

特发性肺纤维化患者肺移植术前后CA199改变

李晓峰, 王广才, 李红艳, 闫凤岐*

解放军总医院京东医疗区光明桥门诊部, 北京

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月12日

摘要

目的: 探讨特发性肺纤维化患者部分肿瘤标志物升高能否准确地描述其基本的进展程度和生存率。方法: 通过对1例67岁患者肺移植前后10年的临床资料及肿瘤标志物的变化进行分析, 并查阅相关文件进行分析。结果: 患者肿瘤标志物CA199在肺移植手术指征前5年进行性升高, 在肺移植前一年迅速增高, 手术后恢复正常, 而CA125手术前后值未有明显变化。结论: 特发性肺纤维化患者肿瘤标志物CA199会升高, 且值升高的程度跟疾病的恶化程度相关, 值得临床关注。

关键词

特发性肺纤维化, 肿瘤标志物, 肺移植

Changes of CA199 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis before and after Lung Transplantation

Xiaofeng Li, Guangcai Wang, Hongyan Li, Fengqi Yan*

Guangming Bridge Clinic, Jingdong Medical District PLA General Hospital, Beijing

Received: Dec. 11th, 2021; accepted: Jan. 1st, 2022; published: Jan. 12th, 2022

Abstract

Objective: To investigate whether some tumor markers can accurately describe the basic progression and survival rate of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods:** The clinical data and changes of tumor markers of a 67-year-old patient before and after lung transplantation in 10 years were analyzed, and relevant documents were consulted for analysis. **Results:** The tumor marker CA199 gradually increased 5 years before the indication of lung transplantation and re-

*通讯作者 Email: 1904347409@qq.com

turned to normal after operation. Conclusion: Some tumor markers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis will increase, and the degree of increase is related to the deterioration of the disease.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Tumor Markers, Lung Transplantation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的以纤维细胞进行性聚集和肺泡结构破坏为特点的慢性间质性肺炎, IPF 的发病机制仍然存在不确定性, 该病的预后仍然很差, 静息时肺容积和弥散量通常用于监测临床病程[1]。患者的主要症状为干咳, 进行性呼吸困难, 该患者的平均生存期为3~5年, 大部分患者死于呼吸衰竭和肺部感染, 由于死亡率高, 肺移植(LTX)是治疗 IPF 最有效的方法[2]。肿瘤标志物是由肿瘤细胞本身合成、释放, 或是机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质, 其成分主要包括糖类和蛋白质, 主要存在于细胞、血液、组织、体液中, 通过生物化学, 免疫学等方法进行检测, 对肿瘤的诊断有一定的价值。随着对肿瘤标志物的研究, 有学者发现其与 IPF 之间存在一定联系, 肿瘤标志物 CA199 主要用于消化系统癌症的诊断和治疗。目前国内外都有报道部分 IPF 患者[3] [4], 部分肿瘤标准物 CA199、CA125、CE153 会改变, 但未有 LTX 后肿瘤标志物值的改变, 我门诊部分管一名 IPF 患者, 其 CA199 进行性升高, LTX 后 CA199 降至正常, 经本人同意后现结合病例报道其情况。

患者, 男性, 68 岁, 军队退休干部, 患者于 2009 年体检发现双侧肺间质纤维化表现, 以双侧胸膜下网格状致密影, 伴小叶间隔增厚为主要特征, 无明显不适症状, 曾系统筛查免疫系统疾病及肿瘤, 未见明显异常, 实验室检查肝肾功、血糖、血脂、肿瘤标志物, C-反应蛋白, 血尿便常规均未见异常。直至 2014 年, 每年规律复查胸部 CT 均无显著变化。2015 年以来体检发现多项肿瘤标志物(CA199、CA125、CA153)升高, 尤以 CA199 为增高明显(表 1), 双肺底部背侧局限性间质改变较去年有明显进展。但患者没有任何咳嗽、胸闷气短等相关的症状。无结核病史, 亦无小关节僵硬、疼痛等症状。肺功能检测提示: 肺通气功能正常, 最大通气量正常, 弥散量下降(轻度), 弥散系数正常, 残气/肺总量百分比正常, 上气道阻力增高, 患者 2015 年分别进行了腹部核磁肝胆胰脾肾检查均未发现异常, 进行胃肠镜检查均未发现恶性病变证据。2017 年 2 月 13 日进行了全身 PET-CT 检查, 未见典型恶性肿瘤样高代谢病灶。2017 年患者出现干咳, 复查胸部 CT 较前进展, 左肺下叶及右肺中叶病变加重, 以“蜂窝及牵拉性支气管扩张”为主要表现, 右下支气管旁淋巴结可见, 并逐步增大, 开始服用吡非尼酮和乙酰半胱氨酸泡腾片, 抗纤维化治疗。每半年复查胸部 CT 和肿瘤标志物, 期间复查 CA199 呈持续增高, 肺部 CT 显示双肺间质纤维化加重, 抗肺纤维化药“吡非尼酮”逐渐加量至 300 mg, 每日 2 次, 2020 年 4 月, 患者食欲下降, 干咳、气促进行性加重, 吸氧条件增高(鼻导管 3~4 L/min, 静息 SpO₂ 95%~98%), CA199 达 1368.9 u/mL(正常 < 37 u/mL)患者转入中日友好医院行肺移植相关术前评估, 认为符合肺移植指证, 进行肺移植手术准备, 于 2020 年 7 月 11 日全麻下行 VV-ECMO-IABP 辅助下行双肺移植术, 术中给予头孢他定、人血白蛋白、舒莱、甲强龙等对症治疗, 术后给予呼吸支持, 抗感染, 抗排异治疗, 监测血色素。术后 2020 年

7月16日,气管镜检查示双侧移植肺吻合口未见出血、瘘口及狭窄,双侧胸引量均较少,2020年7月16日、19日分别拔除左右侧胸引管。8月12日复查肿瘤标志物,CA199 16.73 u/mL (正常 < 37 u/mL)CA125 59.03 u/mL (正常 < 37 u/mL), CA153 10.67 u/mL (正常 < 37 u/mL), 8月14日,患者一般状况良好,无咳嗽、咳痰、气短等不适,可自主日常活动,生命体征平稳,不吸氧 SPO₂ 97%~99%,活动时无明显下降。准予出院。

Table. Temporal dynamic changes of tumor markers
表 1. 肿瘤标志物的时间动态变化

时间	CA199 (u/mL)	CEA (ng/mL)	CA125 (u/mL)	CA153 (u/mL)	血清骨胶素 (ng/mL)	CA72-4 (u/mL)
2015-06-03	45.37	4.24	9.4	25.2	3.21	2.24
2015-09-09	52.29	4.47	9.8	25.8	3.5	1.69
2015-12-14	98	3.66	10.7	28.1	2.89	1.87
2016-03-28	106.19	3.66	13.6	23.4	3.25	4.3
2016-09-28	105.76	3.12	13.3	23	2.37	1.93
2017-02-06	173.84	3.57	14.5	28.3	3.16	2.23
2017-06-22	96.56	4.34	12.1	23.7	2.99	1.58
2017-10-09	139.44	5.26	20.8	34.8	3.31	3.1
2018-01-23	203.47	5.07	16.7	38.5	6.61	3.21
2018-05-16	169.4	3.61	16.9	36.9	3.09	4.78
2019-02-27	658.97	5.92	30.3	72.2	8.55	11.68
2019-05-22	678.26	4.7	35.3	58.9	4.35	11.27
2019-10-30	695.61	2.85	26.8	38.9	5.68	7.03
2019-12-20	585.64	2.26	30.5	32.1	3.11	4.7
2020-04-07	1368.9	3.98	42.3	67.1	4.73	16.82
2020-08-12	16.73	1.24	59.03	10.67	3.01	4.11
2021-03-16	9.03	2.42	58.5	12.67	2.43	5.67

2. 讨论

IPF 是一种原因不明,肺功能持续恶化的威胁生命的慢性间质性肺炎,年龄老化、遗传因素、暴露环境、氧化应激和微生物-宿主防御反应都与肺纤维化的形成有关[5]。基因突变、基因调控改变及代谢紊乱均可能影响疾病的发生和发展,由于本病的发病机制尚未完全阐明,目前大多数学者认为是由于肺泡上皮反复出现微小损伤后,导致肺成纤维细胞及间质细胞的异常增殖,最终导致肺纤维化的形成[6]。该疾病初期症状不太明显,大部分发患者在出现久咳、渐进性呼吸困难时,前来就诊时,才得以确诊,已到后期,确诊后患者的生存率为 1~3 年[7]。目前,IPF 由于病因未明,没有特效药,抗纤维化药物主要有吡非尼酮、尼达尼布和乙酰半胱氨酸泡腾片,能延缓患者肺功能的下降,抑制病情的进展速度,但无法根治此病[8]。

肿瘤标志物对肿瘤的诊断具有一定的价值,有研究发现,部分 IPF 患者 CA199、CA125、和 CA53 会改变。CA199 是一种糖类抗原,在胰腺、胃、结肠等组织中有表达,但相对较低,而胰腺炎、糖尿病、肝硬化以及胃肠道肿瘤等患者体内可见升高[9]; CA125, 从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体

CA125 结合的一种糖蛋白, 来源于胚胎发育期体腔上皮, 在正常卵巢组织中不存在, 因此最常见于上皮性卵巢肿瘤(浆液性肿瘤)患者的血清中; CA153 是乳腺癌的最重要的特异性标志物。半数的乳腺癌患者的 CA153 明显升高, 其含量的变化是乳腺癌患者诊断和监测术后复发、观察疗效的最佳指标; 而这其中以 CA199 升高国内外均有个案报道, 曹淑芳[3]曾报道 1 例 IPF 患者 CA199 显著升高, 日本报道有 7 例 IPF 患者 CA199 增高[9], 但未有肺移植术后 CA199 的报道。而本例患者在肺移植前一年, CA199 显著升高, 由 2018 年 5 月份的 169.4 升高到 2019 年 2 月份的 658.97, 在 2020 年 4 月诊断符合肺移植指征时 CA199 升高至 1368.9。在我们的研究中发现 CA125 值也逐渐升高, 在肺移植前最高为 42.3 (正常 < 37 u/mL), 而肺移植后值为 59.03。手术后, CA199 恢复正常, 而 CA125 继续增高, 说明 CA125 与 IPF 的联系不大, Victoria Rusanov [4]研究发现在肺移植指征出现前 CA153 会升高, 术后恢复正常。我们发现 CA53 值在患者肺移植前逐渐升高, 但是升高并不明显, 术后 CA153 恢复正常, 说明 CA53 跟 IPF 的形成有一定关系, 但不如 CA199 明显。Obayashi [10]等对一例 IPF 患者尸检后, 通过用抗 CA199 mab 免疫组化染色显示扩张的细支气管上皮细胞中存在 CA199 的抗原, 说明 CA199 可作为肺纤维化程度和破坏性改变的指标。这些数据可能提示 CA199 可能在肺纤维化患者的肺损伤过程中发挥作用, 也可作为疾病活动的标志物, CA199 显著升高提示 IPF 患者预后不良。

参考文献

- [1] Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R., *et al.* (2015) Global Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review. *European Respiratory Journal*, **46**, 795-806. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185114>
- [2] Allen, R.J., Guillen-Guio, B., Oldham, J.M., *et al.* (2020) Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 564-574. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1017OC>
- [3] 曹淑芳, 蔡少华, 刘长庭. CA199 显著升高的特发性肺纤维化一例——附文献复习[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(6): 300-302.
- [4] Rusanov, V., Kramer, M.R., Raviv, Y., *et al.* (2012) The Significance of Elevated Tumor Markers among Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Before and after Lung Transplantation. *Chest*, **141**, 1047-1054. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0284>
- [5] 范宇斌, 何荣伶, 邹丽君, 等. 生物标志物在特发性肺纤维化中的临床价值[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(7): 1062-1064.
- [6] 李双, 叶俏. 特发性肺纤维化的组学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(2): 153-160.
- [7] 李少峰, 高洁, 刘志强, 等. 特发性肺纤维化与肿瘤标志物相关性分析[J]. 临床医药实践, 2020, 29(9): 643-646.
- [8] Skandamis, A., Kani, C., Markantonis, S.L. and Souliotis, K. (2019) Systematic Review and Network Metaanalysis of Approved Medicines for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Drug Assessment*, **8**, 55-61. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1597726>
- [9] Varone, F., Sgalla, G., Iovene, B., *et al.* (2018) Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **19**, 167-175. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1425681>
- [10] Obayashi, Y., Takehiko, F., Nishiyama, T., *et al.* (2000) Role of Carbohydrate Antigens Sialyl Lewis (a) (CA19-9) in Bronchoalveolar Lavage in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, **67**, 146-152. <https://doi.org/10.1159/000029502>