海博谷生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 3 组 CCL18 和 CEA 表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCL18(pg/mL)		CEA(μg/L)	
		血清	尿液	血清	尿液
对照组	100	58.47±9.23	10.21±2.52	3.12±0.64	1.18±0.33
慢性泌尿系疾病组	503	169.05±11.37 [#]	41.75±5.01 [#]	8.16±2.01 [#]	5.29±1.03 [#]
膀胱癌组	256	528.47±29.23 ^{#▲}	120.21±9.52 ^{#▲}	11.42±2.54 ^{#▲}	7.18±1.33 ^{#▲}

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与慢性泌尿系疾病组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 2 CCL18 和 CEA 在膀胱癌中的表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCL18(pg/mL)		CEA(μg/L)	
		血清	尿液	血清	尿液
分期					
I~Ⅱ期	125	481.52±25.76	91.21±8.63	9.65±1.67	5.04±1.42
Ⅲ~Ⅳ期	131	597.43±37.54 [#]	131.60±12.54 [#]	16.02±3.52 [#]	10.31±2.93 [#]
淋巴结转移					
有	53	573.50±28.03 [#]	120.89±7.69 [#]	15.60±2.63 [#]	8.07±1.53 [#]
无	203	431.57±24.71	87.21±8.12	8.62±1.77	4.02±1.02
远处转移					
有	47	586.51±28.71 [#]	140.21±8.13 [#]	17.05±3.07 [#]	8.06±1.60 [#]
无	209	461.02±23.70	85.20±7.63	8.66±1.81	5.02±1.03

注:与同类其他组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 血清 CCL18 和 CEA 水平与疾病的关系

检测项目	总例数 (n)	证实为膀胱癌 例数(n)	证实为慢性 泌尿系疾病(n)	检出率 (%)
CCL18(pg/mL)				
0~100	242	0	242	0.00
>100~300	268	19	249	7.09
>300	249	237	12	95.18
CEA(μg/L)				
0~4	293	62	231	21.16
>4~8	346	105	241	30.35
>8	120	89	31	74.17

2 结 果

2.1 CCL18 及 CEA 表达水平与泌尿系疾病的关系 研究发现,对照组血清和尿液中 CCL18 及 CEA 表达水平均低于慢性泌尿系疾病组,膀胱癌组表达水平异常增高,对照组与 2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 CCL18 及 CEA 表达水平与临床特征的关系 膀胱癌患者 256 例中,男性 159 例,女性 97 例,平均年龄(64.62±7.82)岁;移行细胞癌 211 例,鳞癌 33 例,腺癌 12 例;低分化癌 87 例,中分化癌 90 例,高分化癌 79 例;Ⅰ~Ⅱ期 125 例,Ⅲ~Ⅳ期 131 例;淋巴结转移 53 例,远处转移 47 例。经统计分析发现,CCL18 及 CEA 表达水平与年龄、性别、病理类型和分化程度无关,但和肿瘤分期相关,分期越晚其表达水平越高。此外,CCL18 及 CEA 表达水平还与淋巴结转移及远处转移相关。见表 2。

2.3 血清 CCL18 和 CEA 水平与疾病的关系 由于 CEA 在和 CCL18 尿液中的水平易受外界因素的影响,笔者对排除肾癌 25 例后尿常规异常 759 例体检者血清 CCL18 和 CEA 进行统计分析发现,膀胱癌患者血清 CCL18 表达水平仅有 19 例小于 300 ng/mL,在大于 300 ng/mL 体检者中膀胱癌检出率为 95.18%;膀胱癌患者 CEA 表达水平有 62 例小于 4 μg/L,105 例轻度增高,大于 8 μg/L 的体检者中膀胱癌检出率为 74.17%。在两者血清水平异常增高体检者中,CCL18 检出率高于 CEA 检出率,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨 论

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一,超过 80% 为非肌层浸润性膀胱肿瘤,5 年生存率大于 90%。然而,这些病变

患者约 70% 可发展为肿瘤复发^[3]。膀胱癌的发生机制目前尚不明确,不少学者认为上皮细胞在致癌信号通路的诱导下发生局部炎性反应,促进早期癌症病灶的形成^[4]。一旦膀胱癌得到确诊和治疗,患者会频繁使用膀胱镜检查对肿瘤复发进行监测。如果不及时治疗,最初的非侵入性肿瘤可进展为肌层浸润性肿瘤并显著降低存活率^[5]。因此,早期诊断仍是影响预后的关键。膀胱镜检查是诊断膀胱癌的“金标准”,但是由于其有创性,使得众多患者不能接受^[6],体检的常规化和非侵入肿瘤标志物分析成为发现早期膀胱癌的主要目标。

膀胱癌缺乏特异性肿瘤标志物,目前常通过 CEA 和 β -葡萄糖苷酸酐酶等来监测病情^[7]。CEA 是黏膜上皮细胞分泌的糖基化分子多肽蛋白,存在于胎儿消化系统,出生后逐渐消失,健康人群血清中微量存在。在肺癌等多种肿瘤中 CEA 可出现持续增高,一定程度上可作为肿瘤诊断和治疗效果的参考^[8]。CEA 在正常尿路上皮不存在,在部分膀胱鳞癌中会出现增高。CEA 在早期研究中作为监测膀胱鳞癌的肿瘤标志物之一,但尿路感染等慢性炎症反应会影响 CEA 水平,易出现假阳性。国外学者发现,CYFRA21-1 在膀胱癌中的特异性和敏感性高于 CEA,可见 CEA 在膀胱癌的诊断中缺乏特异性^[9-10]。因此寻找新的生物学标志物用于监测早期膀胱癌成为众多学者关注的热点。

近年来,研究发现 CCL18 在膀胱癌中异常增高,是膀胱癌最准确的生物学标志物。CCL18 是巨噬细胞分泌的炎症趋化因子,参与免疫调节和炎症反应过程,在卵巢癌、膀胱癌和胃癌等恶性疾病中异常增高,通过触发整合素聚集和促进肿瘤血管生成加速癌细胞的侵袭^[11]。有研究发现,肿瘤相关巨噬细胞分泌 CCL18 促进乳腺癌转移,这与患者的预后较差密切相关^[12]。随后有学者发现,CCL18 通过 N-ras/ERK/PI3K/NF κ B 基因信号通路降低 mir98 和 mir27b 表达,介导乳腺癌细胞侵袭及迁移。国外研究发现,膀胱癌患者无论血清还是尿液中,CCL18 表达水平平均高于健康体检者。CCL18 是与膀胱癌最相关的生物学标志物,其敏感性和特异性均高于其他已知的肿瘤标志物,在膀胱癌的早期诊断中具有较大前景^[13]。

本研究发现,CCL18 和 CEA 表达水平在膀胱癌组表达水平异常增高,其对慢性泌尿系疾病组 and 对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CCL18 及 CEA 表达水平与年龄、性别、病理类型和分化程度无关,但和肿瘤分期相关,分期越晚其表达水平越高。在两者血清水平异常增高体检者中,CCL18 检出率高于 CEA 检出率。这与国外研究者的结论基本一致,CCL18 表达水平在膀胱癌患者中具有重要诊断价值。本研究表明,CEA 表达水平存在一定假阳性,CCL18 表达水平相对更为准确,检测两者表达水平可为早期诊断和治疗提供一定的参考。

综上所述,将 CCL18 和 CEA 表达水平作为亚健康中老年人体检时的常规项目有利于检测出早期膀胱癌和非瘤性疾病,对患者的及时诊断和治疗有非常重要的临床价值。关于 CCL18 与膀胱癌预后的关系需要加大标本量,进一步的研究证实。

参考文献

- [1] Tsumura H, Matsumoto K, Ikeda M, et al. High Expression Level of Preoperative Serum Uroplakin III is Associated with Biologically Aggressive Bladder Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(4): 1539-1543.
- [2] Miyake M, Ross S, Lawton A, et al. Investigation of CCL18 and A1AT as potential urinary biomarkers for bladder cancer detection[J]. BMC Urol, 2013, 13: 42.
- [3] Kim J, Kim WJ. Will the 40-gene expression classifier predict responders to EGFR targeted chemotherapy for the invasive bladder cancer patients[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(2): 18.
- [4] Izadpanahi MH, Honarmand R, Khorrami MH, et al. A comparison of bladder neck preservation and bladder neck reconstruction for urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(12): 1140-1144.
- [5] McKibben MJ, Woods ME. Preoperative imaging for staging bladder cancer[J]. Curr Urol Rep, 2015, 16(4): 496.
- [6] Ryan PE, Waddell JA, Solimando DJ. Gemcitabine and Carboplatin (renally dosed) regimen for bladder cancer[J]. Hosp Pharm, 2015, 50(2): 103-107.
- [7] Wood DP. Re: prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer[J]. J Urol, 2014, 192(1): 59.
- [8] Zhang R, Zhang X, Ma B, et al. Enhanced antitumor effect of combining TRAIL and MnSOD mediated by CEA-controlled oncolytic adenovirus in lung cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2016, 23(6): 168-177.
- [9] Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function[J]. Cell Adh Migr, 2015, 9(1/2): 48-82.
- [10] Okano M, Yasui M, Nishino M, et al. A Case of Bladder Adenocarcinoma with Rectal Metastasis[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42(12): 2248-2250.
- [11] Hou X, Zhang Y, Qiao H. CCL18 promotes the invasion and migration of gastric cancer cells via ERK1/2/NF- κ B signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 641-651.
- [12] Lin X, Chen L, Yao Y, et al. CCL18-mediated down-regulation of miR98 and miR27b promotes breast cancer metastasis[J]. Oncotarget, 2015, 6(24): 20485-20499.
- [13] Huang Y, Zhang SD, Mc-Crudden C, et al. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6): 3075-3084.