

肿瘤标志物在消化系统肿瘤早期诊断中的应用*

余安运¹, 陶丹², 刘夏炎¹, 徐晖¹ (1. 陕西省康复医院检验科, 西安 710065;
2. 西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 西安 710061)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物在消化系统恶性肿瘤中的应用价值。方法 采用电化学发光仪检测 224 例消化系统恶性肿瘤患者和 103 例健康对照者血清中六种肿瘤标志物: 甲胎蛋白(AFP), 糖类抗原 125(CA-125), 糖类抗原 199(CA-199), 癌胚抗原(CEA), 细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)和转铁蛋白(Ferritin), 对比两组检测结果的差异及其灵敏度和特异度。结果 ①肿瘤组六种肿瘤标志物 AFP, CA125, CA199, CEA, CYFRA21-1 和 Ferritin 水平均高于对照组($Z = -2.174, -1.917, -3.012, -2.122, -1.954, -2.997$; $P = 0.037, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$)。②消化肿瘤组中 AFP, CA125, CA199, CEA, CYFRA21-1 和 Ferritin 六种标志物阳性率较对照组差异均有统计学显著性意义($\chi^2 = 31.23, 23.63, 36.89, 29.12, 30.11, 27.18$; $P = 0.002, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$), CA-199 阳性率最高(50.45%)。③六种血清肿瘤标志物在消化系统肿瘤中的灵敏度、特异度和准确度不同, 消化系统肿瘤以 CEA+CA-199+AFP 和 CEA+CA-125+CA-199 联合较与其他标志物联合敏感度(70.98%, 70.98%), 特异度(92.23%, 85.44%)更高。结论 血清肿瘤标志物对消化系统恶性肿瘤的诊断具有积极的作用, 其可提高恶性肿瘤的早期检出率。

关键词: 肿瘤标志物; 消化系统; 恶性肿瘤

中图分类号: R735; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2015)06-133-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.041

Clinical Value of Blood Serums Tumor Marker in Early Diagnosis of Digestive System Neoplasms

YU An-yun¹, TAO Dan², LIU Xia-yan¹, XU Hui¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of blood serums tumor markers in malignant neoplasms of digestive system. **Methods** Electrochemiluminescence immunization method was performed to detect the levels of six tumor biochemical markers, including carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin 19 (CYFRA21-1), Alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen-125 (CA-125), carbohydrate antigen-199 (CA-199) and Ferritin, in 224 cancer patients and in 103 healthy subjects for comparison. To contrast the sensitivity and specificity between different groups. **Results**

①The levels of six markers in cancer patients were higher than those in healthy subjects ($Z = -2.174, -1.917, -3.012, -2.122, -1.954, -2.997$; $P = 0.037, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$). ②The ratios of positive diagnosis of six tumor biochemical markers in malignant neoplasms of digestive system were higher than those in healthy subjects ($\chi^2 = 31.23, 23.63, 36.89, 29.12, 30.11, 27.18$; $P = 0.002, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$). The positive rate of CA199 (50.45%) was the highest then others. ③Sensitivity, specificity and accuracy of six tumor biochemical markers were different. Sensitivity and specificity of CEA+CA-199+AFP and CEA+CA-125+CA-199 were the highest then others. **Conclusion**

Combining tumor markers may play an important role in early tumor detection/diagnosis if the loss of specificity can be solved.

Keywords: tumor marker; digestive system; malignant neoplasm

恶性肿瘤的早期诊断和早期治疗是提高疗效的最有效手段之一。自 20 世纪六、七十年代发现甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)以及鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)并在临床上得到应用以来,肿瘤标志物检测已经成为常规的肿瘤检测手段之一,为肿瘤的诊断和疗效观察起到一定的作用^[1]。因此,为了提高恶性肿瘤的诊断敏感度,临床上常对现有

的肿瘤标志物进行联合检测^[2]。但是,按照普通方法对每份血清进行多项标志物的测定在人力、物力和财力上都不现实,特别是基层医院。由于肿瘤标志物的含量一般都以微量的形式存在于体内,其应用价值与检测方法的灵敏度、特异度以及方法的稳定性具有很重要的关系^[3]。本项目采用先进的电化学发光免疫分析法,检测患者血液中的甲胎蛋白

* 作者简介:余安运(1962-),男,本科,副主任技师,主要从事生化及临床实验室诊断的研究, E-mail: 13991968072@163.com。

(AFP)、糖类抗原 125(CA-125)、糖类抗原 199(CA-199)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)和转铁蛋白(Ferritin)等,了解其在消化系统肿瘤患者血液中的变化,探讨其对早期肿瘤患者诊断的敏感度和特异度。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 6 月~2014 年 12 月交通大学医学院第一附属医院住院患者中经影像学、细胞学、活检或术后病理确诊的消化系统恶性肿瘤患者 224 例,平均年龄 58.80 ± 11.32 岁(其中男性 140 例,女性 84 例);其中胰腺癌 44 例,肝癌 111 例,结直肠癌 37 例,胃癌 42 例。受试者均排除严重其他脏器损伤。通过我院健康体检中心体检,选择对照组 103 例,平均 55.32 ± 8.39 岁(男性 64 例,女性 39 例),性别年龄与病例组相匹配。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法:空腹采集外周血 3 ml 于真空采血管中(美国 BD 公司),无溶血、脂血,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,4℃保存且在 5 天内检测完毕。均采用电化学发光仪(Roche cobas e411)检测甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 125(CA-125)、糖类抗原 199(CA-199)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)和转铁蛋白(Ferritin)。化学发光试剂盒均为美国 Abbott 公司产品。

1.2.2 结果判定:正常参考值为:AFP<7.02 ng/ml,CA-125<35 U/ml,CA-199<39.0 U/ml,CEA<3.4 ng/ml,CYFRA21-1<3.3 ng/ml,Ferritin 30~400 ng/ml。以正常值上界为临界值,<临界值为阴性,≥临界值为阳性。以 a 为真阳性数,b 为假阳性数,c 为假阴性数,d 为真阴性数,敏感度 = $a/(a+c)$,特异度 = $d/(b+d)$,准确度 = $(a+d)/(a+b+c+d)$ 。

1.3 统计学分析 使用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。鉴于部分数据测量超过标准曲线端值(实际测量结果以>端值表示),统计各血清肿瘤标志物水平不成正态分布,所以用中位值表示。组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验分析;率的比较用卡方检验。

2 结果

2.1 各组肿瘤标志物检验结果比较 见表 1。肿瘤组六种标志物水平均高于健康对照组($P<0.05$)。

2.2 六种标志物对消化系统肿瘤的的诊断价值比较 见表 2。与健康对照组比较,消化肿瘤组中六种标志物阳性率差异均有统计学显著性意义($P<0.05$),CA-199 阳性率最高。

表 1 各系统肿瘤患者血清中六种肿瘤标志物的检测水平(M+Q)

| 项目(单位) | 肿瘤组(n=224例) | 对照组(n=103例) | Z | P |
|------------------|---------------|--------------|--------|-------|
| AFP(ng/ml) | 2.42+2.13 | 2.18+0.58 | -2.174 | 0.037 |
| CA-125(U/ml) | 21.42+47.07 | 12.68+7.73 | -1.917 | 0.000 |
| CA-199(U/ml) | 39.19+198.99 | 10.16+10.98 | -3.012 | 0.000 |
| CEA(ng/ml) | 3.00+4.66 | 1.66+1.08 | -2.122 | 0.000 |
| CYFRA21-1(ng/ml) | 2.82+3.78 | 1.68+1.34 | -1.954 | 0.000 |
| Ferritin(ng/ml) | 170.90+318.66 | 70.85+170.82 | -2.997 | 0.000 |

注:用 M+Q 来表示其水平,M 代表中位数,Q 代表四分位间距。用 Wilcoxon 秩和检验分析患者血清肿瘤标志物水平差异。

表 2 消化系统肿瘤组与健康对照组六种肿瘤标志物阳性率比较[% (n)]

| 项目 | 肿瘤组(n=224) | 对照组(n=103) | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|------------|------------|------------|-------|
| AFP | 11.16(25) | 0.97(1) | 31.23 | 0.002 |
| CA-125 | 11.16(25) | 8.74(9) | 23.63 | 0.000 |
| CA-199 | 50.45(113) | 3.88(4) | 36.89 | 0.000 |
| CEA | 45.09(101) | 3.88(4) | 29.12 | 0.000 |
| CYFRA21-1 | 41.96(94) | 11.65(12) | 30.11 | 0.000 |
| Ferritin | 22.77(51) | 2.91(3) | 27.18 | 0.000 |

2.3 消化系统肿瘤组六种肿瘤标志物检测及其联合检测的敏感度、特异度及准确度 见表 3。以健康体检组为对照,六种血清肿瘤标志物在消化系统肿瘤中的敏感度、特异度和准确度不同。各种指标联合检测时,敏感度、特异度和准确度也有差异。本次研究中,随着检测项目的增加,敏感度增加,但特异度下降。消化系统肿瘤以 CEA+CA-199+AFP,CEA+CA-125+CA-199 联合较与其他标志物联合敏感度更高。

表 3 六种肿瘤标志物联合检测各个系统肿瘤的敏感度、特异度及准确度(%)

| 检测组别 | 敏感度 | 特异度 | 准确度 |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| AFP | 11.16 | 98.06 | 38.53 |
| CA-125 | 11.16 | 90.29 | 36.09 |
| CA-199 | 50.45 | 96.12 | 64.83 |
| CEA | 45.09 | 96.12 | 61.16 |
| CYFRA21-1 | 41.96 | 87.28 | 56.27 |
| Ferritin | 22.77 | 97.09 | 46.18 |
| CEA+CA-125 | 57.59 | 88.35 | 67.28 |
| CEA+CYFRA21-1 | 62.50 | 85.44 | 69.72 |
| CEA+CA-199 | 66.52 | 93.20 | 74.92 |
| CA-125+CYFRA21-1 | 52.68 | 79.61 | 61.16 |
| CEA+CA-125+CYFRA21-1 | 67.86 | 76.70 | 70.64 |
| CEA+CA-199+AFP | 70.98 | 92.23 | 77.68 |
| CEA+CA-125+CA-199 | 70.98 | 85.44 | 76.23 |
| Ferritin+CA-125+CYFRA21-1 | 67.86 | 76.70 | 70.64 |

注:联合检测任一阳性则为阳性。敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数);特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数);准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/总测定例数。

3 讨论 消化系统肿瘤是一种较为常见的疾病,常见的有肝癌、胃(食管)癌、胰腺癌、结(直)肠癌等,其发病率及病死率较高。而肿瘤标志物是肿瘤

在恶化过程中分泌的活性物质,其会残留在患者体液或者癌变组织当中。虽然这些活性物质良性疾病可能也会导致患者产生,但是其产生量较小,与肿瘤产生量有较大差异^[4]。目前临床上对于消化系统恶性肿瘤尚未发现具有高灵敏度和特异度的诊断方法,因此研究血清肿瘤标志物与消化系统肿瘤的相关性及各指标的敏感度、特异度,对肿瘤的早期诊断具有重要的临床意义。

在本次研究中发现,消化系统恶性肿瘤患者中甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 125(CA-125)、糖类抗原 199(CA-199)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)和转铁蛋白(Ferritin)等六种肿瘤标志物与正常对照组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但在检测消化系统恶性肿瘤阳性率中各有差异。

CEA 在肺癌中研究应用比较早,但在消化系统等其他恶性肿瘤和良性肿瘤以及非肿瘤疾病,如肝硬化、结肠息肉以及吸烟、妊娠等 CEA 都可升高^[4],故 CEA 不是恶性肿瘤的特异性标志。CA-125 存在于乳腺、肺、良性及恶性渗出液中^[5]。CYFRA21-1 广泛存在于上皮细胞。在上皮细胞恶性转化过程中,激活的蛋白酶加速角蛋白的降解,使得大量角蛋白可溶性片段 CYFRA21-1 释放入血循环^[6],可使血清 CYFRA21-1 含量升高。Ferritin 在肝脏合成且含量丰富,由于肝脏疾病或肿瘤,肝细胞受损或破坏释放出大量的 Ferritin,故特异度不足。近年来发现许多实体恶性肿瘤可以合成和分泌铁蛋白^[7],因此它可作为恶性肿瘤的辅助诊断标准。本次研究显示在消化系统肿瘤中 Ferritin 阳性率、准确度均不高,可能因其广泛存在于各组织中,一般炎症也使之升高,故对各系统肿瘤的诊断价值不大,只能作为辅助参考指标。

CA-199 被认为是对胰腺癌较好的标志物^[8]。本研究中 CA-199 阳性率(50.45%) 在消化系统肿瘤中也排第一,其特异度也较高(96.12%),故 CA-199 可以在临床上作为消化系统肿瘤与泌尿系肿瘤早期诊断的指标。AFP 为肝癌的特异性诊断指标,可用于肝癌普查、疗效观察及预后的判断。非肿瘤性疾病如慢性肝炎、肝硬化等 AFP 也可有不同程度升高。本次研究中 AFP 阳性率(98.06%) 在消化系统肿瘤中最高,但较其他标志物来说,其敏感度(11.16%)和准确度(38.53%)并不高。这可能与肝癌所占比例较小有关。

综合六种肿瘤标志物,采用各种组合,联合其他标志物检测消化系统肿瘤,敏感度与准确度均有改变增加。本次研究中,我们进行了两两和三项组合,系统研究了联合检测肿瘤标志物在消化系统恶

性肿瘤中的敏感度、特异度和准确度。研究中我们发现,随着检测项目的增加,敏感度增加,但特异度下降。三、四、五项组合较两项组合敏感度提高,但不明显,而特异度有所下降。六项联合与五项联合敏感度比较接近,特异度无明显改变。

CEA + CA-199 两项联合检测在消化系统肿瘤中的诊断较其他两项联合意义更大^[9],与其他多项标志物联合,敏感度增加,但增加不甚明显,特异度下降。有研究表明 CEA + CA-125 两项联合敏感度提高,更有利于腺癌的诊断,其对鉴别病理类型起帮助作用^[10]。关于 CEA 表达与各系统肿瘤病理、分期之间的关系有待进一步探讨。在 CYFRA21-1 的联合中,消化系统肿瘤以 CEA + CYFRA21-1, CEA + CA-125 + CYFRA21-1 联合较与其他标志物联合敏感度更高。

本次研究中,三项标志物联合检测,消化系统肿瘤组敏感度以 CEA + CA-199 + CA-125 (70.98%), CEA + CA-199 + AFP (70.98%) 并列最高;特异度(92.23%)和准确度(77.68%)首选 CEA + CA-199 + AFP。综合来说,CEA + CA-199 + AFP 和 CEA + CA-199 + CA-125 可作为消化系统恶性肿瘤的最佳检测组合。

由于肿瘤组织来源的复杂性,肿瘤抗原表达具有异质性,单一肿瘤标记物往往难以代表肿瘤的特性,多种肿瘤标记物联合检测可有助于诊断水平的提高。如果考虑到肿瘤细胞生物学行为的多样化和治疗过程中异质化的可能,肿瘤标志物还是应该多项联合、多次检测,以期多角度、动态反映肿瘤细胞学的变化。

参考文献:

- [1] 陈允硕. 肿瘤标志物的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 52-55.
Chen YS. Clinical application value of the tumor marker detection[J]. Chin J Lab Med, 2000, 23(1): 52-55.
- [2] 王秀芹, 马宏星, 严惟力. 肿瘤标志物联合检测对消化系统肿瘤的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(2): 83-86.
Wang XQ, Ma HX, Yan WL. Clinical value of combined detection of tumor markers in diagnosis of digestive system neoplasm[J]. Labeled Immunoassays & Clin Med, 2010, 17(2): 83-86.
- [3] 贺燕丽, 王民宪, 李忠廉. 联合检测血清癌胚抗原和糖链抗原-199 对消化系统恶性肿瘤的诊断意义[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(8): 560-561.
He YL, Wang MX, Li ZL. The diagnosis significance of combined detection of serum tumor antigen and carbohydrate antigen-199 in the diagnosis of malignant tumor of digestive system[J]. (下转 139 页)

(上接 135 页)

- Chinese Journal of Digestion, 2010, 30(8): 560-561.
- [4] Mehta J, Prabhu R, Eshpuniyani P, et al. Evaluating the efficacy of tumor markers CA19-9 and CEA to predict operability and survival in pancreatic malignancies[J]. Trop Gastroenterol, 2010, 31(3): 190-194.
- [5] Niklinski J, Furman M, Landanski J, et al. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer Prev, 1992, 1(6): 401-406.
- [6] 陈瑜, 汪伟民. 老年肺癌患者血清 CEA, NSE, CYFRA21-1 检测的临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(3): 411-414.
- Chen Y, Wang WM. Clinical significance of detection for serum of CEA, NSE, CYFRA21 in senile patients with lung cancer[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2010, 45(3): 411-414.
- [7] Kolachala VL, Sesikeran B, Nair KM. Evidence for a sequential transfer of iron amongst ferritin, transferrin and transferrin receptor during duodenal absorption of iron in rat and human[J]. World Journal of Gastroenterology, 2007, 13(7): 1042-1052.
- [8] Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma [J]. Eur J Med Res, 2010, 15(8): 357-361.
- [9] 邹红云, 余伍忠, 何江, 等. 多肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断中应用价值的评价[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(5): 84-86.
- Zou HY, Yu WZ, He J, et al. Value of multi-tumor markers combination detection in the diagnosis of hepatoma[J]. J Mod Lab Med, 2008, 23(5): 84-86.
- [10] 许华斌. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(8): 1113-1116.
- Xu HB. Diagnostic value of serum tumor markers in lung cancer[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2014, 39(8): 1113-1116.

收稿日期: 2015-03-20

修回日期: 2015-09-22