论著

文章编号:1000-5404(2012)13-1326-03

类风湿性关节炎伴间质性肺病中肿瘤标志物与肺功能的相关性分析

夏俊波,严秀娟,任振义,陈 灏,王娇莉 (310006 杭州,杭州市第一人民医院呼吸科)

[摘要] **目的** 探讨肿瘤标志物在类风湿性关节炎伴间质性肺病(rheumatoid arthritis with interstitial lung disease, RA-ILD)中的表达及其临床意义。**方法** 收集本院呼吸科2008年1月至2011年1月住院的82例类风湿关节炎患者。根据是否伴有间质性肺病,将其分为RA-ILD组(38例)和RA组(44例),检测两组患者血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)、糖蛋白抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)水平,抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平和肺功能包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV_1)、一氧化碳弥散量(DL_{CO})占预计值百分比,分析两组患者肿瘤标志物表达差异以及RA-ILD组肿瘤标志物与肺功能、抗CCP抗体相关性。**结果** RA-ILD组外周血CEA、CA15-3、CA19-9水平均显著高于RA组($P<0.01$);RA-ILD组FVC、FEV_1和DL_{CO}占预计值百分比均显著低于RA组($P<0.01$),但是RA-ILD组抗CCP抗体水平与RA组无显著性差异($P>0.05$)。RA-ILD组CEA水平与FVC、FEV_1和DL_{CO}呈负相关(r值分别为-0.499、-0.576、-0.512,$P<0.01$),但CEA、CA15-3和CA19-9均与抗CCP抗体无相关性(r值分别为-0.192、-0.264、-0.268)。**结论** 肿瘤标志物CEA、CA15-3和CA19-9在RA-ILD中表达升高,CEA可能反应RA-ILD肺功能受损的严重程度,可能与关节损害无密切相关性。

[关键词] 类风湿性关节炎;间质性肺病;肿瘤标志物;抗环瓜氨酸肽抗体

[中图法分类号] R446.11; R563; R593.33 [文献标志码] A

Correlation of tumor markers with lung function in rheumatoid arthritis accompanied with interstitial lung diseases

Xia Junbo, Yan Xiujuan, Ren Zhenyi, Chen Hao, Wang Jiaoli (Department of Respiratory Diseases, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province, 310006, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the correlation of tumor markers with lung function in rheumatoid arthritis (RA) accompanied with interstitial lung diseases. **Methods** Eighty-two RA inpatients in our hospital from January 2009 to January 2011 were recruited in this study. Among these RA patients, 38 were accompanied with interstitial lung diseases, and the left 44 were not. Tumor markers , such as CEA, CA15-3, CA19-9, and pulmonary function indexes, including forced expiratory volume (FVC), first second forced expiratory volume (FEV_1), carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}), and anti-CCP antibody were detected in all of patients. Correlation between the expression of these markers and pulmonary function indexes, level of anti-CCP antibody was analyzed by Spearman Rank Correlation. **Results** Serum levels of CEA, CA15-3 and CA19-9 were significantly higher in RA-ILD group than in RA group ($P<0.01$). The percentage of predicted value for FVC, FEV_1 and DL_{CO} was significantly lower in RA-ILD group than in RA group ($P<0.01$). There was no significant difference between two groups in anti-CCP level ($P>0.05$). Serum CEA level was inversely correlated with FVC($r=-0.499$, $P<0.01$), FEV_1($r=-0.576$, $P<0.01$) and DL_{CO}($r=-0.512$, $P<0.01$) in RA-ILD patients. There was no correlation between serum level of CEA, CA15-3 and CA19-9 and anti-CCP antibody in RA-ILD patients ($r=-0.192$, -0.264, -0.268, respectively, $P>0.05$). **Conclusion** The expression of tumor markers, including CEA, CA15-3 and CA19-9 is increased in RA-ILD. CEA level may reflect the degree of lung function impairment in RA-ILD, but have no relation with the joint lesion severity.

[**Key words**] rheumatoid arthritis ; interstitial lung disease; tumor markers; cyclic citrullinated peptide antibody

Corresponding author: Yan Xiujuan, E-mail: yanxiuj@126.com

[通信作者] 严秀娟,E-mail :yanxiuj@126.com

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以侵犯关节为主的自身免疫性疾病,50% RA 可累及关节外脏器,肺是最常见的受累部位之一,表现为胸膜炎、间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)、类风湿结节[1]等。在临床实践中我们发现大多数 RA 伴 ILD 患者(RA-ILD)肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)和糖蛋白抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)异常升高。临床观察研究[1]发现"类风湿关节炎患者肿瘤标记物轻度升高但与肿瘤无关"。Ascherman 等[2]注意到 RA-ILD 患者中肿瘤指标升高,但它们升高的临床意义,如与 RA 的疾病活动,肺间质损害和肺功能受损的相关性还不清楚。因此,本研究通过分析 RA-ILD 患者血清肿瘤标志物水平与肺功能和抗环瓜氨酸肽抗体(anticyclic citrullinated peptide antibody,anti-CCP antibody)相关性,试图阐明肿瘤标志物在 RA-ILD 中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2009年1月至2011年1月在我院风湿科和呼吸内科住院的 RA 患者。入选标准:①发病年龄>18岁;②所有患者符合1987年美国风湿病学会(american college of rheumatology, ACR)关于 RA 分类诊断标准[3];③不伴有其他结缔组织病;④不合并肺部感染,肺部和其他器官肿瘤。具有下列肺部高分辨率 CT(high resolution CT,HRCT)特征的 RA 患者被认为合并 ILD:①毛玻璃影;②网格影;③蜂窝影。根据 RA 患者是否合并 ILD 分为 RA 伴 ILD 组(RA-ILD 组)和 RA 不伴 ILD 组(RA 组)。RA-ILD 组 38 例,其中男性 16 例,女性 22 例,年龄(68.20±10.26)岁。RA 组 44 例,其中男性 18 例,女性 26 例,年龄(70.18±14.26)岁。两组患者患病时间[(16.12±8.23) *vs* (18.68±6.28)年],糖皮质激素用量(强的松或等效剂量的其他激素)[(10.24±2.68) *vs* (12.62±3.22) mg/d],两组一般情况无差异($P>0.05$)。所有患者签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器

CEA、CA19-9 和 CA15-3 试剂盒购自雅培(上海)贸易有限公司,抗 CCP 抗体 ELISA 检测试剂盒购自上海川翔生物科技有限公司。化学发光仪(Architect I 2000 SR,雅培公司),肺功能仪(Jaeger 公司 德国),酶标仪(Model 550,Bio-Rad 公司)。

1.3 检测方法

取患者入院次日清晨空腹静脉血 5 ml,37 ℃水浴 30 min,1 000 r/min 离心分离血清,肿瘤标志物检测采用化学发光免疫法进行测定。判定方法:根据试剂盒说明书,CEA<5.0 ng/ml;CA19-9<37.0 U/ml ; CA15-3<30 U/ml 均代表阴性。按照 ELISA 试剂盒说明书,采用双抗夹心法测定抗 CCP 抗体。患者入院次日采血后采用德国耶格肺功能仪检测受试者用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV_1)和一氧化碳弥散量(DL_{CO}),实验方法参照肺功能仪操作说明进行,质量控制参照文献[4]进行。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 12.0 软件包进行统计。所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组肿瘤标志物水平、肺功能指标和抗 CCP 水平比较采用 t 检验,相关性检验采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 两组患者血清肿瘤标志物及抗 CCP 抗体水平比较

RA-ILD 组 CEA、CA15-3 和 CA19-9 表达水平显著高于 RA 组($P<0.01$),但 RA-ILD 组抗 CCP 抗体水平与 RA 组比较差异不显著($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者血清肿瘤标志物及抗 CCP 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(μg/ml)	CA15-3(U/ml)	CA19-9(U/ml)	抗 CCP 抗体(kU)
RA-ILD 组	38	6.24±2.18[a]	96.12±12.18[a]	72.26±12.38[a]	680.28±122.32
RA 组	44	2.24±0.98	10.52±4.38	8.76±3.62	720.28±148.22

a: $P<0.01$,与 RA 组比较

2.2 两组患者肺功能指标比较

RA-ILD 组患者 FVC 占预计值百分比,FEV_1 占预计值百分比和 DL_{CO} 占预计值百分比分别为(52.28±12.34)%、(46.28±14.32)%和(32.58±16.62)%,而 RA 组分别为(84.28±12.34)%、(88.28±13.36)%和(84.58±15.38)%,两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 肿瘤标志物与肺功能及抗 CCP 抗体相关性分析

RA-ILD 组 CEA 水平与 FVC、FEV_1 和 DL_{CO} 呈负相关($r=-0.499$、-0.576、-0.512,$P<0.01$),而 CA15-3($r=-0.108$、-0.206、-0.124,$P>0.05$)和 CA19-9($r=-0.243$、-0.189、-0.119,$P>0.05$)水平与 FVC、FEV_1 和 DL_{CO} 无相关性。RA-ILD 组 CEA、CA15-3 和 CA19-9 均与抗 CCP 抗体无相关性($r=-0.192$、-0.264、-0.268,$P>0.05$)。

3 讨论

RA 是一种累及周围关节为主的多系统炎症性的自身免疫病,肺脏是最常见的受累部位。宋淑菊等[5]研究报道,20% RA 患者有肺部 X 线异常,38.8% 有肺功能异常,32.9% 有高分辨 CT 异常。间质性肺病(ILD)是类风湿肺最为常见肺部损害[6]。ILD 是一组异质性疾病,病理学上以肺泡、间质的炎症和纤维化为功能特征。虽然有创的病理检查对确定诊断、疾病活动性和评估预后必不可少,但是因为取材有创伤性,很难为患者接受。因此,目前临床上对 ILD 的诊断主要倚重病史、体征、肺功能和影像学改变,但是这样的诊断评估模式并不符合循征医学的要求。近年来陆续有研究证实某些与 ILD 相关的血清学非损伤性标志可能有一定帮助,其中血清肿瘤标志物是研究的焦点[7]。

肿瘤标志物主要指癌细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质,或是宿主对体内新生物反应而产生并进

入到体液或组织中的物质。这些物质在炎症损伤过程也能产生,但是它们产生的机制目前还不十分清楚,可能由增生的肺泡上皮细胞分泌入血。本研究中RA-ILD患者血清肿瘤标志物CEA、CA15-3和CA19-9表达水平也普遍升高,而RA患者肿瘤指标均在正常范围内,但也有研究[1]发现RA患者外周血肿瘤指标升高。这两个研究结果的不一致还有待进一步更深入的研究。

近年来的临床观察也发现结缔组织病伴间质性肺病(connective tissue diseases with interstitial lung diseases,CTD-ILD)患者外周血肿瘤标志物升高。Yamamoto等[8]研究了包括类风湿关节炎、多肌炎/皮肌炎、系统性硬化症伴发的间质性肺病,发现在不伴间质性肺炎患者中CA19-9的阳性率为2.3%,而在伴有间质性肺炎患者中的阳性率为28.6%,并与DL_{CO}呈负相关,在经过免疫抑制剂治疗后CA19-9下降。Amoura等[9]检测了102例多肌炎/皮肌炎患者的血清CEA和CA15-3水平,发现在伴发间质性肺炎的患者中血清CEA和CA15-3的水平明显升高,而在排除那些最终检出肿瘤的患者之后这两个指标在伴有或不伴有间质性肺病组的差异仍具显著意义,提示CA15-3可以作为多肌炎/皮肌炎伴发间质性肺病的观察指标之一。与上述两个研究不同的是我们的研究发现CEA,CA15-3和CA19-9均明显升高,这可能与不同的结缔组织病累及肺间质的病理机制不同有关。

本研究发现RA-ILD患者肺功能降低,尤其是DL_{CO}明显降低,提示弥散功能减退是弥漫性肺间质纤维化最早期也是最常见的病理生理变化,主要是由于通气血流比例失调、弥散距离增加以及肺毛细血管床和血流量的减少所致,反应RA-ILD肺部损害的严重程度。RA-ILD患者FVC、FEV_1和DL_{CO}的降低与CEA水平密切相关,提示CEA水平在一定程度上可以反应RA-ILD肺脏损害严重程度。但本研究显示RA-ILD患者FVC、FEV_1和DL_{CO}与CA15-3及CA19-9水平无相关性,与以往的报道[6]不一致,尚有待于我们收集更多的临床样本量进一步研究。

抗CCP抗体用于诊断RA具有高度敏感性和特异性[10-11]。而且,由于抗CCP抗体能够预测伴有关节破坏的RA患者预后和正常人群发生RA的可能性,因此抗CCP抗体在RA诊断和病情评估中起到重要作用。本研究发现RA-ILD和RA患者抗CCP抗体水平无显著差异,而且与肿瘤标志物无相关性,这说明肿瘤标志物的升高与RA本身炎症活动无关,与RA所致的间质性肺病有关。近来的研究[12-13]也发现抗CCP抗体与RA伴ILD和支气管病变并无相关性,说明抗CCP抗体可能并不参与RA的关节外损害。因此,CEA可能反应RA-ILD肺功能受损的严重程度,而与RA的关节损害程度可能无关。

本研究中38例RA-ILD患者均进行肿瘤排查,均未发现肿瘤迹象。但是RA- ILD患者未来发生肿瘤的风险是否高于RA患者还需要进一步随访观察。总之,本研究的结果提示,肿瘤标志物CEA、CA15-3和CA19-9在RA-ILD中表达升高,CEA可能反应RA-ILD肺功能受损的严重程度,可能与关节损害无密切相关性。

参考文献:

[1] Bergamaschi S, Morato E, Bazzo M, *et al*. Tumor markers are elevated in patients with rheumatoid arthritis and do not indicate present of cancer [J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(2): 179-182.

[2] Ascherman D P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(5): 363-369.

[3] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.

[4] 郑劲平. 用力肺活量检测的质量控制及注意事项[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(2): 77-78.

[5] 宋淑菊, 马骥良, 潘丽恩, 等. 类风湿关节炎患者肺间质病变的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(2): 81-85.

[6] Koduri G, Norton S, Young A, *et al*. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(8): 1483-1489.

[7] Szekanecz E, Sandor Z, Antal-Szalmas P, *et al*. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1108: 359-371.

[8] Yamamoto S, Kobayashi S, Tanaka M, *et al*. Serum CA 19-9 levels in rheumatic diseases with interstitial pneumonia [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 1996, 19(2): 128-135.

[9] Amoura Z, Duhaut P, Huong D L, *et al*. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(5): 1279-1282.

[10] Lee D M, Schur P H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(9): 870-874.

[11] van-Boekel M A, Vossenaar E R, van-den-Hoogen F H, *et al*. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value [J]. Arthritis Res, 2002, 4(2): 87-93.

[12] Inui N, Enomoto N, Suda T, *et al*. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis [J]. Clin Biochem, 2008, 41(13): 1074-1077.

[13] Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, *et al*. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations [J]. Clin Biochem, 2006, 39(10): 961-965.

(**收稿**:2012-02-08;**修回**:2012-03-19)

(编辑 吴培红)