

• 论 著 •

CA50 在多种良恶性疾病患者血清中的表达水平分析

宋 燕,王 兵,刘雪凯
航天中心医院检验科,北京 100049

摘 要:**目的** 分析不同类型疾病中血清糖类抗原(CA)50 的水平,为临床诊疗提供更加可靠的依据。**方法** 从该院实验室信息系统(LIS)中获取 2019 年 1 月至 2020 年 2 月所有进行 CA50 检测的 601 例研究对象的资料,将研究对象分为健康对照组(198 例)、良性疾病组(290 例)和恶性肿瘤组(113 例),比较 3 组 CA50 水平,并分析血清 CA50 在 16 种不同疾病中的水平差异。**结果** 良性疾病组和恶性肿瘤组患者的血清 CA50 水平明显高于健康对照组($P<0.05$)。进行疾病分组后,除了消化道出血和前列腺增生患者与健康对照者血清 CA50 水平差异无统计学意义($P>0.05$)外,其他 14 种疾病(除了 6 种恶性肿瘤外,还包括动脉粥样硬化、肺炎、胃肠炎、2 型糖尿病、后天性肾囊肿、肠梗阻、脑梗死、肾功能不全这 8 种良性疾病)患者的血清 CA50 水平均高于健康对照者($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析提示,血清 CA50 除了可以用于区分健康对照者和恶性肿瘤患者[曲线下面积(AUC)为 0.79(95%CI:0.74~0.85)]外,还可以用于区分健康对照者和良性疾病患者[AUC 为 0.71(95%CI:0.67~0.76)],灵敏度为 67.93%,特异度为 67.17%。**结论** 血清 CA50 是一个潜在的肿瘤标志物,可以用于多种良性疾病和恶性肿瘤的初筛和诊断。在将 CA50 作为肿瘤标志物应用时,应首先排除良性疾病可能造成的干扰。

关键词:糖类抗原 50; 肿瘤标志物; 肿瘤; 良性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.015 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2021)02-0193-04 **文献标志码:**A

Analysis of serum CA50 expression level in multiple benign and malignant diseases

SONG Yan, WANG Bing, LIU Xuekai

Department of Clinical Laboratory, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Abstract:**Objective** To analyze the serum CA50 level in different diseases to provide more reliable reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The data of all 601 study subjects with CA50 detection were obtained from the laboratory information system (LIS) of this hospital. The study subjects were divided into the healthy control group (198 cases), benign diseases group (290 cases) and malignant tumors group (113 cases). The serum CA50 levels were compared among 3 groups and the differences of serum CA50 levels in 16 kinds of diseases were analyzed. **Results** The serum CA50 level in the benign diseases group and malignant tumors group was significantly higher than that in the healthy control group ($P<0.05$). After disease grouping, except there was no difference in serum CA50 level between the patients with gastrointestinal bleeding and prostatic hyperplasia with the healthy controls ($P>0.05$), but the serum CA50 level in the patients with 14 other diseases (6 kinds of malignant tumors and 8 kinds of benign diseases such as atherosclerosis, pneumonia, gastroenteritis, type 2 diabetes mellitus, acquired renal cysts, intestinal obstruction, cerebral infarction and renal insufficiency) was higher than that in healthy controls ($P<0.05$). The ROC curve suggested that serum CA50 could not only distinguished the healthy controls and patients with malignant tumors [AUC 0.79(95%CI:0.74-0.85)], but also distinguished the healthy controls and the patients with benign disease [AUC 0.71(95%CI:0.67-0.76)], the sensitivity was 67.93% and the specificity was 67.17%. **Conclusion** Serum CA50 is a potential tumor biomarker and can be used for the initial screening and diagnosis of a variety of benign diseases and malignant tumors. When using CA50 as a tumor marker, the interference possibly led by benign diseases should be ruled out firstly.

Key words:CA50; tumor markers; tumor; benign disease

作者简介:宋燕,女,副主任技师,主要从事肿瘤免疫研究。

本文引用格式:宋燕,王兵,刘雪凯. CA50 在多种良恶性疾病患者血清中的表达水平分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2):193-196.

肿瘤标志物自 1978 年被提出以来,在临床上广泛应用,但大部分肿瘤标志物没有器官特异性,也没有肿瘤特异性,导致临床医师无法正确解读,甚至造成误诊,给患者带来严重的心理负担。如何合理地利用和解读每一项肿瘤标志物是现在亟待解决的问题^[1-3]。糖类抗原(CA)50 是一种以唾液酸糖脂和唾液酸糖蛋白为主的糖类抗原,在多种恶性肿瘤,特别是消化系统肿瘤如胰腺癌中水平较高,在某些良性疾病患者的血清中 CA50 水平也会出现升高^[4-8]。现将本院 601 例研究对象的 CA50 检测结果进行分析,确定不同疾病状态下血清 CA50 的水平,为临床医师的诊疗提供更加可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从本院实验室信息系统(LIS)中获取 2019 年 1 月至 2020 年 2 月所有进行 CA50 检测的 601 例研究对象的资料。601 例研究对象中男 398 例、女 203 例,年龄 13~94 岁、中位年龄 58.8 岁。将研究对象分为健康对照组(198 例)、良性疾病组(290 例)和恶性肿瘤组(113 例)。根据研究对象不同的疾病类型(包括良性疾病和恶性肿瘤)分为各个疾病亚组。本研究共纳入了 16 种疾病,包括 2 型糖尿病、肠梗阻、脑梗死、动脉粥样硬化、肺炎、胃肠炎、肾功能不全、消化道出血、前列腺增生、后天性肾囊肿、胃癌、膀胱癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌和其他恶性肿瘤(15 例,包括食管癌和乳腺癌等,由于病例数太少,没有进一步详细分类,统计为其他恶性肿瘤)。

1.2 仪器与试剂 采用迈瑞全自动化学发光免疫分析仪 CL6000-i 检测 CA50 水平,试剂盒、质控品和校准品均由深圳迈瑞公司提供。通过室内质控评价该系统检测血清 CA50 的稳定性。

1.3 方法 研究对象均空腹 8~12 h 后抽血,标本采集后 3 000 r/min 离心 10 min,上机检测。所有操作依据试剂盒和仪器说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行处理和分析,采用 Graphpad8.0 软件进行作图。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不满足正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CA50 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CA50 室内质控结果分析 采用迈瑞全自动化学发光免疫分析仪配套的两个水平的室内质控品,同血清标本采用相同的流程进行检测。2019 年 1 月以来,血清 CA50 的室内质控品有两个批次,将所有 CA50 室内质控检测数据进行统计,获取 $\bar{x}$ 和 s ,计算

出的变异系数(CV)在 10%以下,满足了临床对 CA50 检测精密度的要求。见表 1。

表 1 CA50 室内质控品的检测结果				
质控批次	低值质控品		高值质控品	
	水平 ($\bar{x} \pm s$, U/mL)	CV(%)	水平 ($\bar{x} \pm s$, U/mL)	CV(%)
2018120100	12.56±0.73	5.78	74.02±5.4	7.29

2.2 健康对照组、良性疾病组和恶性肿瘤组血清 CA50 水平比较 由于血清 CA50 水平不满足正态分布,采用 Kruskal-Wallis 检验进行统计分析。3 组 CA50 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。恶性肿瘤组的 CA50 水平最高[10.90(6.21, 25.65) U/mL],其次是良性疾病组[7.30(4.35, 11.83) U/mL],最低是健康对照组[4.00(2.70, 6.45) U/mL]。随后,通过 Mann-Whitney U 检验分别比较了恶性肿瘤组和良性疾病组与健康对照组血清 CA50 水平的差异,结果提示,良性疾病组和恶性肿瘤组的 CA50 水平均高于健康对照组($Z = -7.92, -8.60, P < 0.05$)。

2.3 16 种不同疾病患者及健康对照者血清 CA50 水平比较 将这 16 种疾病患者的血清 CA50 水平进行比较,见表 2。除了消化道出血、前列腺增生患者与健康对照者血清 CA50 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其他 14 种疾病(除了胃癌、膀胱癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌和其他恶性肿瘤这 6 种恶性肿瘤外,还包括 8 种良性疾病,如动脉粥样硬化、肺炎、胃肠炎、2 型糖尿病、后天性肾囊肿、肠梗阻、脑梗死、肾功能不全)患者的血清 CA50 水平均高于健康对照者($P < 0.05$)。

表 2 各疾病组及健康对照组血清 CA50 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]				
组别	<i>n</i>	CA50	<i>Z</i>	<i>P</i>
健康对照组	198	4.00(2.70, 6.45)	—	—
消化道出血组	31	4.99(2.78, 9.53)	-1.59	0.11
动脉粥样硬化组	29	5.02(4.03, 8.47)	-2.26	0.02
前列腺增生组	7	5.41(4.15, 12.00)	-1.36	0.17
肺炎组	24	6.62(4.09, 13.84)	-3.18	<0.001
胃肠炎组	31	7.14(4.07, 9.12)	-3.24	<0.001
2 型糖尿病组	38	7.69(4.98, 11.11)	-5.17	<0.001
结直肠癌组	19	7.89(5.89, 14.57)	-3.43	<0.001
后天性肾囊肿组	10	8.06(3.93, 12.04)	-2.62	0.01
肠梗阻组	25	8.49(4.11, 13.73)	-3.19	<0.001
膀胱癌组	21	8.51(3.98, 12.13)	-3.22	<0.001
脑梗死组	53	8.78(5.59, 12.85)	-6.16	<0.001
胃癌组	17	9.41(4.91, 112.26)	-3.92	<0.001

续表 2 各疾病组及健康对照组血清 CA50 水平比较
[$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]

组别	n	CA50	Z	P
前列腺癌组	21	9.85(6.44,14.78)	-4.41	<0.001
肾功能不全组	42	10.41(5.42,16.97)	-5.41	<0.001
其他恶性肿瘤组	15	12.93(4.71,22.20)	-3.40	<0.001
胰腺癌组	20	109.89(25.13,180.00)	-6.73	<0.001

注：—表示无数据。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析提示：血清 CA50 用于区分健康对照者和恶性肿瘤患者的曲线下面积(AUC)为 0.79(95%CI:0.74~0.85),cut-off 值为 7.87 U/mL,灵敏度为 65.49%,特异度为 84.34%;CA50 用于区分良性疾病患者和恶性肿瘤患者的 AUC 为 0.64(95%CI:0.58~0.71),cut-off 值为 21.43 U/mL,灵敏度为 93.35%,特异度为 31.86%;CA50 用于区分健康对照者和良性疾病患者的 AUC 为 0.71(95%CI 0.67~0.76),cut-off 值为 5.30 U/mL,灵敏度为 67.93%,特异度为 67.17%。见图 1。

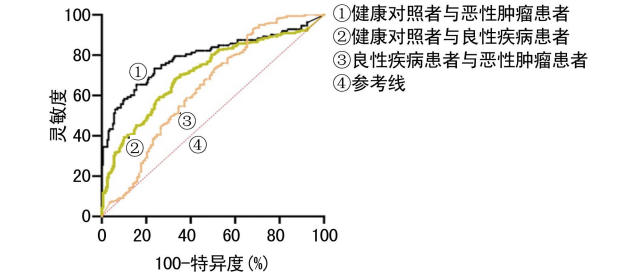


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

与 CT、磁共振和组织活检相比,肿瘤标志物具有检测快速、方便、患者痛苦小等特点,在临床上受到广泛关注。近年来涌现的肿瘤标志物层出不穷,如 CA125、CA19-9、CA724、CA50 等,但肿瘤标志物给临床诊疗带来方便的同时,也存在一定的不足,临床医师在使用过程中要注意它们的局限性,需结合患者的临床症状,正确解读肿瘤标志物水平升高的原因,帮助患者尽可能地得到有效的诊疗。

本研究纳入了 198 例健康对照者、290 例良性疾病患者和 113 例恶性肿瘤患者,通过非参数检验发现 3 组的血清 CA50 水平不同,恶性肿瘤组、良性疾病组的 CA50 水平均高于健康对照组($P<0.05$)。本研究还纳入了 16 种疾病,除了消化道出血和前列腺增生患者和健康对照者血清 CA50 水平差异无统计学意义($P>0.05$)外,其他 14 种疾病(除了胃癌、膀胱癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌和其他恶性肿瘤这 6 种恶性肿瘤外,还包括 8 种良性疾病,如动脉粥样硬化、

肺炎、胃肠炎、2 型糖尿病、后天性肾囊肿、肠梗阻、脑梗死、肾功能不全)患者的血清 CA50 水平均高于健康对照者($P<0.05$)。

ROC 曲线分析提示,血清 CA50 用于区分健康对照者和恶性肿瘤患者的 AUC 为 0.79,灵敏度为 65.49%,特异度为 84.34%;CA50 用于区分良性疾病患者和恶性肿瘤患者的 AUC 为 0.64,灵敏度为 93.35%,特异度为 31.86%;CA50 用于区分健康对照者和良性疾病患者的 AUC 为 0.71,灵敏度为 67.93%,特异度为 67.17%。这说明 CA50 不仅可以用于恶性肿瘤的诊断,在部分良性疾病中也有一定的诊断价值。

目前 CA125、CA19-9、CA724 等都已经证实可在良性疾病中水平升高,关于 CA50 在良性疾病中的水平报道比较少。血清 CA50 通常作为诊断胰腺癌、结直肠癌和其他肿瘤的标志物。本研究通过对 601 例研究对象进行分析,证实 CA50 水平可以在某些肿瘤中升高,尤其是胰腺癌,这与之前的报道也是一致的^[9-14]。同时,本研究也证实,CA50 水平升高并不一定意味着患者有恶性肿瘤,尤其是老年患者,往往伴有基础疾病如 2 型糖尿病、动脉粥样硬化等,这些疾病也会导致 CA50 水平偏高。因此,临床医师在分析检查结果时,一定要结合患者的症状和体征进行合理解读,避免引起患者的恐慌和进行不必要的检查。

CA50 水平在多种良性疾病中升高的原因尚不完全明确。SHAN 等^[5]研究发现,CA50 在胰腺炎、胃炎、肺炎和自身免疫性疾病中水平升高,随着炎症消失,CA50 水平会降低,因此推测 CA50 可能是一个炎症相关的产物。万蕾等^[15]的研究表明,肝内胆淤积和肝功能不良导致 CA50 清除减少,血清 CA50 水平升高。另外,笔者推测当细胞坏死时会引起细胞表面糖类的改变,造成 CA50 的生成增加,或者细胞溶解造成 CA50 释放增加,这些都可引起血清 CA50 水平升高,但还需要进一步的验证。FU 等^[16]报道了 1 例 37 岁的肺隔离症患者出现了 CA50 和 CA19-9 水平升高,其 CA50 水平达 50.02 U/mL,然而在患者进行了肺叶切除术后,血清 CA50 和 CA19-9 水平逐渐降低,3 个月后恢复至正常水平。

本研究也存在一定的局限性:首先,纳入的研究人群数量有限,有的良性疾病组不足 10 例;其次,没有探讨 CA50 水平与良性疾病患者的临床特征如年龄、疾病分级、家族史和预后等的关系。由于本院应用迈瑞全自动化学发光免疫分析仪 CL6000-i 时间比较短,样本量有限,后续将扩大样本量进行更加详细的分组研究,将初步探讨的结果进行验证。

综上所述,CA50 作为肿瘤标志物的特异度不高,

在多种良性疾病如动脉粥样硬化、肺炎、胃肠炎、2 型糖尿病、后天性肾囊肿、肠梗阻、脑梗死、肾功能不全中其水平也可以升高,临床解读报告时要考虑到良性疾病造成的干扰,避免误诊。

参考文献

[1] 代博曼. 肿瘤标志物临床应用中的问题分析[J]. 延边医学, 2015, 20(1): 175-176.

[2] 吴丽萍. 肿瘤标志物应用的注意事项[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2015, 15(35): 105.

[3] 谢志贤, 刘倩. 从肿瘤标志物应用所引发的思考[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(7): 499-500.

[4] HOLMGREN J, LINDHOLM L, PERSSON B, et al. Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA 50 in serum of patients with carcinoma[J]. BMJ, 1984, 288(6429): 1479-1482.

[5] SHAN M, TIAN Q, ZHANG L. Serum CA50 levels in patients with cancers and other diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 187-198.

[6] 孙荷, 周国忠, 叶飞, 等. 部分肿瘤标志物在常见慢性病患者中的异常表达[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(6): 61-63.

[7] 段泽星, 罗俊卿, 李伟强, 等. 血清 CEA、CA242、CA50、CA19-9 对结直肠癌诊断和生物学特性评估的意义[J]. 胃肠病学, 2014, 19(4): 217-220.

[8] 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.

[9] 赵春明, 崔诗晗, 王冰. 血清 CA19-9、CA242 和 CA50 在

胰腺癌诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(3): 306-308.

[10] LEI X F, JIA S Z, YE J, et al. Application values of detection of serum CA199, CA242 and CA50 in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(2): 383-388.

[11] TIAN S B, YU J C, KANG W M, et al. Combined detection of CEA, CA19-9, CA242 and CA50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15): 6295-6300.

[12] WANG S F, LI L F, DING C M, et al. Age- and gender-specific reference intervals of carbohydrate antigen 50[J]. Clin Lab, 2018, 64(4): 651-653.

[13] TANG Y, CUI Y, ZHANG S, et al. The sensitivity and specificity of serum glycan-based biomarkers for cancer detection[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 121-140.

[14] 林文科, 吴吉芳, 郑志昂. 多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值及相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(1): 120-125.

[15] 万蕾, 叶晓光, 黄远明. 肝病患者血清糖类抗原 50 变化的原因及临床意义[J]. 广州医学院学报, 2008, 36(2): 9-12.

[16] FU S Z, WANG H T. Pulmonary sequestration associated with a synchronous elevation of carbohydrate antigen 50 and 19-9: a case report[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(11): 212.

(收稿日期: 2020-05-16 修回日期: 2020-08-26)

(上接第 192 页)

[10] LE J, DORSTYN D S, MPFOU E, et al. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the international classification of functioning, disability and health [J]. Quali Life Res, 2018, 27(10): 2491-2503.

[11] ZIRAK M R, MEHRI S, KARIMANI A, et al. Mechanisms behind the atherothrombotic effects of acrolein, a review[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 129: 38-53.

[12] 童绍珍, 胡永丽, 郝树梅, 等. 血清 hs-CRP 检测对冠心病 PCI 手术患者病情及预后评估的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(4): 461-463.

[13] 张岚, 邵文琦, 张爱伦, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇方法学性能验证及与冠心病严重程度相关性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(6): 425-430.

[14] 王胜奎, 周俊. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在心脑血管系统相关疾病中的意义[J]. 检验医学, 2019, 34(1): 19-22.

[15] FERNÁNDEZ-CIDÓN B, PINTÓ-SALA X, RIBALTA-VI VES J, et al. Diagnostic accuracy of a novel predictive model for ischemic events based on small dense LDL-cholesterol concentration (SDLDL-C) and lipid characterization by NMR

[J]. Clin Chim Acta, 2019, 493: S81-S82.

[16] CHAI X, CONG H, REN M. Relationship between serum small dense LDL-C level and coronary heart disease[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2018, 20(6): 589-592.

[17] GOODARZI M O, ROTTER J I. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease[J]. Circul Res, 2020, 126(11): 1526-1548.

[18] CATALAN -SERRA P, CAMPOS-RODRIGUEZ F, REYES-NUNEZ N, et al. Increased incidence of stroke, but not coronary heart disease, in elderly patients with sleep apnea: role of continuous positive airway pressure treatment [J]. Stroke, 2019, 50(2): 491-494.

[19] NICHOLS G A, PHILIP S, REYNOLDS K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol[J]. Diabet Obes Metab, 2019, 21(2): 366-371.

(收稿日期: 2020-06-22 修回日期: 2020-09-28)