

## 血清 CYFRA21-1, HCY 及 CA15-3 水平联合检测 对乳腺癌辅助诊断的临床评价

张 维, 龙松权, 彭印钢 (桂林市中医医院检验科, 广西桂林 541002)

**摘要:**目的 探讨血清细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 和糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3) 在乳腺癌患者体内的表达水平及其在乳腺癌诊断中的价值。方法 选取 2019 年 1~11 月期间收治的乳腺癌患者 73 例为研究对象, 良性乳腺瘤患者 95 例为疾病对照组, 同期体检的健康志愿者 80 例为正常对照组, 分别检测并比较三组研究对象 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平, 分析其对乳腺癌诊断的价值。结果 乳腺癌组的 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 检测水平分别为  $6.25 \pm 1.60$  ng/ml,  $19.42 \pm 3.67$   $\mu$ mol/L 和  $40.84 \pm 6.77$  U/ml; 良性乳腺瘤组的 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 检测水平分别为  $1.28 \pm 0.38$  ng/ml,  $11.72 \pm 2.46$   $\mu$ mol/L 和  $16.44 \pm 3.71$  U/ml; 对照组的 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 检测水平分别为  $0.86 \pm 0.21$  ng/ml,  $9.57 \pm 2.22$   $\mu$ mol/L 和  $12.84 \pm 2.69$  U/ml, 结果显示乳腺癌组的三项指标表达水平明显高于乳腺瘤组和对照组, 差异均有统计学意义 ( $F=22.314\sim97.593$ , 均  $P < 0.05$ )。乳腺癌晚期患者 (III - IV 期) 血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平显著高于早期患者 (I - II 期), 差异均有统计学意义 ( $t=6.311\sim11.720$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测灵敏度和准确度分别为 89.04% 和 83.33%, 与单项检测比较差异均有统计学意义 ( $t=2.655\sim21.196$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测可明显提高乳腺癌诊断的灵敏度和准确度, 为临床提供经济快捷有效的实验室依据。

**关键词:** 乳腺癌; 细胞角蛋白 19 片段; 同型半胱氨酸; 糖类抗原 15-3

中图分类号: R737.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-055-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.013

### Clinical Evaluation of Detecting Serum CYFR21-1, HCY and CA15-3 to Assisted Diagnosis of Breast Cancer

ZHANG Wei, LONG Song-quan, PENG Yin-gang

(Department of Clinical Laboratory, Guilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Guilin 541002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of serum cytokeratin 19 fragment (CYFR21-1), homocysteine (HCY) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) in breast cancer patients and their diagnostic value in breast cancer. **Methods** A total of 73 breast cancer patients treated in the hospital from January to November 2019 were selected as the research subjects, 95 patients with benign breast tumors were selected as disease control group, and 80 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as healthy control group. The levels of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in three groups of subjects were detected and compared respectively, and their value in the diagnosis of breast cancer were analyzed. **Results** The serum levels of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in breast cancer group were  $6.25 \pm 1.60$  ng/ml,  $19.42 \pm 3.67$   $\mu$ mol/L and  $40.84 \pm 6.77$  U/ml, respectively. The serum levels of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in benign breast tumor group were  $1.28 \pm 0.38$  ng/ml,  $11.72 \pm 2.46$   $\mu$ mol/L and  $16.44 \pm 3.71$  U/ml, respectively. The serum levels of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in the control group were  $0.86 \pm 0.21$  ng/ml,  $9.57 \pm 2.22$   $\mu$ mol/L and  $12.84 \pm 2.69$  U/ml, respectively. The results showed that the detection levels of all indicators in the breast cancer group were higher than those in the benign breast tumor group and the control group, and the differences were statistically significant ( $F = 22.314\sim97.593$ , all  $P < 0.05$ ). The serum levels of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 in patients with advanced breast cancer (stage III-IV) were significantly higher than those in early patients (stage I - II), and the difference were statistically significant ( $t = 6.311\sim11.720$ , all  $P < 0.05$ ). The sensitivity and accuracy of the combined detection of serum CYFRA21-1, HCY and CA15-3 were 89.04% and 83.33%, respectively, and the difference were statistically significant compared with the single test ( $t=2.655\sim21.196$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of CYFRA21-1, HCY and CA15-3 could significantly

improve the sensitivity and accuracy of breast cancer diagnosis, and provide a cost-effective and efficient laboratory basis for clinical practice.

**Keywords:** breast cancer; CYFRA21-1; HCY; CA15-3

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,不管是发病率还是死亡率,乳腺癌在女性癌症统计中均排在首位<sup>[1-2]</sup>。早期诊断和干预是降低乳腺癌死亡率,提高患者存活率,改善生活质量的有效措施。目前,糖类抗原 15-3 (CA15-3) 是公认的乳腺癌诊断的肿瘤标志物之一,但是单项肿瘤标志物检测的灵敏度和特异度都不高<sup>[3]</sup>。近来有报道指出包括乳腺癌在内的恶性肿瘤患者同型半胱氨酸 (HCY) 水平都有不同程度升高<sup>[4]</sup>,也有研究指出细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 可作为诊断宫颈癌及评估预后的重要指标<sup>[5]</sup>,但是联合检测 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平在乳腺癌诊断中的应用未见报道,本文探讨三项检测指标在乳腺癌诊断中的应用价值,以期临床诊治提供经济、快捷、有效的实验室依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择本院 2019 年 1 ~ 11 月期间收治的 73 例乳腺癌患者作为研究对象,平均年龄  $47.8 \pm 6.4$  岁,根据国际抗癌联盟乳腺癌 TNM 分期 I - II 期 37 例, III - IV 期 36 例;选取良性乳腺瘤患者 95 例为疾病对照组,平均年龄  $45.2 \pm 9.2$  岁,所有入选研究对象均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》2015 年版乳腺癌诊断的标准<sup>[6]</sup>,并经组织病理学确诊和临床证实未患有其他恶性肿瘤及心肝肾等严重疾病;另选取同期在本院体检的健康志愿者 80 例为正常对照组,平均年龄  $42.3 \pm 9.5$  岁。所有研究对象均为女性,三组年龄经方差分析无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),有可比性,本研究经医院伦理委员会审核批准。

**1.2 仪器与试剂** 日立 7600 全自动生化分析仪,所用试剂为北京九强生物技术股份有限公司生产同型半胱氨酸试剂盒;Roche CobasE602 全自动化学发光免疫分析仪,所用的试剂为原装配套试剂。

**1.3 方法** 所有研究对象均清晨空腹抽取静脉血约 5ml 置于无抗凝剂的离心管,室温静置 30min 后,4 000r/min 离心 5min 分离血清,  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。日立 7600 全自动生化分析仪检测 HCY, Roche CobasE602 全自动化学发光免疫分析仪检测 CA15-3 和 CYFRA21-1,具体操作严格按照操作规程进行。各项检测指标的参考值范围:CYFRA21-1 水平在  $0 \sim 3.3\text{ng/ml}$  为正常,HCY 水平在  $0 \sim 15.00\mu\text{mol/L}$  为正常,CA15-3 水平在  $0 \sim 25.00\text{U/ml}$  为正常。

**1.4 统计学分析** 研究数据采用 SPSS 25.0 进行统计分析, K-S 法对各检测指标数据进行正态性检验均为正态分布计量资料,结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组研究对象 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 检测水平比较** 见表 1。乳腺癌组血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平均高于乳腺瘤组和对照组,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 而乳腺瘤组与对照组的各项指标比较,差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 1 三组血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 检测水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	乳腺瘤组	乳腺癌组	对照组	F	P
CYFRA21-1 (ng/ml)	$6.25 \pm 1.60$	$12.8 \pm 0.38$	$0.86 \pm 0.21$	97.593	0.000
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	$19.42 \pm 3.67$	$11.72 \pm 2.46$	$9.57 \pm 2.22$	22.314	0.000
CA15-3 (U/ml)	$40.84 \pm 6.77$	$16.44 \pm 3.71$	$12.84 \pm 2.69$	80.655	0.000

**2.2 乳腺癌不同分期各检测指标水平比较** 见表 2。乳腺癌早期患者 (I - II 期) 和晚期患者 (III - IV 期) 血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平比较,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 晚期乳腺癌患者血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平均高于早期患者,提示 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 可能与乳腺癌的疾病进展有关。

表 2 乳腺癌不同分期各检测指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	I - II 期	III - IV 期	t	P
CYFRA21-1 (ng/ml)	$4.42 \pm 1.41$	$8.13 \pm 1.29$	11.720	0.000
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	$16.51 \pm 2.82$	$22.45 \pm 4.94$	6.331	0.000
CA15-3 (U/ml)	$34.91 \pm 5.11$	$46.94 \pm 7.46$	8.057	0.000

**3.3 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 单项及联合检测结果对比** 见表 3。三项指标联合检测灵敏度分别与单项检测对比,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 准确度对比中除与 CYFRA21-1 比较变化不大,其余两项差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 特异度变化不大 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

乳腺癌仍然是威胁我国女性健康最常见的恶性肿瘤之一,在女性新发癌症中位列榜首,随着生活压力的日益加大,饮食和生活环境的改变以及内分泌紊乱等诸多潜在危险因素的影响,乳腺癌已成为现代女性致死率最高的恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。及

早确诊并采取有效的治疗措施对乳腺癌的防治有重要的临床意义。乳腺钼靶X线、超声和核磁共振检查是筛查乳腺癌常用手段,但各自都有局限

性<sup>[8]</sup>。血清肿瘤标志物在疾病诊断、治疗、预后以及复发转移的检测应用中准确快捷,经济有效,有很大的临床价值。

表3 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 单项及联合检测灵敏度、特异度、准确度对比 (%)

类别	CYFRA21-1	HCY	CA15-3	三项联检	$\chi^2_1$	$P^1$	$\chi^2_2$	$P^2$	$\chi^2_3$	$P_3$
灵敏度	67.12	54.79	68.49	89.04	10.246	0.001	21.196	0.000	9.215	0.002
特异度	83.16	75.79	70.53	78.95	0.548	0.459	0.271	0.603	1.784	0.182
准确度	76.19	66.67	69.64	83.33	2.655	0.103	12.444	0.000	8.755	0.003

注:  $\chi^2_1, P_1$  为三项联检 vs CYFRA21-1;  $\chi^2_2, P_2$  为三项联检 vs HCY;  $\chi^2_3, P_3$  为三项联检 vs CA15-3。

本文研究显示,血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测能够显著提高乳腺癌诊断的灵敏度和准确度,血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平与乳腺癌的疾病进程密切相关。CYFRA21-1 是癌细胞分化过程中产生的 CK19 片段,在正常组织、良性病变中含量极低,在肺癌、食管癌等肿瘤中明显升高<sup>[9-10]</sup>,是检测肺癌的首选肿瘤标志物,尤其对非小细胞肺癌的诊断有重要的临床意义<sup>[11]</sup>。本研究中乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 水平异常提示其可能与乳腺癌的进展相关。HCY 是蛋氨酸代谢过程中产生的含硫氨基酸,在正常人体中含量通常不超过 15.00  $\mu\text{mol/L}$ 。HCY 水平异常增高会加速过氧化氢的生成,损伤内皮细胞功能并刺激平滑肌细胞的增殖。近年来,越来越多的研究认为 HCY 与肿瘤患者细胞发生癌变有关<sup>[12-13]</sup>。CA15-3 是乳腺细胞上皮表面糖蛋白的一种变异体,血清 CA15-3 常在乳腺癌细胞中过表达,检测 CA15-3 是目前公认的诊断乳腺癌较为特异的肿瘤标志物<sup>[14]</sup>。本研究中,乳腺癌患者血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平显著高于良性乳腺瘤组和健康对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。在乳腺癌不同分期中,晚期患者(Ⅲ-Ⅳ期)血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平高于早期患者(Ⅰ-Ⅱ期),差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。研究结果提示检测 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 水平在乳腺癌诊断及疾病进程中都有一定临床价值。单项检测 CYFRA21-1 在乳腺癌诊断中的灵敏度为 67.12%,高于高华等<sup>[15]</sup>报道的 CYFRA21-1 诊断灵敏度,HCY 和 CA15-3 在本研究中的灵敏度也不高。单项指标的检测不能满足临床需要,因此通过组合不同肿瘤标志物进行联合检测能够大大提高诊断灵敏度。本研究中,与任何单项指标检测比较, CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测的灵敏度和准确度都有显著提高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测对乳腺癌的诊断有很好的临床应用价值。同时我们也注意到,三项指标联合检测的特异度并没有明显提高,

因此在三项联合检测乳腺癌时需要注意假阳性,临床诊治中应结合患者症状和其他检查综合考虑。

综上所述,血清 CYFRA21-1, HCY 和 CA15-3 联合检测能够提高乳腺癌诊断的灵敏度和准确度,三项指标联合检测能为临床诊治乳腺癌提供重要依据。本研究所有病例均来自本院,可能存在选择偏倚,样本量有限,后期需开展临床大样本研究分析来支持本文结果。

#### 参考文献:

- [1] 雷巧,陈俊杰,田建. 血清 F-PSA, PSA, HGH, CA15-3 水平与乳腺癌术后转移的相关性[J]. 现代医学, 2019, 47(1): 42-44.  
LEI Qiao, CHEN Junjie, TIAN Jian. Correlation between the levels of F-PSA, PSA, HGH, CA15-3 and postoperative metastasis of breast cancer[J]. Modern Medical Journal, 2019, 47(1): 42-44.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 万军. 血清肿瘤标志物 CA153, CA125, CEA 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 119-121.  
WAN Jun. Value of combined detection of tumor markers CA153, CA125, CEA and HER-2 in the diagnosis of breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 119-121.
- [4] 迪力夏提·金斯汗, 吐鲁洪·沙列尔, 赵倩. 联合检测血清 HCY, CA15-3 和 FA 对乳腺癌的临床价值分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(6): 500-503.  
DILISHATI Jinsihan, TRUHON Shalieer, ZHAO Qian. Clinical value of combined detection of serum HCY, CA15-3 and FA in patients with breast cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(6): 500-503.
- [5] 唐珍. 血清 SCC-Ag 与 CYFRA21-1 在宫颈癌患者体内的表达水平及其联合检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1213-1215, 1222.  
TANG Zhen. Expression levels of serum SCC-Ag and CYFRA21-1 in patients with cervical cancer and its clinical significance[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(10): 1213-1215, 1222.

(下转第 61 页)