

游离 DNA 完整性对 SCLC 诊断的特异性不高。

参考文献

[1] Zitt M, Müller HM, Rochel M, et al. Circulating cell-free DNA in plasma of locally advanced rectal cancer patients undergoing pre-operative chemoradiation; a potential diagnostic tool for therapy monitoring[J]. Dis Markers, 2008, 25(3): 159-165.
 [2] 郁佳佳, 施维, 鞠少卿. 循环游离 DNA 完整性检测的临床应用研究进展[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 121-123.
 [3] Board RE, Williams VS, Knight L, et al. Isolation and extraction of circulating tumor DNA from patients with small cell lung cancer[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1137: 98-107.
 [4] 高玉洁, 杨再林, 钟晓明, 等. 白血病患者循环 DNA 定量和完整性分析及其临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(1): 24-27.
 [5] Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer[J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 112-123.
 [6] Elshimali YI, Khaddour H, Sarkissyan M, et al. The clinical utilization of circulating cell free DNA (CCFDNA) in blood of cancer

patients[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9): 18925-18958.
 [7] El-Shazly SF, Eid MA, El-Souroy HA, et al. Evaluation of serum DNA integrity as a screening and prognostic tool in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Markers, 2010, 25(2): 79-86.
 [8] 任晓宾. 基于血浆游离 DNA 浓度和完整性的肺癌非侵入性诊断价值研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
 [9] 杨英俊, 陈辉. 肝癌患者血浆端粒酶逆转录酶基因实时荧光定量 PCR 检测方法的建立[J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(12): 1380-1383.
 [10] Swaminathan R, Butt AN. Circulating nucleic acids in plasma and serum; recent developments[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1075: 1-9.
 [11] Tomita H, Ichikawa D, Ikoma D, et al. Quantification of circulating plasma DNA fragments as tumor markers in patients with esophageal cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4C): 2737-2741.

(收稿日期: 2015-08-31)

• 临床研究 •

多项肿瘤标志物联合检测在健康体检中的应用价值

窦心灵¹, 赵桂良², 柴凤霞¹, 樊玉兰¹, 窦晓军¹

(酒泉市人民医院: 1. 检验科, 2. 医学体检中心, 甘肃酒泉 735000)

摘要:目的 探讨多项肿瘤标志物联合检测在健康体检者恶性肿瘤早期诊断中的应用价值。方法 对 2 405 例 35 岁以上的男性体检者进行血浆肿瘤特异性生长因子(TSGF)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类癌抗原(CA)199、总前列腺特异性抗原(T-PSA)及胃蛋白酶原(PG) I / II 联合检测, 对 2 395 例 35 岁以上的女性体检者进行血浆 TSGF、AFP、CEA、CA199、CA125 及 CA153 联合检测。结果 男性健康体检者 TM 检测阳性率中 TSGF+CEA 与 CEA 比较, TSGF+CEA+AFP 与 AFP 比较, TSGF+CEA+CA199 与 CA199 比较, TSGF+CEA+T-PSA 与 T-PSA 比较, TSGF+CEA+PG I / PG II 与 PG I / PG II 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。女性健康体检者 TM 检测阳性率中 TSGF+CEA 与 CEA 比较, TSGF+CEA+AFP 与 AFP 比较, TSGF+CEA+CA199 与 CA199 比较, TSGF+CEA+CA125 与 CA125 比较, TSGF+CEA+CA153 与 CA153 比较, TSGF+CEA+CA125+CA153 与 TSGF+CEA+CA125 比较, TSGF+CEA+CA125+CA153 与 TSGF+CEA+CA153 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 多项 TM 联合检测提高了恶性肿瘤早期诊断的灵敏度和特异性, 有助于提高检测阳性率, 减少漏诊, 更适宜于 35 岁以上健康体检者的早期肿瘤筛查。

关键词: 肿瘤标志物; 联合检测; 健康体检

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 02. 055

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)02-0263-03

近年来, 由于受到环境污染、不良生活方式及人口老龄化的影响, 恶性肿瘤的发病率呈逐年上升趋势, 而早诊断、早治疗是提高肿瘤患者生存率和治愈率的关键。肿瘤标志物(TM)检测作为早期发现无症状微灶肿瘤的有效途径, 可先于超声、CT、MRI 或 PET-CT 等物理检查发现肿瘤。随着人们健康意识的增强及健康体检产业的兴起, TM 检测也逐渐成为健康体检中的重点项目^[1]。然而, 目前用于临床诊断的 TM 检测均为非特异性肿瘤抗原, 因单项 TM 对肿瘤诊断的灵敏度均不够理想, 且在肿瘤早期血液浓度往往较低, 因而在肿瘤筛查和早期诊断中有一定局限性^[2]。本研究通过对 4 800 例健康体检者进行多项 TM 的联合检测, 旨在探讨其在健康体检者恶性肿瘤早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2015 年 4 月本院医学体检中心的健康体检者 4 800 例, 其中男 2 405 例, 女 2 395 例, 年龄 35~80 岁, 平均(55.0±22.1)岁。所有男性体检者均进行血浆肿瘤特异性生长因子(TSGF)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原

(CEA)、糖类癌抗原(CA)199、总前列腺特异性抗原(T-PSA)及胃蛋白酶原(PG) I / II 联合检测, 所有女性体检者均进行血浆 TSGF、AFP、CEA、CA199、CA125 及 CA153 联合检测。并排除已确诊为恶性肿瘤的患者。

1.2 仪器与试剂 TSGF 试剂盒由福建新大陆生物技术公司提供, 在上海精密科学仪器有限公司 721 分光光度计上检测; AFP、CEA、CA199、T-PSA、PG I / PG II、CA125 及 CA153 均在美国雅培公司 ARCHITECT PLUS i2000 SR 全自动化学发光分析仪上检测, 均采用化学发光法, 所有试剂盒均由美国雅培公司提供。

1.3 检测方法 采集所有检测对象空腹静脉 5 mL, 置于含有肝素钠的真空抗凝管, 以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆进行检测。

1.4 判定标准 正常参考范围: TSGF < 64 U/mL, AFP < 20 ng/mL, CEA < 5 ng/mL, CA125 < 35 U/mL, CA153 < 35 U/mL, CA199 < 35 U/mL, T-PSA < 4 ng/mL, PGI/PGII > 3。检测结果高于以上临界值即判为阳性, PGI/PGII ≤ 3 判为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 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 健康体检者单项 TM 阳性检测结果 2 405 例男性健康体检者中单项 TM 阳性总例数 210 例,总阳性率为 1.46%,见表 1。2 395 例女性健康体检者中单项 TM 阳性总例数 161 例,总阳性率为 1.12%,见表 2。

表 1 2 405 例男性健康体检者 6 项 TM 检测结果 (n=2 405)

项目	均数($\bar{x} \pm s$)	阳性例数(n)	阳性率(%)
TSGF(U/mL)	48.50±6.50	62	2.58
AFP(ng/mL)	11.52±3.72	15	0.62
CEA(ng/mL)	3.52±1.20	38	1.58
CA199(U/mL)	119.80±7.50	13	0.54
T-PSA(ng/mL)	2.45±0.75	14	0.58
PG I /PG II	5.52±0.75	68	2.83

表 2 2 395 例女性健康体检者 6 项 TM 检测结果 (n=2 395)

项目	均数($\bar{x} \pm s$)	阳性例数(n)	阳性率(%)
TSGF(U/mL)	47.90±6.80	59	2.46
AFP(ng/mL)	10.98±3.85	11	0.46
CEA(ng/mL)	3.49±1.25	29	1.21
CA199(U/mL)	18.80±8.30	12	0.50
CA125(U/mL)	19.80±7.80	24	1.00
CA153(U/mL)	19.50±8.20	26	1.09

表 3 2 405 例男性健康体检者 6 项 TM 联合检测结果 (n=2 405)

项目	阳性例数(n)	阳性率(%)
TSGF+CEA	51	2.12
TSGF+CEA+AFP	25	1.04
TSGF+CEA+CA199	19	0.79
TSGF+CEA+T-PSA	21	0.87
TSGF+CEA+PG I /PG II	85	3.53

表 4 2 395 例女性健康体检者 6 项 TM 联合检测结果 (n=2 395)

项目	阳性例数(n)	阳性率(%)
TSGF+CEA	45	1.88
TSGF+CEA+AFP	18	0.75
TSGF+CEA+CA199	19	0.79
TSGF+CEA+CA125	38	1.59
TSGF+CEA+CA153	42	1.75
TSGF+CEA+CA125+CA153	52	2.17

2.2 健康体检者多项 TM 联合检测结果 2 405 例男性健康体检者中多项 TM 联合检测总阳性 201 例,总阳性率为 1.67%,见表 3。2 395 例女性健康体检者中多项 TM 联合检测总阳性 214 例,总阳性率为 1.49%,见表 4。

2.3 单项与多项 TM 联合检测阳性率比较 男性健康体检者 TM 检测阳性率中 TSGF+CEA 与 CEA 比较, TSGF+CEA+AFP 与 AFP 比较, TSGF+CEA+CA199 与 CA199 比较, TSGF+CEA+T-PSA 与 T-PSA 比较, TSGF+CEA+PG I /PG II 与 PG I /PG II 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。女性健康体检者 TM 检测阳性率中 TSGF+CEA 与 CEA 比较, TSGF+CEA+AFP 与 AFP 比较, TSGF+CEA+CA199 与 CA199 比较, TSGF+CEA+CA125 与 CA125 比较, TSGF+CEA+CA153 与 CA153 比较, TSGF+CEA+CA125+CA153 与 TSGF+CEA+CA125 比较, TSGF+CEA+CA125+CA153 与 TSGF+CEA+CA153 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中 201 例多项 TM 联合检测阳性的男性健康体检者中 25 例被确诊为早、中期恶性肿瘤, 恶性肿瘤检出率为 1.04%, 仅占多项 TM 阳性的 12.44%, 其中包括肝癌 4 例、肺癌 7 例、肠癌 4 例、胃癌 7 例、前列腺癌 2 例、胰腺癌 1 例; 176 例为非肿瘤患者中良性病变患者 165 例, 不明原因 TM 升高 11 例。214 例次多项 TM 联合检测阳性的女性健康体检者中 29 例被确诊为早、中期恶性肿瘤, 恶性肿瘤检出率为 1.21%, 仅占多项 TM 阳性例次的 13.55%, 其中包括肝癌 2 例、肺癌 3 例、肠癌 3 例、胃癌 5 例、胰腺癌 1 例、乳腺癌 6 例、宫颈癌 5 例、卵巢癌 4 例; 185 例为非肿瘤患者中良性病变患者 172 例, 不明原因 TM 升高 13 例。

3 讨 论

TM 是指在恶性肿瘤的发生和增殖过程中反映肿瘤存在和生长的一类物质^[3], 由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌, 或由机体对肿瘤反应而异常产生和(或)升高。TM 检测在肿瘤诊治方面的重要作用逐渐被公认^[4], TM 升高是早期发现肿瘤的重要线索, 对肿瘤的早期筛查、诊断、鉴别诊断、疗效观察及评估预后都具有重要意义。然而, 单项 TM 检测对肿瘤诊断的特异性不高, 阳性率偏低, 特别是对早期肿瘤的检出率不高^[5-7]。因此, 为了提高 TM 的诊断价值, 目前多采用多项 TM 联合检测的方法, 以提高检测肿瘤的灵敏度和特异性, 从而提高肿瘤诊断的阳性率和准确度, 有利于肿瘤的早期诊断和治疗, 从而提高肿瘤治愈率, 降低病死率^[6-7]。

本研究对 4 800 例健康体检者进行多项 TM 联合检测结果显示, 2 405 例男性健康体检者中多项 TM 联合检测总阳性 201 例, 总阳性率为 1.67%, 在体检同期及随访期经过临床、影像学、内窥镜以及病理学等检查手段, 其中 25 例被确诊为早、中期恶性肿瘤, 恶性肿瘤检出率为 1.04%, 仅占多项 TM 阳性例次的 12.44%。2 395 例女性健康体检者中多项 TM 联合检测总阳性 214 例, 总阳性率为 1.49%, 在体检同期及随访期经过临床、影像学、内窥镜以及病理学等检查手段, 其中 29 例被确诊为早、中期恶性肿瘤, 恶性肿瘤检出率为 1.21%, 仅占多项 TM 阳性的 13.55%。可见, 有针对性地对健康体检者进行多项 TM 联合检测, 可提高肿瘤检测的灵敏度, 弥补单项 TM 检测的不足, 为肿瘤的早期诊断和治疗提供了重要的科学依据。对于单项 TM 或多项 TM 联合检测升高者, 均应该引起重视并动态观察其 TM 水平, 同时应结合临床、影像学、内窥镜以及病理学等检查手段联合诊断, 以避免漏诊、误诊及误治。TM 并非恶性肿瘤绝对特异性产物, 其不仅反映肿瘤的存在

在和生长,也受炎症、性别、年龄、药物、饮食等因素影响。不明原因 TM 升高,除存在微小癌的可能外,主要是炎症、增生、长期饮酒等原因造成,多数为单项 TM 的升高^[7]。本研究中非肿瘤因素引起的 TM 升高者绝大多数有其他良性病变,少数为不明原因 TM 升高。本研究结果显示,201 例多项 TM 联合检测阳性的男性健康体检者中 176 例为非肿瘤患者,占多项 TM 阳性的 87.56%,其中良性病变患者 165 例,不明原因 TM 升高 11 例;214 例多项 TM 联合检测阳性的女性健康体检者中 185 例为非肿瘤患者,占多项 TM 阳性的 86.45%,其中良性病变患者 172 例,不明原因 TM 升高 13 例。可见, TM 检测阳性并非一定是肿瘤,但可作为一种提示和信号,提示检测者属于高危人群,应引起警示和注意。TM 检测阳性者应结合临床查清原因,考虑家族遗传因素、周围环境因素、不良生活习惯和行为等影响因素^[1]。如果经多次检测, TM 检测结果持续呈现较强的阳性反应,则应进行深入细致地临床检查。

综上所述,多项 TM 联合检测提高了恶性肿瘤早期诊断的灵敏度和特异性,有助于提高检测阳性率,减少漏诊,更适宜于 35 岁以上健康体检者的早期肿瘤筛查。TSGF、CEA、AFP、CA199、CA125、CA153、T-PSA 及 PG I / PG II 等 TM 被经常应用于健康体检中,对恶性肿瘤的诊断和预后判断各有优势,互相补充,适用于大规模普查,但上述 TM 尚不能涵盖所有肿瘤,必要时还应增加其他 TM,以提高诊断的准确度。TM 升高并非一定有恶性肿瘤,而检测结果正常也并非完全排除恶性肿瘤, TM 主要用于恶性肿瘤的辅助诊断,不能仅凭 TM 阳性

• 临床研究 •

(或升高)进行确诊^[8],必要时应进行定期复查和随访,联合影像学、内窥镜及病理细胞学等检查手段。因此,只有正确地理解、合理地应用 TM 的检测结果,才能更好地为健康体检者肿瘤的早期诊断和治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] 夏会娥,王子究.浅析肿瘤标志物检测在健康体检中的应用[J].实用医技杂志,2008,15(11):1465-1466.
- [2] 高晓东,夏炜.肿瘤标志物(TM)联合检测在健康体检中的意义[J].中国实用医药,2010,5(30):89-90.
- [3] 张传宝.科学合理应用肿瘤标志物 全面保证检测质量[J].国际检验医学杂志,2014,35(4):385.
- [4] 谢跃文,王强,夏洁.肿瘤标志物检测在恶性肿瘤诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(1):107-109.
- [5] 匡红,孙晨,李静,等.多肿瘤标志物蛋白芯片技术在人群健康体检中的应用[J].国际检验医学杂志,2013,34(9):1074-1076.
- [6] 龚倩,王金金.多肿瘤标志物蛋白芯片技术在健康体检人群防癌普查中的应用评价[J].免疫学杂志,2012,28(10):896-900.
- [7] 杨星,任庆余,洪军.中老年健康体检者肿瘤标志物的检测[J].中国老年学杂志,2013,33(10):2400-2402.
- [8] 中华医学会检验分会,卫生部临床检验中心,中华检验医学杂志编辑委员会.肿瘤标志物的临床应用建议[J].中华检验医学杂志,2012,35(2):103-116.

(收稿日期:2015-10-25)

乙型肝炎病毒血清标志物前 S1 抗原与乙型肝炎病毒 e 抗原的关系

黎燕琼

(广西梧州市中医医院检验科,广西梧州 543002)

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)阳性者的血清前 S1 抗原(PreS1Ag)与 HBV e 抗原(HBeAg)的关系,分析 PreS1Ag 的检测在临床应用中的价值。**方法** 采用化学发光法检测 HBsAg 和 HBeAg 及其他 3 项 HBV 血清标志物(HBV 表面抗体、核心抗体、e 抗体),同时采用 ELISA 法检测标本的 PreS1Ag。**结果** 1 260 例 HBsAg 阳性标本 HBeAg 阳性率为 29.29%(369/1 260),显著低于 PreS1Ag 阳性率 91.51%(1 153/1 260),PreS1Ag 与 HBeAg 检测结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PreS1Ag 检测较 HBeAg 更灵敏,能更准确地反映 HBV 在体内的复制情况。PreS1Ag 是 HBV 复制和具有传染性的标志物,与 HBV 5 项血清标志物联合检测,能更全面地反映 HBV 的复制、传染性及其抗病毒疗效。

关键词: 肝炎病毒,乙型; 蛋白质前体; 肝炎 e 抗原,乙型; 前 S1 抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.056

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)02-0265-02

乙型肝炎病毒(HBV)血清前 S1 抗原(PreS1Ag)是 HBV 外膜蛋白的重要组成部分,在 HBV 感染肝细胞的机体免疫应答反应中具有重要作用^[1]。近年来随着对 PreS1Ag 的深入研究,发现其可以反映体内 HBV 的传染性强弱及病毒在体内的复制情况,对乙型肝炎(以下简称乙肝)的诊断、治疗、预后评估具有一定的价值^[2]。作者对 1 260 例 HBV 表面抗原(HBsAg)阳性者血清 PreS1Ag 和 HBV e 抗原(HBeAg)的检测结果进行了分析,旨在探讨 PreS1Ag 检测的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 6 月至 2012 年 8 月门诊和住院的 HBsAg 阳性患者 1 260 例,其中男 737 例,女 523 例;年龄 5~94 岁。

1.2 仪器与试剂 HBeAg 检测采用北京科美生物技术有限公司 CHEMCLIN600 全自动发光仪,试剂及质控物均由该分

司生产,购自广州奥比奥分公司。PreS1Ag 检测采用 MULTI-SKAN MK3 酶标仪及 WELLWASH 4MK2 洗板仪,所用试剂为威海威高生物科技有限公司产品。

1.3 方法 HBV 血清标志物两对半[HBsAg、HBV 表面抗体(HBsAb)、HBeAg、HBV e 抗体(HBeAb)、HBV 核心抗体(HBcAb)]检测采用化学发光法,HBsAg >0.85 ng/mL 为阳性,HBsAb >10 mIU/mL 为阳性,HBeAg >0.05 NCU/mL 为阳性,HBeAb >8 NCU/mL 为阳性,HBcAb >4 NCU/mL 为阳性。PreS1Ag 用酶标仪读数。整个操作过程严格按标准规程操作。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2007 软件进行数据处理与统计学分析。

2 结果

1 260 例 HBsAg 阳性者 PreS1Ag 阳性率为 91.51%