

[文章编号 1000-1182(2004)04-0309-03

## 口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中透明质酸含量的检测

邢汝东<sup>1</sup>,常世民<sup>2</sup>,段玉芹<sup>3</sup>,张方明<sup>2</sup>,董福生<sup>4</sup>

(1.首都医科大学北京口腔医院 颌面外科,北京 100050;2.北京友谊医院 口腔科,北京 100050;  
3.河北医科大学第四医院 口腔科,河北 石家庄 050011;  
4.河北医科大学口腔医院 颌面外科,河北 石家庄 050017)

[摘要] 目的 检测口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中透明质酸(HA)的含量,探讨HA对口腔颌面部恶性肿瘤辅助诊断和治疗效果监测的价值。方法 选择住院治疗的口腔颌面部恶性肿瘤患者44例,健康人24例。肿瘤患者于手术前或化疗开始前采血,其中20例患者于手术后或化疗结束后再次采血;24例健康人于常规体检时采血。用放射免疫试验测定所有标本血清中的HA浓度。结果 治疗前口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中HA含量显著高于健康人( $P < 0.05$ ),口腔颌面部鳞癌患者血清中HA含量显著高于健康人( $P < 0.05$ ),涎腺腺样囊性癌患者血清中HA含量与健康人无显著差异( $P > 0.05$ )。口腔颌面部恶性肿瘤、期患者血清中HA含量显著高于、期患者和健康人( $P < 0.05$ )。口腔颌面部恶性肿瘤患者治疗后血清中HA含量低于治疗前,但差异不显著( $P > 0.05$ )。结论 HA含量测定对口腔颌面部恶性肿瘤可能有辅助诊断价值。血清中HA的含量变化可作为肿瘤分期和判断肿瘤预后的参考,但不能用于治疗效果的监测。

[关键词] 口腔颌面部恶性肿瘤;透明质酸;放射免疫试验

[中图分类号] R739.81 [文献标识码] A

**Examination of Serum Hyaluronic Acid Level in Patients with Oral and Maxillofacial Malignancy** XING Ru-dong<sup>1</sup>, CHANG Shi-min<sup>2</sup>, DUAN Yu-qin<sup>3</sup>, ZHANG Fang-ming<sup>2</sup>, DONG Fu-sheng<sup>4</sup>. (1. Dental Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Stomatology, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China; 3. Dept. Of Stomatology, the Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 4. Dental Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

[Abstract] **Objective** To determine the level of hyaluronic acid (HA) in serum of patients with oral and maxillofacial malignancy and to investigate the correlation between the levels of serum HA and stage of the malignant lesions and treatment response. **Methods** 44 patients with oral and maxillofacial malignancy were analyzed and 24 healthy individuals served as controls. Venous blood was collected from the patients before treatment and the healthy individuals. One week after therapy, venous blood were collected in 24 patients once again. Serum levels of HA were measured with quantitative radioimmunoassay (RIA). **Results** Before treatment, the serum HA concentration in patients with oral and maxillofacial malignancy was significantly higher than that of the controls ( $P < 0.05$ ). Also, the serum HA concentration in patients with OSCC was significantly higher than that of the controls ( $P < 0.05$ ). No difference was noted in serum HA concentration between patients with salivary ACC and the control group ( $P > 0.05$ ). The serum HA concentration of patients in stage and was significantly higher than that of patients in stage and ( $P < 0.05$ ). Serum HA levels decreased in patients after a complete treatment, but the difference was not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of HA may be useful in diagnosis of OSCC and was associated with clinical stages in patients with oral and maxillofacial malignancy. However, it may not be contributory to monitoring treatment response in patients with oral and maxillofacial malignancy.

[Key words] oral and maxillofacial malignancy; hyaluronic acid; radioimmunoassay

通过观察肿瘤标志物的含量变化,对肿瘤进行诊

断和预后判断是肿瘤临床研究的重要内容之一。因其方法简便、客观、费用低,近年来受到广泛关注。本研究采用定量放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)检测口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中透明质酸(hyaluronic acid, HA)的含量及HA含量在恶性肿瘤不同分

[收稿日期 2004-02-04; 修回日期 2004-05-06  
[作者简介]邢汝东(1958-),男,河北人,教授,硕士  
[通讯作者]邢汝东, Tel: 010-67099155

期和治疗前后的变化,探讨 HA 含量对口腔颌面部恶性肿瘤的辅助诊断和治疗效果监测的价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选择 2000 年 11 月~2001 年 8 月在河北医科大学口腔医院口腔颌面外科和河北医科大学第四医院口腔科住院治疗的口腔颌面部恶性肿瘤患者 44 例为研究对象,其中男 21 例,女 23 例。患者年龄 45~80 岁,平均年龄 60.32 岁。其中口腔颌面部鳞癌 34 例,涎腺腺样囊性癌 6 例,涎腺粘液表皮样癌 4 例;根据 UICC 标准,对所有患者进行临床分期,其中 TNM 和 期 31 例,和 期 13 例。所有病例均经组织病理确诊。正常对照组 24 例,其中男 13 例,女 11 例,年龄 45~77 岁,平均年龄 58.34 岁,均为本院健康职工,无系统性疾病。

### 1.2 仪器和试剂

HA 定量放射免疫试剂盒(上海海研医学生物技术中心产品),FH408 型 计数仪(北京核仪器厂)

### 1.3 方法

44 例患者均于手术或化疗前第一次采取空腹静脉血,其中 20 例患者于手术或化疗结束后 1 周第二次采取空腹静脉血(其他患者因各种原因未行第二次采血),正常对照组于常规体检时采取空腹静脉血。所采集静脉血标本于 1 h 内在 4 条件下离心(3 000 r/min) 10 min,取上清液,冻存于-80 冰箱内待测。测定前在 4 条件下缓慢融化。

### 1.4 数据处理

统计处理采用 SAS 软件。两样本均数的比较采用两组资料的 *t* 检验,根据方差齐性检验结果选择 *P* 值;治疗前后均数的比较采用配对 *t* 检验。

## 2 结果

治疗前恶性肿瘤患者和健康人血清中的 HA 含量见表 1、2。

表 1 治疗前恶性肿瘤患者和健康人血清中 HA 含量比较(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Serum HA levels in oral cancer patients and in controls(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	透明质酸含量
健康人	24	102.86 $\pm$ 32.00
恶性肿瘤患者	44	152.96 $\pm$ 117.27
鳞癌患者	34	151.40 $\pm$ 105.60
涎腺腺样囊性癌患者	6	136.33 $\pm$ 96.50

从表 1 见: 治疗前口腔颌面部恶性肿瘤患者血

清中 HA 含量显著高于健康人( $P < 0.05$ ); 口腔颌面部鳞癌患者血清中 HA 含量显著高于健康人( $P < 0.05$ ); 涎腺腺样囊性癌患者血清中 HA 含量与健康人无显著差异( $P > 0.05$ )。从表 2 可见:治疗前恶性肿瘤、期患者血清中 HA 含量显著高于、期和 期和健康人( $P < 0.05$ )。

表 2 治疗前、期和、期恶性肿瘤患者和健康人血清中 HA 含量比较(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Serum HA levels in oral cancer patients in stage、 、 、 and controls(ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	透明质酸含量
健康人	24	102.86 $\pm$ 32.00
、期恶性肿瘤患者	31	124.15 $\pm$ 83.96
、期恶性肿瘤患者	13	221.69 $\pm$ 156.19

44 例口腔颌面部恶性肿瘤患者中的 20 例患者治疗后血清中的 HA 含量为(127.39  $\pm$ 110.25) ng/ml, 低于治疗前 HA 的含量[(133.74  $\pm$ 109.65) ng/ml], 但经配对 *t* 检验见其差异无显著性( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

透明质酸是一种高分子葡萄糖胺聚糖,是构成细胞外基质和细胞间基质的主要成分,其功能之一是 与细胞膜表面 HA 结合蛋白(如 CD44)特异性结合,在组织生成、创伤修复、肿瘤扩散以及免疫过程中均发挥作 用<sup>1</sup>。

研究发现,HA 对肿瘤血管的生成、肿瘤侵袭转移等方面具有重要调节作用。侵袭力强的肿瘤周围组织基质内都含有丰富的 HA,而侵袭力差的肿瘤周围组织基质内几乎不含 HA。肿瘤周围组织基质内 HA 的合成有利于肿瘤向周围组织浸润。Kundson 等<sup>2,3</sup> 培养小鼠 A-10 乳腺癌细胞几乎不产生 HA,而 A-10 乳腺癌细胞的皮下或肌内肿瘤周围 HA 的含量比正常组织高出 7~8 倍。成纤维细胞与恶性肿瘤细胞共同培养时,HA 的量明显增多,提示肿瘤周围的 HA 主要是其周围正常细胞受到肿瘤细胞的刺激而产生的。多数恶性肿瘤组织内 HA 含量明显增高,故笔者认为肿瘤组织中 HA 含量的测定可作为判断肿瘤性质、侵袭力和转移力的一个参考指标。

许多固体肿瘤组织中有 HA 聚积,可导致体液(血液、尿液等)中 HA 升高。有学者对间皮瘤患者血浆中 HA 浓度的测定表明,血浆中 HA 浓度较高者,肿瘤多处于发展期,而血浆中 HA 浓度降低的患者,对治疗反应良好<sup>4</sup>。急性白血病患者及慢性粒细胞白血病患者,血清中 HA 含量明显高于健康对照组<sup>5</sup>。肺癌患者血清中 HA 含量也比健康对照组高( $P <$

0.01),血清中 HA 改变对肺癌患者的诊断灵敏度为 50%,特异性 75%。同时,晚期肺癌患者血清中 HA 含量与早期相比差异显著<sup>6</sup>。血清中 HA 含量的显著升高还可能提示恶性肿瘤的扩散和转移。Delpech 等<sup>7</sup>的研究还表明,乳腺癌发生转移的患者血清中 HA 含量较无转移者显著升高( $P < 0.001$ )。因此笔者认为患者血清中 HA 含量的改变与肿瘤负荷程度、分期、转移有关,对判断预后有一定意义。

有关口腔颌面部肿瘤组织中 HA 含量的研究近几年才见报道,Xing 等<sup>8</sup>用免疫组化的方法对口腔小涎腺肿瘤组织的研究发现,单形性腺瘤细胞成分呈 HA 阴性染色,其包膜呈强阳性染色。大多数腺样囊性癌细胞呈阳性染色,而在多数多形性低度恶性腺癌细胞中呈阴性染色。HA 均匀地存在于高分化或低分化恶性肿瘤的基质成分中,而在 2 例多形性低度恶性腺癌的浸润性边界 HA 呈更强烈的表达。

本研究表明,治疗前口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中 HA 含量显著高于健康对照组,故笔者认为检测患者血清中 HA 含量对口腔颌面部恶性肿瘤有辅助诊断价值。同时,治疗前、期口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中 HA 含量显著高于、期和健康对照组,故认为检测患者血清中 HA 含量可作为肿瘤分期和判断肿瘤预后的参考。治疗前后口腔颌面部恶性肿瘤患者血清中 HA 含量差异不显著,因此不能用于治疗效果的监测。另外,一些疾病会对血清中 HA 含

量有影响,如肝硬化、肺炎、肺心病和系统性关节炎等,故如将血清等体液中的 HA 作为恶性肿瘤标志物时,应排除这些因素的干扰。

#### [参考文献]

- 1] 凌沛学,贺艳丽,郭学平,等. 透明质酸 M. 北京:中国轻工业出版社,2000:53-85.
- 2] Knudson W, Biswas C, Toole BP. Stimulation of glycosaminoglycan production in murine tumors J. J Cell Biochem, 1984, 25(4):183-196.
- 3] Knudson W, Biswas C, Toole BP. Interactions between human tumor cells and fibroblasts stimulate hyaluronate synthesis J. Proc Natl Acad Sci (USA), 1984, 81(21):6767-6771.
- 4] Dahl IM, Solheim OP, Eriksstein B, et al. A longitudinal study of the hyaluronan level in the serum of patients with malignant mesothelioma under treatment. Hyaluronan as an indicator of progressive disease J. Cancer, 1989, 64(1):68-73.
- 5] 张秀莲,范星火,张伟华,等. 白血病患者血清透明质酸测定临床价值探讨 J. 山西临床医药杂志, 1999, 8(3):195.
- 6] 胡连才,胡永校. 血清透明质酸检测肺癌的临床意义 J. 中国医科大学学报, 1995, 24(5):545.
- 7] Delpech B, Chevallier B, Reinhardt N, et al. Serum hyaluronan (hyaluronic acid) in breast cancer patients J. Int J Cancer, 1990, 46(3):388-390.
- 8] Xing RD, Regezi JA, Stern M, et al. Hyaluronan and CD44 expression in minor salivary gland tumors J. Oral Diseases, 1998, 4(4):241-247.

(本文编辑 邓本姿)

### 全军继续医学教育 类项目“牙周病、口腔黏膜病新理论新技术学习班”通知

2004年9月8~11日,第四军医大学口腔医学院将举办全军继续医学教育 类项目——“牙周病和口腔黏膜病学新理论新技术进展”学习班。内容包括:牙周病检查诊断技术的进展;牙周病新分类法;牙周基础治疗意义及疗效评估;创伤性牙的调磨原则和方法;牙髓牙周联合病变的诊断及治疗原则;牙周美容及常规手术方法;牙周局部用药与全身用药原则及方法;GIR技术的发展与应用;艾滋病、尖锐湿疣等的口腔表征;口腔黏膜病的鉴别诊断要点;口腔常见黏膜病的治疗方法;如何进行牙周临床科研;循证医学在牙周、黏膜病的应用。以上内容均配合照片、录像、示教等。欢迎广大口腔医师参加。

费用:600元/每人(含资料费)。食宿:统一安排,费用自理。学分授予:军队继续医学教育 类项目 8分。

举办时间:2004年9月8~11日。举办地点:西安康复路7号第四军医大学口腔医学院,邮编:710032。报到时间:2004年9月7日(周二)全天。报到地点:第四军医大学口腔医学院医教部教务科(机关楼二楼),交通路线:由火车站乘42路或105路汽车或乘出租车到安仁坊站下车经第四军医大学校园到口腔医学院;西京医院站下车经西京医院到口腔医学院。

联系方式:电话 029-83376343,029-83376025;传真 029-83376021;联系人:孙翔。

第四军医大学口腔医学院