

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.08.012

骨转移癌患者血清 P I CP、I CTP 检测的意义

王 波, 张军宁

Application of Determination of Serum P I CP and I CTP Contents in Cancer Patients with Bone Metastases

WANG Bo, ZHANG Jun-ning

Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding Author: ZHANG Jun-ning, E-mail: junningzhang@gmail.com

Abstract: Objective To study the clinical value of determination of serum procollagen I carboxy-terminal propeptide (P I CP) and carboxyterminal telopeptide of type I collagen (I CTP) contents in cancer patients with bone metastases. **Methods** Serum P I CP and I CTP contents were measured with ELISA in 41 patients with bone metastases and 39 controls without bone metastases. The patients with bone metastases consisted of: (1) group A, less than 6 metastases foci, $n=20$ (2) group B, 6~20 foci, $n=12$ (3) group C, over 20 foci, $n=9$. The comparison of bone turnovers among patients with different bone loads was analyzed. **Results** (1) Serum P I CP, I CTP contents was significantly greater in patients with bone metastases than without bone metastases ($P<0.01$) (2) With the increase of the extent of bone metastases, serum P I CP elevated, there were significant difference among each grade ($P<0.01$). I CTP elevated, there were significant difference between Group C and Group A, B ($P<0.01$). (3) Levels of P I CP ($P<0.01$) and I CTP ($P<0.05$) were correlated with the number of foci. **Conclusion** (1) The determinations of serum P I CP and I CTP could reflect the clinical status of metastases size (P I CP more sensitive). (2) Levels of P I CP correlated well to the number of foci.

Key words: P I CP; I CTP; Bone metastases; Cancer

摘要:目的 探讨骨转移癌患者血清 P I CP、I CTP 检测的临床意义。**方法** 依据骨显像和其他影像手段将 80 例恶性肿瘤患者分为无骨转移组(对照组)39 例和骨转移组 41 例,采用 Soloway 分级标准,将骨转移组患者再分为三个亚组:A 组 骨转移灶 <6 个 20 例,B 组 骨转移灶 6~20 个 12 例,C 组 骨转移灶 >20 个或超级显像 9 例。所有患者空腹抽取静脉血,采用酶联免疫检测法(ELISA)测定 I 型前胶原羧基端前肽(P I CP)、I 型胶原羧基端肽(I CTP)的数值。分析血清 P I CP、I CTP 水平在各级骨转移组间的变化,判断 P I CP、I CTP 与骨转移程度之间的相关性。**结果** (1)骨转移癌患者血清 P I CP、I CTP 水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.01$);(2) A、B、C 三组血清 P I CP 水平依次递增,组与组之间比较差异有统计学意义($P<0.01$);血清 I CTP 水平在 A、B、C 三组总体有依次递增趋势,C 组与 A、B 两组差异有统计学意义($P<0.01$)。(3)血清 P I CP 水平与骨转移灶数目相关性较高,相关系数为 0.5320($P<0.01$);I CTP 水平与骨转移灶数目有一定相关性,相关系数为 0.4011($P<0.05$)。**结论** (1)血清 P I CP、I CTP 水平的检测都能反映骨转移患者的病情变化,其中血清 P I CP 水平的检测临床价值较高;(2)血清 P I CP 水平与骨转移灶数目的相关性较高。

关键词: P I CP; I CTP; 骨转移; 癌

中图分类号: R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2010)08-0902-03

收稿日期:2009-02-13;修回日期:2009-09-11

作者单位:215006 江苏苏州,苏州大学附属第一医院放疗科

通信作者:张军宁, E-mail: zhangjunning@gmail.com

作者简介:王波(1979-),男,硕士在读,住院医师,主要从事肿瘤转移的防治研究

0 引言

多数恶性肿瘤易发生骨转移且可导致一系列并发症,包括病理骨折、严重骨痛等,影响患者的生活质量和生存期限。因此早期诊断骨转移、及时监测

骨转移程度、选择合理的治疗方式是临床亟待解决的问题。本研究检测了 80 例恶性肿瘤患者的血清 I 型前胶原羧基端前肽(P I CP)、I 型胶原羧基端肽(I CTP)水平,以探讨其在骨转移癌诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 对象

2007 年 10 月—2008 年 1 月在我院治疗的恶性肿瘤患者 80 例(男 55 例 女 25 例),临床均已明确诊断。其中肺癌 27 例、消化系统肿瘤 25 例、鼻咽癌 10 例、乳腺癌 8 例、不明转移性癌 3 例、淋巴瘤 2 例、腮腺癌 1 例、甲状腺癌 1 例、膀胱癌 1 例、喉癌 1 例、肾癌 1 例。年龄 27~79 岁,平均(57.7 ± 12.0)岁。排除标准为:(1)有骨代谢性疾病;(2)筛选前 90 天内曾接受过双膦酸盐、激素、钙制剂治疗或曾有外伤性骨折;(3)筛选前四周内曾接受放射治疗;(4)妊娠或哺乳期;(5)严重的并存疾病;(6)血肌酐 >3mg/dl;(7)校正血清钙 ≥12mg/dl;(8)血清总胆红素 >2.5 mg/dl。

1.2 分组

依据骨显像,结合 X 线、CT 或 MRI 检查,将患者分为两组,无骨转移组(对照组)39 例和骨转移组 41 例。

参考 Soloway 分级标准将 41 例骨转移患者再进行分组:A 组:骨显像轻度异常(转移灶 <6 个)20 例;B 组:骨显像明显异常(转移灶 6~20 个)12 例;C 组:骨显像极度异常(转移灶 >20 个或超级显像)9 例。对照组 39 例,均为骨显像完全正常。骨显像采用的是美国马可尼公司生产的 Discovery IRIX 型三探头 SPECT,显像剂为 ^{99m}Tc-MDP,静脉注射 ^{99m}Tc-MDP 740MBq 后 3~5h 内进行全身骨显像,结果由两名以上经验丰富的医生进行判断。

1.3 血清 P I CP、I CTP 的测定

对所有观察者入院第一周末清晨空腹采取肘静脉血 3 ml 于真空管,30min 内 3 000r/min 离心 5 min,分离血清至 -20℃ 冻存。6 月内同批测定血清 P I CP、I CTP 浓度。P I CP、I CTP 均采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒为美国 ADL 公司原装进口,单位均为 ng/ml。

1.4 统计学方法

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS10.0 统计软件进行方差分析和直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨转移组患者与对照组患者血清 P I CP、I

CTP 水平比较

骨转移癌患者血清 P I CP、I CTP 水平较对照组均有升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 1。

表 1 骨转移组患者血清 P I CP、I CTP 与对照组比较

Table 1 The comparison of serum P I CP and I CTP levels between bone metastases group and control

Groups	Numbers	P I CP	I CTP
Control	39	219.145 ± 73.145	6.061 ± 2.471
Bone metastases	41	272.045 ± 94.490	9.164 ± 5.678
<i>t, P</i>		$t = 2.7438$ $P = 0.0076$	$t = 3.1251$ $P = 0.0025$

2.2 不同程度骨转移组患者血清 P I CP、I CTP 水平的变化情况

A、B、C 三组血清 P I CP 水平逐步升高,组与组之间差异有统计学意义($P < 0.01$);血清 I CTP 在 A、B、C 三组总体有依次递增趋势,C 组与 A、B 两组差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 2。

表 2 不同程度骨转移组患者血清 P I CP、I CTP 的变化

Table 2 Variation of Serum P I CP and I CTP in Cancer Patients with Bone Metastases of different degrees

Groups	Numbers	P I CP	I CTP
A	20	250.497 ± 73.146	8.046 ± 4.859
B	12	253.370 ± 86.263	7.669 ± 4.051
C	9	365.62 ± 118.900	13.736 ± 8.337
<i>F, P</i>		$F = 6.78$ $P = 0.0004$	$F = 7.16$ $P = 0.0003$

2.3 骨转移组患者血清 P I CP、I CTP 与骨转移灶数目相关性分析

血清 P I CP 与骨转移灶数目相关性较高,相关系数为 0.5320($t = 3.821, P = 0.0005$);I CTP 与骨转移灶数目的有一定相关性,相关系数为 0.4011($t = 2.674, P = 0.0111$)。

3 讨论

转移性骨肿瘤的发生率占所有转移性肿瘤的 15%~20%,居第三位,可引起不同程度的骨痛及功能障碍,严重时可引起贫血、高钙血症、神经压迫症状甚至病理性骨折等并发症,是肿瘤病人生活质量降低的重要原因^[1]。早期的骨转移患者可能无任何症状,一般只有到骨转移后期才出现一系列症状和体征或并发症。如果临床能早期发现和诊断骨转移,不仅可以对骨转移灶进行早期干预,延缓和防止晚期严重并发症的产生,还将有助于估计预后和疗效,改善患者的生活质量。

目前恶性肿瘤骨转移的临床诊断主要依靠 X 线平片、X-CT、MRI、全身骨扫描和 18FDG -PET

显像等,必要时也选择进行穿刺或活检以获得病理确诊依据。然而,鉴于各项方法学的原理与仪器性能,均存在不足之处。X线平片不够敏感,通常在骨质破坏造成脱钙或钙质增加达 30%~50%以上或病灶直径大于 1.5cm 时才能显示病变;CT 难于判断骨硬化的性质是处于治疗过程中还是成骨或骨转移病情加剧期;而 MRI 则为非常规方法;核素骨扫描不能判断病变性质和程度,其图像显示骨结构不如 X 线和 CT 照片细致,会因闪光现象而遗漏治疗的阳性反应。且它们一般都不可能在短期内对骨转移变化进行动态连续性监测,不便实时进行治疗和对患者的随访。而骨代谢标志物^[2]及细胞因子等体液指标在一定程度上帮助临床弥补骨转移影像学诊断的局限性。

血清 I 型前胶原羧基端前肽(P I CP)是 I 型胶原合成纤维前从分子羧端切下的片段,其含量反映了 I 型胶原的合成情况。关于 P I CP,国内外学者在监测前列腺癌骨转移方面研究较多。Nakashima 等^[3]研究认为在诊断前列腺癌骨转移方面,P I CP 的特异性和阳性预测值最好。疾病恶化时 P I CP 迅速上升,与 PSA 水平平行。Zissimopoulos 等^[4]发现 P I CP 及 PSA 的浓度在前列腺癌伴骨转移组明显高于正常组和前列腺癌组,P I CP 是前列腺癌早期骨转移诊断的敏感指标。并认为 P I CP 与骨扫描的 Soloway 分期有关,在诊断前列腺癌骨转移方面的临床价值较其他骨代谢指标更具优势。原因可能为前列腺癌骨转移主要是成骨性骨转移(约占 95%),单纯的溶骨性骨转移很少。本文结果显示,骨转移患者血清 P I CP 明显高于正常,且与骨转移灶数目相关性较高($P < 0.01$)。

I 型胶原羧基端肽(I CTP)仅来源于成熟骨基质,是 I 型胶原蛋白降解过程中的特异性产物,I CTP 按 I 型胶原降解比例 1:1 释放入血,故 I CTP 可反映破骨细胞功能和骨吸收率。Mitsurn 等^[5]观察到,在肿瘤骨转移的病人中溶骨性和成骨性骨代谢指标有明显升高;在所有溶骨性骨代谢指标中,血清 I CTP 最有价值。国内外关于恶性肿瘤骨转移时 I CTP 的研究很多^[6-7],而且认为在恶性肿瘤骨转移时,骨有病理性破坏,骨吸收增强,血清 I CTP 活性是升高的,并且与对照组相比有统计学意义。本文结果显示,骨转移患者血清 I CTP 明显高于对照组。

I CTP 随着骨转移灶数目的增加逐步递增,与病情的发展呈正相关,这是由于骨转移时骨质破坏,大量的 I 型胶原蛋白分解致血清 I CTP 升高所致。Koizumi 等^[8]研究 479 例乳腺癌患者,其中 268 例

有骨转移。受试者运算特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)显示 I CTP 的诊断准确性最高。且 I CTP 不受月经状态影响,与骨累及程度相关性最好。国内外学者几乎均肯定 I CTP 可独立提示恶性肿瘤骨转移的程度与转移灶的动态变化,对恶性肿瘤的临床分期、疗效分析及预后判断有重要参考意义^[6,9]。而未发现 I CTP 在良性疾病(除涉及骨质破坏的类风湿关节炎外)患者中含量升高。鉴于 I CTP 是病理性骨质降解的产物,其血液水平不受生理性骨质降解或激素的影响。本文结果显示,血清 I CTP 随着骨转移数目的增加呈增高趋势($P < 0.01$),且与骨转移数目有一定的相关性($P < 0.05$)。

有资料显示,在评价前列腺癌骨转移的指标中,P I CP 和 I CTP 联合试验无论是敏感度还是特异性均好于单独。因此,联合试验在诊断前列腺癌骨转移方面优于 P I CP 或 I CTP 单独试验。这说明了联合几种检测方法对骨转移诊断是一种有效的方法。因此,对骨转移的程度评估及早期诊断仍需对骨影像学结果与骨代谢指标进行综合分析,同时应考虑医疗成本与其性能比。

参考文献:

- [1] Salmon JM, Kilpatrick SE. Pathology of skeletal metastases [J]. *Orthop Clin North Am*, 2000, 31 (4): 537-544.
- [2] 余靖, 邸亚军, 宛凤玲, 等. 骨代谢生化指标和恶性肿瘤骨转移不同临床表现的关系 [J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33 (5): 463-466.
- [3] Nakashima J, Sumitomo M, Miyajima A, et al. The value of serum carboxyterminal propeptide of type I procollagen in predicting bone metastases in prostate cancer [J]. *J Urol*, 1997, 157 (5): 1736-1739.
- [4] Zissimopoulos A, Bantis A, Stellos K, et al. Association between bone scintigraphy and serum levels of procollagen (I) and PSA in the detection of bone disease in prostate cancer patients [J]. *J BUON*, 2008, 13 (1): 69-74.
- [5] Mitsurn M, Yamada Y, Takiguchi T, et al. Bone metabolic markers in bone metastases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121 (9-10): 542-548.
- [6] 周海中, 李斌, 朱亚林, 等. 血 I CTP, PINP 在骨转移癌诊断和疗效观察中的应用 [J]. *放射免疫学杂志*, 2004, 17 (2): 90-92.
- [7] Zissimopoulos A, Petrakis G, Stellos K, et al. Procollagen-I, collagen telopeptide I, CEA, CA 15-3 as compared to bone scintigraphy in patients with breast cancer [J]. *Hell J Nucl Med*, 2006, 9 (1): 60-64.
- [8] Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Bone metabolic markers in bisphosphonate therapy for skeletal metastases in patients with breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2003, 10 (1): 21-27.
- [9] Ebert W, Muley T, Herb KP, et al. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24 (5B): 3193-3201.