

α 型叶酸受体血清水平在卵巢肿瘤诊治中的意义

刘爱群¹ 邓国平¹ 陈建军² 张建平³

1 湖南芷江县人民医院检验科 湖南怀化 419100 2 湖南省肿瘤医院检验科 湖南长沙 410013

3 湖南省妇幼保健院妇产科 湖南长沙 410008

【摘要】目的 探讨 α 型叶酸受体在卵巢肿瘤患者血清中的水平及其临床病理意义。**方法** 在80例健康对照组、100例卵巢良性病变、卵巢癌术前(146例)和术后(120例)患者中采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 α 型叶酸受体的浓度。**结果** 健康对照组和良性病变组中FRA血清浓度没有显著性差异。术前卵巢癌患者FRA血清浓度显著高于健康对照组和良性病变组。卵巢癌越晚期、恶性程度越高与FRA血清浓度升高密切相关。**结论** α 型叶酸受体可作为卵巢癌诊断、预后、化疗效果评价的血清标志物。

【关键词】 卵巢癌; α 型叶酸受体; 诊断; 预后

【中图分类号】 R737.31

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-0415 (2019) 04-092-02

卵巢癌早期缺乏特异性症状, 75%患者发现时已是晚期, 五年生存率小于30%, 复发率可达70%, 因此需要一种高敏感性和特异性筛选方法或治疗用于早期诊断以提高卵巢癌的五年生存率。目前在临床上常用的卵巢癌诊断指标是一种膜相关粘蛋白CA125, 在80%晚期卵巢癌患者中升高, 但有20%卵巢癌不表达CA125, 而仅仅在一半的早期卵巢癌中出现CA125升高。 α 叶酸受体(folate receptor alpha, FRA)是一种糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白, 有报道FRA在部分临床时期和级别不同的卵巢浆液性癌中表达^[1], 本研究通过检测FRA在卵巢肿瘤患者血清中水平并探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 病例资料

本文研究病例的实验样本和资料来自湖南省肿瘤医院、湖南芷江县人民医院、湖南省妇幼保健院。包括80例健康妇女(27~75岁, 平均54岁), 100例卵巢良性病变(21~75岁, 平均45岁), 146例经组织病理学确诊的原发性卵巢癌(28~78岁, 平均56岁)。在100例良性卵巢病变包括30例子宫内膜异位症、30例粘液性囊腺瘤、10例卵巢皮样囊肿、10例卵巢良性畸胎瘤、20例浆液性囊腺瘤。卵巢癌的分期根据国际妇产科联合会标准, 组织学类型参照世界卫生组织(WHO)和国际妇产科联合会推荐。收集研究对象手术前和其它治疗前的血清样本储存在80℃备用。对146例卵巢癌患者中的120位卵巢癌患者需进一步收集术后血清, 一般在术后2~3周内取样。所有卵巢癌患者均经过铂类药物为主的化疗。对其中130例进行平均为25个月的随访(1~106个月)。

1.2 主要方法

1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)

试剂盒采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)。往预先包被 α 型叶酸受体捕获抗体的包被微孔中, 依次加入标本、标准品、HRP标记的检测抗体, 经过温育并彻底洗涤。用酶标仪在450nm波长下测定吸光度(OD值), 计算样品浓度。实验开始时, 从室温平衡20min后的铝箔袋中取出所需板条, 剩余板条用自封袋密封放回4℃。设置标准品孔和样本孔, 标准品孔各加不同浓度的标准品50 μ L; 待测样本孔先加待测样本10 μ L, 再加样本稀释液40 μ L; 随后标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体100 μ L, 用封板膜封住反应孔, 37℃水浴锅或恒温箱温育60min。弃去液体, 吸水纸上拍干, 每孔加满洗涤液, 静置1min, 甩去洗涤液, 吸水纸上拍干, 如此重复洗板5次(也可用洗板机洗板)。每孔加入底物A、B各50 μ L, 37℃避光孵育15min。每孔加入终止液50 μ L, 15min内, 在450nm波长处测定各孔的OD值。绘制标准曲线, 在Excel工作表中, 以标准品浓度作横坐标, 对应OD值作纵坐标, 绘制出标准品线性回归曲线, 按曲线方程计算各样本浓度值。

1.2.2 统计学方法

患者根据临床病理特点分为不同组别。应用配对样本T检

验分析手术前后患者血清中FRA浓度的差异。不同的变量间的相关性分析采用基于对数转换数据的Pearson相关系数进行评估。方差分析对组间差异进行分析。FRA血清浓度也分为FRA阳性(≥ 4.4 g/L)或FRA阴性(<4.4 g/L)。Fisher精确检验分析变量与其他临床病理指标间的关系。

2 结果

2.1 α 型叶酸受体血清学水平在卵巢病变良恶性鉴别中的意义

在80例健康对照组、100例卵巢良性病变、卵巢癌术前(146例)和术后(120例)中检测FRA血清浓度, 结果见表1。健康对照组和良性病变组中FRA血清浓度没有显著性差异($P=0.68$)。术前卵巢癌患者FRA血清浓度显著高于健康对照组和良性病变组。为了鉴别FRA阴性组和FRA阳性组, 选择FRA浓度阈值为4.4g/L(95%诊断特异性)。对120例卵巢癌患者术前和术后FRA血清浓度进行比较显示, 86例患者(71.6%)术后出现FRA血清浓度降低, 20例(16.7%)没有显著变化, 14例(11.7%)浓度升高。通过配对资料T检验显示术后卵巢癌患者FRA血清浓度显著低于术前卵巢癌患者FRA血清浓度, 有统计学意义($t=8.13, P<0.01$)。

表1: 在卵巢良性病变、卵巢癌患者和健康对照组中的 α 型叶酸受体血清学水平比较(均数 $\pm$ 标准)

分组	差(μ g/L)	范围
健康对照(n=80)	2.12 $\pm$ 0.07	0.75~5.59
良性病变(n=100)	3.21 $\pm$ 0.08	1.40~5.98
术前卵巢癌(n=146)	8.62 $\pm$ 0.71	1.89~39.87
术后卵巢癌(n=120)	3.45 $\pm$ 0.25	1.7~20.32

2.2 血清 α 型叶酸受体浓度的临床病理意义

卵巢癌越晚期、恶性程度越高与FRA血清浓度升高密切相关。浆液性腺癌与血清FRA高水平有关(阳性率68%), 其次是子宫内膜样肿瘤(阳性率33%), 而粘液性腺癌与血清FRA高水平关系相对弱(阳性率9%)。多变量Cox模型分析显示术前FRA血清水平和临床分期与无肿瘤进展生存期和总生存期有关, 其中FRA阴性的卵巢癌患者的无肿瘤进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)较FRA阳性的卵巢癌患者更长($P<0.001$)。

3 讨论

新的卵巢癌生物标志物对肿瘤的早期发现和诊断, 预后和治疗, 具有重要意义, 可能有助于改善临床效果。目前公认的卵巢癌生物标志物是20年前发现的CA-125, 虽然已发现许多其它潜在的卵巢肿瘤标志物, 但其临床价值并不确定。叶酸受体 α (FRA)是一种糖基磷脂酰肌醇连接蛋白, 在多种上皮恶性肿瘤包括卵巢癌、肾癌、肺腺癌和鳞癌、乳腺癌中过度表达^[2]。本研究发现健康对照组和良性病变组中FRA血清浓度没有显著性差异。术前卵巢癌患者FRA血清浓度显著高于健康对照组和良性病变组。术后卵巢癌患者FRA血清浓度显著低于术前卵巢癌患者FRA血清浓度。说明FRA在卵巢癌诊断和复发的预测中有一定意义。FRA

在卵巢癌中高表达且与临床分期和分级有关^[3]。

本研究结果也显示术前 FRA 血清水平阴性的卵巢癌患者的无肿瘤进展生存期和总生存期较 FRA 阳性的卵巢癌患者更长。有报道 FRA 表达增加是一种独立的反映预后差的指标, 预示浆液性腺癌总生存期缩短^[4]。在非小细胞肺癌中细胞内高 FRA 表达与总生存期延长有关, 细胞膜的高 FRA 表达与无肿瘤进展生存期延长有关^[5]。

综上所述, 本研究结果 FRA 血清水平升高在卵巢癌诊断、复发预测、化疗反应性和生存期方面具有重要意义, 可作为卵巢癌诊断和治疗的一种标志物。

参考文献

[1] Markert S, Lassmann S, Gabriel B, et al. Alpha-folate receptor expression in epithelial ovarian carcinoma and non-neoplastic ovarian tissue[J]. Anticancer Res, 2008, 28(6A):3567-72.

[2] Cagle PT, Zhai QJ, Murphy L, et al. Folate receptor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: potential target for folate-linked therapeutic agents[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(2):241-4.

[3] Jelovac D, Armstrong DK. Role of farletuzumab in epithelial ovarian carcinoma[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(25):3812-5.

[4] Christoph DC, Asuncion BR, Hassan B, et al. Significance of folate receptor alpha and thymidylate synthase protein expression in patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed[J]. J Thorac Oncol. 2013, 8(1):19-30.

[5] Bremer RE, Scoggin TS, Somers EB, et al. Interobserver Agreement and Assay Reproducibility of Folate Receptor α Expression in Lung Adenocarcinoma: A Prognostic Marker and Potential Therapeutic Target[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(12):1747-52.

(上接第 89 页)

的输血制度, 做好相应的输血监管工作。评估患者临床输血指征的合理性, 分析输血的合理性, 除此之外, 医院要定期通报临床科室不合理输血情况, 并对该情况进行分析总结, 可以与科室绩效考核、医师技能考核挂钩, 保证临床输血制度的贯彻。自 2017 年开始不合理输血原因的分析和总结, 并贯彻落实相应的合理输血管理策略。2018 年, 不合理输血现象得到有效控制, 其合理输血率得到了显著的提高。

综上所述, 深入研究分析医院临床不合理输血的原因, 并根据实际情况采取相应的对策加以预防和控制, 以此减少临床不合理输血现象的出现, 提高患者输血合理性, 保证患者的生命安全。

参考文献

[1] 李建武, 戴芳. 发生不合理输血的原因与促进合理用血的

策略分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(01):138-140.

[2] 田华. 论在输血工作中加强医学伦理建设的意义与建议[J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(04):620-622.

[3] 邓娟. 临床护理路径对规范化输血中输血不合格情况的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(08):150-151.

[4] 鲍维珍, 徐畅, 付晋. 医院不合理临床用血情况分析及其合理节约用血的对策浅谈[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(49):129-130.

[5] 许靖, 许忆新, 吴小梅. 发生不合理输血的原因探讨及促进合理用血的对策[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(03):286-289.

[6] 王冬梅, 丁素碧, 佟力, 董伟群, 吴穗. 医院临床输血合理性调查分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(02):171-172.

(上接第 90 页)

发生率及病死率低于对照组 ($P < 0.05$)。

综上, 重症急性胰腺炎合并感染, 临床上, 需综合分析患者实际病情, 制定可行的治疗方案, 积极对症治疗, 配合内科保守治疗, 有效控制病情, 改善预后, 降低死亡率。

参考文献

[1] 白少华, 丁佑铭, 郭根心, 朱小明, 王耀. 超声引导下经皮穿刺置管引流治疗重症急性胰腺炎的临床疗效[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(03):164-167.

[2] 李红莉. 探讨急性重症胰腺炎患者的急诊救治措施[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(11):58+60.

[3] 熊杰, 李仁杰, 冉晓, 李树生. HP 联合 CVVH 治疗妊娠合并高脂血症性重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2014, 15(12):713-715+718.

[4] 汤德良. 老年急性胰腺炎 146 例临床特点分析[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(05):322-324+327.

[5] 殷飞. 重症急性胰腺炎并发 ARDS 及预后相关因素分析[D]. 大连医科大学, 2016.

(上接第 91 页)

为午后和清晨, 因为该时间段患者血压在一天中是最高的时刻, 将服药时间控制在合理范围可以增强药物的疗效。再者, 不同药物品种也会对患者带来一些类的不良反应。本次研究中消化系统类的药物带给患者的不良反应主要集中在消化系统方面的问题, 所占比例为 10%。其中对胃肠道有刺激性的药物主要有阿司匹林、布洛芬、黄连素、消炎痛等。因此针对此类的药物主要在饭后服用, 选择饭后服用该类药物可以减轻药物对患者胃粘膜的刺激, 降低患者的不良反应。

再者, 因为药物自身原因出现的不良反应也较为常见, 比如, 药物在保存过程中出现了污染、药物质量问题以及药物中某些成分对患者带来的不良反应等。此外, 药物服用用量过大, 也会出出现中毒反应, 严重者造成患者死亡^[6]。

综上所述, 药物不良反应在临床上出现的原因多样, 只有坚持合理用药, 密切监察患者用药不良反应, 并及时给与解决处理,

才能确保合理用药。

参考文献

[1] 曲晓文. 药物不良反应与不合理用药的相关性分析[J]. 中国医药指南, 2015, (10):153-153, 154.

[2] 徐广侠. 药物不良反应与不合理用药的相关性分析[J]. 中国医药指南, 2014, (25):174-174, 175.

[3] 江跃. 抗菌药物不合理应用致不良反应分析[J]. 智慧健康, 2018, 4(33):121-123.

[4] 姜歆蕾. 我院抗感染药物致严重不良反应分析[J]. 心理医生, 2018, 24(32):293-294.

[5] 蒋永红. 氟喹诺酮类药物不良反应分析及临床合理用药[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(20):229-230.

[6] 李茜, 宁娟. 西药所致不良反应与不合理用药相关性研究[J]. 环球市场, 2018, (22):281.