

外周血异常糖链糖蛋白检测 对非小细胞肺癌患者治疗监测的意义*

刘丽燕^a, 陈晓丹^b, 杨明夏^c, 周洪兴^b

(南京医科大学附属常州第二人民医院 a. 输血科; b. 检验科; c. 呼吸科, 江苏常州 213003)

摘要:目的 观察肿瘤异常糖链糖蛋白(TAP)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗监测的意义。方法 选取临床确诊为NSCLC的患者30例,采集其治疗前、治疗后半个月、一个月、三个月、六个月外周静脉血并涂片,用凝集法检测TAP,以最大凝聚物面积为衡量指标,评估其对NSCLC治疗监测的意义。同时收集30例健康体检者血作为对照组。结果 治疗前NSCLC患者TAP阳性率为86.67%,健康体检者TAP阳性率为3.33%,差异有统计学意义($\chi^2=140.3, P<0.01$);Ⅲ~Ⅳ期NSCLC患者TAP凝聚物面积[411(89,562)mm²]高于Ⅰ~Ⅱ期NSCLC患者[267(31,407)mm²],差异有统计学意义($H=18.91, P<0.05$);两组患者治疗后TAP凝聚物面积均开始降低,Ⅰ~Ⅱ期患者治疗一个月后凝聚物面积与治疗前差异有统计学意义($Z=-3.21, P<0.01$),Ⅲ~Ⅳ期患者治疗半个月后TAP凝聚物面积与治疗前差异有统计学意义($Z=-2.78, P<0.05$)。治疗三个月后,两组凝聚物面积均达最低水平,Ⅰ~Ⅱ期患者平均凝聚物面积下降至治疗前的21%,Ⅲ~Ⅳ期患者下降至治疗前的37%,且Ⅰ~Ⅱ期患者TAP凝聚物面积下降幅度高于Ⅲ~Ⅳ期患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.22, P<0.05$)。结论 外周静脉血TAP检测NSCLC敏感性较高,可用于NSCLC患者的疗效监测,评估治疗效果。

关键词:异常糖链糖蛋白;非小细胞肺癌;疗效监测

中图分类号:R734.2;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)01-103-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.028

Significance of Tumor Abnormal Protein in Peripheral Blood in the Therapeutic Monitoring of Non-Small Cell Lung Cancer

LIU Li-yan^a, CHEN Xiao-dan^b, YANG Ming-xia^c, ZHOU Hong-xing^b

(a. Department of Blood Transfusion; b. Department of Clinical Laboratory;

c. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Changzhou

2nd Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

Abstract: Objective To observe the significance of tumor abnormal protein (TAP) in the therapeutic monitoring of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Peripheral blood from 30 NSCLC patients were collected to make smears at the moment of pre-treatment, half a month, one month, 3 months and 6 months after therapy. TAP was detected by coagulation method. The maximum area of condense was applied to estimate the level of TAP. Thirty healthy subjects were chose as control group. **Results** The positive rate of TAP in NSCLC patients was 86.67%, and 3.33% of healthy subjects were positive in TAP. The difference was statistically significant ($\chi^2=140.3, P<0.01$). The condense area of TAP in patients with Ⅲ~Ⅳ stage of NSCLC [411(89,562)mm²] was significantly higher than those with Ⅰ~Ⅱ stage NSCLC [267(31,407)mm²]. The condense areas in both of two groups went down after treatment. A significant difference of condense area appeared in Ⅰ~Ⅱ stage of NSCLC patients a month after therapy as well as Ⅲ~Ⅳ stage of NSCLC patients half a month after treatment. The condense areas went to their lowest level 3 months after therapy. For Ⅰ~Ⅱ stage patients, the condense area fell to 21% compared to that before treatment, but for patients with Ⅲ~Ⅳ stage of NSCLC, 37% of pre-treatment condense area were detected. The Ⅰ~Ⅱ stage of NSCLC patients had a greater decrease in condense area of TAP than the Ⅲ~Ⅳ stage patients by 3 months after treatment ($\chi^2=6.22, P<0.05$). **Conclusion** Detection of TAP in peripheral blood had a high sensitivity for NSCLC, and is able to monitoring the treatment effect.

Keywords: tumor abnormal protein; non-small cell lung cancer; therapy monitoring

肺癌为近几年来患病率最高的恶性肿瘤之一,其中约80%属非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。目前治疗NSCLC患者仍以手

术辅以放化疗为主要措施^[1]。因此,寻找到一种敏感的血液标志物用于治疗过程的疗效监测显得尤为必要,可针对性地及时改进治疗方案,对患者的

* 作者简介:刘丽燕(1982-),女,学士,主管技师,研究方向:肿瘤标志物和免疫学检验, Tel:0519-81087091, E-mail:2860126468@qq.com。

预后非常重要。新近研究发现肿瘤异常糖链糖蛋白(tumor abnormal protein, TAP)可作为肿瘤标志物^[2]。TAP为细胞中癌基因和抑癌基因突变后表达的产物,为癌细胞在异常增生过程中的共同特征。国内学者研究发现TAP在多种实体肿瘤包括肺癌患者外周血中表达增高,敏感度可达80%以上^[3~5]。本文旨在观察TAP在NSCLC患者治疗过程中的动态变化,评估其对NSCLC患者治疗监测的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年8月~11月于常州市第二人民医院入院诊治的30例原发性NSCLC患者,年龄47~89岁,其中男性22例,女性8例,按国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)2009年修订的肺癌TNM分期标准(第7版)进行分期,11例为I~II期,19例为III~IV期。所有患者均采用手术切除联合化疗的方法治疗。嘱患者出院后定期随诊,在患者治疗前及手术切除后半月、1月、3月、6月分别进行TAP检测。同时,选取30例健康体检者作为对照组,其肝、肾、血常规及胸部X光透视均未见异常。

1.2 仪器与试剂 TAP检测试剂盒购自浙江瑞生医疗科技有限公司,按照试剂盒说明书采集研究对象静脉血2.0 ml, EDTA抗凝,立即推置厚薄均匀的血片2张,每张涂片的用量为25 μ l。静置待干后,在每张血涂片上依次垂直滴加3滴TAP凝集素试剂,静置干燥,48 h内在显微镜下观察,依次扫描血片上三个斑点,观察是否具有特异形态的凝聚物,若有,用专用肿瘤异常蛋白检测系统图像分析仪计算凝集物面积。

1.3 TAP阳性判断 TAP凝聚物为直径>38 μ m,边缘较完整椭圆形、不规则圆形或多边形颗粒。颗粒可呈淡绿色、淡黄色或棕褐色,具有屈光性,颗粒周围有深色底纹。镜检观察颗粒的人员为经试剂生产厂家专业培训合格人员。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计分析,各组数据采用M(P_{25} , P_{75})的形式表示,两组数据比较采用Wilcoxon秩和检验,治疗前后采用配对Wilcoxon符号秩检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康人群与NSCLC患者TAP阳性率比较

30例健康体检者仅1例TAP阳性,阳性率为3.33%,而30例NSCLC患者中26例TAP阳性,占86.67%,NSCLC患者TAP阳性率显著高于健康者,差异有统计学意义($\chi^2=140.3$, $P<0.01$)。

2.2 TAP在NSCLC患者治疗监测中的表达

见表1。治疗前,III~IV期患者TAP凝聚物面积与I~II期患者比较,差异有统计学意义($H=18.91$, $P<0.05$); I~II期患者治疗半个月后凝聚物面积开始降低,治疗一个月后与治疗前相比差异有统计学意义($Z=-3.21$, $P<0.01$),到三个月时降为最低,仅为治疗前的21.0%(56/267)。III~IV期患者治疗半个月后TAP凝聚物面积与治疗前比较,差异有统计学意义($Z=-2.78$, $P<0.05$),到三个月时下降至治疗前的37.0%(152/411)。I~II期患者凝聚物面积下降幅度高于III~IV期患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.22$, $P<0.05$)。

表1 不同分期NSCLC患者随访不同阶段TAP凝聚物面积[M(P_{25} , P_{75}), mm²]

不同阶段	I~II期	III~IV期
治疗前	267(31,407)	411(89,562)
半个月	147(22,283)	169(41,371)
1个月	82(0,179)	172(56,324)
3个月	56(0,128)	152(48,291)
6个月	67(0,118)	205(68,381)

3 讨论 多数NSCLC患者早期临床症状不明显,容易被临床医生忽略。国内许多单位健康体检仅查胸部X光透视了解肺部情况,敏感度较低,一些隐匿部位的肿瘤不易被发现^[6],造成多数患者在就诊时肺癌已经发展到中晚期。治疗后也需对患者定期进行疗效监测,判断有无复发或转移灶的出现。影像学CT检查是判断肺癌复发的有效手段,但因有放射性而不适用于日常监测。因此,找到一种低侵入性的外周血肿瘤标志物对NSCLC的早期诊断与治疗监测至关重要。目前临床普遍采用CEA, SCC, CYFRA21-1等监测NSCLC病情,但这些检查项目灵敏度均低于60%^[7]。

研究发现肿瘤细胞的生长过程伴随编码糖蛋白基因的突变,从而产生异常糖蛋白,即TAP。本研究采用显微镜镜检观察血清TAP凝集情况,此方法无需特殊仪器设备,操作简单、便捷。本研究显示NSCLC患者TAP阳性率达86.67%,与之前的研究结果一致,说明TAP对于NSCLC为一种敏感度较高的肿瘤标志物,比目前临床常用的CEA, CYFRA21-1等更适合NSCLC的早期筛查。

本研究通过对不同分期NSCLC患者的随访观察发现NSCLC患者治疗后TAP浓度均有下降趋势,早期患者下降趋势更明显,下降幅度高达79%,而进展期患者治疗后下降幅度为63%,表明通过监测TAP表达水平,不仅能判断NSCLC的

大致分期,更能评估患者的治疗效果。

本研究中样本量偏少,客观上降低了 TAP 对 NSCLC 疗效评估的科学性,要更科学地评估 TAP 在 NSCLC 诊断治疗中的意义需增大样本量,可在后续研究中深入探索。

综上所述,本研究发现外周静脉血 TAP 检测 NSCLC 敏感度较高,可用于评估 NSCLC 患者的治疗效果。

参考文献:

- [1] 蒋贝兰,沙 杭. 肺癌血清肿瘤标志物的研究现状及进展[J]. 天津医药,2014,42(4):393-395.
Jiang BL, Sha H. Current study and progress of serum tumor markers in lung cancer[J]. Tianjin Medical Journal, 2014, 42(4): 393-395.
- [2] 史 英,柳志宝,高敬华,等. 肿瘤异常蛋白对消化道恶性肿瘤的表达及化疗疗效评价[J]. 中国综合临床, 2015, 31(12): 1125-1127.
Shi Y, Liu ZB, Gao JH, et al. Expression of tumor abnormal protein in digestive tract malignant tumor and its effect on chemotherapy[J]. Clinical Medicine of China, 2015, 31(12): 1125-1127.
- [3] 何 萍,徐昌维,单喜花,等. 肿瘤异常蛋白对肺癌患者近期疗效的意义[J]. 河北中医, 2014, 36(12): 1915-1916.
He P, Xu CW, Shan XH, et al. The curative effect of tumor abnormal protein in lung cancer patients[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 36(12): 1915-1916.
- [4] 邱志远,陶 曙,雷 珍,等. 肿瘤异常蛋白在胃肠肿瘤中的临床价值[J]. 癌症进展, 2016, 14(4): 340-342.
Qiu ZY, Tao S, Lei Z, et al. The clinical value of tumor abnormal protein in gastrointestinal tumors[J]. Oncology Progress, 2016, 14(4): 340-342.
- [5] 王义霞,胡 涛,徐尊花,等. 肿瘤异常蛋白检测系统在早期妇科恶性肿瘤筛查中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(5): 745-747.
Wang YX, Hu T, Xu ZH, et al. The application value of tumor abnormal protein detection system in the early stage of gynecological malignant tumor screening[J]. Chin J Lab Diagn, 2016, 20(5): 745-747.
- [6] 刘申香,童建东. 肺癌的影像学筛查研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(12): 958-960.
Liu SX, Tong JD. Advances in imaging screening of lung cancer[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2014, 22(12): 958-960.
- [7] 杨兰平,黄汉生,陈慧华,等. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清 CYFRA211, CEA, NSE, CA125, CA199 水平的变化及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 40-43.
Yang LP, Huang HS, Chen HH, et al. Clinical significance in changes of serum CYFRA211, CEA, NSE, CA125, CA199 levels before and after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2014, 18(17): 40-43.