血清铁蛋白与胆管癌相关性的研究进展

李 郑, 李向阳, 朱 红

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明 650101)

[摘要] 血清铁蛋白作为人体血清内的一种贮铁蛋白, 为人体内的铁稳态发挥着重要作用, 其血清含量的异常升高或降低常常预示着疾病的存在, 而目前临床中常常将铁蛋白作为一种肿瘤标记物来进行筛查机体内可能存在的肿瘤, 使肿瘤的检出率大大增加。胆管癌在我国消化道肿瘤中的发病率中占居第 5 位, 且有逐年增高的趋势。由于其不仅具有极大的侵袭性及转移率, 且早期症状较为隐匿, 患者自身常常难以察觉, 待病情进入中晚期之后伴有黄疸及感染时才为患者所发现, 此时很可能存在瘤体的局部及全身转移, 而后续的治疗及疾病的预后往往很不理想。所以发现一种有力的早期筛查及诊断方法无论是对于医生和患者而言显得极为重要。探索术前血清铁蛋白滴度与肝内外胆管癌之间的相关性, 为胆管癌患者的诊断提供一定的参考。

[关键词] 血清铁蛋白; 肝内外胆管癌; 铁; 肿瘤标记物; 诊断和预后

[中图分类号] R735.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0147-04

Advances in Correlation between Serum Ferritin and Cholangiocarcinoma

LI Zheng, LI Xiang-yang, ZHU Hong

(Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] As a ferritin storage protein in human serum, serum ferritin plays an important role in iron homeostasis in human body. Excessive increase or decrease of serum ferritin often indicates the presence of disease. At present, ferritin is often used as a tumor marker to screen possible tumors in the body in clinical practice, which greatly increases the detection rate of tumors. Cholangiocarcinoma occupies the fifth place in the incidence of digestive tract tumors in China, and its incidence is increasing every year. Due to its high invasiveness, high metastasis rate, and relatively insidious onset, it is often difficult to be detected. It is usually discovered by patients after the disease enters the middle or advanced stage, accompanied by jaundice or infection. By this time, the local and systemic metastasis of the tumor is likely to be present resulting in poor prognosis. Therefore, it is crucial for doctors and patients to find a powerful tool for early screening and diagnosis. This paper reviewed developments on the correlation between preoperative serum ferritin titer and intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma, so as to provide resources for the diagnosis of patients with cholangiocarcinoma.

[Key words] Serum Ferritin; Carcinoma of common bile duct; Iron; Tumor marker; Diagnosis and prognosis

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是存在于人体的一种相对较为少见的恶性肿瘤, 占人体所有恶性肿瘤的 2%^[1], 且其发病率及死亡率也呈逐年升高的趋势。病理细胞类型多以腺癌及乳头状

肿瘤为主^[2]。由于其早期症状的隐匿, 患者在此时往往不易察觉, 而中晚期的胆管癌患者常常由于胆道的不完全或完全阻塞, 出现全身多处的黄疸, 细菌胆道逆行感染, 黑便来院等症状。由于胆管癌

[收稿日期] 2020-12-05

[作者简介] 李郑 (1994~), 男, 湖北襄阳人, 在读硕士研究生, 主要从事肝胆胰外科疾病的临床诊断与治疗。

[通信作者] 朱红, E-mail: zhuhong@sina.com

细胞的高度侵袭性,此时患者的体内可能存在瘤体的转移,其后的治疗及预后往往不佳。提高早期筛查诊断率,做到早发现,早诊断,早治疗,是提高患者生存率及生存质量的最有效途径。

目前胆管癌的病因多认为与不良的饮食习惯,肝胆管内结石的刺激,胆道扩张症,硬化性胆管炎等病因有关^[9],但具体的病因尚不完全清楚。治疗上多以手术切除为首选,但由于其对于局部或全身的化学药物治疗及局部放射疗法的低敏感性使其处于中晚期的患者预后往往很差,迄今为止,许多学者针对可切除与不可切除的胆管癌的治疗方式都在做不同的改革与创新^[4-5],外束放射疗法的改进不同程度地促进了胆管癌的治疗^[6]。目前针对胆管癌患者的治疗也受到极大的重视。让患者具有良好的预后条件,须发现一种早期筛查胆管癌的临床血清学指标。铁蛋白作为人体的一种贮铁蛋白,广泛存在于人体的各种细胞内,其含量的增高可能提示体内已存在恶性变。现就铁蛋白与胆管癌的相关性展开论述。

1 胆管癌的传统血清学标记物检测

胆管癌目前的血清学肿瘤标记物检测指标包括甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原(CA242)、癌胚抗原(CEA)^[7]。

AFP 因在肝胆道系统肿瘤中具有极高特异性的优越性而被作为首选检查,在筛查肝胆系统的肿瘤标记物中居于首位,但在胆管癌患者中的血清阳性率并不高,目前国内外多以血清 AFP 滴度大于 400 $\mu\text{g/L}$ 认为机体内可能存在恶性变,尤其是在病毒性的肝胆管癌中的血清阳性率优于其他原因所导致的肝胆管癌^[8]。有学者^[9]报道在患者体内检测出更高的 AFP 滴度可能提示体内的瘤体更大、存在肝内外的转移及门静脉癌栓形成,且将其作为评估患者预后的重要指标之一。虽然 AFP 在病毒性肝胆管癌中具有较高的特异性及阳性率,但在乙肝表面抗原(HBSAg)阴性的早期肝胆管癌中的阳性率并不理想,所以单纯地检测血清 AFP 滴度显得毫无意义。

CA199 作为肿瘤细胞表面存在的一类高分子糖蛋白,广泛存在于人体消化道肿瘤的表面,CA199 在胆道系统肿瘤中的阳性率可达 79%^[10],因其具有高阳性率和较高特异性,常被纳入胆管癌的诊断筛查项目,而且 CA199 由于较少受到外界因素的影响,血清中高水平的 CA199 常作为肝内

外胆管癌患者预后评估的独立危险因素^[11],现已作为胆管癌重要的筛查指标之一。并且除此之外,CA199 尚可作为反映肿瘤术后是否复发的重要标志之一。

CA242 目前作为临床诊断胰腺癌、结直肠癌的重要肿瘤标记物之一^[12],虽然在胆管癌的诊断阳性率不高,但有报道称在诊断结石性的胆管癌方面具有相对较高的特异性^[13],所以亦可作为临床诊断胆管癌的肿瘤标记物之一。

无论以上任何一种血清肿瘤标记物,单纯地检测某一种在临床工作中毫无意义。近年来,众多学者应用多联肿瘤标记物来初筛被检者体内是否存在恶性肿瘤,比如 AFP 联合 CA199, CA125, CEA^[14-15]; AFP 联合 CA199、CEA、CA242^[16-17]。各肿瘤标记物之间相互弥补低特异性和低敏感性的缺陷,从而使肝胆管癌的检出准确率明显升高,有助于疾病的早期发现。不仅如此,术前血清 CEA, CA199, CA125 的滴度水平也具有预测胆管癌的可切除性的临床价值^[15]。

2 铁蛋白与胆管癌之间的研究进展

铁蛋白分子由人体内多种细胞合成,作为人体内一类不可缺少的贮铁蛋白质广泛存在于人体各个细胞和血清中,不仅具有调节体内铁的含量的作用,从而避免体内的铁过量中毒和铁缺乏导致的贫血,而且还具有抗细胞过早氧化衰老及调节细胞增殖的作用^[18],其合成和代谢的异常往往提示人体已发生某种疾病。人体每天从外界摄入铁元素,功能性铁可用于合成机体内的必需物质,多余的铁由肝脏摄取和转化代谢并贮存,肝脏具有储存和转化体内多余铁物质的作用,其间任何途径发生异常均会使血清中的铁蛋白滴度发生异常,而机体内的铁过量会加速体内肿瘤的生长速度和组织的侵袭性^[19],从而形成恶性循环。据 1992 年 Blatt 等^[20]研究中发现,在无血清的培养基内,加入铁蛋白可以刺激神经母细胞瘤细胞的增殖增加 1.5 倍。1994 年 KiKyo 等^[21]在含有铁蛋白的培养基中加入无蛋白培养基中的人红白血病 K562 细胞和肺癌 T3M-30 细胞,均刺激了其生长和增殖。据 Blatt^[20]和 Kikyo^[21]的研究表明,恶性肿瘤细胞可利用机体血清铁蛋白中的铁来进行自我增殖,同时也可利用多余的铁并将其贮存而产生更多的铁蛋白,从而形成恶性循环,促使机体内肿瘤快速发展。在 Chiara Raggi 等^[22]对胆管癌干细胞样细胞的研究中

认为, 胆管癌干细胞样细胞 (CSC) 中对铁的摄取及储存均有增加, 而 Chanvorachote P 等^[23]在铁对人肺癌细胞干细胞侵袭性的研究中表明, 肺癌干细胞肿瘤细胞中铁的合成可明显促进肺癌细胞的生长, 两者的研究都充分说明了铁对肿瘤的生长及侵袭均有重要的辅助作用, 所以目前有学者运用铁螯合剂 DtdbC 来介导并激活肝癌细胞内的蛋白酶体和溶酶体, 对肝脏内的铁蛋白进行降解, 并成功地抑制了肝癌细胞的生长^[24], 为肝癌的治疗提供了新的路径, 然而其是否可有效地在胆管癌的患者中使用有待进一步研究。据 M.C.KEW 和 J.D.TORRANCE^[25]对 33 例无肝硬化的肝癌患者的研究实验中, 血清铁蛋白水平和血清 AFP 水平呈负相关, 其认为铁蛋白在原发性肝癌中有重要的临床参考意义, 尤其在 AFP 阴性的原发性肝癌的患者血清中具有重要临床价值^[26]。目前一般认为在原发性肝癌患者血清中, 铁蛋白的异常升高可能有以下几个原因: (1) 肿瘤细胞自身可合成及分泌大量的铁蛋白以促进其的生长和增值; (2) 肝实质细胞对人体血清中铁蛋白的摄取及清除发生障碍; (3) 肝细胞受损破裂, 从而肝细胞内的铁蛋白大量释放入血引起血清中铁蛋白的异常升高。无论是肝外胆管癌还是肝内胆管细胞癌, 在病理表型及细胞学行为均有许多相似之处^[27]。更有国外学者^[6]建议将肝癌中的胆管细胞癌和肝外胆管细胞癌同划为胆管癌的范畴之内, 但胆管癌血清中的铁蛋白来源尚需进一步考证。目前国内外对肿瘤标记物铁蛋白与胆管癌的辅助诊断意义研究甚少。有学者报道血清铁蛋白可作为肝脏及胆道恶性肿瘤的预后指标, 据 Anna song 等^[28]对 80 例晚期未行手术治疗的胆管癌患者 KM 生存曲线的研究中, 认为血清铁蛋白水平与患者的生存率成反比, 并表明血清铁蛋白是预测晚期肝胆癌患者生存的有效临床生化标记^[18]。更有学者^[29]研究发现不稳定的铁池水平和转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor-1) 对胆管癌发展具有明显影响, 机体内高铁水平的持续会对胆管癌患者的预后产生明显影响, 所以无论是术前与术后, 对胆管癌患者的血清铁蛋白及铁水平的检测显得尤为重要。虽然铁蛋白对人体肝胆道系统恶性肿瘤具有相对较好的特异性和敏感性, 但单一地检测血清铁蛋白就显得毫无意义, 所以临床工作之中需同时检测其他血清学的临床指标并结合影像学诊断方法, 从而做出最后

为之准确的临床判断。

3 小结

就目前的各项研究, 国内外对人血清铁蛋白与肝内外胆管癌的研究甚少, 但因其对肝胆道恶性肿瘤及胰腺恶性肿瘤的诊断特异性使其在肿瘤标记物中占有一席之地。目前肝内外胆管癌的诊断大多依赖于患者的临床表现和影像学检测配合以 CA199 等为主的高分子糖类血清肿瘤标记物, 在疾病的早期诊断方面已作出了巨大进步。影像学检查方法虽然具有直观的诊断体验, 但有时单纯地在诊断图像上难以区分肿块的良恶性, 临床检验学结果因其具有绝对客观性, 可作为临床医师明确疾病辅助参考的重要补充。目前运用影像学及传统的肿瘤标记物虽然较以往针对早期的胆管癌的诊断已经取得了重大进步, 但依然存在一部分的漏诊率。而铁蛋白的加入, 联合多种传统肿瘤标记物分子并结合现有的影像学方法, 相信早期筛查率较目前也会得到相应的提高。并且随着研究的不断横向及纵向的深入, 肝内外胆管癌的诊断途径及胆管癌与血清铁蛋白的关系也将不断完善。

[参考文献]

- [1] Khan A S, Dageforde L A. Cholangiocarcinoma[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(2):315-335.
- [2] Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma [J]. Liver Int, 2019, 39 (Suppl 1): 7-18.
- [3] Labib P L, Goodchild G, Pereira S P. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 185-197.
- [4] Oliverius M, Havluj L, Hajer J, et al. Surgery for cholangiocarcinoma[J]. Cas Lek Cesk, 2019, 158(2):73-77.
- [5] Juratli M A, Hofmann K, Balaban U, et al. Introduction of an interdisciplinary tumor board leads to improvement of treatment outcome of cholangiocarcinoma (bile duct cancer)[J]. Chirurg, 2020, 249(11):650-661.
- [6] Rizvi S, Khan S A, Hallemeier C L, et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat

- Rev Clin Oncol, 2018, 15(2):95–111.
- [7] Nakahara M, Fujisawa K. Tumor markers in hepatoma, gallbladder–biliary tract and pancreas cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1987, 14(11):3010–3019.
- [8] Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha–fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2003, 23(2C):1747–1753.
- [9] Tangkijvanich P, Anukulakarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha–fetoprotein levels [J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 31(4):302–308.
- [10] Takahashi H, Miyazaki H, Deura M, et al. Clinical evaluation of CA 19–9, TPA, IAP and 5'-NPD–V as tumor markers of hepatocellular, bile duct and pancreas carcinoma[J]. Gan No Rinsho, 1985, 31(Suppl 6):623–630.
- [11] Ohta S, Morine Y, Imura S, et al. Carbohydrate antigen 19–9 is a prognostic factor which correlates with HDAC1 and HIF–1alpha for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Anticancer Res, 2019, 39(11):6025–6033.
- [12] Dou H, Sun G, Zhang L. CA242 as a biomarker for pancreatic cancer and other diseases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162(1):229–239.
- [13] 刘子沛, 郑燕华, 白洁, 等. 多种肿瘤标志物检测在胆管癌诊断中的临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(09):657–660.
- [14] Li Y, Li D J, Chen J, et al. Application of joint detection of AFP, CA19–9, CA125 and CEA in identification and diagnosis of cholangiocarcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8):3451–3455.
- [15] Sasaki K, Margonis G A, Andreatos N, et al. Serum tumor markers enhance the predictive power of the AJCC and LC–SGJ staging systems in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. HPB (Oxford), 2018, 20(10):956–965.
- [16] Wu S J, Zhang Z Z, Cheng N S, et al. Preoperative serum ferritin is an independent prognostic factor for liver cancer after hepatectomy[J]. Surg Oncol, 2019, 29(1):159–167.
- [17] Tao L Y, Cai L, He X D, et al. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma [J]. Am Surg, 2010, 76 (11): 1210–1213.
- [18] Alkhateeb A A, Connor J R. The significance of ferritin in cancer: Anti–oxidation, inflammation and tumorigenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2):245–254.
- [19] Recalcati S, Correnti M, Gammella E, et al. Iron metabolism in liver cancer stem cells[J]. Front Oncol, 2019, 9(1): 149–157.
- [20] Blatt J, Wharton V. Stimulation of growth of neuroblastoma cells by ferritin in vitro[J]. J Lab Clin Med, 1992, 119(2): 139–143.
- [21] Kikyo N, Hagiwara K, Fujisawa M, et al. Purification of a cell growth factor from a human lung cancer cell line: its relationship with ferritin [J]. J Cell Physiol, 1994, 161 (1): 106–110.
- [22] Raggi C, Gammella E, Correnti M, et al. Dysregulation of Iron metabolism in cholangiocarcinoma stem–like Cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):176–197.
- [23] Chanvorachote P, Luanpitpong S. Iron induces cancer stem cells and aggressive phenotypes in human lung cancer cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 310(9):C728–C739.
- [24] Huang T, Sun Y, Li Y, et al. Growth inhibition of a novel iron chelator, DpdtC, against hepatoma carcinoma cell lines partly attributed to ferritinophagy–mediated lysosomal ROS generation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 20 (18):49–67.
- [25] Kew M C, Torrance J D, Derman D, et al. Serum and tumour ferritins in primary liver cancer [J]. Gut, 1978, 19 (4):294–299.
- [26] 梁仁, 凌蓓蒂, 郑维旭. 血清铁蛋白检测对甲胎蛋白阴性肝癌诊断价值的初步研究(摘要)[J]. 湛江医学院学报, 1988(2):131–132.
- [27] Krasinskas A M. Cholangiocarcinoma[J]. Surg Pathol Clin, 2018, 11(2):403–429.
- [28] Song A, Eo W, Kim S, et al. Significance of serum ferritin as a prognostic factor in advanced hepatobiliary cancer patients treated with Korean medicine: A retrospective cohort study [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18 (1):176–190.
- [29] Jamnongkan W, Thanan R, Techasen A, et al. Upregulation of transferrin receptor–1 induces cholangiocarcinoma progression via induction of labile iron pool[J]. Tumour Biol, 2017, 39(7):139–150.