

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.022

术前血清乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶水平对评估胰腺癌预后的临床价值

年士艳¹, 冯 磊^{2△}

(云南省玉溪市人民医院:1.重症医学科;2.检验科 653100)

摘要:目的 分析术前血清乳酸脱氢酶(LDH)和碱性磷酸酶(ALP)水平与胰腺癌预后的关系,为探寻具有临床价值的胰腺癌预后预测因子提供科学依据。方法 选取2014年1月至2016年6月在该院确诊为胰腺癌并住院接受手术治疗的132例患者作为研究对象,收集所有患者临床病历一般资料、术前血清LDH和ALP及其他实验室指标,通过单因素和多因素分析血清LDH和ALP与胰腺癌预后的关系。结果 胰头癌易引起血清LDH、ALP水平升高($P < 0.05$)。高水平LDH的胰腺癌患者更易发生局部浸润($P < 0.05$),但在高水平ALP的胰腺癌患者中不明显($P > 0.05$)。中晚期胰腺癌患者LDH水平易升高($P < 0.05$),但胰腺癌TNM分期与ALP无明显相关性($P > 0.05$)。血清LDH和ALP水平与胰腺癌大小、周围神经侵犯与否及分化情况无相关性($P > 0.05$),但高水平LDH($HR = 1.667, 95\%CI = 1.235 \sim 2.213, P = 0.004$)及高水平ALP($HR = 2.011, 95\%CI = 1.332 \sim 4.543, P < 0.001$)是胰腺癌远期预后不良的独立危险因素。结论 血清LDH和ALP水平可在一定程度上反映胰腺癌增殖与进展能力,且与胰腺癌远期预后密切相关,有望成为协助预测胰腺癌预后的生物学指标。

关键词: 乳酸脱氢酶; 碱性磷酸酶; 胰腺癌; 临床病理; 预后

中图分类号:R446.1;R735.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)07-0943-04

Clinical value of preoperative serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase in the prognosis of pancreatic cancer

NIAN Shiyan¹, FENG Lei^{2△}

(1. Department of Intensive Care Unit; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Yuxi City, Yuxi, Yunnan 653100, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between preoperative serum lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALP) and prognosis of pancreatic cancer, and to provide scientific basis for exploring prognostic factors of pancreatic cancer. **Methods** A total of 132 patients diagnosed with pancreatic cancer and operated in the hospital from January 2014 to June 2016 were selected as research objects. The clinical data, preoperative serum LDH and ALP, and other laboratory indicators of all patients were collected. The relationship between serum LDH and ALP and the prognosis of pancreatic cancer was analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** Serum LDH and ALP were increased in pancreatic head cancer ($P < 0.05$), and local infiltration and lymph node metastasis occurred more likely in pancreatic cancer patients with high level LDH ($P < 0.05$), but not common in pancreatic cancer patients with high level of ALP ($P > 0.05$). LDH level was prone to elevate in patients with advanced pancreatic cancer ($P < 0.05$), but there was no significant correlation between TNM stage and ALP ($P > 0.05$). Serum LDH and ALP levels were not related to pancreatic cancer size, peripheral nerve invasion and differentiation ($P > 0.05$). However, high levels of LDH and ALP were independent risk factors for long-term poor prognosis of pancreatic cancer, including LDH ($HR = 1.667, 95\%CI = 1.235 - 2.213, P = 0.004$), ALP ($HR = 2.011, P < 0.001$), respectively. **Conclusion** Serum LDH and ALP levels could reflect the proliferation and progression of pancreatic cancer, and are closely related to the long-term prognosis of pancreatic cancer. The serum LDH and ALP levels were expected to become a biological index to predict the prognosis of pancreatic cancer.

Key words: lactate dehydrogenase; alkaline phosphatase; pancreatic cancer; clinical pathology; prognosis

众所周知,胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤,起病隐匿,临床症状和体征无明显特异性,且缺乏

早期诊断指标,难于早期发现。据统计,约80%的患者确诊时已处于癌症晚期,最终导致总体疗效欠

作者简介:年士艳,女,副主任医师,主要从事重症医学方面的研究。

△ 通信作者, E-mail: fngj2004@163.com.

佳^[1]。因此,探寻胰腺癌早期诊断和预测预后的指标显得尤为重要。近年来,检测血清酶类协助诊断肿瘤和判断预后已引起研究者的广泛关注。乳酸脱氢酶(LDH)属糖酵解酶,其分布具有明显组织特异性,故协助诊断疾病和判断预后具有重要的临床价值。有研究报道,在多种肿瘤患者血清中发现 LDH 明显升高,且高水平 LDH 患者预后较差,如生殖细胞肿瘤、淋巴瘤等^[2-3]。碱性磷酸酶(ALP)是一种经肝脏分泌、胆道释放的酶,广泛分布于机体骨骼、肠、肾、肝脏等组织。目前有研究发现,血清高水平 ALP 与肿瘤预后密切相关^[4-5]。然而,关于血清 LDH 和 ALP 水平协助诊断癌症或判断预后的研究仍处于初级阶段,尤其是对于胰腺癌早期诊断及预后的相关性研究甚少。本研究拟通过病例回顾性研究,探讨血清 LDH 和 ALP 水平与胰腺癌临床病理特点及预后的关系,为探寻具有临床价值的胰腺癌预后预测因子提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2016 年 6 月在本院确诊为胰腺癌并住院接受手术治疗的 132 例患者作为研究对象,其中男 78 例,女 54 例;年龄 34~76 岁,平均(51.2±16.3)岁;胰头癌 68 例,胰体尾癌 64 例;低分化癌 41 例,高分化癌 91 例;Ⅰ期胰腺癌 20 例,Ⅱ~Ⅲ期胰腺癌 112 例;淋巴结转移 72 例;周围神经侵犯 84 例;切缘未见阳性(R0)101 例。肿瘤最大径中位数为 3 cm,范围 1~6 cm。胰头癌患者行标准胰十二指肠切除术;胰体尾癌患者行胰体尾联合脾脏切除术。所有纳入患者均在术前签署手术知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合胰腺癌诊断标准;(2)Ⅰ~Ⅲ期胰腺癌。

1.2.2 排除标准 (1)远处转移者;(2)合并其他恶性肿瘤者。

1.3 资料收集 基本信息(如性别、年龄等)、血常规及生化指标(如 LDH、ALP、血红蛋白、总胆红素、清蛋白等)、病理特点(如肿瘤大小及位置、切缘情况、淋巴结浸润、周围神经侵犯、分化及分期等)、肿瘤标志物[如糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)等]。LDH、ALP、血红蛋白、总胆红素、清蛋白截断值是正常值上限,其中 LDH 上限为 240 U/L,ALP 上限为 110 U/L。

1.4 随访 从患者确诊为胰腺癌开始,以死亡作为终点事件,随访时间止于 2017 年 8 月 12 日。采用电话随访,随访问隔时间为 1 个月,随访率为 100%。最终 89 例(67.4%)患者去世,缺失病例 43 例。所有入组患者均获得随访数据。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本

t 检验或方差分析;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。通过单因素和多因素分析可能影响胰腺癌患者预后的因素与预后之间的关系。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 LDH 和 ALP 与患者基本信息、血常规、生化指标及肿瘤标志物分析 见表 1。结果显示,血清 LDH 与 ALP 之间存在正相关($r = 0.43, P < 0.05$)。高水平 ALP 与高总胆红素密切相关($P < 0.05$),但 LDH 与总胆红素无相关性($P > 0.05$)。血清 LDH 和 ALP 水平与年龄、性别、血红蛋白、清蛋白、CA19-9 及 CEA 均无相关性($P > 0.05$)。

表 1 血清 LDH 和 ALP 与患者基本信息、血常规及生化指标分析(n)

变量	LDH(U/L)		ALP(U/L)	
	≤240	>240	≤110	>110
年龄(岁)				
≥60	68	14	21	51
<60	38	12	17	43
性别				
男	67	11	23	55
女	39	15	15	39
血红蛋白(g/L)				
≥110	96	21	31	86
<110	10	5	7	8
总胆红素(μmol/L)				
≥17.1	28	10	5	33*
<17.1	78	16	33	61
清蛋白(g/L)				
≥40	78	16	25	69
<40	28	10	13	25
CA19-9(U/L)				
≥37	57	11	20	48
<37	49	15	18	46
CEA(U/L)				
≥5.5	26	4	11	19
<5.5	80	22	27	75

注:与同项目另一数据组比较,* $P < 0.05$

2.2 血清 LDH 和 ALP 与患者临床病理特征分析 见表 2。高水平 LDH 与肿瘤位置、切缘情况、淋巴结浸润和 TNM 分期相关($P < 0.05$),高水平 ALP 仅与肿瘤位置相关($P < 0.05$)。LDH 和 ALP 水平与肿瘤大小、周围神经侵犯及分化情况无相关性($P > 0.05$)。

2.3 单因素预后分析 见表 3。纳入上述胰腺癌患者临床资料与胰腺癌总体生存率行单因素预后分析,结果显示,肿瘤位置、切缘情况、淋巴结浸润、周围神经侵犯、分化情况、TNM 分期,以及高水平 CA19-9、LDH、ALP 均可能影响胰腺癌远期预后($P < 0.05$)。

表 2 LDH 和 ALP 与患者临床病理特征分析 (n)

变量	LDH(U/L)		ALP(U/L)	
	≤240	>240	≤110	>110
肿瘤大小(cm)				
≥3	58	14	22	50
<3	48	12	16	44
肿瘤位置				
胰头	44	24*	10	58*
胰体尾	62	2	28	36
切缘情况				
R0	86	15*	28	73
R1	20	11	10	21
淋巴结浸润				
有	53	19*	18	54
无	53	7	20	40
周围神经侵犯				
有	66	18	21	63
无	40	8	17	31
分化				
低	30	11	10	31
高	76	15	28	63
TNM 分期				
I 期	20	0*	9	11
II~III 期	86	26	29	83

注:与同项目另一数据组比较,* P<0.05

表 3 单因素预后分析

变量	n	中位生存期(月)	1 年总体生存率(%)
年龄(岁)			
≥60	82	16.1	73.2
<60	50	19.4	76.0
性别			
男	78	16.2	56.4
女	54	17.7	59.3
CA19-9(U/L)			
≥37	68	14.4*	66.2*
<37	64	23.1	76.6
CEA(U/L)			
≥5.5	30	16.6	63.3
<5.5	102	18.2	60.8
LDH(U/L)			
>240	26	9.8*	38.5*
≤240	106	21.2	70.8
ALP(U/L)			
>110	94	16.8*	40.4*
≤110	38	19.8	84.2
肿瘤大小(cm)			
≥3	72	19.1	61.1
<3	60	16.2	61.7
肿瘤位置			
胰头	68	12.3*	51.5*
胰体尾	64	18.3	62.5
切缘情况			
R0	101	18.1*	60.4*
R1	31	10.5	3.2
淋巴结浸润			

续表 3 单因素预后分析

变量	n	中位生存期(月)	1 年总体生存率(%)
有	72	8.3*	34.7*
无	60	19.9	83.3
周围神经侵犯			
有	84	8.1*	41.7*
无	48	23.8	72.9
分化			
低	41	9.4*	36.6*
高	91	18.4	67.0
TNM 分期			
I 期	20	21.3*	90.0*
II~III 期	112	14.2	49.1

注:与同项目另一数据组比较,* P<0.05

2.4 多因素预后分析 见表 4。将上述可能影响胰腺癌总体生存率的预后因子进行多因素预后分析,结果显示,低分化、TNM 分期(II~III 期)、切缘(R1),以及高水平 CA19-9、LDH、ALP 均是胰腺癌远期不良预后的危险因素(P<0.05)。

表 4 多因素预后分析

变量	HR	95%CI	P
低分化	1.412	1.012~2.453	0.002
TNM 分期(II~III 期)	1.562	1.231~3.112	0.011
切缘(R1)	1.242	1.127~2.674	0.032
高水平 CA19-9	1.532	1.212~3.011	<0.001
高水平 LDH	1.667	1.235~2.213	0.004
高水平 ALP	2.011	1.332~4.543	<0.001

3 讨论

肿瘤预后与肿瘤本身生物学特性、分化与分期等有关^[6-7]。近几年,肿瘤体液检测受到广泛关注,有望成为肿瘤早期筛查的主要检查手段。有研究发现,血清 LDH 和 ALP 是具有预测肿瘤增殖进展的有效潜力指标,如肝癌、食管癌、鼻咽癌等^[8-10],但与胰腺癌预后的关系尚不清楚。本研究旨在阐明血清 LDH 和 ALP 与胰腺癌临床病理特点及预后的关系,为胰腺癌预后判断提供重要的科学依据。肿瘤组织具有较强的侵袭性,以肿瘤细胞快速增殖与多克隆为主要表现。在肿瘤增殖与发展过程中,可引起血清酶类、激素及蛋白质等物质的代谢变化^[11],故 LDH 和 ALP 可在一定程度上反映肿瘤增殖与进展能力,具有成为预测肿瘤预后的生物学指标的潜力。胰头癌易引起血清 LDH、ALP 水平升高,且高水平 LDH 胰腺癌患者更容易发生局部浸润、淋巴结转移,以及加速癌症进程,认为高水平 LDH 和 ALP 可能通过改变体内环境和新陈代谢促进肿瘤发生和发展,影响胰腺癌远期预后。

有研究发现,缺氧可促进肿瘤增殖与发展,即使在氧气充足的情况下,肿瘤细胞也更倾向于通过无氧

糖酵解途径获取能量^[12]。LDH 作为糖酵解过程中的重要酶,其血清水平变化直接或间接反映糖酵解强弱,从而预测肿瘤增殖与发展能力,为判断肿瘤预后提供理论依据^[13-14]。另外,LDH 由亚单元 A 和 B 组成,其中 LDH-A 与 C-myc 基因之间存在关联,可通过 C-myc 基因表达促进肿瘤细胞分裂增殖,获得无限增殖能力,即永生^[15-16]。ALP 是一种磷酸单脂水解酶,可在碱性环境中水解转化磷酸盐类。最近研究发现,ALP 是一种肿瘤相关抗原,肿瘤细胞核内高活性 ALP 通过基因敲除 ALP 发现,胰腺癌增殖与侵袭能力明显减弱,且高水平 ALP 有促进肿瘤细胞获得干细胞的特征,明显增加胰腺癌增殖与侵袭能力,最终导致胰腺癌不良预后^[17]。

本研究存在以下局限:(1)符合病例较少,可能导致统计学差异,未来需要进一步加大样本量,提高统计力度;(2)本研究属回顾性单中心研究,纳入对象的基线资料可能存在某些不可控因素或干扰因素,未来需要设计多中心、前瞻性研究进一步予以验证;(3)本研究仅收集了胰腺癌患者的一般临床资料,分析了血清 LDH 和 ALP 与胰腺癌临床病理特点的关系,未来需要结合随访结果,进一步探讨血清 LDH 和 ALP 预测胰腺癌预后的临床价值,最终将 LDH 和 ALP 转化为具有临床价值的胰腺癌预后预测因子。

综上所述,高水平 LDH、ALP、CA19-9,以及低分化、TNM 分期(Ⅱ~Ⅲ期)、切缘(R1)均是胰腺癌远期不良预后的独立危险因素,且 LDH 与胰腺癌肿瘤位置、切缘情况、淋巴结浸润和 TNM 分期密切相关;ALP 与胰腺癌肿瘤位置相关。血清 LDH 和 ALP 可在一定程度上反映胰腺癌增殖与进展能力,与胰腺癌远期预后密切相关,有望成为协助预测胰腺癌预后的生物学指标。

参考文献

[1] YANG Y H, LIU J B, GUI Y, et al. Relationship between autophagy and perineural invasion, clinicopathological features, and prognosis in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(40): 7232-7241.

[2] LEIBOVITCH I, VEINREB M, STERENBERG I, et al. Prosthetic valvular hemolysis: a potential pitfall in the routine use of serum lactate dehydrogenase as tumor marker in patients with germ cell testicular tumors[J]. *Isr Med Assoc J*, 2006, 8(9): 659-660.

[3] LIU L, HE Y, GE G, et al. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: a retrospective observational study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182168.

[4] PU N, GAO S, XU Y, et al. Alkaline phosphatase-to-albumin ratio as a prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection[J]. *J Cancer*, 2017, 8(16): 3362-3370.

[5] HUNG H Y, CHEN J S, TANG R, et al. Preoperative alkaline phosphatase elevation was associated with poor survival in colorectal cancer patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(12): 1775-1778.

[6] DONG Y, LI Y, JIN B, et al. Pathologic subtype-defined prognosis is dependent on both tumor stage and status of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82244-82255.

[7] WEN S, ZHAN B, FENG J, et al. Non-invasively predicting differentiation of pancreatic cancer through comparative serum metabonomic profiling[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 708-709.

[8] YANG Z, YE P, XU Q, et al. Elevation of serum GGT and LDH levels, together with higher BCLC staging are associated with poor overall survival from hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *Discov Med*, 2015, 19(17): 409-418.

[9] WEI X L, ZHANG D S, HE M M, et al. The predictive value of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase for overall survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1879-1887.

[10] ZHANG M, WEI S, SU L, et al. Prognostic significance of pretreated serum lactate dehydrogenase level in nasopharyngeal carcinoma among Chinese population: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(35): e4494.

[11] EIKAWA S, UDONO H. Metabolic competition in tumor microenvironment[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2017, 44(11): 972-976.

[12] SHAFARAE A, DASTYAR D Z, ISLAMIAN J P. Inhibition of tumor energy pathways for targeted esophagus cancer therapy[J]. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1193-1198.

[13] HANSE E A, RUAN C, KACHMAN M, et al. Cytosolic malate dehydrogenase activity helps support glycolysis in actively proliferating cells and cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3915-3924.

[14] KUMAR D. Regulation of glycolysis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Postdoc J*, 2017, 5(1): 14-28.

[15] PATHAK C, JAISWAL Y K, VINAYAK M. Modulation in the activity of lactate dehydrogenase and level of c-myc and c-fos by modified base queuine in cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(1): 85-91.

[16] VETTRAINO M, MANERBA M, GOVONI M, et al. Galloflavin suppresses lactate dehydrogenase activity and causes MYC downregulation in burkitt lymphoma cells through NAD/NADH-dependent inhibition of sirtuin-1[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(8): 862-870.

[17] RAO S R, SNAITH A E, MARINO D, et al. Tumour-derived alkaline phosphatase regulates tumour growth, epithelial plasticity and disease-free survival in metastatic prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(2): 227-236.