

## 血清 TSGF, AFP, CEA 和 FER 联合检测 在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用价值\*

颜 丽<sup>1</sup>, 魏莲花<sup>1</sup>, 齐发梅<sup>1</sup>, 周爱华<sup>1</sup>, 杨 森<sup>1</sup>, 何津春<sup>2</sup>

(1. 甘肃省人民医院检验中心, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院医学检验科, 兰州 730000)

**摘要:**目的 通过联合检测血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)和铁蛋白(FER)水平, 探讨在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用价值。**方法** 选择2014年9月~2017年5月在甘肃省人民医院就诊的肝脏疾病患者163例, 包括肝癌组( $n=82$ )和肝脏良性病变组( $n=81$ ), 并选择同期健康体检者86例作为对照组, 分析各组TSGF, AFP, CEA和FER水平, 以及各项指标联合检测对肝脏恶性肿瘤诊断的敏感度和特异度等。**结果** 肝癌组AFP, CEA, FER和TSGF水平高于对照组( $Z=-4.688, -4.469, -4.693, -8.239$ , 均 $P<0.01$ ), 肝脏良性病变组AFP, CEA和TSGF水平高于对照组( $Z=2.759, -3.724, -2.773$ , 均 $P<0.01$ ), 肝癌组AFP, FER和TSGF水平高于肝脏良性病变组( $Z=-2.619, -3.618, -2.549$ , 均 $P<0.05$ )。联合检测AFP, FER和TSGF特异度最高(88.9%), 而联合检测FER和TSGF敏感度最高(90.2%)。**结论** AFP, FER和TSGF是肝脏恶性肿瘤的辅助诊断指标, 联合检测AFP, FER和TSGF可提高肝脏恶性肿瘤诊断的准确度。

**关键词:** 肝脏恶性肿瘤; 肿瘤特异性生长因子; 甲胎蛋白; 癌胚抗原; 铁蛋白

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)05-024-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.007

### Significance of Combined Detection of TSGF, AFP, CEA and FER in the Diagnosis of Hepatic Malignancy

YAN Li<sup>1</sup>, WEI Lian-hua<sup>1</sup>, QI Fa-mei<sup>1</sup>, ZHOU Ai-hua<sup>1</sup>, YANG Sen<sup>1</sup>, HE Jin-chun<sup>2</sup>

(1. Inspection Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the value of combined detection of serum TSGF, AFP, CEA and FER in the diagnosis of hepatic malignancy. **Methods** 163 patients with liver disease in Gansu Provincial Hospital were selected, which were divided into hepatic malignancy group (HM group,  $n=82$ ) and liver benign lesions group (LBL group,  $n=81$ ). At the same time, 86 normal people who had medical check-up in the hospital were selected as normal group. The level of TSGF, AFP, CEA and FER of each group, and the sensitivity and specificity of the combined detection in the diagnosis of hepatic malignancy were analyzed. **Results** AFP, CEA, FER and TSGF were significantly higher in the HM group than in the normal group ( $Z=-4.688, -3.465, -4.693$  and  $-8.239$ , all  $P<0.01$ ), but AFP, CEA and TSGF were significantly higher in the LBL group than in the normal group ( $Z=-2.759, -3.724$  and  $-2.773$ , all  $P<0.01$ ), and AFP, FER, TSGF were significantly higher in the HM group than in the LBL group ( $Z=-2.619, -3.618$  and  $-2.549$ , all  $P<0.05$ ). The specificity of the combined detection of AFP, FER and TSGF was highest (88.9%), and the sensitivity of the combined detection of FER and TSGF was highest (90.2%). **Conclusion** AFP, FER and TSGF are assisted markers, and combined detection of AFP, FER and TSGF improve the accuracy in the diagnosis of hepatic malignancy.

**Keywords:** hepatic malignancy; tumor specific growth factor; alpha fetoprotein; carcino-embryonic antigen; ferroprotein

随着社会的不断发展, 恶性肿瘤的形势也愈发严峻, 严重地危害着人类的健康, 其发病率和死亡率不断上升。肝脏恶性肿瘤作为危害人类健康的主要疾病之一, 在亚洲的发病率较高, 大约有80%分布在亚洲和非洲撒哈拉以南。据统计, 中国肝脏恶性肿瘤发病率占世界发病率的55%, 且中国肝脏恶性肿瘤的死亡率占45%, 早预防、早诊断和早治疗对提高存活率和生活质量具有重要意义。肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor,

TSGF)是一种新发现的恶性肿瘤相关物质, 是由肿瘤细胞产生的多肽物质, 与肿瘤生长、浸润乃至转移密切相关, 国内外的研究表明, TSGF在多种恶性肿瘤中高度表达, 但单独检测用于肿瘤的筛查及诊断时特异度不高。因此本文将研究联合检测甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、铁蛋白(ferroprotein, FER)和TSGF在肝脏恶性肿瘤诊断中的意义, 以期为临床的诊治提供帮助。

\* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)子课题(2014AA022304)。

作者简介: 颜 丽(1990—), 女, 硕士研究生, 初级检验师, 从事临床生物化学与检验, E-mail: yanlizu@163.com。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2014年9月~2017年5月在甘肃省人民医院就诊的肝脏疾病患者163例作为研究对象,分为肝癌组( $n=82$ )和肝脏良性病变组( $n=81$ ),其中肝癌患者均经过影像学、病理学、细胞学(部分肝脏病人经B超、CT等检查)确诊,肝脏良性病变包括肝炎、肝硬化和肝脓肿。并选择同期健康体检者86例作为对照组。

1.2 试剂仪器 试剂:TSGF采用北京九强生物科技股份有限公司的试剂盒;AFP,CEA和FER采用美国雅培原装试剂盒。仪器:TSGF采用日本奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪,AFP,CEA和FER采用美国雅培微粒子化学发光仪is2000。

1.3 方法 使用非抗凝真空采血管抽取空腹静脉血3ml,经3500 r/min离心5 min分离血清,冷冻保存至 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检。用日本奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测TSGF,用美国雅培微粒子化学发光仪is2000检测AFP,CEA和FER。检测参数均严格按试剂盒说明书设置,并使

用配套的定标液和质控品。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计软件分析,定量资料以中位数±四分位间距表示,采用秩和检验进行定量资料组间比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。利用ROC曲线分析AFP,CEA,FER和TSGF单个指标检测及联合检测用于预测肝脏恶性肿瘤的敏感度、特异度和最佳截断点。

## 2 结果

2.1 各组TSGF,AFP,CEA,FER水平比较 见表1。肝癌组AFP,CEA,FER和TSGF高于对照组,差异有统计学意义( $Z=-3.465\sim-8.239$ ,均 $P<0.01$ );肝脏良性病变组AFP,CEA和TSGF高于对照组,差异有统计学意义( $Z=-2.759,-3.724,-2.773$ ,均 $P<0.01$ ),而FER水平与对照组比较,差异无统计学意义( $Z=-0.494,P>0.05$ );肝癌组AFP,FER和TSGF高于肝脏良性病变组( $Z=-2.619,-3.618,-2.549$ ,均 $P<0.05$ ),而CEA水平与肝脏良性病变组差异无统计学意义( $Z=-0.573,P>0.05$ )。

表1 各组AFP,CEA,FER,TSGF浓度

项 目	肝癌组 ( $n=82$ )	肝良性病变组 ( $n=81$ )	对照组 ( $n=86$ )	肝癌组 vs 对照组		肝良性病变组 vs 对照组		肝癌组 vs 肝良性病变组	
				P值	Z	P值	Z	P值	Z
AFP(ng/ml)	4.19±256.34	3.63±6.27	2.78±1.66	0.000	-4.688	0.006	-2.759	0.009	-2.619
CEA(ng/ml)	2.53±2.34	2.72±2.82	1.77±1.72	0.001	-3.465	0.000	-3.724	0.567	-0.573
FER(ng/ml)	264.59±516.55	102.73±199.18	123.79±118.23	0.000	-4.693	0.617	-0.494	0.000	-3.618
TSGF(U/ml)	66.81±29.06	54.05±47.44	43.05±15.55	0.000	-8.239	0.006	-2.773	0.011	-2.549

2.2 AFP,CEA,FER和TSGF预测肝脏恶性肿瘤ROC曲线 利用受试者工作特征(ROC)曲线分析AFP,CEA,FER和TSGF单个指标检测及联合检测用于预测肝脏恶性肿瘤的敏感度、特异度和最佳截断点,结果见图1。根据ROC曲线分析结果(见表2)显示:CEA对肝脏恶性肿瘤预测价值不高;当单独检测AFP,CEA,FER和TSGF时,FER对应的ROC曲线下面积最大,对肝脏恶性肿瘤预测价值最高,敏感度为53.7%,特异度为

76.5%,最佳截断点为257.97(ng/ml);单独检测AFP时特异度最高(82.7%),而单独检测TSGF时敏感度最高(85.4%);联合检测AFP,FER,TSGF对应的ROC曲线下面积最大,对肝脏恶性肿瘤预测价值最高,敏感度为43.9%,特异度为88.9%,联合检测AFP,FER,TSGF时特异度最高(88.9%),而联合检测FER和TSGF时敏感度最高(90.2%)。

表2 ROC曲线分析结果

组 别	曲线下面积	cut-off 值	P值	敏感度(%)	特异度(%)
AFP(ng/ml)	0.619	11.356	0.009*	43.9	82.7
CEA(ng/ml)	0.474	—	0.567	—	—
FER(ng/ml)	0.664	257.965	0.000*	53.7	76.5
TSGF(U/ml)	0.616	47.149	0.011*	85.4	48.1
AFP+FER	0.690	—	0.000*	50.0	84.0
AFP+TSGF	0.677	—	0.000*	87.8	46.9
FER+TSGF	0.684	—	0.000*	90.2	42.0
AFP+FER+TSGF	0.715	—	0.000*	43.9	88.9

注:\*  $P<0.05$ ,差异有统计学意义。

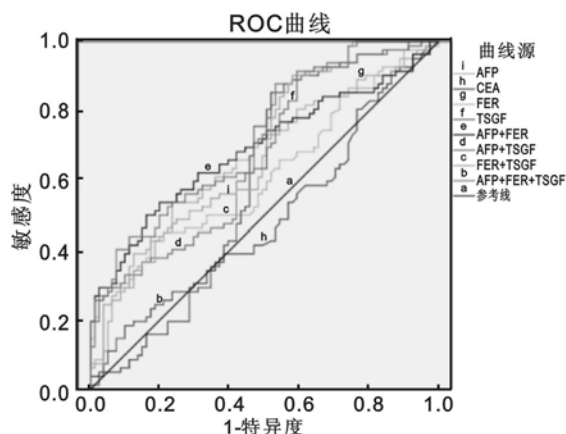


图1 AFP,CEA,FER,TSGF预测肝脏恶性肿瘤ROC曲线

3 讨论 TSGF是由肿瘤细胞特异产生的多肽物质,与肿瘤生长、浸润乃至转移密切相关,也是恶性肿瘤及其周边毛细血管大量扩增的物质基础<sup>[1]</sup>。TSGF可促进肿瘤的形成和生长,同时也可促进周围毛细血管的大量增生<sup>[2,3]</sup>。TSGF也被称为血管生成素2(angiotensin-2),在肿瘤新生血管生成过程中与血管内皮生长因子关系密切,与非肿瘤血管生长无明显相关<sup>[4,5]</sup>。TSGF作为一种新的恶性肿瘤相关物质,在国内外受到了广泛的关注,在诊断早期恶性肿瘤具有较好的特异度和敏感度。大量国内外的研究表明,TSGF在多种恶性肿瘤中高度表达,其TSGF水平明显高于良性病变组和健康对照组,如胰腺癌<sup>[6~8]</sup>、鼻咽癌、结肠癌<sup>[2]</sup>、原发性肝癌<sup>[3]</sup>、肺癌<sup>[1,4,9]</sup>、卵巢癌<sup>[5,10]</sup>、子宫内膜癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13,14]</sup>、大肠癌<sup>[15]</sup>等,随着临床分期和病理分期越严重以及发生淋巴结转移,TSGF水平越高,同时,恶性肿瘤患者术后TSGF水平明显下降,由此可见,TSGF不仅可辨别良性和恶性肿瘤,还可用于恶性肿瘤的转移、预后及复发的评估。本研究结果显示,单独检测AFP,FER和TSGF时,AFP的特异度最高,而TSGF的敏感度最高,由此可见,TSGF是筛查肝脏恶性肿瘤较好的指标,有助于早发现早诊断,抓住早期治疗时机,提高肿瘤患者存活率和生活质量。

但是,TSGF作为一种肿瘤广谱血清学标记物,在多种恶性肿瘤中均可升高,单独检测用于肿瘤的筛查及诊断时特异度不高,需要与其他肿瘤标志物联合应用。同时,AFP和FER是目前公认的肝脏恶性肿瘤辅助诊断的指标,但AFP单独检测时敏感度和特异度都不高,存在一定的局限性,需要与其他指标如PIVKA-II和AFP-L3等联合检测以提高敏感度和特异度<sup>[16,17]</sup>。因此本研究将AFP,FER和TSGF联合检测,结果显示联合检测AFP,FER和TSGF时特异度最高,联合检测FER和TSGF时敏感度最高。由此可见,联合检测

AFP,FER和TSGF可提高肝脏恶性肿瘤诊断的准确度。而且TSGF的检测方法快速、简便、易操作,方便临床医生反复复查,利于临床跟踪治疗,具有较高的临床价值。

急性炎症对TSGF也具有强烈的干扰性,有一过性的升高,因此在筛查和诊断时应排除炎症因素,定期复查。同时,本研究中未对肿瘤患者进行癌症组织类型和临床分期的分组,需要在后期更进一步深入研究,探讨TSGF在恶性肿瘤的发生发展过程中的变化。

#### 参考文献:

- [1] Deng B, Tan QY, Fan XQ, et al. Clinical value of assaying tumor supplied group of factor/tumor specific growth factor in patients with solitary pulmonary nodule[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2011, 12(3): 192-196.
- [2] Hu Y, Wang JL, Tao HT, et al. Expression and significance of TSGF, CEA and AFP in patients before and after radical surgery for colon cancer[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(6): 3877-3880.
- [3] Wang P, Zhu J, Xie XL, et al. Effects on the tumor specific growth factor and tumor necrosis factor alpha in rats' precancerous lesion of primary hepatocellular carcinoma by direct moxibustion at Ganshu (BL 18) acupoint[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2016, 22(7): 532-536.
- [4] Park JH, Choi H, Kim YB, et al. Serum angiotensin-1 as a prognostic marker in resected early stage lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(3): 359-364.
- [5] Hata K, Nakayama K, Fujiwaki R, et al. Expression of the angiotensin-1, angiotensin-2, Tie2, and vascular endothelial growth factor gene in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2004, 93(1): 215-222.
- [6] Jiang JT, Wu CP, Deng HF, et al. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(11): 1675-1677.
- [7] Chen Y, Gao SG, Chen JM, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(3): 1287-1291.
- [8] Zhou G, Niu L, Chiu D, et al. Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF-alpha and TSGF after cryosurgery in pancreatic

(下转 141 页)

- cancer patients[J]. *Biotechnology Letters*, 2012, 34(7):1235-1241.
- [9] Wong MP, Chan SY, Fu KH, et al. The angiopoietins, Tie2 and vascular endothelial growth factor are differentially expressed in the transformation of normal lung to non-small cell lung carcinomas [J]. *Lung Cancer*, 2000, 29(1):11-22.
- [10] 唐学静, 刘日旭, 王亚男. 3 种标记物的检测在卵巢癌诊断中的临床意义[J]. *大连医科大学学报*, 2005, 27(1):52-53, 66.
- Tang XJ, Liu RX, Wang YN. Clinical significance of combined detection of CA125, TSGF and FER in diagnosis of ovarian cancer[J]. *Journal of Dalian Medical University*, 2005, 27(1):52-53, 66.
- [11] Yu B, Xu PZ, Wang QW, et al. Clinical value of tumour specific growth factor (TSGF) and carbohydrate antigen-125 (CA-125) in carcinoma of the endometrium[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(3):878-883.
- [12] Yin LK, Sun XQ, Mou DZ. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the diagnosis of gastric cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16(9):3867-3870.
- [13] Carter WB, Ward MD. HER-2 regulatory control of angiopoietin-2 in breast cancer [J]. *Surgery*, 2000, 128(2):153-158.
- [14] Wang G, Qin Y, Zhang J, et al. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(6):9546-9565.
- [15] 杨菁, 王东. 恶性肿瘤相关物质群在大肠癌辅助诊断中的临床价值[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(10):1577-1579.
- Yang J, Wang D. Clinical value of tumor-associated growth factor detection in the diagnosis of colorectal carcinoma [J]. *J South Med Univ*, 2007, 27(10):1577-1579.
- [16] 周淑燕, 卓传尚, 柳丽娟, 等. PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1):69-71, 76.
- Zhou SY, Zhuo CS, Liu LJ, et al. Clinical value of serum PIVKA-II and AFP detection for primary hepatocellular carcinoma [J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(1):69-71, 76.
- [17] 卓传尚, 柳丽娟, 周淑燕, 等. AFP-L3 和 PIVKA-II 检测对高危人群良恶性肝病的鉴别诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4):40-42, 46.
- Zhuo CS, Liu LJ, Zhou SY, et al. Performance of serum AFP-L3 and PIVKA-II in differential diagnosis of benign and malignant liver disease in high risk population [J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(4):40-42, 46.