

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.043

色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌患者的诊断价值*

逯艳艳¹ 马颖才¹ 曹启迪² 孔鑫磊³ 刘芝兰^{1Δ}

(1 青海省人民医院消化科 青海 西宁 810000; 2 青海大学研究生院 青海 西宁 810000; 3 青海省中医院药剂科 青海 西宁 810000)

摘要 目的:探讨色素内镜联合 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和转铁蛋白(Transferrin, TRF)在青海地区早期食管癌患者的诊断价值。**方法:**2018 年 6 月至 2020 年 3 月选择在本院进行食管癌筛查的青海地区患者 250 例,所有患者都给予色素内镜检查,同时给予血浆 CRP 和 TRF 检查并判断诊断价值。**结果:**在 250 例患者中,病理诊断为原位癌 28 例,高级别上皮内瘤变 10 例,低级别上皮内瘤变 12 例,慢性炎症 200 例;其中早期食管癌 38 例。卢戈液色素内镜显示不染色 47 例,淡染色 95 例,浓染色 108 例。早期食管癌患者的血浆 CRP 值都高于非早期食管癌患者,TRF 值低于($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示早期食管癌与色素内镜卢戈液不染色、CRP、TRF 值存在相关性($P<0.05$)。色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌的诊断敏感性与特异性分别为 97.4% 和 100.0%。**结论:**色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌患者诊断中的应用具有很好的敏感性与特异性,能有效预测早期食管癌发生情况,对早期诊治早期食管癌具有一定的指导意义。

关键词:早期食管癌;青海地区;色素内镜;C 反应蛋白;转铁蛋白

中图分类号:R735.1 文献标识码: A 文章编号:1673-6273(2020)23-4597-04

Diagnostic Values of Pigment Endoscopy Combined with CRP and TRF in Patients with Early Esophageal Cancer in Qinghai District*

LU Yan-yan¹, MA Ying-cai¹, CAO Qi-di², KONG Xin-lei³, LIU Zhi-lan^{1Δ}

(1 Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China;

2 Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China;

3 Department of Pharmacy, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnostic values of pigment endoscopy combined with C-reactive protein (CRP and transferrin(TRF)) in patients with early esophageal cancer in Qinghai district. **Methods:** June 2018 to March 2020, 250 cases of patients in Qinghai district who were selected for esophageal cancer screening in our hospital, all the cases were all given endoscopy, and plasma CRP and TRF were detected, and were also given to determine the diagnostic values. **Results:** The pathological diagnosis were 28 case were carcinoma in situ, 10 with cases were high-grade intraepithelial neoplasia, 12 cases were low-grade intraepithelial neoplasia, and 200 cases were chronic inflammation that there were 38 cases were early esophageal cancer. Pigment endoscopy showed 47 cases without staining, 95 cases with light staining, 108 cases with concentrated staining. The plasma CRP value of patients with early esophageal cancer were higher than that of patients with non-early esophageal cancer, the TRF value were lower ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that pigment endoscopy without staining, CRP and TRF values were correlated to the early esophageal cancer in Qinghai district($P<0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity of pigment endoscopy combined with CRP and TRF in early esophageal cancer in Qinghai were 97.4% and 100.0%, respectively. **Conclusion:** The application of pigment endoscopy combined with CRP and TRF in the diagnosis of patients with early esophageal cancer in Qinghai have good sensitivity and specificity, they can effectively predict the occurrence of early esophageal cancer, and have certain guiding significance for early diagnosis and treatment of early esophageal cancer.

Key words: Early esophageal cancer; Qinghai district; Pigment endoscopy; C-reactive protein; Transferrin

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)23-4597-04

前言

食管癌是指由食管腺上皮或鳞状上皮的异常增生所形成的恶性肿瘤,早期食管癌为肿瘤局限于食管粘膜和粘膜下层,

不伴有淋巴结转移^[1]。青海地区为食管癌高发区,也是食管癌病死率较高的地区,且诊断率一直比较低。同时早期食管癌的发展过程涉及到原位癌、浸润癌等阶段,经历的时间比较长,也为早期诊断提供了基础^[2,3]。内镜检查是诊断食管癌的主要方法,

* 基金项目:青海省卫生计生系统指导性计划项目(2018-wjzdx-06)

作者简介:逯艳艳(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤,电话:13997263364, E-mail: luyanyan1980@163.com

Δ 通讯作者:刘芝兰(1974-),女,本科,主任医师,研究方向:消化道肿瘤,电话:13897258151, E-mail: liuzhilan2008@sina.com

(收稿日期:2020-07-03 接受日期:2020-07-27)

但是普通白光内镜检查时容易出现主观性强、活检靶点不准确、病变黏膜表现不典型等特点,也容易造成漏诊、误诊^[4,5]。色素内镜的工作原理为经过口服、注入、喷洒等各种途径,将有色染料导入到内镜下,使病变组织的粘膜颜色发生改变,可与正常粘膜进行对比,从而对病变组织进行早期诊断^[6-8]。色素内镜可以显示病变的范围及大小,也可发现普通内镜不容易发现的病灶^[9]。CRP 反映炎症应激作用的常见指标,是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中急剧上升的蛋白质。CRP 是预测肿瘤发生的灵敏性指标,可在肿瘤发生早期时就大量升高,可作为动态观察肿瘤发展的重要指标^[10,11]。TRF 负责运载由消化管吸收的铁和由红细胞降解释放的铁,也是血浆中主要的含铁蛋白质,对肿瘤细胞增殖具有重要的影响^[12,13]。本文具体探讨了色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌患者的诊断价值,旨在为临床早期食管癌的预测提供指导参考依据。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2018 年 6 月至 2020 年 3 月选择在本院进行食管癌筛查的青海地区患者 250 例,纳入标准:居住在青海地区 ≥ 3 个月;年龄 18~80 岁;患者签署了知情同意书;临床主要表现为胸骨后烧灼感、吞咽困难或不适胸痛、反酸等;获得医院伦理委员会批准;临床资料完整。排除标准:内镜操作禁忌症者;有甲亢病史者;妊娠与哺乳期妇女;消化道梗阻或穿孔患者;对色素造影溶液过敏者。

1.2 色素内镜检查

使用日本 OlympusQ260 型色素内镜,配有喷洒导管与活检钳,色素选择 3% 卢戈液溶液。内镜检查前,禁食 8~12 h,用清水抽吸干净病灶区域,经活检口插入喷洒型塑料导管。向病

变处及周围黏膜由上而下均匀喷洒 3% 卢戈液溶液约 5 mL,然后用清水冲洗,观察与记录病变染色程度及范围,对染色异常区域病变取活检行病理学检查,病理类型分为原位癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、慢性炎症,其中原位癌、高级别上皮内瘤变归为早期食管癌。

1.3 CRP 和 TRF 检查

采集所有患者的空腹肘静脉全血 3~6 mL,抗凝后 2000 rpm 离心 10 min,取上层血浆,采用酶联免疫检测仪,行速率比浊法测定患者血浆 CRP 和 TRF 含量,操作过程严格按照德国罗氏公司操作说明书进行。

1.4 统计方法

采用 SPSS 20.0,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料用%表示,对比采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 病理诊断情况

在 250 例患者中,病理诊断为原位癌 28 例,高级别上皮内瘤变 10 例,低级别上皮内瘤变 12 例,慢性炎症 200 例。其中早期食管癌 38 例。

早期食管癌患者中年龄最小 28 岁,最大 77 岁,平均年龄(58.23 ± 4.11)岁,平均 BMI 22.83 ± 1.23 kg/m²;临床分期: I 期 34 例, II 期 4 例;分化程度:低分化 2 例,中分化 10 例,高分化 26 例。

非早期食管癌患者中年龄最小 28 岁,最大 77 岁,平均年龄 58.33 ± 3.11 岁,平均 BMI 22.48 ± 1.28 kg/m²。

两组的年龄、体重指数对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 色素内镜染色情况

在 250 例患者中,卢戈液色素内镜显示不染色 47 例,淡染色 95 例,浓染色 108 例。具体诊断情况,见表 1。

表 1 色素内镜在青海地区早期食管癌患者的诊断特征与病理对照情况(n=250)

Table 1 Diagnosis characteristics and pathological comparison of early esophageal cancer patients with pigment endoscopy in Qinghai (n=250)

Pathological diagnosis	Total	Lugol staining		
		No stain	Light stain	Intense dyeing
Carcinoma in situ	28	25	3	0
High-grade intraepithelial neoplasia	10	8	2	0
Low-grade intraepithelial neoplasia	12	12	0	0
Chronic inflammation	200	2	90	108
Total	250	47	95	108

2.3 血浆 CRP 和 TRF 值对比

早期食管癌患者的血浆 CRP 值都高于非早期食管癌患

者,TRF 值低于非早期食管癌患者,两组对比均存在差异($P<0.05$),见表 2。

表 2 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌患者与非期食管癌患者间的对比(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CRP and TRF between patients with early stage esophageal cancer and patients with non-stage esophageal cancer in Qinghai (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP	TRF
Early esophageal cancer	38	$38.14 \pm 1.24^*$	$1.29 \pm 0.23^*$
Non-early stage esophageal cancer	212	18.20 ± 1.11	3.11 ± 0.18

Note: Compared with the non-early stage esophageal cancer, $*P<0.05$.

2.4 色素内镜、CRP、TRF 与早期食管癌的相关性

染色、CRP、TRF 值存在相关性($P<0.05$),见表 3。

Pearson 相关性分析显示早期食管癌与色素内镜卢戈液不

表 3 色素内镜、CRP、TRF 与青海地区早期食管癌的相关性($n=250$)

Table 3 Correlation between pigment endoscopy, CRP, TRF and early esophageal cancer in Qinghai ($n=250$)

Indicators	Lugo's solution does not stain	CRP	TRF
r	0.872	0.564	-0.499
P	0.000	0.005	0.011

2.5 诊断价值

早期食管癌的诊断敏感性与特异性分别为 97.4 % (37/38) 和 100.0 % (212/212),见表 4。

在 250 例患者中,色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区

表 4 色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌的诊断价值($n=250$)

Table 4 The diagnostic value of pigmented endoscopy combined with CRP and TRF in early esophageal cancer in Qinghai ($n=250$)

Pathological diagnosis	Joint diagnosis		Total
	Early esophageal cancer	Non-early stage esophageal cancer	
Early esophageal cancer	37	1	38
Non-early stage esophageal cancer	0	212	212
Total	37	223	250

3 讨论

食管癌为常见的恶性肿瘤,青海地区为我国食管癌的高发地区,病死率高于全球平均水平。是常见的恶性肿瘤之一^[14]。早期食管癌包括黏膜内癌和黏膜下癌,是指癌组织局限于食管黏膜下层以内,未累及固有肌层。由于各种因素的影响,有 >80 % 的食管癌患者确诊时已发展至中晚期,导致 5 年生存率一直比较低,严重影响患者的生活质量,也表明加强早期诊断意义重大^[15]。

随着消化内镜技术的迅速发展,早期食管癌的诊断率显著提高。其中色素内镜是通过各种突进将色素染料导入内镜下需观察的黏膜里,使病灶与正常黏膜颜色对比更加明显,从而进行诊断^[16]。当前常用的染色方法包括甲苯胺蓝染色法、卢戈液染色法等,染色后能够较好地显示病灶范围并判断病变性质^[17]。其中卢戈氏液是一种反应性染料,其中的碘可与正常食管黏膜鳞状上皮细胞中的糖原结合而呈棕褐色,而早期食管癌的病变细胞中糖原含量明显减少,卢戈氏染色后黏膜不着色^[18]。不过卢戈氏染色数分钟内快速消失,所以需要迅速在淡染或不染区域快速进行活检^[19]。本研究显示在 250 例患者中,病理诊断为原位癌 28 例,高级别上皮内瘤变 10 例,低级别上皮内瘤变 12 例,慢性炎症 200 例;卢戈液色素内镜显示不染色 47 例,淡染色 95 例,浓染色 108 例。不过早期食管癌多伴随有黏膜慢性炎症,单一卢戈液染色有时很难准确判断癌灶范围^[20]。

本研究显示早期食管癌患者的血浆 CRP 值都高于非早期食管癌患者,TRF 值低于非早期食管癌患者,与卞世军^[21]的研究类似,该学者探究了探讨 CRP、TRF 等在食管癌发生及进展过程中的变化及意义,结果显示食管癌早期患者血清 CRP 水平显著高于对照组,食管癌早期患者血清 TRF 水平显著低于对照组,从机制上分析,CRP 为由 5 个结构相同的非糖基化单位结合生成的聚蛋白,当机体出现炎症或组织受损时,CRP

可快速释放到血液中^[22]。CRP 可与外源性及内源性配体结合,并通过相关调节作用促进钙离子、DNA、磷酸胆碱类被机体清除,可作为器质性疾病鉴别的重要预测指标。CRP 检测在临床上较为容易,在机体中较稳定,检测费用比较低廉,可作为临床快速及敏感的反应指标之一^[23]。机体在 TRF 的介导下,铁才能被细胞摄取,细胞周期性增殖、免疫调节、呼吸链的传递才能正常有序的进行。在机体处于缺铁时,血浆 TRF 浓度上升,治疗后可恢复正常。TRF 也能够根据环境 pH 值的变化而改变构相,从而影响铁与转铁蛋白的结合,调节细胞的凋亡。TRF 在机体面临炎症与肿瘤应激时往往处于低表达水平,可作为鉴别肿瘤病理特征的重要指标之一^[24]。

在早期食管癌的诊断中,普通内镜很难能准确显示病变范围,色素内镜因染色剂价格低廉、安全有效、操作简单,被广泛采用,已成为诊断早期食管癌的重要方法之一^[25,26]。但是也同时存在染色剂过敏、浸润深度不足、不能观察黏膜下病变等不足^[27,28]。本研究显示, Pearson 相关性分析显示早期食管癌与色素内镜卢戈液不染色、CRP、TRF 值存在相关性;色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌的诊断敏感性与特异性分别为 97.4 % 和 100.0 %。与戴谦^[29]的研究类似,探讨色素内镜联合肿瘤标志物检测在早期结直肠癌诊断中的价值,结果显示联合检测的准确度和灵敏度均高于单项检测,同时张成斌^[30]等学者的研究也显示色素内镜联合癌胚抗原, Survivin 诊断结直肠癌,对结直肠癌早期诊断与治疗具有重大意义。分析其原因为 CRP 是由肝细胞分泌合成的急性期反应蛋白,机体在正常情况下 CRP 水平较低,当出现炎症或恶性肿瘤时,其水平会显著上升。CRP 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用,可以激活补体和加强吞噬细胞的作用,从而清除入侵机体的病原微生物。CRP 本质与肿瘤标志物存在一定的差异,当肿瘤恶化时,CRP 水平显著升高,当患者疾病转归时其水平显著下降。人体的生命活动及代谢过程均需要 TRF 的参与,TRF 的降低

程度可反应炎症活动性。当出现急性感染或肿瘤时,CRP 值水平将进一步降低^[34]。本研究也存在一定的不足,纳入的病例数量较少,且没有对 CRP 和 TRF 的单个诊断价值进行分析,将在后续研究中深入探讨。

总之,色素内镜联合 CRP 和 TRF 在青海地区早期食管癌患者诊断中的应用具有很好的敏感性与特异性,能有效预测早期食管癌发生情况,对早期诊治早期食管癌具有一定的指导意义。

参考文献(References)

- [1] 李筱,张静,向慧敏.血清长链非编码 RNA LNC00993 联合 MMP-2 和 CEA 在食管癌诊断和预后中的研究[J].川北医学院学报,2019,34(1): 121-125
- [2] 孙永红,李光明,刘露,等.MRI 和 CT 在食管癌 TN 分期中的价值比较[J].川北医学院学报,2015, (4): 435-438
- [3] Abad MRA, Shimamura Y, Fujiyoshi Y, et al. Endocytoscopy: technology and clinical application in upper gastrointestinal tract[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 5(13): e28
- [4] Chen CC, Tsai YN, Chen TH, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma (preSINO trial): a prospective multicenter diagnostic cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 20(1): e194
- [5] Chu LY, Peng YH, Weng XF, et al. Blood-based biomarkers for early detection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(15): 1708-1725
- [6] Gehrung M, Fitzgerald RC, O'donovan M, et al. Esophageal Actinomyces Masquerading as Cancer in an Immunocompetent Patient[J]. Diagn Cytopathol, 2020, 7(2): e00321
- [7] Guerrero I, Cuenca JA, Cardenas YR, et al. Hemorrhagic Shock Secondary to Aorto-esophageal Fistula as a Complication of Esophageal Cancer[J]. Wien Klin Wochenschr, 2020, 12(2): e7146
- [8] Hamel C, Ahmadzai N, Beck A, et al. Screening for esophageal adenocarcinoma and precancerous conditions (dysplasia and Barrett's esophagus) in patients with chronic gastroesophageal reflux disease with or without other risk factors: two systematic reviews and one overview of reviews to inform a guideline of the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)[J]. Syst Rev, 2020, 9(1): e20
- [9] He LJ, Xie C, Wang ZX. Submucosal Saline Injection Followed by Endoscopic Ultrasound versus Endoscopic Ultrasound Only for Distinguishing between T1a and T1b Esophageal Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(2): 384-390
- [10] Jiang DM, Suzuki C, Espin-Garcia O, et al. Surveillance and outcomes after curative resection for gastroesophageal adenocarcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(9): 3023-3032
- [11] Park CG, Cho JY, Lee ST, et al. The prognostic value of a seven-lncRNA signature in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a lncRNA expression analysis[J]. Korean J Gastroenterol, 2020, 18(1): e47
- [12] Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical Practice Guideline for Endoscopic Resection of Early Gastrointestinal Cancer [J]. Clin Endosc, 2020, 75(5): 264-291
- [13] Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical Practice Guideline for Endoscopic Resection of Early Gastrointestinal Cancer [J]. Clin Endosc, 2020, 53(2): 142-166
- [14] S afoiu A, Hassan C, Areia M, et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement[J]. Endoscopy, 2020, 52(4): 293-304
- [15] Simbrunner B, Beer A, Wöran K, et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia [J]. Wien Klin Wochenschr, 2020, 132(1-2): 1-11
- [16] Su HA, Hsiao SW, Hsu YC, et al. Superiority of NBI endoscopy to PET/CT scan in detecting esophageal cancer among head and neck cancer patients: a retrospective cohort analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): e69
- [17] Miyazawa M, Shimakawa T, Asaka S, et al. A case of simultaneous superficial hypopharyngeal and superficial esophageal cancers treated by endoscopic resection[J]. J Transl Med, 2020, 9(12): 123-128
- [18] Nishibuchi I, Murakami Y, Adachi Y, et al. Effectiveness of salvage radiotherapy for superficial esophageal Cancer after non-curative endoscopic resection[J]. Adiat Oncol, 2020, 15(1): E133
- [19] Oonishi S, Hirayama Y, Tanaka T, et al. Esophageal perforation after dilation due to a peptic stricture that concealed esophageal cancer[J]. Cancer Med, 2020, 11(2): 420-421
- [20] Li Y, Xiao YT, Gao XY, et al. Role of TFF3 as an adjunct in the diagnosis of Barrett's esophagus using a minimally invasive esophageal sampling device-The Cytosponge (TM)[J]. Clin Cancer Res, 2020, 48(3): 253-264
- [21] 卞世军. CRP、PAB、TRF 与早期食管癌的相关性研究 [D]. 泰山医学院, 2014
- [22] Al-Refaei MA, Makki R M, Ali H M. Structure prediction of transferrin receptor protein 1 (TfR1) by homology modelling, docking, and molecular dynamics simulation studies [J]. Heliyon, 2020, 6(1): e03221
- [23] Yu XA, Lu M, Luo Y, et al. A cancer-specific activatable theranostic nanodrug for enhanced therapeutic efficacy via amplification of oxidative stress[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 371-383
- [24] Yuan S, Carter P, Vithayathil M, et al. Iron Status and Cancer Risk in UK Biobank: A Two-Sample Mendelian Randomization Study [J]. Nutrients, 2020, 12(2): e526
- [25] Karstens KF, empski J, Giannou AD, et al. Anti-inflammatory microenvironment of esophageal adenocarcinomas negatively impacts survival[J]. BMC Cancer, 2020, 69(6): 1043-1056
- [26] Lin S, Gao P, Li Q, et al. Aflatoxin influences achalasia symptomatology[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 1276-1284
- [27] Mitani S. Risk of second primary malignancies after definitive treatment for esophageal cancer: A competing risk analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 9(1): 394-400
- [28] Tseng CM, Wang HH, Lee CT, et al. A nationwide population-based study to access the risk of metachronous esophageal cancers in head and neck cancer survivors[J]. Sci Re, 2020, 10(1): e884
- [29] 戴谦. 色素内镜联合肿瘤标志物检测在早期结直肠癌诊断应用价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(82): 148-148
- [30] 张成斌,周少波,邵明,等. 色素内镜联合肿瘤标志物检测在早期结直肠癌诊断中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(1): 23-26