

· 论 著 ·

血清相关肿瘤标记物联合检测对消化道恶性肿瘤的临床价值研究

潘桂兰, 黄春红

(南京军区福州总医院第一附属医院检验科, 福建莆田 351100)

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 72-4(CA72-4)联合检测在消化道恶性肿瘤诊断、病情监测及疗效观察中的价值。方法 该院体检健康者 60 例纳入对照组, 该院消化道恶性肿瘤患者 186 例纳入消化道恶性肿瘤组, 其中肝癌亚组 56 例, 胰腺癌亚组 32 例, 胃癌亚组 63 例, 结肠癌亚组 35 例。采用电化学发光免疫技术检测所有被试血清 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 水平。结果 消化道恶性肿瘤患者血清 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 的水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中血清 AFP 水平在肝癌亚组, CEA 水平在结直肠癌亚组, CA19-9 水平在胰腺癌亚组, CA72-4 水平在胃癌亚组中明显高于其他各组($P < 0.05$)。肝癌、胰腺癌亚组中, 联合检测 AFP、CEA、CA19-9 的阳性率明显高于单项检测($P < 0.05$); 胃癌、结肠癌亚组中, 联合检测 CEA、CA19-9、CA72-4 的阳性率明显高于单项检测($P < 0.05$)。结论 血清 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测有助于提高消化道肿瘤诊断的灵敏度。对肝癌、胰腺癌检测以 AFP、CEA、CA19-9 联合检测最佳, 胃癌、结肠癌以 CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测最佳。

关键词: 电化学发光; 消化道恶性肿瘤; 甲胎蛋白; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 72-4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)11-1537-03

Clinical value of combined detection of serum tumor associated material in alimentary tract malignancies

Pan Guilan, Huang Chunhong

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Putian General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 351100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection of alpha fetal protein(AFP), carcino-embryonic antigen (CEA), serum tumor marker 19-9(CA19-9) and serum tumor marker 72-4(CA72-4) in the diagnosis, illness monitoring and curative observation of alimentary tract malignancies. **Methods** A total of 60 healthy persons were selected into control group, 186 patients with alpha fetal protein were selected into alimentary tract malignancies group, 56 liver cancer patients in liver cancer subgroup, 32 pancreatic cancer patients in pancreatic cancer subgroup, 63 stomach cancer patients in stomach cancer subgroup, 35 colon cancer patients in colon cancer subgroup. Electrochemiluminescence immunoassay was used to detect the levels of AFP, CEA, CA19-9 and CA72-4. **Results** Levels of AFP, CEA, CA19-9 and CA72-4 in alimentary tract malignancies group were significant higher than those of the control group ($P < 0.05$). Levels of serum AFP in liver cancer subgroup, CEA in colon cancer subgroup, CA19-9 in pancreatic cancer subgroup and CA72-4 in stomach cancer subgroup were significant higher than other groups ($P < 0.05$). The positive rate of combined detection of AFP, CEA and CA19-9 was higher than that of the single index in liver cancer and pancreatic cancer subgroup ($P < 0.05$). The positive rate of combined detection of CEA, CA19-9 and CA72-4 was significant higher than the single index in colon cancer and gastric cancer subgroup ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of AFP, CEA, CA19-9 and CA72-4 could improve the sensitivity of diagnosis of alimentary tract malignancies. Combined detection of AFP, CEA and CA19-9 is best for liver cancer and pancreatic cancer, Combined detection of CEA, CA19-9 and CA72-4 is best for gastric cancer and colorectal cancer.

Key words: electrochemiluminescence; alimentary tract malignancies; alpha fetal protein; carcino-embryonic antigen; serum tumor marker 19-9; serum tumor marker 72-4

消化道肿瘤是常见的恶性肿瘤, 发病率和病死率都较高。恶性肿瘤早期诊断是进行治疗并延长生存期的关键。目前除超声、内窥镜、影像技术外, 检测血液肿瘤标志物对恶性肿瘤的诊断具有重要作用。由于肿瘤的多态性, 同一肿瘤可含有一种或多种肿瘤标志物, 不同肿瘤可含有同一种标志物, 因此单项检测某一种肿瘤标志物缺乏特异性和灵敏性, 易出现漏诊和误诊, 采用多种肿瘤标志物联合检测可明显提高肿瘤阳性率的检出。本研究选取了 2012~2013 年本院已确诊消化道恶性肿瘤患者的甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9

(CA19-9)、糖类抗原 72-4(CA72-4)不同组合联合检测的数据进行分析, 探讨了不同组合的联合检测对肿瘤阳性率的影响, 旨在找出适合于不同肿瘤的最佳联合检测组合。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院体检健康者 60 例纳入对照组, 其中男 38 例, 女 22 例, 年龄 28~83 岁, 平均(54.0±7.8)岁。本院消化道恶性肿瘤患者 186 例纳入消化道恶性肿瘤组, 其中男 106 例, 女 80 例, 年龄 28~80 岁, 平均(56.0±6.5)岁, 其中肝癌 56 例纳入肝癌亚组, 胰腺癌 32 例纳入胰腺癌亚组, 胃癌 63 例纳

入胃癌亚组,结肠癌 35 例纳入结肠癌亚组。均为本院内科及外科住院患者,均经临床、实验室、B 超、内窥镜、影像、病理等证实。

1.2 标本采集 抽取 3~5 mL 清晨空腹静脉血,加入无抗凝剂的试管中,以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清后在 4 h 内完成 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 的检测。

1.3 仪器与试剂 AFP(批号:17186603)、CEA(批号:17235603)、CA19-9(批号:17293403)、CA72-4(批号:17235502)检测试剂盒均由罗氏公司提供,按说明书操作。仪器为瑞士罗氏 Elecsys 2010 型电化学发光免疫分析仪。

1.4 4 项指标检测阳性判断标准 AFP>7.0 ng/mL 为阳性、CEA>10.0 ng/mL 为阳性、CA19-9>27.0 U/mL 为阳性、CA72-4>6.9 U/mL 为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 消化道恶性肿瘤组与对照组 4 项指标比较 消化道恶性肿瘤组各亚组血清 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 水平与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 4 项指标诊断的灵敏度与特异度比较 AFP 对检测肝癌灵敏度高,对其他消化道恶性肿瘤灵敏度都不高。CEA 对消化道恶性肿瘤的灵敏度由高到低依次为结肠癌、胰腺癌、胃癌、肝癌,CA19-9 对消化道恶性肿瘤的灵敏度由高到低依次为胰腺癌、肝癌、胃癌、结肠癌,CA72-4 对消化道恶性肿瘤的灵敏度由高到低依次为胃癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌。见表 2。

2.3 4 项指标单独检测与不同组合联合检测的阳性率比较 对肝癌、胰腺癌进行 AFP、CEA、CA19-9 联合检测阳性率分别为 78.6%、65.6%。对胃癌、结肠癌进行 CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测阳性率分别为 76.2%、82.9%。见表 3。

表 1 消化道恶性肿瘤组与对照组 4 项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA72-4(U/mL)
对照组	60	3.26±1.21	1.14±2.63	10.32±5.80	1.10±2.03
肝癌亚组	56	898.10±312.41*	6.76±7.51*	186.20±69.70*	5.31±1.66*
胰腺癌亚组	32	13.10±7.32*	6.72±5.27*	238.20±93.41*	10.32±3.01*
胃癌亚组	63	5.32±4.61*	5.87±4.39*	183.00±66.20*	23.40±12.80*
结肠癌亚组	35	5.60±1.23*	12.01±16.45*	102.30±45.10*	11.20±7.60*

*: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 4 项指标诊断的灵敏度与特异度比较(%)

组别	<i>n</i>	AFP		CEA		CA19-9		CA72-4	
		灵敏度	特异度	灵敏度	特异度	灵敏度	特异度	灵敏度	特异度
肝癌亚组	56	62.5	90.5	16.1	82.6	48.2	87.9	1.8	93.2
胰腺癌亚组	32	6.3	94.1	21.8	85.1	53.1	59.3	6.2	87.6
胃癌亚组	63	4.8	96.7	19.0	80.4	39.7	86.3	54.0	62.6
结肠癌亚组	35	2.9	89.2	42.9	91.6	40.0	80.1	17.1	71.3

表 3 4 项指标单独检测与不同组合联合检测的阳性率比较[n (%)]

组别	<i>n</i>	AFP	CEA	CA19-9	CA72-4	CEA+CA19-9	AFP+CEA+CA19-9	CEA+CA19-9+CA72-4	AFP+CEA+CA19-9+CA72-4
肝癌亚组	56	35(62.5)	9(16.1)	27(48.2)	1(1.8)	33(58.9)	44(78.6)*	34(60.7)	44(78.6)*
胰腺癌亚组	32	2(6.3)	7(21.8)	17(53.1)	2(6.2)	18(56.3)	21(65.6)△	19(59.3)	22(68.7)△
胃癌亚组	63	3(4.8)	12(19.0)	25(39.7)	34(54.0)	30(50.8)	31(49.2)	48(76.2)≠	49(77.8)≠
结肠癌亚组	35	1(2.9)	15(42.9)	14(40.0)	6(17.1)	18(51.4)▲	19(54.2)▲	29(82.9)▲	29(82.9)▲

*: $P<0.05$,与 AFP 单独检测比较;△: $P<0.05$,与 CA19-9 单独检测比较;≠: $P<0.05$,与 CA72-4 单独检测比较;▲: $P<0.05$,与 CEA 单独检测比较。

3 讨 论

肿瘤标志物是细胞在癌变的发生、发展、浸润及转移过程中所分泌、产生的一些活性物质,它们存在于癌组织及宿主体液中。检测血液中肿瘤标志物对恶性肿瘤的诊断、疗效监测、预后预测等方面有重要意义。

AFP 是一种糖原蛋白,主要由胚胎肝,卵黄囊和胃肠上皮细胞产生。成人的 AFP 由肝脏产生,是原发性肝癌的一项重要指标。AFP 是目前诊断原发性肝细胞癌(PHC)最敏感的标志物,现已广泛用于 PHC 的普查、诊断、判断疗效和预测复发。本研究结果显示 AFP 单独检测肝癌的灵敏度为 62.5%,

特异度为 90.5%，对其他消化道癌的灵敏度不高，与相关文献报道基本一致^[1]。

CEA 是一种酸性糖蛋白，对由内胚层分化来的肿瘤，特别是消化道腺癌具有较高的阳性检出率，尤其对结肠癌有较高诊断价值^[2]。血清中 CEA 浓度逐渐增高或保持较高水平，则有罹患恶性肿瘤可能。有文献报道 CEA 在胃癌患者血清中的灵敏度为 13%~35%，CEA 水平高低与肿瘤大小、淋巴结或其他部位转移预后有关^[3]。本研究结果显示 CEA 对消化道恶性肿瘤的灵敏度由高到低依次为结肠癌、胰腺癌、胃癌、肝癌。

CA19-9 是消化系统肿瘤分泌的低聚糖肿瘤相关抗原，在胰腺癌、胆囊癌及结肠癌中具有较高的阳性率^[4]。相关文献报道肝癌患者 CA19-9 阳性检出率为 56.0%~60.2%，特别是在 AFP 阴性患者中，CA19-9 阳性检出率较高。恶性肿瘤治疗中及手术后检测 CA19-9 对疗效评定有重要意义，一般 CA19-9 升高可作为肿瘤复发转移亚临床诊断的重要辅助诊断指标^[5]。本研究中 CA19-9 对消化道恶性肿瘤灵敏度由高到低依次为胰腺癌 53.1%、肝癌 48.2%、结肠癌 40.0%、胃癌 39.7%，对胰腺癌的诊断灵敏度最高。

CA72-4 属于黏蛋白类癌胚抗原，存在于 50% 的乳腺组织和 85%~95% 的结肠、胰腺、胃、肺及卵巢的肿瘤中，是检测胃癌和各种消化道癌症的标记物，对胃癌灵敏度较高，对胰腺癌、结肠癌等也有一定的灵敏度。有文献报道，CA72-4 临床诊断胃癌灵敏度为 59%~94%^[6]。本研究中胃癌 CA72-4 灵敏度为 54.0%，结肠癌 CA72-4 灵敏度为 17.1%，对肝癌、胰腺癌的灵敏度较低。

单一肿瘤标志物的灵敏度及特异度有相对局限性，容易造成漏检，而多项肿瘤标志物联合检测则可提高肿瘤检出的灵敏度^[7-8]，但联合数量的增加又会降低对肿瘤诊断的特异度。本研究结果显示，AFP 对肝癌最敏感，CEA 对结肠癌诊断较为敏感，CA19-9 对胰腺癌较敏感，CA72-4 对胃癌诊断敏感。本研究结果显示，联合检测可提高阳性率。联合检测 CEA、CA19-9、CA72-4 可使胃癌的检出阳性率提高至 76.2%，结肠癌阳性

率提高至 82.9%。联合检测 AFP、CEA、CA19-9 可使肝癌的检出阳性率提高至 78.6%，胰腺癌阳性率提高至 65.6%。本研究对比了 AFP、CEA、CA19-9、CA72-4 的不同组合联合检测对消化道肿瘤检出阳性率的影响，结果发现对于肝癌和胰腺癌的诊断，以 AFP、CEA、CA19-9 联合检测最佳；对于胃癌和结肠癌的诊断，以 CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测最佳。因而对消化道肿瘤，应根据不同的部位采取不同项目的联合检测，既可提高阳性率又可减轻患者医疗费用，为疾病的诊断提供有价值的临床依据。

参考文献

- [1] 何浩名, 韦振元, 周彦. 现代肝病的实验诊断[M]. 合肥: 安徽大学出版社, 2003: 136.
- [2] 郭琳, 陈建青, 李洁星. 结直肠癌患者 CEA, CA199, CA 242 的检测及临床意义[J]. 医学临床研究, 2010, 27(6): 1119.
- [3] 王轶. 胃癌病程分期与血清 CA724、CA242 及 CEA 水平关系探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(3): 225-226.
- [4] Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Med Res, 2010, 15(8): 357-361.
- [5] 何浩明. 现代检验医学与临床[M]. 上海: 同济大学出版社, 2001: 275-278.
- [6] 李春英, 邹金海, 郑国启, 等. 胃癌患者联合检测血清 CA724、CEA、CA199 的临床价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(2): 157-158.
- [7] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠癌肿瘤筛查, 早诊早治和综合预防共识意见(一)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(1): 1-10.
- [8] 高志海, 田志军, 安焱. 五种肿瘤标志物联合检测在胃和结直肠癌诊断及随访中的临床意义[J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1595-1597.

(收稿日期: 2015-02-15)

(上接第 1536 页)

的稳定性数据进行一元线性回归分析, 线性模型分析结果表明该标准物质的 ESR 值并不随存放时间的变化存在线性趋势, 显示标准物质在 2~8℃ 冷藏放置半年内是稳定的。

从上述均匀性、稳定性评价结果得出, 该 ESR 标准物质的均匀性、稳定性合乎要求, 可应用于临床检验实验室 ESR 仪的检定、校准, 应用于临床检验质量比对、实验室评价等。

参考文献

- [1] 刘广宣, 张建, 胡玫, 等. 不同方法检测红细胞沉降率结果比较分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(8): 1670-1672.
- [2] 王润琴, 李美英, 李晓斌. 三种红细胞沉降率检验方法对比分析[J]. 山西职工医学院学报, 2014, 4(4): 33-35.
- [3] International Organization for Standardization. GUIDE 35-2006 Reference materials-General and statistical principles for certification(3th edition)[S]. Switzerland: Peter Long, 2006.
- [4] International Council for Standardization in Hematology. Recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate

[J]. Clin pathol, 1993, 46(1): 198-203.

- [5] Anon. ICSH guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response[J]. Clin pathol, 1988, 41(3): 1203-1208.
- [6] 赵天军. 魏氏血液沉降率在临床应用中的误区[J]. 中国医药指南, 2013, 11(2): 131-132.
- [7] 彭金玲, 王刚. 血沉标本放置时间影响结果的实验分析[J]. 医疗装备, 2014, 27(4): 35.
- [8] 卢晓华, 李红梅. 标准物质使用中的常见问题解答[J]. 中国计量, 2013, 6(6): 32-34.
- [9] 张民. 浅谈标准物质的期间核查[J]. 计量与测试技术, 2014, 41(4): 100-101.
- [10] 王巧云, 何欣, 王锐. 国内外标准物质发展现状[J]. 化学试剂, 2014, 36(4): 289-296.
- [11] 蔡大川. 浅谈我国标准物质发展趋势[J]. 中国计量, 2014, 2(2): 79-80.

(收稿日期: 2015-02-15)