

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 10. 032

肺癌与肺癌骨转移患者血清 ODF、OCIF 及 Ca 水平的研究*

李 莉¹,陈保锦¹,刘志武¹,张 艺²,陈 明³

(兰州大学第一医院:1. 检验科;2. 呼吸科;3. 核医学科,兰州 730000)

摘 要:目的 探讨联合检测破骨细胞分化因子(ODF)、破骨细胞生成抑制因子(OCIF)及血清钙(Ca)水平对肺癌骨转移诊断、疗效监测的临床价值。**方法** 将 114 例经病理学确诊的肺癌患者,分为骨转移组 63 例,非骨转移组 51 例,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法对各组血清 ODF 和 OCIF 进行测定,偶氮砷Ⅲ法监测血清 Ca 水平。**结果** 骨转移组血清 ODF 和 OCIF 分别为(30. 25±5. 43)、(37. 33. ±2. 56)ng/L,明显高于非骨转移组[(7. 13. ±2. 41)、(9. 41±5. 62)ng/L],差异有统计学意义($P<0. 01$)。骨转移组血清 Ca 为(3. 31±0. 43)mmol/L,高于非骨转移组[(2. 25±0. 32)mmol/L],差异有统计学意义($P<0. 05$)。骨转移组患者接受唑来膦酸治疗 2、4 个月的 ODF、OCIF、Ca 水平分别与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0. 05$);6 个月的 ODF、OCIF、Ca 水平分别与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0. 01$)。**结论** 肺癌患者发生骨转移时,血清 ODF、OCIF 及 Ca 水平明显升高,可作为肺癌骨转移患者的预测指标,对患者的治疗及疗效观察有广泛的应用前景。

关键词:破骨细胞分化因子; 破骨细胞生成抑制因子; 血清钙; 唑来膦酸; 肺癌骨转移
中图法分类号:R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)10-1475-03

骨骼是中晚期肺癌患者转移最常见的部位,骨转移后并发症较多,表现为疼痛、高钙血症、运动障碍、病理性骨折等,给患者带来极大的痛苦,减少生存期。现在多项肿瘤标志物的联合检测,显著提高肺癌的早期临床诊断,但对肺癌骨转移的早期诊断缺乏相关性研究。本研究对肺癌骨转移患者进行破骨细胞分化因子(ODF)、破骨细胞生成抑制因子(OCIF)、血清钙(Ca)水平的检测,同时监测患者在唑来膦酸治疗后 2、4、6 个月 ODF、OCIF、CA 的水平变化,分析其与肺癌骨转移临床预后的相关性,为其诊断、监测治疗疗效提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院诊断为肺癌的 114 例患者,均经细胞学和病理学确诊。非骨转移组 51 例,男 35 例,女 16 例,年龄 32~78 岁;小细胞癌 18 例,鳞癌 10 例,腺癌 20 例,腺鳞癌 3 例。骨转移组 63 例,男 41 例,女 22 例,年龄 39~75 岁;小细胞癌 22 例,鳞癌 15 例,腺癌 23 例,腺鳞癌 3 例。

1.2 仪器与试剂 采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪及北京九强生物技术有限公司试剂检测 Ca, ODF 和 OCIF 采用美国 Usenlife 公司试剂在全自动酶标仪上进行定量分析。

1.3 方法 2 组患者清晨抽取空腹静脉血 5 mL,离心后血清 Ca 当日检测,剩余标本分装于- 80 ℃冰箱保存待测 ODF 和 OCIF 水平。血清 ODF 和 OCIF 采

用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,血清 Ca 采用偶氮砷Ⅲ法。骨转移组患者使用唑来膦酸钠注射液 4 mg,加入生理盐水 100 mL,快速静脉滴注 15 min,每 4 周为 1 个疗程,持续 6 个月。采集治疗前、治疗后 2、4、6 个月的血清标本。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17. 0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较分别使用 t 检验或方差分析, $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者各指标结果比较 2 组患者 ODF 和 OCIF 水平比较,差异有统计学意义($P<0. 01$),2 组 Ca 水平比较,差异也有统计学意义($P<0. 05$)。见表 1。

表 1 2 组患者各指标结果比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数(n)	ODF(ng/L)	OCIF(ng/L)	Ca(mmol/L)
非骨转移组	51	7. 13±2. 41	9. 41±5. 62	2. 25±0. 32
骨转移组	63	30. 25±5. 43 ^a	37. 33±2. 56 ^b	3. 31±0. 43 ^c

注:与非骨转移组比较,^{abc} $P<0. 01$

2.2 骨转移组患者治疗时各指标变化比较 骨转移组患者唑来膦酸治疗 2 个月时 ODF、OCIF、Ca 水平与 0 个月比较,差异有统计学意义($P<0. 05$);治疗 4 个月时与 0 个月比较,各指标差异有统计学意义($P<0. 05$);治疗 6 个月时与 0 个月比较,各指标差异有统计学意义($P<0. 01$);治疗 4 个月时与 2 个月比较,各

* 基金项目:甘肃省自然科学基金计划项目(1010RJZA120)。

指标差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗 6 个月时与 4 个月比较,各指标差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 骨转移组患者唑来膦酸治疗各时点各指标水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

时间	ODF(ng/L)	OCIF(ng/L)	Ca(mmol/L)
0 个月	30.25±5.43	37.33±2.56	3.31±0.63
2 个月	28.34±3.78	40.54±2.72	3.19±0.12
4 个月	26.47±2.73	43.28±3.48	2.87±0.31
6 个月	23.22±4.35	45.66±3.27	2.62±0.22

3 讨 论

肺癌是最常见的恶性肿瘤,发病率呈明显的增加趋势,中晚期肺癌骨转移发生率约为 30%~40%,骨转移患者生活质量下降甚至威胁生命^[1-2]。目前对骨转移的诊断一般通过 X 光线、电子计算机断层扫描(CT)、发射型计算机断层仪(ECT)、磁共振成像(MRI)等进行确诊,但均对早期诊断骨转移的敏感性较差,正电子发射型计算机断层(PET)检测价格昂贵,不适合病情监测。近年来,骨骼生成和破坏的特异性标志物在骨转移癌的早期诊断和预测的价值受到广泛关注。骨组织是由成骨细胞、骨细胞、破骨细胞、骨原细胞等和大量钙化的细胞间质组成。骨形成和骨吸收之间的平衡是由成骨细胞和破骨细胞的活动及其相互作用而决定。癌细胞原发灶的转移是造成肿瘤转移的重要环节,ODF 和 OCIF 是恶性肿瘤骨转移过程中释放的一对重要因子^[3-4]。当 ODF 受单核细胞集落因子刺激,与相应细胞受体结合,从而刺激破骨细胞系前体转变为成熟的破骨细胞,使骨质溶解破坏,在高水平时就会增加细胞活性,减少成熟破骨细胞的细胞凋亡^[5]。ODF 还可促进破骨细胞生成,并激活破骨细胞活性。OCIF 是肿瘤坏死因子受体家族的成员,在体外 OCIF 抑制破骨细胞的形成,在体内 OCIF 抑制骨吸收^[6-7]。

本研究结果显示,2 组患者 ODF 和 OCIF 水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。赵雪志等^[8]研究发现 OCIF 在骨转移组水平升高;谭云昌^[9]也研究报道,前列腺癌骨转移患者血清 ODF 和 OCIF 水平显著增高。说明 ODF 和 OCIF 都参与了骨转移,ODF 和 OCIF 水平均增高,ODF 可促进骨质破坏的作用,OCIF 具有抑制作用,但 ODF 的破坏活力强于 OCIF 的抑制活力,造成骨转移部位的溶骨性破坏。提示 ODF 和 OCIF 对诊断肺癌骨转移具有一定的临床价值,可作为重要的参考指标。骨转移的病理基础主要是肿瘤细胞与破骨细胞、成骨细胞间的相互作用,当骨质破坏以溶骨性为主时大量骨基质被破坏,释放出

的 Ca 超过肾和肠清除 Ca 的能力,导致患者 Ca 水平明显升高。本研究结果显示,骨转移组患者血清 Ca 高于非骨转移组($P<0.05$)。有研究报道,高水平 Ca ($>2.65\text{ mmol/L}$)是影响前列腺癌骨转移患者生存的独立危险因素^[10]。有关研究表明,血清 Ca 水平升高与肺癌骨转移相关,但与骨转移类型无关,提示 Ca 水平对评价骨病灶的进展具有重要的意义^[11]。

唑来膦酸作为第 3 代双磷酸盐,是目前临床应用最广泛的恶性肿瘤骨转移的治疗药物,能抑制破骨细胞的活性,诱导破骨细胞凋亡^[12-13]。通过与骨表面的羟磷灰石结合而阻止骨和软骨矿物质的再吸收,同时唑来膦酸还可抑制肿瘤细胞释放细胞因子引起的破骨细胞活性增加和骨钙释放,可减轻骨转移疼痛、降低 Ca 水平^[14-15]。本研究结果表明,骨转移组患者接受唑来膦酸治疗后,ODF 水平在用药后 2、4、6 个月逐渐降低,说明破骨细胞的活性下降,溶骨能力减弱。OCIF 水平在用药后 2、4、6 个月逐渐升高,提示 OCIF 抑制了破骨细胞的分化形成及功能,促进破骨细胞凋亡,增加成骨细胞合成的能力。通过监测肺癌骨转移患者接受唑来膦酸治疗后血清 Ca 水平变化,发现 Ca 水平在用药后 2、4、6 个月逐渐降低,说明唑来膦酸促进破骨细胞凋亡,抑制骨基质分解和骨盐溶解,从而降低 Ca 水平^[16]。赵晓亮^[17]研究显示,唑来膦酸能改善肺癌骨转移引起的疼痛和高钙血症。提示血清 Ca 在骨转移治疗过程中具有很好的相关性,对肺癌骨转移患者治疗及疗效的观察有广泛的应用前景。

综上所述,肺癌骨转移是一个复杂的生物学过程,研究过程中对病例选择、检测方法、统计学方法的不同可能可导致不同的结论。本研究结果显示,联合检测血清 ODF、OCIF、Ca 水平可作为肺癌骨转移患者的预测指标,对其治疗及疗效具有临床价值。

参考文献

[1] 韩雪,乔鹏,谢梦,等. 2002—2010 年上海市杨浦区居民肺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(6):717.
[2] 刘宇,张幸平,吴红宇,等. 258 例肺癌骨转移患者的临床及治疗相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(13):914-918.
[3] RAFIEI S, KOMAROVA S V. Molecular signaling pathways mediating osteoclastogenesis Induced by prostate cancer cells[J]. BMC Cancer,2013,26(13):605-607.
[4] KUSHLINSKIY N E, TIMOFEEVIU S, GERSHTEYN E S, et al. Clinical perspectives of the Study of RANK/RANKL/OPG system components in primary and metastatic bone tumor[J]. Vopr Onkol,2014,60(4):413-421.
[5] HOFBAUEROF L C, KHOSLA S, DUNSTAN C R, et al. The rols of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand

in the paracrine regulation of bone resorption[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(1): 2-12.

[6] WALSH M C, CHOI Y. Bioigy of the TRANCE axis [J]. Cytokine Growth Factor Rew, 2003, 14 (3/4): 251-263.

[7] KOIDE M, MURASE Y, YAMATO K, et al. Bone morphogenetic protein-2 enhances osteoclast formation mediated by interleukin-1alpha through upregulation of osteoclast differentiation factor and cyclooxygenase-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(1): 97-102.

[8] 赵雪志, 李纲, 王振杰, 等. 前列腺癌患者血清骨保护素测定的临床价值[J]. 中国综合临床, 2010, 26(12): 1242-1243.

[9] 谭云昌. 血清破骨细胞分化因子及生成抑制因子测定在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 23(1): 37-40.

[10] GUPTA D, TRUKOVA K, POPIEL B, et al. The association between pre-treatment serum 25-hydroxyvitamin D and survival in newly diagnosed stage IV prostate cancer [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119690.

[11] SOYFOO M S, BRENNER K, Paesmans M, et al. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(5): 1415-1419.

[12] SKERJANEC A, BERENSON J, HSU C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(2): 154-162.

[13] BODY J J, LORTHOLARY A, ROMIEU G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients[J]. J Bone Miner Res, 2009, 14(9): 1557-1561.

[14] COLEMAN R, GNANT M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2009, 3(3): 213-218.

[15] COSTA L, MAJOR P P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2009, 6(3): 163-17

[16] KELLER J, CATALA-LEHNEN P, HUEBNER A K, et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts[J]. Nat Commun, 2014, 5(4): 12-15.

[17] 赵晓亮. 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗肺癌骨转移疼痛的疗效与安全性对比分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(6): 1179-1180.

(收稿日期: 2017-11-11 修回日期: 2018-01-03)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 10. 033

糖皮质激素联合脾氨肽治疗儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征的研究*

田艳勋¹, 郝现伟^{2△}, 刘丽敏², 张丽², 王云茹², 刘欣跃²
(1. 河北省邢台市人民医院耳鼻喉科 054000; 2. 河北省邢台市第三医院儿科 054000)

摘要:目的 探讨糖皮质激素联合脾氨肽治疗儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)的疗效,以及对血清免疫球蛋白 E(IgE)与嗜酸性粒细胞(EOS)的影响。方法 将邢台市第三医院 140 例 CARAS 患儿随机分为观察组与对照组,各 70 例。对照组患儿采用布地奈德气雾剂进行雾化吸入治疗,观察组在对照组的基础上增加脾氨肽口服冻干粉联合治疗,2 组均连续治疗 3 个月。结果 治疗前,2 组患儿的鼻炎与哮喘症状计分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 2 项计分均比治疗前明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),且观察组比对照组降低程度更显著,差异有统计学意义($P<0.01$);观察组与对照组的总有效率分别为 91.43%与 72.86%,差异有统计学意义($Z=-2.548$, $P=0.011$)。治疗前 2 组患儿血清 IgE 及 EOS 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均比治疗前明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),且观察组比对照组降低程度更显著,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 糖皮质激素联合脾氨肽较糖皮质激素单独应用疗效更优,不仅改善 CARAS 患儿的鼻炎与哮喘症状,而且能有效控制血清 IgE 及 EOS 水平。

关键词:过敏性鼻炎-哮喘综合征; 脾氨肽; 糖皮质激素; 免疫球蛋白 E; 嗜酸性粒细胞
中图分类号:R765 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)10-1477-04

过敏性鼻炎(AR)与支气管哮喘(BA)均为儿科常见的呼吸道变态反应性疾病,两者在病因学、病理学变化及发病机制等方面均具高度的相似性,当前临床主张联合治疗与管理^[1]。国际相关权威医学组织

* 基金项目:河北省邢台市科技支撑计划(2017ZC078)。
△ 通信作者, E-mail: 147567980@qq.com。