

类风湿关节炎患者血清 CEA,CA125 水平与肿瘤相关性分析

李宝贞* 莫汉有 石宇红 许佳 李丽梅
桂林医学院附属医院风湿免疫科,广西桂林 541001

中图分类号: R5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0653-04

摘要: **目的** 研究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清肿瘤标志物水平与其病情活动度及肿瘤发生的相关性。**方法** 统计 RA 患者 35 例,健康对照个体 31 例,均进行血清肿瘤标志物 CEA、CA125 水平测定,并对 RA 组患者进行 CRP、ESR 测定及 DAS28 评分。对两组患者血清肿瘤标志物水平及阳性率进行比较,对 RA 组血清肿瘤标志物水平与 CRP、ESR 及 DAS28 评分进行相关性分析。对两组肿瘤阳性率进行比较。采用 t 检验,χ² 检验,Spearman 相关系数进行统计学分析。**结果** RA 组患者血清 CEA、CA125 水平及阳性率高于正常对照组($P < 0.05$),其中血清 CEA、CA125 水平与 ESR、CRP 及 DAS28 评分呈正相关(P 均 < 0.05)。RA 组患者肿瘤发生率与正常组无显著差别($P > 0.05$)。**结论** RA 患者血清肿瘤标志物 CEA 及 CA125 水平及阳性率升高,与疾病活动有关,但肿瘤阳性率未升高,故血清 CEA 及 CA125 水平可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标之一。

关键词: 关节炎;类风湿;CEA;CA125;DAS28 评分;肿瘤

The correlation analysis between serum levels of CEA and CA125 and the tumor in patients with rheumatoid arthritis

LI Baozhen, MO Hanyou, SHI Yuhong, XU Jia, LI Limei
Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China
Corresponding author: LI Baozhen, Email: libaozhen0924@163.com

Abstract: **Objective** To identify the serum CEA and CA125 levels in rheumatoid arthritis (RA) patients and their association with the characteristics of the tumor. **Methods** Serum levels of CEA and CA125 in 35 RA patients and 31 healthy controls were detected. ESR and CRP were detected and the disease activity was assessed by DAS28 score in RA group. The difference of serum levels of CEA and CA125 between RA group and healthy control group was compared. The association between the serum CEA and CA125 levels and ESR, CRP, and DAS28 score was further revealed. The difference of the occurrence of cancers between RA group and healthy control group was compared. T test, χ² test, and Spearman rank correlation were used for statistical analysis. **Results** Serum levels and positive rates of tumor markers CEA and CA125 were significantly increased in RA group compared to those in healthy control group ($P < 0.05$). The serum levels of CEA and CA125 had a positive correlation with the levels of ESR, CRP, and DAS28 score in RA group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the occurrence of cancers between RA group and healthy control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum concentrations of CEA and CA125 in RA group increase significantly but the occurrence of cancers does not increase. The tumor markers CEA and CA125 may play a role in evaluating the disease activity of RA.

Key words: Arthritis; Rheumatoid; CEA; CA125; DAS28 score; Cancer

RA 是最常见的炎症性关节炎,是以全身对称性关节炎为主要临床表现的一种全身自身免疫性疾病。主要免疫病理学特征为慢性关节滑膜炎,侵犯及滑膜下面的软骨和骨组织,引起的关节软骨和骨的破坏。全球患病率 0.5%~1.0%,我国患病率均在 0.2%~0.36% 之间^[1],发病高峰在 30~50 岁。

基金项目: 广西自然科学基金(2013GXNSFBA019181);广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2012425);广西壮族自治区中医药民族医学自筹经费科研课题(gzzc1238)

* 通讯作者: 李宝贞,Email:libaozhen0924@163.com

大多数 RA 患者病程迁延,随着对 RA 发病机制研究的深入及治疗手段进步,患者生存期延长,中老年患者增多。RA 患者血清肿瘤标志物水平是否存在异常,是否与疾病活动度有关,其肿瘤发生率是否高于正常人群,目前未见相关研究及报道。本研究通过对 RA 患者血清肿瘤标志物 CEA,CA125 以及 ESR 及 CRP 水平测定并进行 DAS28 评分,对 RA 组与正常组血清肿瘤标志物水平,阳性率及发生肿瘤阳性率进行比较,研究 RA 患者血清肿瘤标志物水平与病情活动度及肿瘤发生的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

RA 组纳入 2012 年 1 月到 2013 年 12 月到桂林医学院附属医院风湿免疫科门诊及病房收治的 RA 患者共 35 例,其中男性 6 例,女性 26 例,年龄 19 ~ 78 岁,平均 56.42 岁,均应符合美国风湿病学会 (ACR)1987 年 RA 分类标准,疾病活动度评估使用 DAS28 评分,同时应排除其他风湿免疫学疾病及感染性疾病。正常对照组纳入 2012 年 1 月到 2013 年 12 月到我院健康体检个体 31 例,其中男性 17 例,女性 14 例,平均年龄 49.13 岁,均无肿瘤及其他病史。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法:化学发光方法测定两组患者血清 CEA、CA125 水平。胶乳增强免疫比浊法测定 RA 组患者 CRP 水平及血沉压积仪测定 ESR 水平。

1.2.2 DAS28 评分:从 0 ~ 10 分,得分越高提示病情活动性越高。计算方法:(1)触痛关节数:检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节计 28 个关节,得出关节触痛或被动活动时的关节触痛数(T28);(2)肿胀关节数:检查上述 28 个关节肿胀与否,得出肿胀关节数(SW28);(3)患者总体健康评估(GH):患者使用视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)对疼痛进行评估(0 ~ 100);(4)根据以下公式利用 ESR 数值计算出 DAS28 评分:DAS28 = 0.56 × sqrt(T28) + 0.28 × sqrt(SW28) + 0.70 × Ln(ESR) + 0.014 × GH。

1.2.3 随诊及肿瘤筛查:所有患者均每 3 个月行腹部彩超检查及血清肿瘤标志物 CEA、CA125 测定,每 6 个月行胸正位片检查;肿瘤标志物水平升高者中男性行泌尿系彩超检查;女性行乳腺及妇科彩超检查;有胃肠道症状患者行胃肠镜检查,并根据胃肠

镜检查行病理活检;胸正位片提示有异常者行进一步肺部 CT 检查,腹部彩超有异常者进一步完善腹部 CT 增强检查。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 for Windows 软件进行资料的统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用独立样表 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用 Spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肿瘤标志物水平比较

RA 组血清 CEA 3.64 ± 2.53 ng/mL, CA125 31.21 ± 21.13 U/mL,表达水平均显著高于正常组血清 CEA 2.11 ± 1.21 ng/mL, CA125 27.65 ± 43.6 U/mL, (P 均 < 0.05),差异有统计学意义。

表 1 各组血清肿瘤标志物水平($\bar{x} \pm s$)及比较

Table 1 Comparison of serum levels of CEA and CA125 between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$).

组别 (Group)	例数 Case (number)	癌胚抗原 CEA (ng / mL)	糖类抗原 125 CA125 (U / mL)
RA 组 (RA group)	35	3.64 ± 2.53	31.21 ± 21.13
正常组 (Normal group)	31	2.11 ± 1.21	27.65 ± 43.6
t 值 (t Value)		2.115	4.354
P 值 (P Value)		0.025	0.001

2.2 两组血清肿瘤标志物阳性率比较

RA 组 35 例患者中有 13 例 CEA 升高,11 例 CA125 升高,阳性率分别为 37.14 %,31.43 %。正常组 31 例患者中有 5 例 CEA 升高,3 例 CA125 升高,阳性率分别为 16.12%,9.68%。RA 组患者阳性率较正常组显著升高(χ^2 值分别为 5.475,6.351, P 分别为 0.027,0.014,均 < 0.05),差异有统计学意义。

2.3 两组患者肿瘤阳性率比较

RA 组发现结肠癌 1 例,发生率为 2.86 %,正常组发现肺癌 1 例,发生率为 3.22 %,RA 组肿瘤发生率高于正常组,但差异无统计学意义($P = 1.0 > 0.05$)。

2.4 RA 组患者血清肿瘤标志物水平与疾病活动度相关性分析

表 2 两组血清肿瘤标志物阳性率比较

Table 2 Comparison of the positive rates of tumor markers between the 2 groups

组别 (Group)	癌胚抗原 CEA			糖类抗原 CA125		
	+	-	合计	+	-	合计
RA 组 (RA group)	13	21	35	11	25	35
正常组 (Normal group)	5	26	31	3	28	31
合计 (Total)	18	47	66	14	53	66
χ^2 值	5.475			6.351		
P 值	0.027			0.014		

表 3 两组患者肿瘤发生率比较

Table 3 Comparison of the cancer occurrence rates between the 2 groups.

组别 (Group)	发生例数 (incident case)	未发生例数 (not incident case)	合计 (Total)
RA 组 (RA group)	1	34	35
正常组 (Normal Group)	1	30	31
合计 (Total)	2	64	66

注:两组肿瘤发生率比较 $P=1.0>0.05$ 。

2.4.1 ESR、CRP 及 DAS28 评分结果:RA 组 32 例患者中 ESR 升高 29 例,正常 6 例,平均值为(85.54±30.76.71)mm/h,CRP 升高 29 例,正常 6 例,平均值为(52.33±34.14)mg/L, DAS28 评分为(3.15~9.45)分,平均值为(7.89±2.14)分。

2.4.2 血清肿瘤标志物水平与 ESR、CRP 及 DAS28 评分相关性分析:血清肿瘤标志物 CEA、CA125 与 ESR、CRP 及 DAS28 呈正相关($P<0.05$),差异有统计学意义。

表 4 RA 组血清肿瘤标志物水平与 ESR、CRP 及 DAS28 评分相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum CEA, CA125 levels and ESR, CRP, DAS28 score in RA group

项目	癌胚抗原 CEA		糖类抗原 CA125	
	r 值	P 值	r 值	P 值
血沉 (ESR)	0.635	0.002	0.487	0.002
C 反应蛋白 (CRP)	0.801	0.010	0.621	0.021
DAS28 评分 (DAS28 Score)	0.707	0.000	0.571	0.003

3 讨论

目前临床上常用的肿瘤标志物有 CEA,CA125,是肿瘤恶性细胞分泌的物质,能提示肿瘤的分期、分级、肿瘤对治疗的反应及肿瘤的复发。在临床工作中亦用于提示肿瘤发生,对是否需进一步进行肿瘤筛查有提示作用。

CEA 是一种由结直肠组织产生的糖蛋白,广泛存在于内胚叶起源的消化系统癌,在正常人的血清中也可有微量存在。近年来有研究表明 CEA 在自身免疫性疾病如溃疡性结肠炎等患者血清中均显著高于健康人群^[2],可与其它肿瘤标志物联合应用于疾病诊断。Sayaka Yamaguchi 等^[3]的研究中则表明血清 CEA 水平与溃疡性结肠炎疾病活动有关,考虑其有可能在炎症反应过程中通过与其受体结合后引起炎症因子 IL-6 及 TNF- α 水平上调等机制介导炎症反应^[4]。

CA125 是一种糖蛋白,广泛存在于间皮细胞中,临床上主要用于卵巢癌、结肠癌的诊断和随访。在正常人及良性疾病中可出现 CA125 升高^[5-6],其中 SLE 患者中阳性率可达 21.1%,RA 患者中阳性率达 41.7%,但在研究中均发现其水平升高与疾病引起的全身炎症程度不平行^[7]。

近年来,不少研究发现自身免疫性疾病患者血清肿瘤标志物水平均有升高^[8-9]。我们研究中发现 RA 组有 13 例患者血清 CEA 浓度升高,11 例 CA125 水平升高,其水平高于正常组且差异存在统计学意义;而 RA 组患者各肿瘤标志物阳性率分别 37.14%,31.43%,均高于正常组且差异存在统计学意义,但低于恶性肿瘤水平^[10]。其中 CEA 阳性率与国外的一些研究相似。CA125 阳性率则高于邱娟等^[11]的研究结果。以上结果表明 RA 患者血清肿瘤标志物水平及阳性率均高于正常水平,这与近年一些研究发现相符^[12]。

既往已有研究发现部分自身免疫性疾病血清肿瘤标志物水平与疾病活动度有关,但 RA 患者血清肿瘤标志物水平升高是否与疾病活动度相关未见报道。目前评估 RA 疾病活动度的指标主要有 ESR,CRP 及 DAS28 评分等。为进一步探讨 RA 患者血清肿瘤标志物水平与疾病活动度关系,对 RA 组患者 ESR、CRP 水平及 DAS28 评分与其血清其肿瘤标志物水平进行相关性分析,结果表明该组血清 CEA,CA125 水平与 ESR、CRP 及 DAS28 评分呈正相关。因此提示 RA 患者血清肿瘤标志物 CEA,

CA125 水平升高可在一定程度上提示疾病活动度,但其患者血清水平升高的机制目前尚不清楚,考虑与肿瘤标志物有一定的免疫和炎症活性有关。

近年来自身免疫性疾病患者合并恶性肿瘤亦屡见报道^[13-16],而 RA 患者出现血清肿瘤标志物水平升高是否与其日后肿瘤发生存在相关性有待进一步探讨。因此,研究中我们进一步对 RA 组及正常组中肿瘤标志物升高的患者进行相应的肿瘤筛查及随诊,其中 RA 组中发现结肠癌 1 例,正常组中发现发现肺癌 1 例,进一步对两组患者肿瘤发生率进行统计学分析,两组间差异无统计学意义。结果与 Rinsho Ketsueki 研究一致^[15]。可以初步认为对于血清肿瘤标志物水平轻度升高的 RA 患者其肿瘤发生率与正常组没有差异。

综上所述,本研究的结果提示部分 RA 患者血清肿瘤标志物水平可出现轻度升高,且与其急性相反应物 ESR、CRP 及 DAS28 评分呈正相关,提示其升高可能与体内炎症反应及疾病活动度有关,但其肿瘤发生率与正常组无明显差异,因而血清肿瘤标志物 CEA、CA125 水平升高可提示 RA 患者体内炎症反应情况,可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标之一。但 RA 患者血清肿瘤标志物水平升高的机制有待进一步探讨。

【 参 考 文 献 】

[1] Zhang Naizheng, Zeng Qingyu, Zhang Fengshan, Epidemiological studies on rheumatic diseases in China, Chin J Rheumatol, 1997, 1(1):31-35.

[2] Sun Jing, Zhu Shui-jin, Sheng Lu-lu, Preliminary clinical study of CA125, CEA in the diagnosis of inflammatory bowel diseases, Int J Dig Dis, 2011, 31(2):115-117.

[3] Sayaka Yamaguchi, Yoshiaki Takeuchi, Katsuhito Arai, Elevation of carcinoembryonic antigen coinciding with disease activity of ulcerative colitis. Clinical Journal of Gastroenterology, 2012, 5(2): 150-154.

[4] Peter Thomas, Armour R Forse, Olga Bajenova. Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hnRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver. Clinical & Experimental Metastasis, 2011, 28(8): 923-

932.

[5] Zhang Xin, Wu Ling-ying, Li Xiao-jiang, Clinical analysis of benign pelvic mass with high serum levels of CA125. Chin J Obstet Gynecol, 2005, 40(3):178-182.

[6] Thakur V, Mukherjee U, Kumar K. Elevated serum cancer antigen 125 levels in advanced abdominal tuberculosis. Medical Oncology, 2001, 18(4):289-291.

[7] Zeng Ke-qin, Chen Zhi-wei, Qiang Hong-wei, Analysis of tumor markers in connective tissue disease with interstitial lung disease. Chin J Hemorh, 2012, 22(4):604-606.

[8] Zhang Xing-gang, Guo Ying-ying, Dong You-ying, Differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer on clinical symptoms and serological features. Clinical Medicine of China, 2013, 29(5): 483-487.

[9] Zhang Shengtao, Zhou Yichan, Zhu Lin. Determination and clinical significance of serum CA125 in patients with systemic lupus erythematosus. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2009, 38(6):844-846.

[10] Gao Yanli, Liu Xiaohua, Zhao Yanjiang. Positive rates and clinical significance of serum tumor markers in patients with liver cancer. Medical Innovation of China, 2013, 10(3):94-95.

[11] Qiu Juan, Tan Zhengliang, Lei Meng. Clinical study of detecting serum CA125 and CA199 in female patients with systemic lupus erythematosus by using chemiluminescent immunoassay. China Journal of Modern Medicine, 2003, 13(17):93-95.

[12] Szekanecz E, Sándor Z, Antal-Szalmás P. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? Ann N Y Acad Sci, 2007, 11(08):359-371.

[13] Bernatsky S, Ramsey Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. Curr Opin Rheumatology, 2006, 18(2):129-134.

[14] Kim YJ, Shim JS, Choi CB. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2012, 39(2):226-232.

[15] Rinsho Ketsueki. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Developed in a Patient with Rheumatoid Arthritis, 2011, 52(7):551-555.

[16] Arai H, Maki K, Tadokoro J. Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lymphoma. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(6):360-368.

(收稿日期:2014-09-23,修回日期:2014-11-28)