

• 论 著 •

结直肠癌患者血浆 YKL-40 和 CEA 联合检测的临床意义*

叶辉铭, 林永志, 刘莉莉, 张忠英[△]

(厦门大学附属中山医院临床检验中心/厦门市临床检验中心, 福建厦门 361004)

摘要:目的 探讨血浆 YKL-40、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA199)单项和联合检测在结直肠癌辅助诊断和复发监测中的应用价值。方法 应用 ELISA 法和 ECLIA 法检测 120 例结直肠癌患者的血浆 YKL-40、CEA 和 CA199, 以 43 例良性肠道疾病患者和 36 例健康体检者为对照; 分析血浆 YKL-40 与肿瘤临床病理指标的关系; 评价结直肠癌患者血浆 YKL-40、CEA、CA199 单项及联合检测的阳性率和诊断效率。结果 癌症组血浆 YKL-40 显著高于良性对照组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); YKL-40 对结直肠癌的诊断敏感度和特异度分别为 73.2% 和 66.7%。初发结直肠癌患者血浆 YKL-40 阳性率显著高于 CEA 和 CA199($P < 0.05$); YKL-40 与 CEA 联合、YKL-40 与 CA199 联合的阳性率分别为 82.1% 和 80.3%。术后复发组对术后未复发组的 ROC 曲线分析, YKL-40、CEA 和 CA199 的曲线下面积分别为 0.907、0.714 和 0.759, YKL-40 与后两者比较 P 均小于 0.05。随着结直肠癌疾病进展, 血浆 YKL-40 水平逐渐升高, 肿瘤分化程度越低, YKL-40 水平越高。结论 YKL-40 对结直肠癌复发监测的价值高于 CEA 和 CA199; 联合检测 YKL-40 和 CEA 对结直肠癌有较好的辅助诊断价值。

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤浸润; 复发; YKL-40 蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.03.014

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)03-0317-03

Detection of plasma YKL-40 and CEA in colorectal cancer and their clinical significance*

Ye Huiming, Lin Yongzhi, Liu Lili, Zhang Zhongying[△]

(Department of Clinical Laboratory Zhongshan Hospital, Xiamen University, Center of Clinical Laboratory for Xiamen, Xiamen 361004, China)

Abstract: Objective YKL-40 has been previously described; as a prognostic and diagnostic marker for a number of epithelial cancers. In this study, we compared YKL-40 with two colorectal cancer serum markers, CEA and CA199, for the clinical significance for colorectal cancer. **Methods** Plasma YKL-40 levels were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (EIA), CEA and CA199 levels were assayed by electro-chemiluminescence immuno assay (ECLIA). The samples were taken from 120 colorectal cancer patients (56 preoperation, 22 recurrent and 42 postoperation), 43 patients with benign colorectal diseases, and 36 healthy subjects. Then we analyzed YKL-40's correlation to six clinicopathologic parameters, and also compared YKL-40 with CEA and CA199 in colorectal cancer. **Results** Mean YKL-40 level was 145.4, 107.7 and 51.3 ng/mL for colorectal cancer, benign colorectal diseases and healthy subjects respectively ($P < 0.05$). The YKL-40 cutoff value for colorectal cancer was 72 ng/mL, its sensitivity and specificity were 73.2% and 66.7% respectively. The positive rate for YKL-40, CEA and CA199 in preoperation colorectal cancer were 73%, 50% and 32%, respectively ($P < 0.05$). Area under receiver operating characteristics curves of YKL-40, CEA and CA199 in recurrent colorectal cancer compared with postoperation colorectal cancer patients were 0.907, 0.714 and 0.759, respectively. Mean YKL-40 level was 120.1, 131.7 and 226.8 ng/mL for Duke's A/B, Duke's C and Duke's D, respectively ($P = 0.008$). Mean YKL-40 level was 196.8, 127.5 and 225.7 ng/mL for Grade 1, Grade 2 and Grade 3 respectively ($P = 0.004$). **Conclusion** YKL-40 may represent a novel marker for the detection of colorectal cancer. YKL-40 levels in postoperation patients may better predict disease recurrence than CEA and CA199. YKL-40 may play a role in tumor invasiveness and metastasis, but more research is required.

Key words: colorectal neoplasms; invasiveness; recurrence; YKL-40

2005 年全球范围的肿瘤发病率统计显示结直肠癌发病率居所有肿瘤的第 3 位^[1]。我国结直肠癌发病率和死亡率也呈逐年上升趋势^[2]。YKL-40 蛋白最早从人骨肉瘤细胞株培养液中分离并鉴定, 现有研究已知 YKL-40 是肿瘤细胞的一种生长因子或凋亡抑制因子^[3-4]。YKL-40 可作为实体肿瘤的预后预测因子并在肿瘤辅助诊断和治疗监测上有一定价值^[5-8]。本研究探讨了联合检测血浆 YKL-40 与癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen 19-9,

CA199) 在结直肠癌辅助诊断、复发监测和肿瘤侵袭方面的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究病例来源于厦门大学附属中山医院 2005~2009 年收治的结直肠癌患者, 其中结直肠癌初发 56 例、复发 22 例 (男 18 例, 女 4 例, 年龄 26~79 岁, 中位年龄 68 岁)、术后 42 例 (男 23 例, 女 19 例, 年龄 25~76 岁, 中位年龄 50 岁), 根据 Duke 评分, 将结直肠癌患者分为 Duke's A 组 (4

* 基金项目: 福建省自然科学基金 (2009D005)。△ 通讯作者, E-mail: zhangzy1121@yahoo.com.cn。

例)、B 组(20 例)、C 组(21 例)、D 组(11 例),按照肿瘤细胞的分化程度,分为高(9 例)、中(34 例)、低(13 例)分化组。对照组包括:消化道良性疾病患者 43 例(结直肠炎/溃疡、息肉、腺瘤),男 25 例,女 18 例,年龄 21~78 岁,中位年龄 56 岁;健康体检者 36 例,男、女各 18 例,年龄 33~75 岁,中位年龄 46 岁。

1.2 方法 清晨空腹抽取患者及对照者静脉血 4 mL 于 EDTA-K₂ 抗凝负压采血管中,立即送检;常温下以 8 cm 离心半径,3 000 r/min 离心 10 min,取血浆上机检测 CEA 和 CA199;同时留取血浆置-30 ℃ 保存,用于检测 YKL-40。采用酶联免疫法(ELISA)检测 YKL-40,试剂盒购自美国 Quidel 公司,按试剂说明书操作,应用美国 Bio-Rad 550 型酶标仪检测;采用电化学免疫发光法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测 CEA 和 CA199,试剂盒及其配套质控品均由德国 Roche 公司供应,应用 Roche E170 电化学发光免疫分析仪进行检测。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 进行数据统计分析。数据先经对数转换后再行分析;均数的比较应用 *t* 检验和方差分析;ROC 曲线法进行诊断效率比较分析;率的比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 结直肠癌组与良性疾病对照组、健康对照组血浆 YKL-40、CEA、CA199 比较 见表 1,结直肠癌组血浆 YKL-40 水平高于良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 结直肠癌组与良性疾病对照组、健康对照组血浆 YKL-40、CEA、CA199 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	健康对照组 (<i>n</i> =36)	良性疾病对照组 (<i>n</i> =43)	结直肠癌组 (<i>n</i> =56)
YKL-40(ng/mL)	51.3±8.0	107.7±20.3*	145.4±13.0*†
CEA(ng/mL)	1.4±0.3	2.2±0.3*	56.2±34.8*†
CA199(U/mL)	7.2±1.1	12.3±2.0*	222.6±151.1*†

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与良性疾病对照组比较,† $P<0.05$ 。

2.2 结直肠癌各个疾病时期的 YKL-40 表达情况 复发性结直肠癌组血浆 YKL-40 高于初发组和术后组,均值分别为 163.7、145.4、60.3 ng/mL。14 例行手术的结直肠癌患者中,3

例患者血浆 YKL-40 水平异常升高,分别由术前的 72.3、84.8、175.9 ng/mL 升高到术后的 235.3、175.9、155.0 ng/mL,并发现有转移瘤,其余 11 例患者术后血浆 YKL-40 水平降低,在 3 年随访期内未发现复发、转移。

2.3 结直肠癌患者血浆 YKL-40 与其临床病理特征的关系 结直肠癌患者血浆 YKL-40 水平随着临床分期的进展和细胞恶性度的升高而升高。Duke's A/B、C、D 分组的 YKL-40 均值分别为 120.1、131.7、226.8 ng/mL;肿瘤细胞高、中、低分化分组,YKL-40 均值分别为 96.8、127.5、225.7 ng/mL;原发部位(结肠组 144.1 ng/mL 和直肠组 146.4 ng/mL)与性别(男 146.3 ng/mL 和女 144.2 ng/mL)的比较差异无统计学意义($P>0.05$);淋巴结转移组(164.4 ng/mL)较未转移组高(120.1 ng/mL),癌栓组(193.7 ng/mL)高于无癌栓组(120.6 ng/mL),但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 YKL-40 与 CEA、CA199 诊断效率比较 分别以术后复发组对术后未复发组、初发结肠组对健康体检组、初发结肠癌组对良性疾病组做 ROC 曲线,比较 YKL-40 和 CEA、CA199 在结直肠癌术后复发、辅助诊断和鉴别诊断上的诊断价值。YKL-40 在术后复发的诊断上优于 CEA 和 CA199,三者的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.907、0.714、0.759。YKL-40 对结直肠癌者的诊断效率稍逊 CEA 但高于 CA199,三者的 AUC 分别为 0.818、0.850、0.787,两两间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结直肠癌鉴别诊断上,YKL-40 则差于 CEA 和 CA199,三者的 AUC 分别为 0.642、0.794、0.720。

2.5 结直肠癌患者 YKL-40 与 CEA、CA199 的阳性率比较 ROC 曲线分析确定 YKL-40 对原发性结直肠癌的诊断阈值为 72 ng/mL,该阈值下的敏感性和特异性分别为 73.2% 和 66.7%。初发结直肠癌患者血浆 YKL-40、CEA、CA199 的阳性率分别为 73%、50%、32%。在 CEA 和 CA199 阴性的患者中分别有 64% 和 71% YKL-40 为阳性。早期癌(Duke's A~B)和复发癌的 CEA 阳性率在联合 YKL-40 后分别由 17% 和 64% 升高至 71% 和 95%;CA199 阳性率也在联合 YKL-40 后由 17% 和 68% 升高至 71% 和 95%。血浆 YKL-40、CEA、CA199 单项和联合检测对初发结直肠癌的诊断敏感性和特异性比较见表 2。

表 2 结直肠癌患者联合检测血浆 YKL-40、CEA 和 CA199 的敏感性和特异性

指标	YKL-40	CEA	CA199	YKL-40+CEA	YKL-40+CA199	YKL-40+CEA+CA199
敏感性(%)	73.2	50.0	32.1	82.1	80.3	82.1
特异性(%)	66.7	94.9	91.5	66.7	66.7	66.7

3 讨 论

根据 2006 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)的结直肠癌分子肿瘤标志物应用指南,CEA 可应用于结直肠癌的分期预测、治疗方案选择、术后转移和疗效的监测^[9];ASCO 指南同时将 CA199 列为结直肠癌的主要备选标志物。2009 年的 1 项人群分析证实 YKL-40

升高是胃肠道肿瘤发病的危险因素,并提示 YKL-40 可预示肿瘤的不良预后^[10]。因此,本研究探讨了单项和联合检测血浆 YKL-40、CEA 和 CA199 在结直肠癌的临床应用价值。

本研究中,结直肠癌组血浆 YKL-40 水平显著高于对照组。根据 ROC 曲线确定 YKL-40 诊断结直肠癌的阈值为 72 ng/mL,其敏感度和特异度分别为 73.2% 和 66.7%。初发结

直肠癌患者对健康对照者的 ROC AUC 比较, YKL-40 介于 CEA 和 CA199 之间(分别为 0.818、0.850、0.787), 两两间比较无统计学意义差异。说明 YKL-40 对初发结直肠癌患者的诊断价值与 CEA 相当。联合 YKL-40 和 CEA 或 CA199 能够显著提高初发(特别是早期)和复发结直肠癌患者的检测阳性率。各种组合的敏感性和特异性比较, 发现联合 YKL-40 和 CEA 对原发性结直肠癌有较好的诊断价值, 三者联合不能进一步提高诊断效率。因此, 建议以 CEA 和 YKL-40 联合检测应用于结直肠癌的辅助诊断。

术后组血浆 YKL-40 较术前组显著降低($P < 0.05$), 而复发组 YKL-40 较初发组高; 14 个病例的观察也发现术后复发者血浆 YKL-40 异常升高。可见, 血浆 YKL-40 可作为结直肠癌复发监测的指标, 这与文献[11]报道一致。进一步以术后复发者对术后未复发者做 ROC 曲线分析, 表明 YKL-40 在结直肠癌复发监测价值高于 CEA 和 CA199。

YKL-40 随 Duke's 分期进展而升高, Duke's D 组远高于 Duke's A~C 组($P < 0.05$)。按肿瘤细胞分化分组, 低分化组 YKL-40 远高于高、中分化组($P < 0.05$)。这提示 YKL-40 可能与结直肠癌的疾病进展和肿瘤侵袭相关, 这与文献报道一致^[12]。然而, YKL-40 可由巨噬细胞^[13]和中性粒细胞分泌^[14], 在炎症肠疾病^[15]和克罗恩病^[16]活动期均有升高表达。本研究对照组包括结肠炎、结肠溃疡等炎症疾病病例, 这可能是本研究 YKL-40 对结直肠癌诊断特异性仅有 66.7%, 且对于癌与良性疾病鉴别诊断价值不高的主要原因。

综上, 联合 CEA 和 YKL-40 检测对结直肠癌有较好的诊断敏感性和特异性; YKL-40 在结直肠癌复发监测价值高于 CEA 和 CA199。血浆 YKL-40 随肿瘤 Duke's 分期的进展和细胞恶度的增高而升高, YKL-40 蛋白可能与结直肠癌的侵袭、浸润、复发有关, 其具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] You WC, Jin F, Devesa S, et al. Rapid increase in colorectal cancer rates in urban Shanghai, 1972-97, in relation to dietary changes [J]. J Cancer Epidemiol Prev, 2002, 7(3): 143-146.
- [3] Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, et al. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture [J]. J Bone Miner Res, 1992, 7(5): 501-512.
- [4] 程明刚, 郝艳华, 姚吉龙. YKL-40 在恶性肿瘤中的研究与应用

- [J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(9): 803-805.
- [5] Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(2): 194-202.
- [6] Jensen BV, Johansen JS, Price PA. High levels of serum HER-2/neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(12): 4423-4434.
- [7] Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(16): 3330-3339.
- [8] Høgdall EV, Johansen JS, Kjaer SK, et al. High plasma YKL-40 level in patients with ovarian cancer stage III is related to shorter survival [J]. Oncol Rep, 2003, 10(5): 1535-1538.
- [9] Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(33): 5313-5327.
- [10] Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, et al. Elevated plasma YKL-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(4): 572-578.
- [11] Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, et al. High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival [J]. Cancer, 2002, 95(2): 267-274.
- [12] Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, et al. Serum YKL-40 and colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 1999, 79(9): 1494-1499.
- [13] Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation [J]. Genomics, 1997, 43(2): 221-225.
- [14] Volck B, Price PA, Johansen JS, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(4): 351-360.
- [15] Vind I, Johansen JS, Price PA, et al. Serum YKL-40, a potential new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(6): 599-605.
- [16] Erzini Y, Uzun H, Karatas A, et al. Serum YKL-40 as a marker of disease activity and stricture formation in patients with Crohn's disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(8 Pt 2): 357-362.

(收稿日期: 2010-07-28)

误 差

误差指测量值与真值之差, 也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因, 造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小, 是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小, 是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异, 是不可避免但可减少的。