

[5] Sharma V, Kearney MT, Davidson SM, et al. Endothelial insulin resistance protects the heart against prolonged ischemia-reperfusion injury but does not prevent insulin transport across the endothelium in a mouse Langendorff model[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(6): 586-591.

[6] 金善姬,熊英环,许梅花,等. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗及肥胖关系[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(1): 50-52.

[7] Adamiak P, Lacka K. Adipose tissue, adipokines and aging [J]. Pol Merkur Lekarski, 2016, 40(236): 122-128.

[8] Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis [J]. Endocr Metab, 2016, 31(1): 1-6.

[9] Olarescu NC, Bollerslev J. The impact of adipose tissue on

insulin resistance in acromegaly [J]. Trends Endocr Metab, 2016, 27(4): 226-237.

[10] Luan B, Goodarzi MO, Phillips NG, et al. Leptin-mediated increases in catecholamine signaling reduce adipose tissue inflammation via activation of macrophage HDAC4 [J]. Cell Metab, 2014, 19(6): 1058-1065.

[11] Ilavenil S, Arasu MV, Lee JC, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells [J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 758-765.

[12] 李妙男,王洪巨,赵皓,等. 老年急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者血浆内皮微粒的变化 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(8): 570-573.

(收稿日期: 2016-12-19 修回日期: 2017-01-10)

• 临床探讨 •

Rta-IgG、D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查及其病理分期的临床诊断价值

朱永娟¹, 刘泽滨², 姜健³, 黄炳坤³, 孙仕强⁴, 陈小波¹

(1. 广东省深圳市麒麟山疗养院检验科 518055; 2. 广东省深圳市福田区妇幼保健院检验科 518000; 3. 广东省深圳市福田区中医院检验科 518034; 4. 广东省深圳市麒麟山疗养院 518055)

摘要:目的 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及免疫比浊法检测鼻咽癌组、疾病对照组及健康对照组 3 组人群血液中 Epstein-Barr(EB)病毒 Rta 蛋白抗体(Rta-IgG)、D-二聚体水平,探讨两者联合检测对鼻咽癌筛查及其病理分期的临床诊断价值。方法 采用 ELISA 和免疫比浊法检测鼻咽癌组 62 例、疾病对照组 65 例及健康对照组 66 例血液标本中 Rta-IgG 和 D-二聚体的水平。结果 经 χ^2 检验及 t 检验对 3 组人群的检测结果进行比较,数据显示:鼻咽癌组的 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率及水平均显著高于疾病对照组、健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Rta-IgG、D-二聚体对鼻咽癌筛查的敏感性分别为 77.42%、85.48%,特异性为 82.26%、69.35%,两者联合筛查敏感性提升为 90.32%;鼻咽癌组中,不同临床分期患者血清中 Rta-IgG 的水平差异无统计学意义($P > 0.05$);I 期、II 期患者血液中的 D-二聚体水平分别与 III 期、IV 期患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),I 期、II 期患者的血液 D-二聚体水平更低。结论 鼻咽癌组的 Rta-IgG、D-二聚体阳性率及血液水平均显著高于其他组,且两者联合筛查能显著提高鼻咽癌的检出率,对临床上针对鼻咽癌的筛查有很好的数据参考意义;III 期、IV 期鼻咽癌患者血液中 D-二聚体水平显著高于 I 期、II 期患者,提示临床上对鼻咽癌进行临床分期时,应重视 D-二聚体水平的检测。

关键词:鼻咽癌; EB 病毒; Rta 蛋白抗体; D-二聚体
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)08-1186-03

鼻咽癌是发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,占头颈部肿瘤的 78%^[1],病死率高,早发现、早治疗可提高患者生存率。鼻咽癌早期临床症状无特异性,因此生物学指标对鼻咽癌的早期诊断有重要作用。Epstein-Barr(EB)病毒与鼻咽癌关系密切^[2],EB 病毒相关抗体如 Rta 蛋白抗体(Rta-IgG)可作为鼻咽癌辅助诊断的血清学指标^[3]。D-二聚体是纤维蛋白降解产物,与肿瘤的严重程度有相关性^[4]。鼻咽癌呈一定的地域集中性,广东是鼻咽癌高发区^[5]。本研究探讨 Rta-IgG 和 D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查的意义及对鼻咽癌病理分期的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 鼻咽癌组、疾病对照组、健康对照组均为 2013 年 1 月至 2015 年 10 月期间在深圳市麒麟山疗养院或深圳市福田区中医院体检或住院人员。鼻咽癌组共 62 例,均已经病理确诊,其中男 45 例,女 17 例,年龄(51.3±26.4)岁;疾病对照组共 65 例,为非鼻咽癌有相似症状的头颈部其他患者,如鼻出血、耳鸣、鼻塞、鼻炎、颈部淋巴结肿大等,其中男 43 例、女 22 例,年龄(50.8±28.1)岁;健康对照组 66 例,其中男 42

例,女 24 例,年龄(48.3±30.6)岁。各组的年龄和性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究对象均排除有严重创伤史、溃疡病病史、血液呈高凝状态疾病患者,以及具有临床体征的心血管或外周血管病患者、近期服用阿司匹林等抗凝药物的患者。

1.2 仪器与试剂 D-二聚体检测仪器为法国 STAGO COM-PACT 凝血仪,试剂为原装配套试剂,结果 > 0.9 mg/L 判为阳性。Rta-IgG 试剂盒购于北京同昕生物技术有限公司,仪器为 Elx800 酶标仪,结果 > 30 U/mL 判为阳性。

1.3 病理分期 鼻咽癌患者按 2008 年方案进行临床 TNM 分期^[6],I、II 期为早期,III、IV 期为晚期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组人群标本的 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率比较 鼻咽癌组 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率均显著高于疾病对照组

及健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组标本 Rta-IgG、D-二聚体的检测
阳性率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Rta-IgG	D-二聚体
鼻咽癌组	62	48(77.42)	51(82.26)
疾病对照组	65	3(4.62)	5(7.69)
健康对照组	66	1(1.52)	3(4.55)

2.2 3 组人群标本的 Rta-IgG、D-二聚体水平比较 鼻咽癌组标本的 Rta-IgG、D-二聚体水平均显著高于疾病对照组及健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组标本 Rta-IgG、D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Rta-IgG(U/mL)	D-二聚体(mg/L)
鼻咽癌组	62	93.82±76.64	5.93±1.94
疾病对照组	65	4.46±3.53	0.56±0.31
健康对照组	66	3.12±2.57	0.42±0.23

2.3 Rta-IgG、D-二聚体对鼻咽癌组患者检测的敏感性、特异性比较 Rta-IgG 的敏感性为 77.42%, 特异性为 82.26%; D-二聚体的敏感性为 85.48%, 特异性为 69.35%。Rta-IgG 和 D-二聚体联合检测的敏感性为 90.32%。见表 3。

表 3 Rta-IgG、D-二聚体对鼻咽癌组患者检测的
敏感性、特异性比较[$n(\%)$]

指标	<i>n</i>	敏感性	特异性
Rta-IgG	62	48(77.42)	51(82.26)
D-二聚体	62	53(85.48)	43(69.35)
Rta-IgG+D-二聚体	62	56(90.32)	42(67.74)

2.4 不同临床分期的鼻咽癌患者血液中的 Rta-IgG、D-二聚体的水平比较 不同临床分期的鼻咽癌患者血清中 Rta-IgG 检测水平差异无统计学意义($P>0.05$); 而 D-二聚体的血浆检测水平中, I 期、II 期患者的数据分别与 III 期、IV 期患者的数据进行比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同临床分期的鼻咽癌患者血液中的 Rta-IgG、
D-二聚体的水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床分期	<i>n</i>	Rta-IgG(U/mL)	D-二聚体(mg/L)
I	11	88.43±67.25	2.36±1.04
II	12	92.82±70.71	2.75±1.24
III	21	96.77±78.34	6.82±2.27
IV	18	101.31±87.42	6.97±2.16

3 讨 论

国际癌症研究中心把 EB 病毒列为鼻咽癌致癌因子^[7]。Rta 蛋白是由早期 BRLF1 基因编码的产物, 是 EB 病毒由潜伏期转向裂解期的关键性调控因子, 其激活 EB 病毒并启动下游基因 BMRF1、BHRF1 等相继表达, 最终引发 EB 病毒裂解感染^[8], 且 BRLF1 基因编码蛋白 Rta 反向激活 EB 病毒潜伏期基因, 引发裂解感染各期基因的“瀑布式表达”, 诱导鼻咽部细胞异常分裂产生癌变^[9]。有学者将 Rta 与其他 EB 病毒的标

志物如衣壳抗原(VCA)、早期抗原(EA)、核抗原 1(NA1)在鼻咽癌诊断上的应用进行比较^[10], 结果显示 Rta 为更有效的鼻咽癌诊断标志物。鼻咽癌检测“金标准”病理诊断受取样部位、病理人员的经验判断等限制, 也会出现假阳性、假阴性结果误导临床治疗。由于 Rta-IgA 比 Rta-IgG 的敏感性低^[11], 容易使假阴性率上升导致鼻咽癌筛查过程的漏检, 因此, 本研究选择 Rta-IgG 指标对鼻咽癌进行检测。恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体水平增高, 一方面是恶性肿瘤细胞激活纤溶酶, 诱发纤维蛋白溶解; 另一方面是癌细胞分泌大量尿激酶型纤维蛋白原激活物, 溶解局部纤维蛋白^[12]。而且纤维蛋白原及其降解产物在患癌时增高, 也可增强血小板对癌细胞的黏附, 利于癌细胞转移^[13]。本研究探讨 Rta-IgG 和 D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查的意义, 以及其在不同鼻咽癌病理分期的检测水平, 探讨两者对于不同病理分期的临床诊断价值。

本研究数据显示, 鼻咽癌组的 Rta-IgG、D-二聚体检测阳性率及检测水平均高于疾病对照组及健康对照组的, 差异有统计学意义($P<0.05$)。提示鼻咽癌组患者血液中的 Rta-IgG、D-二聚体水平显著高于具有相似临床症状的疾病对照组及健康对照组人群, Rta-IgG、D-二聚体可作为鼻咽癌筛查的项目。

Rta-IgG、D-二聚体对鼻咽癌组患者检测的敏感性分别为 77.42%、85.48%, 特异性 82.26%、69.35%, 与任军等^[14]的结果一致。数据显示, 若将 Rta-IgG、D-二聚体两者联合检测, 对于鼻咽癌组患者检测的敏感性为 90.32%, 均高于各自的 77.42%、85.48%, 可提高鼻咽癌患者的检出率。由此可见, 临床上若将两者联合检测, 作为鼻咽癌筛查的项目进行, 可有效地提高疾病的检出率, 达到早发现、早治疗的效果。

对比不同临床分期鼻咽癌患者血清的 Rta-IgG 水平, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 这与邱厚匡等^[15]的研究结果一致, 可能是由于 Rta 蛋白在淋巴细胞中的表达相对稳定^[16], 说明 Rta-IgG 检测不适合用于鼻咽癌患者的临床分期。而鼻咽癌组患者血浆中 D-二聚体水平检测结果显示, I 期与 II 期鼻咽癌患者的检测水平显著低于 III 期与 IV 期鼻咽癌患者, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。郑岚等^[17]研究指出, 纤维蛋白原分解形成纤维蛋白, 为肿瘤生长、浸润和转移提供支架, 纤维蛋白原亦可作为不同黏附分子配体, 增加血小板及肿瘤细胞间的黏附结合, 促使肿瘤浸润和转移。III 期、IV 期鼻咽癌患者血浆中 D-二聚体水平升高可能是由于肿瘤细胞已突破淋巴包膜, 有远处转移; I 期、II 期鼻咽癌患者的肿瘤细胞仍局限于鼻咽腔内或周围淋巴结内, 提示 D-二聚体检测对于监测鼻咽癌患者的疾病发展情况及疾病的分期有积极的临床诊断价值。

综上所述, Rta-IgG、D-二聚体联合检测能显著提高鼻咽癌的检测率, 均优于各自单项进行筛查, 对临床上针对鼻咽癌的筛查有较好的指导意义。对于鼻咽癌患者, 血浆 D-二聚体检测能有效监测疾病的发展情况, 且对癌症分期有较好的指导价值。

参考文献

[1] 汪欣, 赵素萍, 吴旋, 等. 4 种标记蛋白抗体测定在鼻咽癌体检筛查及诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(21): 2563-2564.

[2] Takada K. Role of EBER and BARF1 in nasopharyngeal carcinoma(NPC) tumorigenesis[J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(2): 162-165.

- [3] Cai YL, Li J, Lu AY, et al. Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(5): 2001-2006.
- [4] 周贞. D-二聚体检测在妇科恶性肿瘤中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5): 1141-1142.
- [5] 杜满兴, 王伟佳. 联合检测 Rta-IgG、EBNA1-IgA 和 VCA-IgA 抗体对中山地区鼻咽癌的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1856-1860.
- [6] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌 92 分期修订报告[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(1): 2-6.
- [7] 陈天游, 范行良. EB 病毒诊断学意义及其方法学进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2009, 37(3): 50-53.
- [8] 祝元雪, 李晓江. EB 病毒 Rta 在鼻咽癌早期诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤进展, 2013, 21(12): 2844-2846.
- [9] Chang LK, Chuang JY, Nakao M, et al. MCAF1 and synergistic activation of the transcription of Epstein-Barr virus lytic genes by Rta and Zta[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(14): 4687-4700.
- [10] 郑裕明, 蔡永林. EB 病毒 Rta/IgG 抗体检测在鼻咽癌诊断上的价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2009, 23(4): 285-287.
- [11] 陈文思, 曹开源. EB 病毒重组抗原 Rta 蛋白的表达及其在鼻咽癌筛查中的应用[D]. 广州: 中山大学, 2010.
- [12] 葛建新, 封革, 王平. 消化系统恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3717-3719.
- [13] 朱明霞, 彭佳, 倪飞, 等. 恶性淋巴瘤患者血浆纤维蛋白原水平与功能测定的临床意义研究[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(5): 210-212.
- [14] 任军, 张晓梅, 张晓光, 等. 以 Rta2/3 为抗原用于鼻咽癌病人检测的初步研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(11): 1057-1059.
- [15] 邱厚匡, 姚亚超, 李磊, 等. EB 病毒抗体及其 DNA 联合检测在鼻咽癌筛查和早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(10): 1339-1344.
- [16] 蔡永林, 郑裕明, 成积儒, 等. EB 病毒 Rta/IgG、EBNA1/IgA、VCA/IgA 及 EA/IgA 抗体与鼻咽癌分期的关系[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3): 509-511.
- [17] 郑岚, 刘刚, 钟春生, 等. 血浆 D-二聚体、纤维蛋白原和 β_2 -微球蛋白三项联检在恶性肿瘤中的应用[J]. 淮海医药, 2013, 31(5): 377-379.

(收稿日期: 2016-12-15 修回日期: 2017-01-06)

• 临床探讨 •

洛伐他汀联合塞来昔布对宫颈癌 Caveolin-1 的表达及下游信号分子的影响及意义分析

杜克先, 胡 敏

(湖北省咸宁市通城县人民医院检验科 437400)

摘要:目的 探讨洛伐他汀联合塞来昔布对宫颈癌 Caveolin-1 的表达及下游信号分子的影响。方法 分别将不同水平的塞来昔布、洛伐他汀联合塞来昔布与 HeLa 细胞体外共孵育, 采用 MTT 法分别检测其对 HeLa 细胞增殖的影响。采用流式细胞术检测塞来昔布、洛伐他汀联合塞来昔布对 HeLa 细胞凋亡的影响。同时采用蛋白免疫印迹(Western-blot)检测 Caveolin-1 及下游信号分子磷酸化的转录活化因子 3(p-STAT3)和 p-Akt 的蛋白表达情况。**结果** HeLa 细胞经过不同水平的塞来昔布、洛伐他汀联合塞来昔布处理 24 h 后, 塞来昔布的 IC₅₀ 值为 50 μ M, 洛伐他汀联合塞来昔布的 IC₅₀ 值为 30 μ M; 塞来昔布、洛伐他汀联合塞来昔布均能抑制 HeLa 细胞的增殖, 诱导 HeLa 细胞的凋亡, 且呈剂量和时间依赖性, 洛伐他汀联合塞来昔布作用更显著; 塞来昔布与 HeLa 细胞共孵育 24 h 后, Caveolin-1 的蛋白表达轻微上调, 而洛伐他汀联合塞来昔布能够显著增加 Caveolin-1 的表达; 塞来昔布能抑制 p-STAT3 和 p-Akt 的表达, 而洛伐他汀联合塞来昔布共同处理 HeLa 细胞后, p-STAT3 和 p-Akt 的表达进一步下降。**结论** 洛伐他汀联合塞来昔布能够显著抑制 HeLa 细胞的增殖, 诱导其凋亡, 同时上调宫颈癌 Caveolin-1 的表达, 从而抑制下游信号分子的激活。

关键词: 洛伐他汀; 塞来昔布; 宫颈癌; 下游信号分子**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.056 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)08-1188-03

宫颈癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率位居女性肿瘤的第 2 位, 且近年呈年轻化趋势^[1]。研究显示, 宫颈癌的发生与人乳头状瘤样病毒(HPV)感染有关, 而 HPV 感染可能引起机体内源性因素的改变, 如癌基因的激活、抑癌基因的失活和机体免疫调节机制的失衡等, 这些改变均可能引起细胞的增殖与凋亡发生异常, 从而导致组织癌变^[2-3]。Caveolin-1 是近年来新发现的一个抑癌基因, 研究显示该基因不仅能够调节机体胆固醇的运输、维持内环境稳态, 还可能参与调控肿瘤发生发展的各个环节^[4-5]。洛伐他汀和塞来昔布分别为 COX-

2 特异性抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 本研究就洛伐他汀联合塞来昔布对宫颈癌 Caveolin-1 的表达及下游信号分子的影响进行探讨, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株与试剂 人宫颈癌 HeLa 细胞株购于中国科学院上海细胞库细胞, Caveolin-1 抗体和 β -actin 兔抗人单克隆抗体购于 santacruz 公司; p-STAT3 和 p-Akt 鼠抗人单克隆抗体购于 Cell signaling technology 公司; 细胞总蛋白提取试剂盒 Sigma 公司, MTT 检测试剂盒购于碧云天; 洛伐他汀和塞来昔布