

• 论 著 •

多肿瘤标志物蛋白芯片检测技术对卵巢癌的诊断价值分析

孙长义

(河南省人民医院检验科, 郑州 450003)

摘要:**目的** 探讨多肿瘤标志物蛋白芯片检测技术对卵巢癌的诊断价值。**方法** 采用多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统,测定卵巢癌患者、良性卵巢疾病患者和健康人血清中的 12 种肿瘤标志物的水平。**结果** 卵巢癌组的糖链抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 242(CA242)和糖链抗原 199(CA199)的血清水平高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$);CA125 单指标的诊断灵敏度、特异性和准确度高于其他肿瘤标志物,联合检测可提高对卵巢癌的诊断。**结论** 多肿瘤标志物联合检测对卵巢癌诊断和鉴别诊断有较高灵敏度、特异性和准确度,对于初步判断卵巢病变有一定的帮助。

关键词:卵巢肿瘤; 生物学标记; 蛋白质阵列分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.16.014 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)16-1818-02

Diagnostic value of multiple tumor markers protein biochip for ovarian cancer

Sun Changyi

(Department of Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract:**Objective** To investigate the diagnostic values of multiple tumor markers protein biochip for ovarian cancer. **Methods** Serum levels of 12 tumor markers were evaluated by tumor markers protein biochip for patients with ovarian cancer(ovarian cancer group), patients with benign ovarian diseases and healthy women as controls. **Results** The serum levels of CA125, Ferritin, CEA and CA242 in ovarian cancer group were significantly higher than those of the other two groups ($P<0.01$). The diagnostic sensitivity, specificity and accuracy of CA125 were higher than other markers, and combined detection could improve the diagnostic positive rate of ovarian cancer. **Conclusion** The combined detection of multiple tumor markers was with relative higher sensitivity, specificity and accuracy for the diagnosis and differential diagnosis of ovarian cancer, and could be helpful of the assessment of pathological changes of ovarian.

Key words:ovarian neoplasms; biological markers; protein array analysis

卵巢癌死亡率居妇科肿瘤疾病之首,早期诊断和治疗是提高生存率和降低死亡率的关键。本研究通过对临床资料完整的卵巢癌患者、卵巢良性病变患者和体检正常健康者 12 项肿瘤标志物的联合检测结果进行回顾性分析,探讨蛋白质芯片技术对于卵巢癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院经病理和临床确诊的 45 例卵巢癌患者,平均年龄 59.6(21~73)岁;良性卵巢疾病患者 82 例,平均年龄 61.4(24~76)岁;健康对照组 36 例,平均年龄 57.2(32~68)岁。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采集受试者空腹静脉血 2 mL,离心分离血清置 4℃保存,5 d 内检测。多肿瘤标志物蛋白芯片检查试剂盒由湖州数康生物科技公司提供,按试剂盒说明书操作,用 HD-2001A 生物芯片检测仪分析结果。

1.2.2 测量指标与参考临界值 糖链抗原 199(CA199)<35 kU/mL,神经元特异性烯醇化酶(NSE)<13 ng/mL,癌胚抗原

(CEA)<5 ng/mL,糖链抗原 242(CA242)<20 ng/mL,铁蛋白(FRT)<219 ng/mL,人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)<3 ng/mL,甲胎蛋白(AFP)<20 ng/mL,游离型前列腺特异性抗原(f-PSA)<1 ng/mL,前列腺特异性抗原(PSA)<5 ng/mL,糖链抗原 125(CA125)<35 kU/mL,人生长激素(HGH)<7.5 ng/mL,糖链抗原 153(CA153)<35 kU/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计分析。3 组的平均肿瘤标志物水平的比较采用方差分析,肿瘤标志物阳性率的比较采用 χ^2 检验,McNemar 检验主要肿瘤标志物在卵巢癌诊断及鉴别诊断的灵敏度、特异性及准确性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 12 项肿瘤标志物测定结果 卵巢癌组的 CA125、CEA、CA242 和 CA199 的血清水平高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$);其余肿瘤标记物水平 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 卵巢癌、良性卵巢疾病和对照组 12 种肿瘤标志物测定结果

肿瘤标志物	卵巢癌组		良性卵巢疾病组		对照组	
	$\bar{x}\pm s$	阳性数[n(%)]	$\bar{x}\pm s$	阳性数[n(%)]	$\bar{x}\pm s$	阳性数[n(%)]
CA199(kU/mL)	32.6 $\pm$ 17.8	6(13.3)	13.2 $\pm$ 12.8	3(3.7)	11.4 $\pm$ 8.4	1(2.8)
NSE(ng/mL)	3.4 $\pm$ 1.6	0(0)	3.1 $\pm$ 2.7	0(0)	3.3 $\pm$ 1.9	0(0)
CEA(ng/mL)	7.4 $\pm$ 5.1	15(33.3)	2.6 $\pm$ 4.5	6(7.3)	2.3 $\pm$ 1.1	2(5.6)
CA242(ng/mL)	28.2 $\pm$ 18.4	8(17.7)	16.2 $\pm$ 9.5	5(6.1)	10.6 $\pm$ 9.2	1(2.8)
FRT(ng/mL)	151.5 $\pm$ 65.3	4(8.9)	124.5 $\pm$ 73.7	6(7.3)	132.7 $\pm$ 85.1	2(5.6)
β -HCG(ng/mL)	1.7 $\pm$ 1.3	1(2.2)	1.7 $\pm$ 0.9	0(0)	1.4 $\pm$ 1.5	0(0)

续表 1 卵巢癌、良性卵巢疾病和对照组 12 种肿瘤标志物测定结果

肿瘤标志物	卵巢癌组		良性卵巢疾病组		对照组	
	$\bar{x}\pm s$	阳性数(%)	$\bar{x}\pm s$	阳性数(%)	$\bar{x}\pm s$	阳性数(%)
AFP(ng/mL)	5.3±3.2	1(2.2)	5.1±2.3	0(0)	4.4±3.8	0(0)
f-PSA(ng/mL)	0.3±0.4	0(0)	0.3±0.5	0(0)	0.2±0.5	0(0)
PSA(ng/mL)	0.7±1.1	0(0)	0.4±0.9	0(0)	0.5±1.4	0(0)
CA125(kU/mL)	103.6±72.1	31(68.9)	11.2±7.5	4(4.9)	10.8±8.3	0(0)
HGH(ng/mL)	2.3±1.5	3(6.7)	1.9±1.8	3(3.7)	2.1±1.9	1(2.8)
CA153(kU/mL)	17.6±11.6	3(6.7)	15.6±12.8	5(6.1)	14.2±13.4	2(5.6)

2.2 卵巢癌组主要肿瘤标志物阳性率 主要肿瘤标志物阳性率依次为:CA125 68.9%,CEA 33.3%,CA242 17.7%,CA199 13.3%,FRT 11.1%;其中前 4 项的阳性率高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$);铁蛋白阳性率与良性卵巢病变组和正常对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 血清 CA125、CEA、CA242 和 CA199 测定对卵巢癌的诊断效能 主要肿瘤标志物中 CA125 单指标的灵敏度、特异性和准确度高于后 3 项,差异有统计学意义(P 值分别为:0.012、0.018 和 <0.001)。应用上述 4 项指标联合诊断,凡指标中 1 项阳性即判定为阳性,联合诊断的灵敏度低于 CA125 单指标、高于后 3 项单指标,特异性均低于单项指标,准确度高于 CEA、CA242 和 CA199 单指标比较、与 CA125 单指标比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 血清 CA125、CEA、CA242、CA199 及联合检测对卵巢癌的诊断灵敏度、特异性和准确度(%)

指标	灵敏度	特异性	准确度
CA125	68.9(31/45)	96.6(114/118)	90.0(145/163)
CEA	33.3(15/45)	93.2(110/118)	76.7(125/163)
CA242	17.7(8/45)	94.5(112/118)	73.6(120/163)
CA199	13.3(6/45)	96.6(114/118)	73.6(120/163)
CA125+CEA+CA242+CA199	86.7(39/45)	83.1(98/118)	84.0(137/163)

3 讨 论

肿瘤标志物可检测出直径小至 1~3 mm 的早期肿瘤。目前公认的理想肿瘤标志物应具备^[1-2]:(1)灵敏度高,能早期发现相关肿瘤;(2)特异性好,能进行鉴别诊断;(3)具有器官特异性,能对肿瘤进行定位;(4)与病情程度、肿瘤大小或分期相关性好;(5)能评测肿瘤的治疗效果;(6)能预测肿瘤的预后。有研究证明 CA125 测定在卵巢癌普查筛选、辅助诊断及鉴别诊断、疗效观察及病情监测等有重要临床意义^[3]。Rocconi 等^[4]报道 56 例卵巢癌,CA125 的诊断灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为 61.3%、97.5%、87.1%、79.5%和 85.6%。本研究显示,CA125 的诊断灵敏度、特异性和准确度分别为 68.8%、96.6%和 90.0%,而且与其他主要肿瘤阳性标志物 CEA、CA242 和 CA199 比较,单指标 CA125 的诊断性能最佳。

在同一肿瘤中可以出现多种肿瘤标志物,而不同肿瘤又可出现同一种肿瘤标志物,故均为非特异性肿瘤相关抗原,单项

肿瘤标志物检测尚难达到上述要求。近年采用的蛋白质芯片技术具有高通量、微型化和自动化的特点,更适于多种标志物的联合检测,故选择相关肿瘤标志物进行联合检测在早期诊断和预后判断中具有重要参考价值。Yurkovetsky 等^[5]应用 CA125、CA153、CA242、CA199 和 CEA 5 项肿瘤标志物联合检测,与单指标 CA125 比较,诊断灵敏度、特异性和准确度明显提高。本研究也证实,联合检测 CA125、CEA、CA242 和 CA199 兼顾了诊断灵敏度和特异性,诊断准确度高达 84%。本研究表明,应用多肿瘤标志物蛋白芯片检测技术,综合分析多肿瘤标志物水平及动态变化,可提高在卵巢癌的诊断及治疗中的应用价值。

肿瘤标志物在胚胎组织、良性肿瘤、甚至于正常组织中广泛存在,且肿瘤标志物的产生还受到一些生物活性因子的影响^[6],而且联合检测在提高检出率的同时也增加了假阳性的概率。因此,在肿瘤标志物检测结果的应用中应紧密结合临床表现,特别是结合影像特点综合判断、动态观察,是提高肿瘤诊断准确性最有效的方法和措施之一。

参考文献

[1] Eggeling F,Davies H,Lomas L,et al. Tissue-specific microdissection coupled with protein-chip array technologies: application in cancer research[J]. Biotechniques,2005,29(1):1066-1069.

[2] Visintin I,Feng Z,Longton G,et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res,2008,14(4):1065-1072.

[3] Juretzka MM,Barakat RR,Chi DS,et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy[J]. Gynecol Oncol,2008,108(2):336-341.

[4] Rocconi RP,Mattews KS,Kemper MK,et al. Chemotherapy related myelosuppression as a marker of survival in epithelial ovarian cancer patients[J]. Gynecol Oncol,2007,104(1):176-180.

[5] Yurkovetsky ZR,Linkov FY,Malehorn DE,et al. Multiple bio-marker panels for early detection of ovarian cancer[J]. Future Oncol,2006,2(6):733-741.

[6] Bast RC,Badgwell D,Lu Z,et al. New tumor markers:CA125 and beyond[J]. Int J Gynecol Cancer,2005,15(3):264-271.

(收稿日期:2011-05-09)

(上接第 1817 页)

[11] 马勇,许吉斌. 血清 Cys-C、β₂-MG、RBP 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(2):212-213.

[12] 李强,吴杰红,孙守勋. 联合检测尿 β₂-MG、NAG 及 AAP 在地震

挤压伤肾损害中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(4):380-381.

(收稿日期:2011-05-10)