

食道癌患者血清 CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 水平联合检测的诊断价值及与 T 淋巴细胞亚群表达的相关性研究

郑荣^a, 何三军^a, 朱宏才^b, 冯仕川^c

(汉中市中心医院 a. 检验科; b. 肿瘤内科; c. 全科医学科, 陕西汉中 723000)

摘要: 目的 探究食道癌(esophageal cancer, EC)患者血清细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1), 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)和 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)水平联合检测的诊断价值及与T淋巴细胞亚群表达的相关性研究。方法 选取2018年1月~2020年1月汉中市中心医院收治的110例EC患者为EC组,另选取同期80例健康志愿者为正常组。采用放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)检测CYFRA21-1的含量,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺的水平。比较两组患者CYFRA21-1, CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺的水平,探究CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG在EC中的灵敏度和特异度。采用Spearman相关分析探究CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG与CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺水平的相关性。结果 EC组患者血清中CYFRA21-1, CA19-9和 β -hCG的含量显著高于正常组,其差异均具有统计学意义($t=13.283, 1.271$ 和 11.261 , 均 $P < 0.05$)。EC组患者T淋巴细胞亚群CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺的水平显著低于正常组,其差异均具有统计学意义($t=7.520, 4.118, 4.128$, 均 $P < 0.05$)。CYFRA21-1诊断EC的灵敏度和特异度分别为35.50%和81.50%, CA19-9诊断EC的灵敏度和特异度分别为32.50%和83.25%, β -hCG诊断EC的灵敏度和特异度分别为59.75%和61.25%, CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG诊断EC的灵敏度和特异度分别为72.00%和83.50%,高于单一指标的检测。CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG与T淋巴细胞亚群CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺水平呈负相关关系($r=-0.408 \sim 0.461$, 均 $P < 0.05$)。结论 联合检测可有效提高食道癌诊断效能,降低CYFRA21-1, CA19-9和 β -hCG水平可改善EC患者的免疫功能。

关键词: 食道癌; 细胞角蛋白19片段; 糖类抗原19-9; β -人绒毛膜促性腺激素; T淋巴细胞亚群

中图分类号: R735.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2021)01-051-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.013

Diagnostic Value of CYFRA21-1, CA19-9 and β -hCG in Patients with Esophageal Cancer and Its Correlation with T Lymphocyte Subsets

ZHENG Rong^a, HE San-jun^a, ZHU Hong-cai^b, FENG Shi-chuan^c

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Oncology; c. Department of General Practice, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum cytokeratin-19-fragment (CyFRA21-1), carbohydrate antigen19-9 (CA19-9), β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) levels in patients with esophageal cancer (EC) and the correlation study on the expression of T lymphocyte subsets. **Methods** A total of 110 EC patients admitted to Hanzhong Central Hospital from January 2018 to January 2020 were selected as EC group, and 80 healthy volunteers during the same period were selected as normal group. The content of CYFRA21-1 was measured by radioimmunoassay (RIA), and CA19-9, β -hCG and levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cells were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum levels of CYFRA21-1, CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ were compared between the two groups. Explored the sensitivity and specificity of CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG in EC, and Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG and the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺. **Results** The serum levels of CYFRA21-1, CA19-9 and β -hCG in the EC group were significantly higher than those in the normal group, with statistically significant differences ($t=13.283, 1.271$ and 11.261 , all $P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ in the EC group were significantly lower than those in the normal group, with statistically significant differences ($t=7.520, 4.118$ and 4.128 , all $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of CYFRA21-1 in diagnosis of EC were 35.50% and 81.50%, respectively. The sensitivity and specificity of CA19-9 diagnostic

作者简介: 郑荣(1987-),女,硕士,主管检验师,专业:医学免疫学检验, E-mail: zhengyuner87@163.com.

通讯作者: 冯仕川(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:癌症患者疼痛规范化管理, E-mail: 306381875@qq.com.

EC were 32.50% and 83.25%, respectively. The sensitivity and specificity of β -hCG diagnostic EC were 59.75% and 61.25%, respectively. The sensitivity and specificity of CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG in EC diagnosis were 72.00% and 83.50%, respectively, which were higher than the single detection index. CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG was negatively correlated with the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ ($r = -0.40 \sim 0.461$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection can improve the diagnostic efficiency and decrease the level of CYFRA21-1, CA19-9 and β -HCG to improve the immune function of EC patients.

Keywords: esophageal cancer; cytokeratin-19-fragment; carbohydrate antigen19-9; β -human chorionic gonadotropin; T lymphocyte subsets

食道癌 (esophageal cancer, EC) 是由食道上皮黏膜细胞病变导致的恶性肿瘤, EC 约占全部恶性肿瘤的 2%, 患者以中老年群体为主, 临床主要表现为进行性吞咽困难和咽下疼痛等^[1-2]。我国是 EC 的高发地区之一, 每年约有 15 万人死于 EC^[3]。目前, EC 仍以手术治疗为主, 但由于传统的手术治疗会对患者产生较大的身体创伤和心理恐惧, 再加上疾病本身和副作用等的影响常致使整体治疗效果和预后欠佳^[4]。早发现、早治疗是降低 EC 发病率和病死率的有效手段, 肿瘤标志物 (tumor marker, TM) 在 EC 早期诊断、治疗监测、预后评估等环节发挥重要作用。本研究拟探讨细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 联合检测在 EC 中的诊断价值及其对患者 T 淋巴细胞亚群水平的影响, 以期为 EC 患者的临床诊疗和预后提供合理参考, 现具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的 110 例 EC 患者为 EC 组, 其中男性 56 例, 女性 54 例; 年龄 31 ~ 73 岁, 平均年龄为 51.63 ± 7.54 岁。按照 EC 病灶部位分为: 胸上段 42 例, 胸中段 27 例, 胸下段 41 例。按照 EC 病理分期分为鳞癌 49 例和腺癌 61 例。另选取我院同期 80 例健康志愿者为正常组, 其中男、女性各 40 例; 年龄 33 ~ 71 岁, 平均年龄 51.59 ± 7.48 岁。本试验经我院伦理委员会审批通过, 受试者自愿参加且均签署知情同意书。

纳入标准: ① EC 组患者均经消化道内镜和 CT 等检查确诊为 EC 者; ② 临床资料完整者; ③ 未见

肿大融合的纵膈淋巴结者; ④ EC 组患者均接受食管癌根治术+食管胃吻合术, 未发现远处转移病灶。

排除标准: ① 并发肝、肾脏及心脏器官功能障碍者; ② 并发严重肺功能障碍者; ③ 有心理障碍和精神异常者; ④ 不配合本试验和中途退出者。

1.2 仪器与试剂 CYFRA21-1 放射免疫分析 (radioimmunoassay, RIA) 试剂盒和 CA19-9 与 β -hCG 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒均购自北京市福瑞生物工程公司。Allegra X-15R 台式冷冻离心机购自美国贝克曼库尔特有限公司。

1.3 方法 样本采集: 入院第二日清晨, 分别采集两组空腹静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 5 min 后取上层血清, 于 -70°C 保存待测。采用 RIA 法检测 CYFRA21-1 含量。采用 ELISA 检测 CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 的水平。具体操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件分析和处理数据, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 Spearman 相关分析探究相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CYFRA21-1, CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平的比较 见表 1。EC 组患者血清中 CYFRA21-1, CA19-9, β -hCG 的含量显著高于正常组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。EC 组患者 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 的水平显著低于正常组, 其差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者 CYFRA21-1, CA19-9, β -hCG, CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	EC 组 ($n=110$)	正常组 ($n=80$)	t	P
CYFRA21-1 (ng/ml)	38.21 ± 19.81	1.91 ± 0.13	13.283	0.000
CA19-9 (U/ml)	76.63 ± 47.32	27.45 ± 4.33	1.271	0.032
β -hCG (U/ml)	62.37 ± 21.46	21.38 ± 4.46	11.261	0.000
CD3 ⁺ (%)	51.13 ± 5.38	68.73 ± 6.01	7.520	0.014
CD4 ⁺ (%)	29.68 ± 4.60	43.83 ± 4.96	4.118	0.029
CD8 ⁺ (%)	28.95 ± 3.17	46.93 ± 5.04	4.128	0.024

2.2 CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 联合检测在 EC 诊断中的价值 CYFRA21-1 诊断 EC 的灵敏度和特异度分别为 35.50% 和 81.50%, 约登指数 0.174 5; CA19-9 诊断 EC 的灵敏度和特异度分别为 32.50% 和 83.25%, 约登指数 0.265 8; β -hCG 诊断 EC 的灵敏度和特异度分别为 59.75% 和 61.25%, 约登指数 0.241 7; CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 联合检测在 EC 诊断中灵敏度和特异度分别为 72.00% 和 83.50%, 约登指数 0.241 2, 高于单一的检测指标。

2.3 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平与 CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG 的相关性分析 采用 Spearman 相关分析探究 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平与 CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG 的相关性, 结果显示 CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG 与 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平呈负相关 ($r=-0.432$, $P < 0.05$; $r=-0.461$, $P < 0.05$; $r=-0.408$, $P < 0.05$)。

3 讨论

EC 是我国常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别居我国恶性肿瘤的第 5 位和第 4 位^[5], 目前认为 EC 是多因素作用、多基因参与、多阶段发展的疾病, 但是其发生、发展的确切机制仍不清楚^[6]。大量的流行病学数据显示, 化学物质(如亚硝胺、酒精、毒品等)、营养缺乏、物理因素(如进食粗糙和过热食物)、生物因素均与 EC 的发病密切相关。TM 在 EC 早期诊断、治疗监测、预后评估等环节发挥重要作用。

CYFRA21-1 广泛存在于肺癌、EC 等单或浮层上皮肿瘤细胞的胞质中, 尤其对中晚期 EC, CYFRA21-1 是一个重要的肿瘤标志物(tumormarkers, TM)。CA19-9 主要分布在正常胎儿胰腺、胆囊和正常成年人胰腺、胆管上皮等处, 有研究报道指出其是消化道恶性肿瘤较好的检测指标, 血清浓度与 EC 的发展阶段相关^[7]。李道明等^[8]使用免疫组织化学法(immunohistochemical method, IHC)检测 EC 患者癌组织中 β -hCG 的表达, 结果显示 β -hCG 呈高表达, 提示 β -hCG 可能与 EC 的发生、发展有关。本研究中涉及的三个 TM 都与 EC 的诊断、发展及预后有密切关系, 单一指标并不能明确 EC 的诊断, 另外 EC 发病来源复杂、病因与发病机制不明确, 因此需要多种 TM 联合检测以提高诊断水平。本研究结果指出 EC 组患者血清中 CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 的含量均显著高于正常组, 三者联合检测在 EC 诊断中的灵敏度和特异度高于单一 TM 检测。说明三个指标在诊断 EC 上均有一定价值, 而联合检测可提高 EC 诊断准确率, 有很好的敏感度。

本研究结果显示, EC 组患者 T 淋巴细胞亚

群 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 的水平显著低于正常组, 其主要是由于手术创伤、术中麻醉类药物的使用、脏器长时间的暴露等因素, 再加之患者术后的禁食禁水会导致患者营养水平和免疫功能的失调^[9-12], 因此提高患者的免疫功能有助于 EC 患者病情的恢复和改善预后。Spearman 相关分析结果显示 CYFRA21-1+CA19-9+ β -hCG 与 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平呈负相关, 即有效降低 CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 水平, 使免疫功能得以调节。

综上所述, CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 联合检测可提高 EC 诊断的灵敏度和特异度, 降低 CYFRA21-1, CA19-9 和 β -hCG 水平可提高 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平, 改善 EC 患者的免疫功能, 有助于患者病情的恢复。

参考文献:

- [1] 杨惠玲. 人性化护理在老年食道癌放疗护理中的应用研究[J]. 名医, 2020(10):222-223.
YANG Huiling. Study on the application of humanized nursing in the nursing of senile esophageal cancer radiotherapy[J]. Renowned Doctor, 2020(10):222-223.
- [2] 黄婉, 刘莉. 食道癌患者护理中全程优质护理的临床应用[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(22):40.
HUANG Wan, LIU Li. Clinical application of high quality nursing in the whole process of nursing patients with esophageal cancer[J]. Journal of Clinic Nursing's Practicality, 2020, 5(22):40.
- [3] 高燕. 探讨人性化护理在老年食管癌放疗护理中的应用价值[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(4):785.
GAO Yan. To explore the application value of humanized nursing in radiotherapy nursing of aged esophageal cancer[J]. Clinical Laboratory Journal (Electronic Edition), 2017, 6(4):785.
- [4] 徐荣灿, 时海峰, 陈昌军, 等. 三维适形放疗治疗 75 岁以上老年食管癌疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(18):2717-2718.
XU Rongcan, SHI Haifeng, CHEN Changjun, et al. Therapeutic effect of three dimensional conformal radiotherapy on esophageal carcinoma in the aged over 75 years[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30(18):2717-2718.
- [5] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1):1-8.
CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012 [J]. China Cancer, 2016, 25(1):1-8.
- [6] 吴岩, 贺宇彤. 食管癌病因学[J]. 食管外科电子杂志, 2014, 2(3):114-120.
WU Yan, HE Yutong. Etiology of esophageal cancer[J]. Journal of Esophageal Surgery (Electronic Version), 2014, 2(3):114-120.
- [7] 乔新民, 王丽君. 血清 CYFRA21-1, CA125, CA19-9 水平联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):90-93. (下转第 91 页)