

· 论 著 ·

CA242 与 CA72-4 比值诊断早期结直肠癌的敏感度及特异度评价

林忠顺¹, 吕国恩², 吕俊廷³

(广东省江门市中心医院:1. 检验科;2. 消化内科;3. 血液内科 529030)

摘要:目的 评价肿瘤标记物 CA242 与 CA72-4 比值在诊断早期结直肠癌(CRC)的敏感度及特异度。方法 收集 87 例 CRC 患者血标本,采用化学发光法检测 CA242 及 CA72-4 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 CA242/CA72-4 比值在诊断 CRC 的敏感度与特异度。结果 87 例疑似 CRC 患者最终 56 例(64.37%)被确诊为 CRC,31 例(35.63%)被排除 CRC。CRC 患者 CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 比值均高于非 CRC 者,差异有统计学意义($P < 0.05$),且以 CA242/CA72-4 比值最为明显($P = 0.013$)。CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 比值三者的曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.621 及 0.775,其中 CA72-4 与早期 CRC 无明显相关性,而 CA242 及 CA242/CA72-4 比值与 CRC 诊断呈显著相关性($P = 0.013, 0.006$),两者的 95% 可信区间(CI)分别为 0.576~0.851 及 0.612~0.887;当 CA242/CA72-4 截值(cut-off)为 2.6 时(CA242=28.6, CA72-4=11 时),其诊断早期 CRC 的敏感度为 91.32%,特异度为 94.57%。结论 CA242/CA72-4 比值在诊断早期 CRC 的敏感度及特异度均高于 CA242 或 CA72-4 两者单项,尤其当比值接近 2.6 时需高度注意 CRC 的可能。

关键词:结直肠癌; CA242; CA72-4; 受试者工作特征曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)16-2250-03

Evaluation on sensitivity and specificity of CA242/CA72-4 ratio in diagnosing early colorectal carcinoma

LIN Zhongshun¹, LYU Guoen², LYU Junting³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Hematology, Jiangmen Municipal Central Hospital, Jiangmen, Guangdong 529030, China)

Abstract: Objective To evaluate the sensitivity and specificity of CA242/CA72-4 ratio in diagnosing early colorectal carcinoma. **Methods** Totally 87 blood specimens of colorectal carcinoma(CRC) were collected. The Chemiluminescence method was adopted to detect the levels of CA242 and CA72-4. Then the receiver-operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity and specificity of CA242/CA72-4 ratio in the diagnosis of CRC. **Results** Among 87 cases of suspected CRC, 56 cases (64.37%) were eventually diagnosed as CRC, 31 cases (35.63%) were excluded from CRC; the CA242 and CA72-4 levels and CA242/CA72-4 ratios in the CRC group were higher than those in the non-CRC group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), moreover the CA242/CA72-4 ratio was more significant ($P = 0.013$). The areas under curve (AUC) of CA242, CA72-4 and CA242/CA72-4 ratio were 0.754, 0.621 and 0.775 respectively, in which CA72-4 had no significant correlation with the early CRC, while CA242 and CA242/CA72-4 ratio had significant correlation with the CRC diagnosis ($P = 0.013, 0.006$) and their 95% confidence intervals (CI) were 0.576-0.851 and 0.612-0.887; when the CA242/CA72-4 cutoff value was 2.6 (CA242=28.6, CA72-4=11), the sensitivity for early diagnosis of CRC was 91.32% and the specificity was 94.57%. **Conclusion** The sensitivity and specificity of CA242/CA72-4 ratio in the early diagnosis of CRC are higher than those of CA242 or CA72-4 single index, especially when the ratio is close to 2.6, high attention should be paid to the possibility of CRC.

Key words: colorectal cancer; CA242; CA72-4; receiver-operating characteristic curve

近年流行病学资料显示结直肠癌(CRC)的发病率有所增加,且有年轻化倾向,因此 CRC 的早期诊断极其重要^[1]。肿瘤标记物是诊断肿瘤的重要实验室指标,对于 CRC 而言,目前尚缺乏高敏感度及特异度的肿瘤标记物,即使临床常用的 CA242 及 CA72-4,前者诊断 CRC 敏感度最高约 85%,后者则是低于 50%^[2],因此二者诊断 CRC 仍不理想。为此,笔者推测,同样作为糖脂类肿瘤标记物,两者的高低处于一个动态变化过程,那么两者的比值是否具有更高的灵敏性?为此,笔者采用受试者工作特征曲线(ROC)分析了 CA242/CA72-4 比值在诊断 CRC 的敏感度与特异度,发现该比值具有较理想的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月本院收治的疑似 CRC 患者作为观察对象,入选条件如下:根据临床表

现、指检及结肠镜检查结果,临床考虑 CRC 诊断;未行手术或病理学者;排除继发性肿瘤可能^[3]。共入选 87 例患者,年龄 29~83 岁,平均(57.29±22.34)岁。

1.2 仪器与试剂 深圳新产业医疗设备有限公司 Maglumi2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒;德国罗氏 Cobas e602 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒。

1.3 方法 采集所有患者静脉血,采用化学发光法检测血清 CA242 水平(参考值为 CA242<20 kU/L);同样采用化学发光法检测血清 CA72-4 水平(参考值为 CA72-4<6.7 μg/L)^[4]。最后由肠镜活检、结肠术中或术后病理学检查,经 HE 染色或免疫组织化学法(IHC)等病理学诊断为 CRC^[5]。

1.4 统计学处理 使用统计软件包 SPSS 17.0 处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用两独立样本 t 检验比较 CRC 与非 CRC 患者之间上述三项指标的差异;使用 ROC 比较上述三项

指标诊断 CRC 的敏感度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的肿瘤标记物对比 87 例疑似 CRC 患者最终 56 例(64.37%)被确诊为 CRC, 31 例(35.63%)被排除 CRC; CRC 患者 CA242 及 CA72-4 水平均高于非 CRC 者($P = 0.032, 0.041$), 但以 CA242/CA72-4 比值的组间差异最为明显($P = 0.013$)。见表 1。

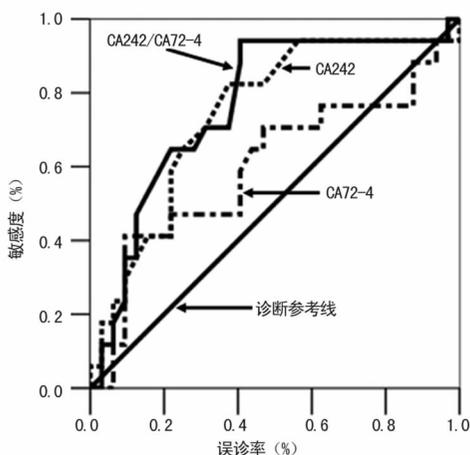
表 1 两组患者 CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 比值的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	n	CA242(IU/mL)	CA72-4($\mu\text{g/L}$)	CA242/CA72-4
CRC 组	56	28.98 \pm 17.46	10.73 \pm 5.17	3.09 \pm 2.48
非 CRC 组	31	22.26 \pm 13.35	7.28 \pm 3.74	1.87 \pm 0.85
t		4.281	2.992	2.764
P		0.032	0.041	0.013

2.2 ROC 分析 CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 三者的曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.621 及 0.775(图 1), 其中 CA72-4 与 CRC 无相关性($P = 0.252$), 而 CA242 及 CA242/CA72-4 比值与 CRC 呈显著相关性($P = 0.013, 0.006$), 二者的 95% 可信区间(CI)分别为 0.576~0.851 及 0.612~0.887, 以 CA242/CA72-4 比值的可信度显著。见表 2。

表 2 CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 比值的 ROC 分析表

指标	AUC	标准误	P	95%CI	
				下限	上限
CA242	0.754	0.075	0.013	0.576	0.851
CA72-4	0.621	0.092	0.252	0.451	0.690
CA242/CA72-4	0.775	0.073	0.006	0.612	0.887



注:横坐标为误诊率(即 1-特异度);纵坐标为敏感度。正方形内的对角实线为诊断参考线,左上方的实线曲线为 CA242/CA72-4 比值,其下方的面积最大(0.775);实线曲线下方的点状虚线曲线为 CA242;虚线与断参考线之间的点杠虚线为 CA72-4。

图 1 CA242、CA72-4 及 CA242/CA72-4 比值的诊断 ROC 曲线

2.3 截值分析 当 CA242/CA72-4 截值(cut-off)为 2.6 时(CA242=28.6, CA72-4=11 时), 其诊断早期 CRC 的敏感度

为 91.32%, 特异度为 94.57%; 其 95%CI 为 0.612~0.887(图 1 左上方实线与诊断参考线的交点)。

3 讨论

CRC 是最常见的恶性肿瘤之一, 男性发病率位居世界第 3 位, 女性发病率位居世界第 2 位^[6]。肿瘤标记物 CA242 是一种唾液酸化的糖类抗原, 是存在于多种器官恶性肿瘤中呈黏蛋白类型的糖蛋白。CA242 不能与 Lewis A 型抗原反应, 也不能与唾液酸化的半乳糖苷反应, 因此在部分器官的表达较敏感^[7]。文献显示 CA242 诊断 CRC 的敏感性为 55%~85%, 仅次于胰腺癌(68%~79%)^[5]。

CA72-4 是高分子黏蛋白分子, 其血清水平明显增高常见于消化系统、妇科及乳腺等恶性肿瘤, 动态测定血清 CA72-4 水平有助于监测肿瘤的病情转归及复发^[8]。有研究发现 CRC 患者血清 CA72-4 水平与其分期、是否转移存在着显著相关性, 并且发现 CA72-4 对 CRC 患者的确诊及随访意义尤其重要^[9]。研究显示 CA72-4 升高见于 47% 的 CRC 患者, 仅次于卵巢癌(67%)^[10]。可见, 对于诊断 CRC, CA242 及 CA72-4 的敏感性 & 特异性仍不理想。为提高诊断准确性, 临床医师往往会通过联合检测多种肿瘤标记物以增大判对概率^[11], 但这会明显增加患者的经济负担。因此, 在现有的肿瘤标记物的基础上, 通过变换它们的组合方法, 如观察它们的比重, 能否实现更敏感的实验室诊断手段? 为此, 笔者进行了本研究。

本组数据显示, 87 例疑似 CRC 的判对率为 64.37%, 判错率为 35.63%, 与朱晓飞等^[12]的报道相似。组间比较显示, CRC 组患者 CA242 及 CA72-4 水平均高于非 CRC 组, 与田华等^[13]的检测结果类似; 但以 CA242/CA72-4 比值的组间差异最为显著, 这初步说明 CA242/CA72-4 比值诊断 CRC 优于 CA242 或 CA72-4 单项。

以上比较仅为表观数据, 为进一步验证三者的实验室诊断效能, 笔者采用了 ROC 比较三者的敏感度与特异度, 并发现三者的 AUC 同样以 CA242/CA72-4 比值最大, CA242 次之, CA72-4 最小, 且 CA72-4 与 CRC 无相关性, 说明 CA72-4 的诊断效能低, 可初步排除在外。在 P 值的比较方面, CA242/CA72-4 比值的 P 值更小, 且其对应的 AUC 更大, 因此说明 CA242/CA72-4 诊断 CRC 的价值更大。

在得出当 CA242/CA72-4 比值的诊断优势后, 需回归至具体数值范围对临床的指导, 因此笔者进行了截值分析(cut-off, 即诊断界点移动试验)^[14], 发现当 CA242/CA72-4 比值为 2.6 时, 其诊断早期 CRC 的敏感度为 91.32%, 特异度为 94.57%, 亦即均已超过 90%, 属于诊断的理想指标。

通过本研究笔者认为, 在不增加其他肿瘤标记物检测项目的基础上, 运用 CA242/CA72-4 比值诊断早期 CRC 的敏感度及特异度均高于 CA242 或 CA72-4 单项, 尤其当比值接近 2.6 时需高度注意 CRC 的可能, 这对临床医师诊断 CRC 并制订临床决策具有重要提示意义。

参考文献

[1] Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1): 83-95.

[2] 宋培栋, 翟根成. 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 及 CA724 在结直肠癌诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1279-1281. (下转第 2254 页)

出率较低,说明本地区儿童呼吸道感染主要病原体为 ADV、IV、CP。

儿童呼吸道感染在一年四季均可以发病,本研究显示不同季节呼吸道病原体检出率不同,差异有统计学意义。夏季儿童呼吸道病原体检出率最高 53.5%,其次为春季 46.3%,秋季和冬季的检出率较低,分别为 28.2%和 29.2%。ADV 在夏、冬季节检出率较高,分别为 14.8%和 16.5%;IV 在春季(12.9%)和夏季(13.0%)较高;RSV 在夏季(5.8%)最高;PIV 在夏季检出率较高;MP 在春季(6.5%)和夏季(5.5%)检出率较高;CP 在春季(14.8%)和夏季(15.0%)检出率较高。由此可以看出,呼吸道病原体感染与季节有关,这可能是由于各种病原体适宜生长的环境、气候条件、温湿度等不同而导致的感染率各异^[6]。

本研究中 6 032 例患儿,共有男性 3 558 例和女性 2 474 例,其呼吸道病原体感染的阳性率分别为:男性 40.5%、女性 33.9%,而且统计分析差异具有统计学意义($P < 0.05$),男性患儿呼吸道感染病原体检出率高于女性,结果与以往研究类似^[7-8]。而且不同年龄段的儿童好发不同病原体的感染,本研究将患儿按年龄分为 4 组:<1 岁共有 3 969 例、1~3 岁共有 945 例、4~6 岁共有 769 例、>6 岁共有 349 例,各个年龄组的病原体检出率分别为 23.1%、66.2%、72.7%、54.6%,且统计分析显示差异有统计学意义($P < 0.05$)。本资料显示,随着年龄在增加,呼吸道病原体感染率增高,到 4~6 岁达高峰期;CP 在 1~3 岁检出率最高,与其他报道一致^[3];而 MP 在 4~6 岁检出率最高,也与文献报道一致^[9]。

综上所述,本研究显示 2015 年儿 ADV、IV 和 CP 是本地区儿童呼吸道感染主要病原体;不同年龄段的患儿检出病原体情况存在差异,而且男性检出率高于女性;另外,呼吸道感染存在季节性差异,提示在呼吸道感染高发季节做好疾病的预防,可以有效避免儿童呼吸道感染的发生,降低发病率。最后,在

进行呼吸道感染病原学分析的同时需要结合患者的临床表现和流行病学特征,可以有效指导临床适时调整治疗方案,合理使用抗菌药物,降低抗生素的滥用率。

参考文献

- [1] 邓钰,吴守彩,王书会,等. 儿科系统医院感染现患率调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(17):2267-2268.
- [2] 王梅. 小儿急性呼吸道感染的病原学研究[J]. 中国儿童保健杂志,2003,11(2):117-118.
- [3] 关键强,陈春明. 儿童呼吸道感染支原体、衣原体和常见呼吸道病毒病原学分析[J]. 海南医学,2013,24(24):3659-3661.
- [4] 雷小英,彭东红. 2009-2011 年重庆地区儿童呼吸道病毒感染流行特征分析[J]. 重庆医科大学学报,2013,38(9):1052-1057.
- [5] 张伟群,李妍. 常见儿童呼吸道病毒感染的病原检测[J]. 现代实用医学,2009,21(4):386-387.
- [6] Marcone DN, Ellis A, Videla C, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013,32(3):e105-e110.
- [7] 朱汝南,邓洁,王芳,等. 2000 年秋冬至 2002 年夏北京地区急性呼吸道感染病毒病原学研究[J]. 临床儿科杂志,2003,21(1):25-28.
- [8] 吴茜,倪林仙,李杨芳,等. 急性下呼吸道感染患儿病毒病原学分析[J]. 中国实用儿科杂志,2007,22(12):938-939.
- [9] 王贵年,苏保鑫. 肺炎支原体感染实验室诊断的研究进展[J]. 医学研究杂志,2009,38(4):19-21.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-05-28)

(上接第 2251 页)

- [3] 赵志勇,凌丽,鲁晓波,等. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗低位直肠癌对血清 CEA、CA242、CA724 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(25):59-60.
- [4] 于海涛,刘秀娜. CEA 联合 CA199、CA724、CA242 在胃癌检测的诊断价值[J]. 医学检验与临床,2013,9(4):15-16.
- [5] 郭巍,赵春明,赵岩峰. 七种肿瘤标志物联检在结肠直肠癌诊断中的应用体会[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(6):473-474.
- [6] 沈桂荣,樊圣,赵启军,等. 结肠直肠癌患者血清 UGT1A8、CA19-9、CEA 联合检测对早期临床诊断的指导价值[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(7):1413-1415.
- [7] 张海林,贾爱萍,邢丽,等. 多种肿瘤标志物在结肠直肠癌患者术后腹腔引流液中水平的表达与疾病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(1):105-106.
- [8] 唐承璐,刘慧敏,吕小红. 血清 YAK-40、CEA、CA72-4 联合检测对结肠癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2015,19(4):645-646.

- [9] 朱占蒙. 结肠癌患者血清 CA724 水平差异与趋势分析[D]. 大连:大连医科大学,2014:1-2.
- [10] 朱剑峰,李志辉,朱红静,等. CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50 对消化道肿瘤的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2014,29(5):501-502.
- [11] 李湘英. 肿瘤标志物联合检测在消化道恶性肿瘤中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(19):2415-2417.
- [12] 朱晓飞. CA72-4、SF 和 CEA 联合检测在结肠癌的应用价值[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2013,9(2):352-354.
- [13] 田华,汪和明,陈杰,等. CEA、CA199、CA242 和 CA724 联合检测对大肠癌的诊断价值研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2013,18(5):317-318.
- [14] Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ, et al. Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19-9, and CA72-4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival [J]. *Arch Surg*, 2010,145(12):1177-1183.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-06-20)