

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.009

血清 HCY、CRP 及 LDH 在鼻咽癌患者中的水平及意义^{*}

陈秀勤, 潘美秀, 蒙秀坚, 麦莹莹, 汤敏中

广西壮族自治区梧州市红十字会医院检验科, 广西梧州 543000

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(HCY)、C 反应蛋白(CRP)和乳酸脱氢酶(LDH)在鼻咽癌患者中的水平及意义。方法 选择 2021 年 12 月至 2022 年 7 月梧州市红十字会医院收治的 222 例初诊鼻咽癌患者为鼻咽癌组, 102 例鼻咽炎患者为鼻咽炎组, 100 例体检健康者为对照组。比较各组受试者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平。采用 Spearman 相关分析患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平与 TNM 分期的相关性。结果 鼻咽癌组血清 HCY 水平明显高于鼻咽炎组、对照组($P<0.001$)。鼻咽炎组、鼻咽癌组患者血清 CRP 水平高于对照组($P<0.001$), 而鼻咽炎组与鼻咽癌组间 CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。各组间血清 LDH 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同 TNM 分期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); III 期患者血清 HCY 水平明显高于 I ~ II 期($P<0.05$), CRP 水平明显低于 IVB 期($P<0.05$); IVA、IVB 期患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平明显高于 I ~ II 期($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示, 鼻咽癌患者血清 CRP、LDH 水平与 TNM 分期呈正相关($r=0.231, 0.212, P<0.01$), 但 HCY 水平与 TNM 分期无相关性($P>0.05$)。结论 鼻咽癌患者伴有血清 HCY、CRP 水平的升高, TNM 分期 IV 期患者 HCY、CRP 及 LDH 水平明显升高。

关键词:鼻咽癌; 同型半胱氨酸; C 反应蛋白; 乳酸脱氢酶; 临床分期
中图法分类号:R739.63;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)06-0766-04

Levels and significance of serum HCY, CRP and LDH in patients with nasopharyngeal carcinoma^{*}
CHEN Xiuqin, PAN Meixiu, MENG Xiujian, MAI Yingying, TANG Minzhong
Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Municipal Red Cross Hospital of
Guangxi Zhuang Autonomous Region, Wuzhou, Guangxi 543000, China

Abstract: **Objective** To explore the levels and significance of serum homocysteine (HCY), C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) in the patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 222 patients with newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma admitted and treated in this hospital from December 2021 to July 2022 were included in the nasopharyngeal carcinoma group, 102 patients with nasopharyngeal inflammation served as the nasopharyngeal inflammation group, and 100 healthy individuals undergoing physical examination served as the control group. The serum HCY, CRP, and LDH levels were compared among the groups. The correlation between serum HCY, CRP and LDH levels with the TNM stage was analyzed by Spearman correlation. **Results** The serum HCY level in the nasopharyngeal carcinoma group was significantly higher than that in the nasopharyngeal inflammation group and control group ($P<0.001$). The serum CRP level in the nasopharyngeal inflammation group and nasopharyngeal carcinoma group was higher than that in the control group ($P<0.001$), while there was no statistically significant difference in the CRP level between the nasopharyngeal inflammation group and nasopharyngeal carcinoma group ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in serum LDH level among the groups ($P>0.05$). The levels of serum HCY, CRP and LDH had statistical difference among the patients with different TNM stages of nasopharyngeal carcinoma ($P<0.05$). The serum HCY level in the patients with TNM III stage was significantly higher than that in the patients with TNM I - II stage ($P<0.05$), and the CRP level was significantly lower than that in the patients with IVB stage ($P<0.05$). The levels of serum HCY, CRP and LDH in the patients with TNM IVA stage and IVB stage were significantly higher than those in the patients with stage I - II ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum CRP and LDH levels were positively correlated with the TNM stage ($r=0.231, 0.212, P<0.01$), but the HCY level had no correlation with the TNM stage ($P>0.05$). **Conclusion** The serum HCY and CRP levels are increased in the patients with nasopharyngeal

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860503); 广西壮族自治区梧州市科技计划项目(202102065)。
作者简介: 陈秀勤, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验方面的研究。

carcinoma, and the HCY, CRP and LDH levels in the patients with TNM IV stage are significantly elevated.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; homocysteine; C-reactive protein; lactate dehydrogenase; clinical stage

鼻咽癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,具有恶性程度高、易转移及早期症状不明显的特点,因此,专家们提出鼻咽癌标志物的开发、应用、评价和完善是关键步骤,多分子标志物有望用于鼻咽癌患者预后和疗效的预测^[1]。同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸循环的中间产物,研究发现 HCY 不仅是心脑血管疾病发病的重要风险因素,在结直肠癌、恶性淋巴瘤等多种肿瘤患者血浆中 HCY 水平亦有显著升高,是致癌的一个危险因素^[2-4]。C 反应蛋白(CRP)是一种炎症标志物,慢性感染组织在炎症环境发生癌变的危险程度增加,大量研究表明,CRP 水平与人类多种恶性肿瘤有关^[5-6]。乳酸脱氢酶(LDH)是糖酵解代谢途径中的关键酶,肿瘤细胞的糖代谢存在瓦博格效应,这是细胞在恶变过程中最为基础的代谢改变之一,即其不同于正常的细胞,这些肿瘤细胞以无氧酵解作为获得能量的方式,当患者发生癌变时血清中的 LDH 水平会升高^[7],因此,血清 LDH 水平在多种不同癌症的诊断、疗效及预后判断中有重要的临床意义。本研究探讨鼻咽癌患者中血清 HCY、CRP 及 LDH 水平的变化,分析血清 HCY、CRP 及 LDH 在不同临床分期的鼻咽癌患者中的水平差异,旨在为鼻咽癌的病情评估及临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 12 月至 2022 年 7 月在本院诊治、均经病理检查确诊且为首次确诊未接受抗肿瘤治疗的 222 例鼻咽癌患者作为鼻咽癌组,其中男 171 例、女 51 例,年龄 16~84 岁、中位年龄 51 岁, TNM 分期: I~II 期 13 例、III 期 88 例、IV A 期 99 例、IV B 期 22 例。选择同期收治的 102 例鼻咽炎患者作为鼻咽炎组,其中男 73 例、女 29 例,年龄 14~81 岁、中位年龄 49 岁。选择同期 100 例体检健康者作为对照组,其中男 73 例、女 27 例,年龄 17~84 岁、中位年龄 51 岁。鼻咽癌组、鼻咽炎组及对照组在性别组成、年龄方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准(LL2021-

106)。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。

鼻咽癌诊断标准:参照《中国鼻咽癌分期 2017 版:2008 鼻咽癌分期修订专家共识》^[8]中的相关标准,且经病理检查确诊。鼻咽癌临床分期参照 2002 年国际抗癌联盟(UICC)标准^[9]。纳入标准:符合鼻咽癌诊断标准;初诊且未接受放化疗的患者。排除标准:合并感染、严重贫血、严重肺结核等疾病;妊娠期或哺乳期女性;存在严重心、肝、肾疾病及自身免疫性疾病;合并其他类型肿瘤;存在精神病。

1.2 方法 采集所有受试者外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清。在德国罗氏 Cobas c 702 全自动生化分析仪上,以 HCY 测定试剂(酶循环法)检测血清 HCY 水平,试剂盒购自北京九强生物技术股份有限公司。在德国罗氏 Cobas c 702 全自动生化分析仪上,以 LDH 检测试剂(比色法)检测血清 LDH 水平,试剂盒购自罗氏公司。在美国 IMMAGE 800 特定蛋白分析仪上,以 CRP 检测试剂(免疫比浊法)检测血清 CRP 水平,试剂盒购自贝克曼库尔特(美国)股份有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 相关分析血清 HCY、CRP 和 LDH 水平与鼻咽癌 TNM 分期的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较 3 组 HCY、CRP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.001$);鼻咽癌组血清 HCY 水平明显高于鼻咽炎组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$);鼻咽炎组、鼻咽癌组血清 CRP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。3 组间 LDH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	HCY(μ mol/L)	CRP(mg/dL)	LDH(IU/L)
对照组	100	10.80(9.20,13.28)	0.211(0.061,0.407)	176.5(160.0,196.8)
鼻咽炎组	102	11.05(9.43,12.63)	0.310(0.194,0.505)*	176.5(153.0,202.5)
鼻咽癌组	222	14.80(11.58,18.23)*▲	0.295(0.187,0.553)*	175.0(152.0,204.0)
<i>H</i>		89.430	20.358	0.050
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.975

注:与对照组比较,* $P<0.001$;与鼻咽炎组比较,▲ $P<0.001$ 。

2.2 不同 TNM 分期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较 不同 TNM 分期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较,差异均有统计学意义

表 2 不同 TNM 分期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

TNM 分期	<i>n</i>	HCY(μ mol/L)	CRP(mg/dL)	LDH(IU/L)
I ~ II 期	13	12.60(10.35,13.75)	0.185(0.145,0.276)	150.0(133.0,178.5)
III 期	88	14.85(11.60,17.85)*	0.272(0.175,0.488)▲	168.0(148.3,197.0)
IV A 期	99	15.10(11.90,19.00)*	0.308(0.202,0.602)*	182.0(156.0,207.0)*
IV B 期	22	15.00(11.65,18.93)*	0.594(0.225,4.215)*	180.0(152.8,247.0)*
<i>H</i>		8.380	14.549	12.229
<i>P</i>		0.039	0.002	0.007

注:与 I ~ II 期比较,* $P<0.05$;与 IV B 期比较,▲ $P<0.05$ 。

2.3 血清 HCY、CRP 和 LDH 水平与 TNM 分期的相关性分析 Spearman 相关分析显示,鼻咽癌患者血清 CRP、LDH 水平与 TNM 分期呈正相关($r=0.231,0.212,P<0.01$),但 HCY 水平与 TNM 分期无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

鼻咽癌的病因、病机复杂,临床症状不典型,大多数鼻咽癌患者在确诊时已处于中晚期,目前的治疗方法主要是放疗联合化疗,可取得一定效果,但治疗的精准性和特异性欠佳。目前鼻咽癌血清标志物检测已成为临床重要的诊疗方法之一,《鼻咽癌标志物临床应用专家共识》^[1]中指出,血清 HCY、CRP 及 LDH 有望用于鼻咽癌病情评估和疗效预测。

HCY 与细胞癌变的关系主要与 HCY 硫内酯的形成有关。HCY 硫内酯的形成可造成细胞增殖性变化,如纤维化、血管内栓塞、胶原性炎症、鳞状上皮化增生、伴有角质化及上皮不典型增生等,导致细胞基因改变,进而出现癌性病变。临床研究发现,HCY 通过参与肿瘤内血液系统从而促进肿瘤的发生、发展,并伴血液凝血异常,从而促进肿瘤细胞的生长和浸润^[10-11]。本研究发现,与对照组及鼻咽炎组相比,鼻咽癌组血清 HCY 水平明显升高,不同 TNM 分期的鼻咽癌患者血清 HCY 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),IV A 期、IV B 期鼻咽癌患者血清 HCY 水平明显高于 I ~ II 期,提示 HCY 高水平可能是鼻咽癌发病的危险因素^[12]。

由于鼻咽与外界直接相通,也是许多致病因子入侵的部位,因此鼻咽癌患者常伴随着慢性炎症,故检测 CRP 对鼻咽癌患者有较高的临床意义。CRP 主要在肝细胞中合成,受到白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 等因子的调节。肿瘤细胞的异常表型通过诱导炎症细胞聚集,促进其释放细胞因子、炎症介质等物质,导致血管通透性增加,有利于肿瘤细胞的转化、浸润、转移^[13-14]。本研究发现,与对照组相比,鼻咽癌组和鼻咽炎组血清 CRP 水平均有不同程度的升高,提示 CRP 对鼻咽疾病的初步诊断有一定的意义。本研究

($P<0.05$),IV A、IV B 期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平明显高于 I ~ II 期($P<0.05$)。见表 2。

结果显示, I ~ II 期、III 期、IV A 期和 IV B 期鼻咽癌患者 CRP 水平中位数分别为 0.185、0.272、0.308、0.594 mg/dL,鼻咽癌分期越晚 CRP 水平越高。根据《鼻咽癌 UICC/AJCC 分期(第 8 版)》,T4 代表的是肿瘤侵犯至颅内,有颅神经、下咽、眼眶、腮腺受累,以及(或)有超过翼外肌的外侧缘的广泛组织受累;N3 代表颈部淋巴结转移(不论侧数),且最大径 >6 cm 和(或)位于环状软骨下缘以下区域;M1 代表有远处转移。本研究结果说明鼻咽癌原灶向晚期发展、淋巴结转移时患者血清 CRP 水平会升高,提示 CRP 可能成为鼻咽癌患者病程进展的免疫学标志物^[15-16]。

LDH 是人体糖无氧酵解和糖异生途径的重要酶,健康人血清中 LDH 水平低,当细胞癌变时代谢增快、细胞坏死、细胞膜通透性改变等致使肿瘤组织的酶释放入血使 LDH 水平升高^[17]。本研究结果显示,鼻咽癌组、对照组及鼻咽炎组血清 LDH 水平无明显差异,但是 IV A、IV B 期鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平明显高于 I ~ II 期。有学者发现当鼻咽癌出现转移时,治疗前或治疗后血清 LDH 水平升高的鼻咽癌患者,姑息性化疗治疗反应率和预后明显较鼻咽癌血清 LDH 水平正常的患者差,因此认为血清 LDH 有可能作为鼻咽癌预后判断及疗效监测的标志物^[18],LDH 水平升高也是多种晚期肿瘤预后不良的因素之一^[19-20]。

综上所述,鼻咽癌患者可伴有血清 HCY、CRP 水平升高,不同 TNM 分期的鼻咽癌患者血清 HCY、CRP 及 LDH 水平也不尽相同,但总体是分期越晚 HCY、CRP 及 LDH 水平也越高,提示鼻咽癌患者高水平 HCY、CRP 及 LDH 可能是肿瘤原灶向晚期发展、向远处转移、向淋巴结转移的免疫学标记物,也可作为临床评估病情提供参考。

参考文献

[1] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会. 鼻咽癌标志物临床应用专家共识[J]. 中国癌症防治杂志,2019,11(3):183-193.

[2] UIVIK A, VOLLSET S E, HANSEN S, et al. Colorectal cancer and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T and methionine synthase 2756A→G polymorphisms: a study of 2 168 case-control pairs from the JANUS cohort [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13 (12):2175-2180.

[3] MATSUO K, HAMAJIMA N, SUZUKI R, et al. Methle-
netetr-ahydrofolate eductase Gene (MTHFR) polymor-
phisms and reduced risk of malignant lymphoma [J]. Am J Hematol, 2004, 77(4):351-357.

[4] HASAN T, ARORA R, BANSAL A K, et al. Disturbed
homocysteine metabolism is associated with cancer[J].
Exp Mol Med, 2019, 51(2):1-13.

[5] CARR B I, AKKIZ H, GUERRA V, et al. C-reactive pro-
tein and hepatocellular carcinoma: analysis of its relation-
ships to tumor factors[J]. Clin Pract (Lond), 2018, 15
(Spec Issue):625-634.

[6] CHEN R, ZHOU Y, YUAN Y, et al. Effect of CRP and
kinetics of CRP in prognosis of nasopharyngeal carcinoma
[J]. Front Oncol, 2019, 9:89.

[7] CLAPS G, FAOUZI S, QUIDVILLE V, et al. The multi-
ple roles of LDH in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022,
19(12):749-762.

[8] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017
版:2008 鼻咽癌分期修订专家共识[J]. 中华放射肿瘤学
杂志, 2017, 26(10):1119-1124.

[9] International Union Against Cancer. TNM classification
of malignant tumours[M]. 6th ed. New York(NY): Wi-
ley, 2002:102.

[10] 辛敬平, 鲁莉. 原发性肝癌患者血清 D-二聚体和同型半
胱氨酸检测的临床价值[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(1):
33-34.

[11] 曾锐敏, 文美玲. 同型半胱氨酸与肿瘤的研究进展[J]. 湘
南学院学报, 2020, 22(3):76-79.

[12] 黄阶胜, 李莹莹, 顾向明. 血清同型半胱氨酸水平与鼻咽
癌的关联性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14):
2030-2031.

[13] 骆小娟, 陈辉, 林爱霞. 鼻咽癌初诊患者血清 C 反应蛋白
和 EB 病毒抗体水平与临床病理因素的相关性研究[J].
中外医学研究, 2020, 18(22):71-73.

[14] 吴刚刚, 边学飞, 周琪, 等. 鼻咽癌患者临床分期的相关因
素分析[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(7):577-581.

[15] TANG X R, LI Y Q, LIANG S B, et al. Development and
validation of agene expression-based signature to predict
distant metastasis in 10-coregionally advanced nasopha-
ryngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort
study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3):382-393.

[16] YI H M, YI H, ZHU J F, et al. A five-variable signature
predicts radioresistance and prognosis in nasopharyngeal
carcinoma patients receiving radical radiotherapy [J].
Tumour Biol, 2016, 37(3):2941-2949.

[17] FORKASIEWICZ A, DOROCIAC M, STACH K, et al.
The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in
current oncological practice[J]. Cell Mol Biol Lett, 2020,
25:35.

[18] FAN K, CAO C, PAN Y, et al. Magnetoferritin nanopar-
ticles for targeting and visualizing tumour tissues[J]. Nat
Nanotechnol, 2012, 7(7):459-464.

[19] DOLLY S, MAMTA S, RESHMA R. Role of LDH in
tumor glycolysis: regulation of LDHA by small mole-
cules for cancer therapeutics[J]. Semin Cancer Biol,
2022, 87:184-195.

[20] COMANDATORE A, FRANCAZAK M, SMOLENSKI R
T, et al. Lactate dehydrogenase and its clinical signifi-
cance in pancreatic and thoracic cancers[J]. Semin Cancer
Biol, 2022, 86(Pt 2):93-100.

(收稿日期:2023-07-16 修回日期:2024-01-19)

(上接第 765 页)

[9] 郭周威, 杨婷, 张亮. 注射用泮托拉唑钠联合双联抗血小板
药物在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后的
应用观察[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(5):780-782.

[10] 马飞, 李伟峰, 杨仁强, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林肠溶片
对急性心肌梗死患者凝血功能的影响[J]. 血栓与止血
学, 2020, 26(1):55-56.

[11] 惠权斌, 陈永刚, 陈盼. 丹参川芎嗪注射液联合替格瑞洛
用药时机对急性心肌梗死治疗效果的影响研究[J]. 陕西
医学杂志, 2020, 49(7):866-870.

[12] 李拜红, 施晶晶, 鲍骏, 等. 替格瑞洛片联合阿司匹林肠溶
片用于经皮冠状动脉介入治疗术后急性心肌梗死患者的
临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19):2558-
2561.

[13] 朱艳, 徐谭, 贾林霞, 等. 替格瑞洛在 NSTEMI 病人 PCI
术后的应用效果及对氧化应激相关因子和内皮功能的影
响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2):284-
287.

[14] 王秋婷, 方毅华. 替罗非班联合替格瑞洛对 PCI 患者冠脉
血流心肌损伤标志物及炎症因子的影响[J]. 安徽医学,
2021, 42(11):1259-1263.

[15] 赵岩, 惠慧, 孙仕泽, 等. 替格瑞洛单抗治疗对 PCI 术后病
人心血管事件及出血事件的影响[J]. 中西医结合心血
管病杂志, 2023, 21(2):325-327.

[16] 张承花, 陈静波, 李建文, 等. 替格瑞洛用于急性心肌梗死
经皮冠状动脉介入围术期对冠状动脉血流和炎症反应及
心肌酶谱的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(5):661-665.

[17] 吉锋, 任耀龙, 张渊博, 等. 参麦注射液在气阴两虚型 ST
段抬高型心肌梗死患者中的应用[J]. 世界中医药, 2021,
16(4):643-647.

[18] 王建民. 急性心肌梗死患者血清中 IL-8、CRP、TNF-α 含
量的研究[J]. 四川医学, 2011, 32(4):480-482.

[19] 王栋, 许德贵, 田志广. PCT、CRP 与急性心肌梗死并发心
力衰竭患者病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值
[J]. 临床医学工程, 2023, 30(6):795-796.

[20] 谢长翔, 陈小玲, 谢长宏, 等. 血清膜联蛋白 A1、集落刺激
因子 2 受体 α 水平与急性心肌梗死患者预后的关系[J].
心脑血管病防治, 2023, 23(11):23-26.

(收稿日期:2023-04-05 修回日期:2024-01-22)