

• 临床检验研究论著 •

VEGF、HIF-1 α 、CEA 测定对胸腔积液和腹水良恶性鉴别的意义

李霞

(山东医学高等专科学校附属医院, 山东临沂 276004)

摘要:目的 探讨血清血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子(HIF)-1 α 、癌胚抗原(CEA)检测在鉴别良、恶性胸腔积液和腹水中的价值。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)与化学发光免疫分析(CLIA)方法对 200 例良、恶性肿瘤患者胸腔积液和腹水中的 VEGF、HIF-1 α 、CEA 进行了检测。结果 VEGF、HIF-1 α 、CEA 水平在良、恶性胸腔积液和腹水间均存在明显差异($P < 0.01$),三者在恶性胸腔积液和腹水检测中的阳性率分别为 71.2%、56.6%、62.8%,联合测定后阳性率提高到 80.5%。结论 VEGF、HIF-1 α 、CEA 测定对于良、恶性胸腔积液和腹水性质的鉴别具有重要价值,VEGF、HIF-1 α 、CEA 联合检测可提高诊断率。

关键词:胸腔积液; 腹水; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子 1, α 亚基; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2105-02

Diagnostic value of VEGF, HIF-1 α and CEA detection in the identification of benign or malignant pleural effusions and ascites

Li Xia

(Affiliated Hospital of Shandong Medical College, Linyi, Shandong 276004, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of vascular endothelial growth factor(VEGF), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and carcino-embryonic antigen(CEA) in the identification of benign or malignant pleural effusions and ascites. Methods enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and chemiluminescence immunoassay(CLIA) were performed on pleural effusions and ascites from 200 patients with benign or malignant tumors to detect VEGF, HIF-1 α and CEA. Results There is significant difference between benign and malignant pleural effusion and ascites in VEGF, HIF-1 α and CEA levels($P < 0.01$). The positive detection rates of VEGF, HIF-1 α and CEA detection is 71.2%, 56.6% and 62.8%, respectively in malignant pleural effusion and ascites, while using combined test the positive detection rate increased to 80.5%. Conclusion VEGF, HIF-1 α and CEA detections are valuable for diagnosing malignant pleural effusions and ascites, and the positive diagnostic rate can be improved significantly by using combined VEGF, HIF-1 α and CEA tests.

Key words: pleural effusion; ascites; vascular endothelial growth factor; hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit; carcinoembryonic antigen

胸腔积液和腹水是临床上常见的疾病并发症之一,良、恶性疾病均导致其发生,但以恶性肿瘤所致的胸腔积液和腹水较为多见。如何尽早明确胸腔积液和腹水的良、恶性,对于疾病的早期诊断、鉴别诊断与治疗均有重要意义^[1]。为了明确血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子(HIF)-1 α 、癌胚抗原(CEA)在良、恶性胸腔积液和腹水鉴别诊断中的价值,笔者采用酶联免疫吸附试验(ELISA)与化学发光免疫分析(CLIA)法,对 200 例胸腔积液和腹水中的 VEGF、HIF-1 α 、CEA 进行了检测,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1~12 月在山东医学高等专科学校附属医院及临沂市肿瘤医院住院的胸腔积液和腹水患者 200 例,其中,胸腔积液与腹水患者各 100 例。在 100 例胸腔积液患者中,恶性病例有 59 例(59%),良性病例有 41 例(41%)。并发恶性胸腔积液的病例包括肺癌 33 例,胃癌 7 例,乳腺癌 6 例,食道癌 4 例,急性粒细胞白血病 2 例,恶性间皮瘤 2 例,其他恶性肿瘤 5 例;并发良性胸腔积液病例包括结核性胸腔积液 23 例,肺心病、心衰共 11 例,红斑狼疮 4 例,肾脏疾病 3 例。在 100 例腹水中,恶性病例有 54 例(54%),良性病例有 46 例(46%)。并发恶性腹水的病例有卵巢瘤 21 例,原发性肝癌 16 例,胃癌 7 例,结、直肠癌 6 例,胰腺癌 2 例、淋巴瘤 2

例;并发良性腹水的病例有肝硬变性腹水 20 例,结核性腹水 14 例,风湿性心脏病、心衰 5 例,肾病综合征、慢性肾炎性腹水等 7 例。所有病例均经过 CT 等影像学、脱落或针吸细胞学、病理组织学等实验室检查,以及临床诊治经过、随访等确诊,符合诊断标准。

1.2 方法 常规抽取胸腔积液和腹水后立即离心,取上清液-20℃保存备用。VEGF、HIF-1 α 测定采用 ELISA 法,试剂盒由郑州百基生物科技有限公司提供,测量仪器为深圳市雷杜电子有限公司生产的 RT-2100C 酶标自动分析仪和 RT-2600C 洗板机,曲线按 Log-logit 双对数自动拟合并打印结果;CEA 测定采用 CLIA 法,试剂盒购自美国 Beckman 公司,测量仪器为美国 Beckman 公司 Access II 全自动微粒子化学发光免疫分析仪,根据配套标准品自动拟合曲线并打印结果。全部试验均严格按说明书由专人操作,并做平行质控样品。分别以良性胸腔积液和腹水测定值 +2s 作为各项指标的临界值,则将结果 VEGF > 140 $\mu\text{g/L}$ 、HIF-1 α > 50 ng/L、CEA > 12 $\mu\text{g/L}$ 定为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.5 统计软件包进行数据分析处理。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间 VEGF、HIF-1 α 、CEA 均值的比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 的检测 恶性胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 的水平均显著高于良

性胸腔积液和腹水,良恶性结果之间均存在明显差异($P < 0.01$),见表 1。

2.2 良、恶性胸腔积液和腹水阳性检测率的比较 见表 2。

表 1 200 例胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 检测结果($\bar{x} \pm s$)

检测项目	胸腔积液(n=100)		腹水(n=100)	
	恶性(n=59)	良性(n=41)	恶性(n=54)	良性(n=46)
VEGF($\mu\text{g/L}$)	459.22 \pm 148.59	88.96 \pm 32.45*	396.68 \pm 128.37	77.20 \pm 26.71*
HIF-1 α (ng/L)	119.04 \pm 28.58	29.16 \pm 11.47*	116.24 \pm 31.14	29.46 \pm 12.60*
CEA($\mu\text{g/L}$)	47.32 \pm 17.09	6.71 \pm 3.76*	42.39 \pm 15.23	5.94 \pm 3.53*

*: $P < 0.01$,与恶性比较。

表 2 良、恶性胸腔积液和腹水各检测项目阳性率的比较(%)

检测项目	恶性胸腔积液和腹水(n=113)	良性胸腔积液和腹水(n=87)	χ^2
VEGF	81(71.2)	8(9.2)	77.71
HIF-1 α	64(56.6)	10(11.5)	42.97
CEA	71(62.8)	9(10.3)	56.42
VEGF+HIF-1 α	84(74.3)	11(12.6)	75.02
VEGF+CEA	89(78.8)	10(11.5)	88.98
HIF-1 α +CEA	78(69.0)	12(13.8)	60.59
VEGF+HIF-1 α +CEA	91(80.5)	12(13.8)	87.65

2.3 良、恶性胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 检测的鉴别诊断价值 见表 3。

表 3 VEGF、HIF-1 α 、CEA 检测在良恶性胸腔积液和腹水鉴别诊断中的价值(%)

检测项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
VEGF	71.2	90.8	80.0	91.0	71.2
HIF-1 α	56.6	88.5	70.5	86.5	61.1
CEA	62.8	89.7	74.5	88.7	65.0
VEGF+HIF-1 α	74.3	87.4	80.0	88.4	72.4
VEGF+CEA	78.8	88.5	83.0	89.9	76.2
HIF-1 α +CEA	69.0	86.2	76.5	86.7	68.2
VEGF+HIF-1 α +CEA	80.5	86.2	83.0	88.3	77.3

3 讨 论

对胸腔积液和腹水中肿瘤标志物的检测已经有了较多的研究,有单项、多项联合检测,基因芯片检测等^[2-5],均对恶性胸腔积液和腹水的诊断和鉴别诊断有一定的意义,但也均存在一定的局限性。本研究采用 ELISA 法与 CLIA 法,对胸腔积液和腹水中的 VEGF、HIF-1 α 、CEA 进行了检测,结果恶性胸腔积液和腹水 VEGF、HIF-1 α 、CEA 水平均明显高于良性胸腔积液和腹水。

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,广泛存在的内皮细胞特异性因子。由于肿瘤组织生长,必须依靠新生血管生成来提供足够的氧气和营养物质来维持。而 VEGF 具有细胞趋化性,可在体内诱导血管新生,因此,它是恶性胸腔积液和腹水形成关键因子^[6]。HIF-1 是由低氧等诱导细胞产生的具有转录活性的核蛋白,由 α 和 β 亚基组成,两亚基结合

才有活性,其通过与靶基因的缺氧反应元件(HRE)结合促进 VEGF 等一系列靶基因的转录,对血管新生等起极其关键的调节作用^[7]。CEA 是一种相对分子质量为 22×10^3 的多糖蛋白复合物。一般情况下,CEA 是由胎儿胃肠道上皮组织、胰和肝细胞所合成的,属于非器官特异性肿瘤相关抗原,分泌 CEA 的肿瘤大多位于空腔脏器,如胃肠道、呼吸道、泌尿道等。因此,恶性胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 水平明显增高是有一定理论依据的,检测胸腔积液和腹水中 VEGF、HIF-1 α 、CEA 水平可以在一定程度上用于恶性胸腔积液和腹水的诊断与鉴别诊断。

本研究显示,VEGF、HIF-1 α 、CEA 各单项指标对恶性胸腔积液和腹水检出阳性率各不相同,悬殊较大(56.6%~71.2%),以 VEGF 的阳性诊断率最高。在良性胸腔积液和腹水中,VEGF、HIF-1 α 、CEA 各单项指标亦存在一定的假阳性,说明良恶性胸腔积液和腹水中存在一定的交叉现象。将 VEGF、HIF-1 α 、CEA 联合检测,可明显提高阳性诊断率。

依据 VEGF、HIF-1 α 、CEA 各自的产生、代谢特征,针对胸腔积液、腹水不同的标本及临床初步诊断,可以选择不同的指标进行检测,同时结合胸腔积液和腹水脱落细胞病理学检查,即可减少良、恶性胸腔积液和腹水检测结果之间存在的交叉现象,提高阳性诊断率。密切结合临床以及动态观察 VEGF、HIF-1 α 、CEA 水平的变化,对判断胸腔积液和腹水的性质可以得到更有价值的信息^[8]。

参考文献

[1] Chen C, Chen LQ, Yang GL, et al. Value of tumor markers in diagnosing and monitoring colorectal Cancer and strategies for further improvement: analysis of 130 cases[J]. Ai Zheng, 2007, 26(11): 1221-1226. (下转第 2108 页)

2.2 3 项肿瘤标志物单独检测对结直肠癌诊断的灵敏度和特异度 见表 2。

2.3 肿瘤标志物联合检测对结直肠癌诊断的灵敏度和特异度 见表 3。

表 2 3 项肿瘤标志物单独检测对结直肠癌诊断的灵敏度和特异度 [% (n/n)]

肿瘤标志物	敏感度(检测阳性 人数/结直肠癌组例数)	特异度(检测阴性 人数/健康组例数)
CA24-2	36.1(26/72)	62.5(30/48)
CA50	33.3(24/72)	60.4(28/48)
CEA	56.9(41/72)	75.0(36/48)

表 3 肿瘤标志物联合检测对结直肠癌诊断的灵敏度和特异度 [% (n/n)]

肿瘤标志物	敏感度(检测阳性 人数/结直肠癌组例数)	特异度(检测阴性 人数/健康组例数)
CA24-2 和 CA50	35.9(26/72)	64.5(31/48)
CA24-2 和 CEA	48.4(36/72)	62.5(30/48)
CA50 和 CEA	46.1(33/72)	66.7(32/48)
CA24-2、CA50 和 CEA	25.4(18/72)	90.0(43/48)

3 讨 论

肿瘤标志物检测已成为影像诊断和病理诊断之外的临床最常用的对肿瘤的诊断方法。理想的肿瘤标志物应该有较高的特异性,并可检出最小的病灶。胎儿在妊娠 2 个月后由消化道分泌 CEA,出生后消失。分泌 CEA 的正常器官或组织有支气管、唾液腺、小肠、胆管、胰管、尿道、前列腺。大约 70% 的直肠癌,55% 胰腺癌、50% 胃癌、45% 肺癌、40% 乳腺癌、40% 尿道癌、25% 卵巢癌患者血清 CEA 水平会升高。多种恶性肿瘤患者血清 CEA 水平呈现不同程度的升高。结肠腺癌的患者 CEA 水平通常很高^[1]。当 CEA 水平持续高出正常范围 5~10 倍,则提示恶性肿瘤特别是恶性肠道肿瘤的存在。CEA 是多种癌的相关抗原,缺少特异性。CA50 是以唾液酸糖蛋白和唾液酸糖脂为主要成分的一种神经节苷脂抗原,是一种非特异的、广谱的肿瘤相关抗原^[2]。将 CA50 检测用于胰腺、肝脏、结肠直肠等消化道恶性肿瘤的诊断具有较高的检出率^[3-5]。但

CA50 水平升高还见于良性胰腺疾病、胆管病和肝疾病,易受肝功能和胆汁淤积的影响故特异性不高^[6-8]。CA24-2 是一种糖链抗原,其抗原决定簇与 CA50 不同,但都位于一个大分子上。CA24-2 表达于人胰腺导管细胞的上缘和结肠黏膜的上皮细胞和杯状细胞,在临床上用于消化道恶性肿瘤尤其是胰腺癌、结直肠癌的诊断。

研究表明,采用多种肿瘤标志物联合检测,能够提高肿瘤诊断的特异性^[9]。本研究中,而 3 项肿瘤标志物联合检测时的敏感度为 25.4%,特异性是 90.0%,特异性较高。这表明 CA24-2、CA50 和 CEA 联合检测有助于提高对结直肠癌诊断的特异性。

参考文献

- [1] Liao Q, Zhao YP, Yang YC, et al. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(6):641-645.
- [2] Tao LY, Cai L, He XD, et al. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma [J]. Am Surg, 2010, 76(11):1210-1213.
- [3] 万文徽. 血清肿瘤标志物的临床应用[J]. 实用癌症杂志, 1998, 20(4):77-78.
- [4] 陶晓军, 冯晓鸿, 孙业富. CA72-4、CA19-9、CA50、CA242 联合检测在胃癌诊断中的应用[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(2):169-171.
- [5] 陶岚. 血清 AFP、CEA、CA-199、CA-50 联合检测对消化道恶性肿瘤的筛查价值[J]. 海南医学, 2011, 22(23):12-14.
- [6] 陈圣开, 何世举. CEA、CA50、CA19-9 和 CA125 联合检测在肿瘤性梗阻性黄疸诊断中的意义[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(7):842-845.
- [7] 朱学文. 血清 CA19-9、Hcy、CA50 和 SA 联检对胰腺癌的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(2):132-133.
- [8] 孔令敏, 张金亮. AFP、CA-50、NSE 联检对原发性肝癌的诊断价值[J]. 医疗装备, 2010, 23(3):26.
- [9] 王兰兰. 临床免疫学和免疫检验[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:258-260.

(收稿日期:2013-03-08)

(上接第 2106 页)

- [2] 吴秀伟, 刘利炜, 何远春, 等. 多肿瘤标志物蛋白芯片系统在鉴别良恶性胸腹腔积液中的价值[J]. 安徽医药, 2009, 13(3):286-288.
- [3] 姚文丽, 刘燕婕, 刘善凤. 蛋白芯片技术在良恶性胸腹水鉴别诊断中的意义[J]. 现代预防医学, 2008, 35(20):4041-4042.
- [4] 陈晓琴, 齐香静, 周力. 联合检测肿瘤标志物对鉴别良恶性腹水的价值[J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(5):497-499.
- [5] 肖创清, 蒋立, 周光华, 等. 胸水多项肿瘤标志物检测的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(2):141-142.
- [6] Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key

mediator in pleural effusion formation[J]. Curr Opin Pulm Med, 2002, 8(4):294-301.

- [7] Relp K, Harrington K, Pandha H. Recent developments and current status of gene therapy using viral vectors in the United Kingdom[J]. BMJ, 2004, 329(7470):839-842.
- [8] Dacic S. Molecular profiling of lung carcinoma: identifying clinically useful tumor markers for diagnosis and prognosis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2007, 7(1):77-86.

(收稿日期:2013-04-14)