

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 053

秋水仙碱引起痛风患者 CA72-4 升高 2 例并文献复习

周 圆,曹晓娟,邵命海,王 琛[△]

(上海中医药大学附属曙光医院肾病科,上海 200021)

关键词:秋水仙碱; 痛风; 糖类抗原 72-4

中图法分类号:R589

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2018)17-2680-02

痛风是一种单钠尿酸盐(MSU)沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关。男、女性发病比例为 5∶1。目前我国痛风患病率约为 1%~3%,并呈逐年上升趋势,痛风患者平均年龄也趋于年轻化。痛风可并发肾脏病变,严重者可出现关节破坏、肾功能损伤,常合并高脂血症、高血压病、糖尿病、动脉硬化、冠心病等。所以长期稳定控制血尿酸、减少痛风复发受到关注。临床常为排除继发性痛风而行相关筛查,其中包括肿瘤筛查。本研究近期诊疗发现,痛风急性期常用药物秋水仙碱可引起糖类抗原 72-4(CA72-4)检测结果的异常升高。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者,男,36 岁,2016 年 8 月因“反复足背关节疼痛 8 年,加重 2 周”收治入院。2008 年饮食不节后出现右足背关节红肿热痛,自行使用外用药物止痛治疗。每年不定期复发 1~2 次,未正规服药治疗。2 周前饮食不当,出现左足背红肿热痛,数日后右足背也出现类似症状,门诊查肾功能:肌酐 70 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 500 $\mu\text{mol/L}$ 。入院后予秋水仙碱 1 mg 抗炎止痛治疗,1 h 后复予 0.5 mg,疼痛即较前缓解,停药。次日晨复查肿瘤标志物:CA72-4>300 U/mL,其余均在正常范围内。为排除消化道肿瘤行

胃镜检查:浅表性胃炎;肠镜检查:结直肠未见明显异常。1 周后复查 CA72-4:217.8 U/mL。出院 1 个月复查 CA72-4:1.2 U/mL。

1.2 病例 2 患者,男,27 岁,2016 年 9 月因“反复左足第一跖趾关节红肿疼痛 3 年,加重 1 周”收治入院。2013 年有痛风发作史,长期未规则服药治疗。1 周前食用海产品后,出现左足第一跖趾关节红肿疼痛,近 2 d 疼痛明显,自行服用秋水仙碱 0.5 mg,1 片/小时,2 d 内服用十余片,出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应。入院后查肝功能:丙氨酸氨基转移酶 215 U/L,天门冬氨酸转氨酶 65 U/L, γ -谷氨酰转氨酶 159.67 U/L,肌酐 73.77 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 521 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮 5.68 mmol/L。肿瘤标志物:CA72-4>300 U/mL,其余均在正常范围内。停用秋水仙碱 2 d 后复查 CA72-4:115.2 U/mL。为排除消化道肿瘤行胃镜检查:浅表性胃炎;肠镜检查:结直肠未见明显异常。出院 1 个月复查 CA72-4:1.8 U/mL。

2 结 果

为进一步明确其他治疗痛风药物对 CA72-4 是否存在影响,随机选择 2016 年 1—12 月肾病科住院患者 18 例,比较包括 CA72-4 在内的肿瘤标志物。见表 1。

表 1 不同药物治疗痛风性关节炎急性发作患者 CA72-4 结果比较($\bar{x}\pm s$)

类别	例数(<i>n</i>)	年龄(岁)	尿酸	CRP	CA72-4
秋水仙碱	2	54.10 $\pm$ 12.90	510.50 $\pm$ 14.85	9.80 $\pm$ 1.42	300.00 $\pm$ 0.00*
其他药物	16	31.50 $\pm$ 4.50	458.40 $\pm$ 113.82	3.85 $\pm$ 4.81	4.00 $\pm$ 4.76

注:与其他药物比较,* $P<0.05$

3 讨 论

本研究 2 例服用秋水仙碱的痛风患者,肿瘤标志物仅有 CA72-4 明显升高,均大于 300 U/mL,患者均为年轻男性,既往否认其他慢性病史,否认近期其他药物服用史,且筛查腹部及泌尿系 B 超、胃肠镜均无明显癌变及癌前病变病灶,停药 7 d 后复查 CA72-4 已明显下降。观察服用碳酸氢钠、别嘌呤醇、苯溴马隆、强的松、非甾体类解热镇痛剂治疗患者,肿瘤标志物 CA72-4 均无特异性升高,且其余肿瘤标志物也无

明显升高。故判断引起 CA72-4 异常升高可能系服用秋水仙碱所致。

急性痛风性关节炎是关节腔尿酸盐水平的急剧变化,导致尿酸盐微晶体的形成,滑膜内皮细胞的活化,促使单核-巨噬细胞的黏附和渗出,吞噬尿酸盐微晶体后分泌炎症因子诱发的免疫反应^[1]。起病急骤,关节及周围组织红、肿、热、痛。

痛风急性发作期,秋水仙碱是推荐及早使用的一类有效抗炎镇痛药物,发病 24 h 内减轻疼痛症状,提

[△] 通信作者,E-mail:chenwang8@hotmail.com。

高患者生活质量具有较好的效果。有研究报道,秋水仙碱与别嘌醇、苯溴马隆相比,因其临床用量不大,所以不良反应也最少^[2]。但临床使用时仍较多不良反应存在。

检索中国期刊全文数据库相关文献发现,主要包括骨骼肌肉系统和消化系统损伤较多,其次包括皮肤及附件损伤,还涉及呼吸、泌尿、神经、血液、口腔、心血管等系统^[3]。

秋水仙碱是从百合科秋水仙的球茎和种子中提取的一种生物碱。秋水仙碱与中性粒细胞微管蛋白的亚单位结合而改变中性粒细胞的趋化、黏附和吞噬作用、抑制磷脂酶 A2,减少前列腺素和白三烯的释放,同时抑制局部细胞产生白细胞介素-6 等,从而达到痛风急性发作时控制关节局部的疼痛、肿胀、炎症反应的作用。其还可通过可逆性选择联结于具有分裂及迁移能力细胞的微管蛋白,阻断有丝分裂纺锤体而发挥抗有丝分裂作用,将细胞阻滞在 G2/M 期,诱导细胞凋亡,故应用于肿瘤的治疗中,但秋水仙碱对机体所有细胞均有毒性作用。

秋水仙碱本身毒性较小,但经吸收后在机体氧化成氧化二秋水仙碱,具有极强毒性,能够强烈刺激消化道,引起胃肠道反应,急性中毒时可导致出血性胃肠炎。秋水仙碱与清蛋白结合后,光谱及电化学均提示生成新物质。

CA72-4 是高分子质量的类黏蛋白分子,是监测胃癌患者病程和疗效的首选肿瘤标志物,可与次选标志物(CEA 或 CA19-9)联合使用^[4]。

有研究报道,病理确诊为胃癌的患者,CA72-4 升高率达 42.6%;如联合 CA199 共同检测,其阳性率更高,达到 56%。联合检测 CA72-4、CEA、CA242、CA199 胃癌 I、II、III 期患者的阳性率明显优于各个单项检测。且 CA72-4、CEA、CA242、CA199 在胃癌各项分期中均具有很高的水平,高于其他各项肿瘤标志物水平,在分期中的 III 期检出率为 100%,对胃癌的诊断具有重要的应用价值^[5]。

临床使用 2 种单克隆抗体,包括结合于固相的捕获抗体 CC49,以及检测 TAG-72 结合部分的检测/示踪抗体 B72.3^[4]。但目前对于 CA72-4 检测稳定性尚无相关报道。

临床早就意识到一些非疾病因素如吸烟、月经周期均可影响肿瘤标志物的水平^[6-8]。黄芸菲等^[8]发现痛风患者 CA72-4 较正常体检者明显升高。且入院前仅服用秋水仙碱和服用秋水仙碱及别嘌醇、非甾体类抗炎药物等 2 种或 2 种以上药物的患者,CA72-4 明显高于只行激素抗炎治疗或未使用任何药物的患者。罗桢敏等^[9]报道 31 例服用秋水仙碱后 CA72-4 升高的病例,停药后 CA72-4 明显下降。颜兵等^[10]研究表明胃肠肿瘤患者服用灵芝孢子粉导致 CA72-4 升高,停药后复查 CA72-4 降至正常水平;张嘉倩等^[5]报道

系统性硬化症患者 CA72 升高阳性率高达 30.99%,且对指标异常升高(大于正常值 2 倍以上)的患者行胃镜或 PET-CT 检查均提示无明显肿瘤征象。

秋水仙碱引起痛风患者 CA72-4 升高的确切原因尚不可知,推测与服用秋水仙碱后,药物本身或其代谢产物刺激消化道产生 B72.3 和 CC-49 单克隆抗体的抗原决定簇类似物有关。另外某些自身免疫性疾病本身可能导致蛋白质结构、性状改变,产生 CA72-4 示踪抗体的抗原决定簇类似物,影响检测。

故临床发现服用秋水仙碱的患者 CA72-4 升高,并不一定意味着胃癌的发生概率显著增加,尚需结合其他相关肿瘤标志物综合判断。建议停药后复测 CA72-4,必要时胃镜检查随访。排除药物因素引起的检测误差,临床对疾病的诊断及鉴别诊断都有重要意义。

综上所述,秋水仙碱作为一类抗炎、抗肿瘤药物,药物本身对 CA72-4 检测影响的机制尚未明确,在使用该药物后的疗效评价方面,如何避免假阳性,选择稳定性高、特异性强的检测指标对评估疾病预后具有临床意义,CA72-4 检测稳定性也尚需进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 袁艳平,李长贵.急性痛风性关节炎的规范化治疗[J].医学综述,2014,20(21):3902-3905.
- [2] 杨媛,李静,甄健存,等.抗痛风药别嘌醇、苯溴马隆及秋水仙碱不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(15):1296-1297.
- [3] 陶晓璇,李刚,张增珠,等.秋水仙碱致不良反应的文献分析[J].中国药业,2016,25(20):84-86.
- [4] 王兰兰,尚红.实验诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2014:325.
- [5] 张嘉倩,屠文震,陈冬冬,等.系统性硬化症患者 CA724、CA199、CEA 升高临床分析[J].风湿病与关节炎,2016,5(9):24-27.
- [6] RICHARDSON B E, HULKA B S, PECK J L, et al. Levels of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk[J]. Am J Epidemiol, 2008, 148(8): 719-727.
- [7] GAJDA M, TYLOCH F, TYLOCH J, et al. Levels of carcinoembryonic antigen in blood serum and in urine in employees who smoke at the "Pasamon" Industrial Works in Bygdoszcz[J]. Med Pr, 2004, 45(4): 325-332.
- [8] 黄芸菲,牧启田,杨俊杰,等.痛风患者血清糖类抗原 724 水平异常的调查研究[J].中国卫生检验杂志,2015,25(20):3565-3567.
- [9] 罗桢敏,陈琦,军丁峰,等.秋水仙碱与痛风患者 CA72-4 的相关性[J].中国乡村医药,2016,23(10):22-23.
- [10] 颜兵,何志华,秦志丰,等.灵芝孢子粉引起胃肠道肿瘤患者 CA72-4 升高 3 例并文献分析[J].中国中西医结合杂志,2012,32(10):1426-1427.