

血清糖类抗原及癌胚抗原联合检测在肺癌诊断中的意义

鲁 磬, 杨玉梅(湖北省襄阳市东风汽车公司襄樊医院 441004)

【摘要】 目的 评价联合检测血清糖类抗原 CA199、CA125、CA153 及癌胚抗原(CEA)4 项指标对肺癌的诊断价值。**方法** 选取 53 例肺癌患者作为肺癌组, 48 例同期住院的良性肺疾病患者作为良性肺疾病组, 50 例同期体检合格的健康成人作为健康对照组, 采用化学发光免疫分析法检测 3 组入选对象的 CA199、CA125、CA153、CEA 血清水平并进行对比。**结果** 肺癌患者血清 CA199、CA125、CA153、CEA 值均明显高于健康对照组及良性肺疾病组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); CA199、CA125、CA153、CEA 4 项指标联合检测的敏感性(75.84%)和较单项指标检测敏感性(CA199 为 23.12%, CA125 为 38.45%, CA153 为 21.33%, CEA 为 35.11%)均有提高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 联合检测血清 CA199、CA125、CA153 及 CEA 能提高对肺癌的阳性检出率, 临床诊断价值更大。

【关键词】 糖类抗原; 肺癌; 癌胚抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0172-02

Significance of combined detection of carbohydrate antigen and carcinoembryonic antigen in diagnosing lung cancer LU bo, YANG Yu-mei (Xiangfan Hospital, Dongfeng Motor Corporation, Xiangfan, Hubei 441004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of four tumor markers carbohydrate antigen CA199, CA125, CA153 and carcinoembryonic antigen(CEA) in lung cancer. **Methods** Serum levels of CA199, CA125, CA153 and CEA in 53 cases of lung cancer, 48 cases of benign lung lesions and 50 normal controls were detected by chemiluminescence immunoassay. **Results** Serum CA199, CA125, CA153 and CEA levels in lung cancer patients were significantly higher than those in normal controls and benign lung lesions patients with statistical difference ($P < 0.05$). The sensitivity for diagnosing lung cancer in the combination detection of serum CA199, CA125, CA153 and CEA were 75.84%. The sensitivity in single detection were 23.12% for CA199, 38.45% for CA125, 21.33% for CA153, and 35.11% for CEA. The sensitivity in the combination detection were increased compared with detection of single index, showing statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined determination of serum CA199, CA125, CA153 and CEA can improve the sensitivity and specificity in the diagnosis and differential diagnosis of lung cancer.

【Key words】 carbohydrate antigen; lung cancer; carcinoembryonic antigen

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 由于肺癌的起病隐匿, 进展快, 因此大部分患者确诊时已到中晚期, 因此, 肺癌的早期诊断对治疗至关重要。在肺癌的诊断中肿瘤标志物有一定的价值, 但多种肿瘤标志物单项检测对临床提供的诊断价值有限, 多采用联合检测以提高对肺癌诊断的阳性率^[1]。本研究通过对肺癌患者和肺良性病变患者血清中糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)水平的联合检测, 探讨其在肺癌诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有被检测者均为 2008 年 1 月至 2011 年 1 月本院内科住院患者, 肺癌组 53 例(A 组), 男 35 例, 女 18 例, 平均年龄(62.45 ± 10.53)岁, 均经组织学或病理学确诊, 其中鳞癌 26 例, 腺癌 23 例, 小细胞肺癌 4 例。肺良性疾病组 48 例(B 组), 男 38 例, 女 10 例, 平均年龄(60.11 ± 13.21)岁, 包括肺炎 33 例, 肺结核 4 例, 慢性支气管炎 4 例, 支气管扩张 4 例, 肺脓肿 2 例, 肺纤维化 1 例。健康对照组(C 组)50 例, 为所在医院门诊体检的健康退休职工, 无肺、心、脑、肝、肾疾病, 男 25 例, 女 25 例, 平均年龄(63.15 ± 2.53)岁。

1.2 肿瘤标志物检测检测方法 所有检测者均清晨空腹静脉采血 2 mL, 分离血清保存 -80°C 冰箱待测, 检测技术流程严

格按照 LUMO 型化学发光免疫分析仪试剂盒(简称 LUMO, 郑州安图实验仪器有限公司生产)说明书进行操作, 对肿瘤标志物进行定量检测。试剂盒提供的正常参考值: CA199 < 37 U/L, CEA < 5 ng/mL, CA125 < 35 U/L, CA153 < 30 U/L, β_2 -微球蛋白(β_2 -MG) < 3.5 mg/mL, 甲胎蛋白(AFP) < 20 IU/mL。

1.3 统计学方法 使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 阳性例数以百分比表示, 分别采用 t 检验和卡方检验, 多因素分析采用多元逐步回归分析及成组设计的独立样本的秩和检验。

2 结果

2.1 4 种肿瘤标志物血清水平的比较 肺癌组 CA199、CEA、CA125、CA153 血清水平明显高于肺良性疾病组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而肺癌组 β_2 -MG、AFP 血清水平等与肺良性疾病组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 4 种肿瘤标志物阳性率比较 肺癌组和肺良性疾病组总阳性率分别为 68.58%、17.22%, 肺癌组阳性率明显升高($P < 0.01$)。肺癌组与肺良性疾病组均以 CA125 的阳性率最高, 分别为 38.45%、12.11%。肺癌组 CA199、CEA、CA125、CA153 阳性率明显高于肺良性疾病组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 6 种肿瘤标志物在各组中血清水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n(男/女)	年龄(岁)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(ng/mL)	β_2 -MG(mg/mL)	AFP(IU/mL)
A 组	53(18/35)	62.45±10.53	58.13±37.25* [#]	123.11±98.77* [#]	23.83±22.11* [#]	31.22±28.33* [#]	9.11±6.48 [#]	18.48±10.11 [#]
B 组	48(10/38)	60.11±13.21	13.11±9.34	34.12±28.68	9.11±7.12	3.11±1.19	8.33±4.12	14.12±3.16
C 组	50(25/25)	63.15±2.53	7.33±9.27	13.11±15.14	4.28±6.19	1.25±1.55	2.11±1.15	3.11±4.75

注:与 B 组比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 各组 4 种肿瘤标志物阳性率比较(%)

组别	总阳性率	CA199	CA125	CA153	CEA
A 组	68.58*	23.12*	38.45*	21.33*	35.11*
B 组	17.22	2.11	12.11	2.68	7.12

注:与 B 组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 4 种指标的线性相关性分析 以 CA125 作为因变量,以 CA199、CEA、CA153 作为自变量,采用逐步加入或删除法(stepwise),最后求得的关系式为: $Y=3.255+0.847X_1+0.774X_2+0.56X_3$ (X_1 代表自变量 CEA; X_2 代表自变量 CA199; X_3 代表自变量 CA153)。由此看出,CA125 和 CA199、CEA、CA153 有相关性。

2.4 各肿瘤标志物单项检测及联合检测对肺癌的诊断评价 单项肿瘤标志物检测中,以 CA125 的灵敏度最高,为 38.45%,其特异度为 90.41%,其次为 CEA,其灵敏度和特异度分别为 35.11%、92.30%。CEA+CA125 联合检测较 CA199+CA153 联合检测的灵敏度高,为 60.06%和 39.52%,其特异度为 83.43%和 71.57%。去除 CA153 后,最优化的联合检测组合为 CEA+CA125+CA199 和 CEA+CA125+CA153+CA199,其灵敏度和特异性分别为 69.29%、70.00%和 75.84%和 59.71%。4 种肿瘤标志物联合检测灵敏度最高,为 75.84%,但其特异性仅为 59.71%,联合检测中除 CA199+CA153 与单项检测相比差异无统计学意义($P>0.05$),其他联合检测的灵敏度均比单项检测明显升高,但其特异性均比单项检测明显降低。见表 3。

表 3 4 种肿瘤标志物单项和联合检测的灵敏度和特异性(%)

项目	实验指标	灵敏度	特异性
单项检测	CA199	23.12	83.91
	CEA	35.11	92.30
	CA125	38.45	90.41
	CA153	21.33	85.30
2 项联合检测	CA199+CEA	50.11	77.44
	CA199+CA125	52.68	75.85
	CA199+CA153	39.52	71.57
	CEA+CA125	60.06*	83.43
	CEA+CA153	48.95	78.73
	CA125+CA153	51.58	77.11
3 项联合检测	CA199+CEA+CA125	69.29*	70.00
	CA199+CEA+CA153	60.75*	66.06
	CA199+CA125+CA153	62.70*	64.70
	CEA+CA125+CA153	68.58*	71.17
4 项联合检测	CA199+CEA+CA125+CA153	75.84*	59.71

注:与单项检测比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

3.1 肿瘤标志物检测 肿瘤标志物是由肿瘤细胞分泌或机体对肿瘤的生长产生反应而分泌的物质,肿瘤标志物不是恶性肿瘤的特异产物,但在恶性肿瘤中表达明显增多^[2]。一些特异性的肿瘤标志物对肺癌的早期诊断、病理分型、临床分期、预后及

疗效评估具有重要应用价值。但由于肿瘤标志物的产生与肿瘤细胞的总数、肿瘤的病理多样性、癌灶扩散及分期有关,会出现假阳性及假阴性的可能,对肿瘤标志物应综合分析判断,考虑会引起肿瘤标志物假阳性及假阴性的因素^[3]。理想的肿瘤标志物应具有灵敏度高、特异性好、半衰期短、准确度高、表达量或血液定量与肿瘤组织进展或大小呈正相关的特点。迄今为止仍未发现一种特异性、灵敏度均十分理想的肿瘤标志物,单一肿瘤标志物的灵敏度及特异性有其相对的局限性,容易造成漏诊和误诊。因此,今后的研究方向之一仍是继续探索新的可实际应用于临床诊断和治疗的高灵敏度、高特异性的肺癌肿瘤标志物。此外,多种肿瘤标志物的联合检测可作为提高检测灵敏度和准确度的有效途径。采用多种肿瘤标志物系统检测,将提高肿瘤标志物在肺癌临床诊断中的价值。

3.2 肿瘤标志物对肺癌诊断的价值已经受到广泛的重视,目前尚未发现肺癌特异性抗原,用于检测的肺癌标志物均为肿瘤相关物质。目前,比较有代表意义的肺癌肿瘤标志物主要可以分为以下几类。(1)胚胎抗原:如癌胚抗原(CEA)^[4-5];(2)糖蛋白类抗原:主要有 CA199、CA125、CA153 等^[6-8]。研究显示,肺癌组血清中 CEA、CA125、CA199、CA153 水平及阳性率明显高于肺良性病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在单项肿瘤标志物的检测中 CA125 的灵敏度最高,为 38.45%,其特异性为 90.41%;CEA 的灵敏度也较高,为 35.11%;CA153 的灵敏度在 4 种肿瘤标志物中最低,仅为 21.33%。肿瘤标志物两项联合检测以 CEA+CA125 的敏感度最高,为 60.06%,其特异性为 83.43%,因此,CEA+CA125 的联合检测显著优于其他的联合。本研究结果显示,单项肿瘤标志物的检测对肺癌的诊断价值有限,其灵敏度较低,多种肿瘤标志物的联合检测,其灵敏度比单项检测显著升高,但其特异性与单项检测相比均明显降低。所以肿瘤标志物联合检测用于肺癌的诊断时,需要排除假阳性的因素。本研究认为最优化的联合检测为 CEA+CA125、CEA+CA125+CA153、CEA+CA125+CA153+CA199,其灵敏性、特异性均较高。多种肿瘤标志物的检测是肺癌诊断的一个很好的筛选项目,为临床提供了重要的诊疗信息,减少了漏诊、误诊的发生率,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumour[J]. Pol J Pathol, 2007, 58(1): 23-33.

[2] Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer[J]. N Engl Med, 2004, 350(4): 379-392.

[3] Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology[J]. Tumor Biol, 2009, 30(3): 121-129. (下转第 176 页)

3 讨 论

血脂是血清中脂类的总称,其中包括 TC、TG、HDL-C、LDL-C 4 项。TC 的主要功能是维持细胞膜的通透性和细胞的正常代谢及细胞形态的稳定,当 TC 代谢失常时,可形成黄色瘤及动脉粥样硬化。TG 的主要功能是供给和储存能源,血浆 TG 过多,可使纤溶活性下降,凝血倾向增高,促进动脉粥样硬化的形成与发展。TG 沉积在非脂肪组织而造成损伤,造成外周组织胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能异常,发生脂毒性作用^[4]。HDL-C 是肝脏和小肠中合成的一种脂蛋白,具有从未梢组织运送胆固醇到肝脏处理的生理功能,再由肝细胞将胆固醇转化为胆酸排出体外,HDL-C 可通过加强稳定前列环素、促进纤维蛋白溶解等方式起着抗血栓形成的作用。HDL-C 能介导胆固醇逆向运转,清除动脉粥样硬化斑块中脂质成分,起到抗动脉粥样硬化的作用。同时 HDL-C 也具有对抗体内 LDL-C 被氧化的作用,而氧化型 LDL 极易被巨噬细胞吞噬继而形成泡沫细胞而致动脉粥样硬化。因而 HDL-C 水平增高可明显降低心脑血管疾病的发生率,并能延缓粥样硬化板块的进展。LDL-C 是富含胆固醇的脂蛋白,主要功能是运转胆固醇,其胆固醇主要来自 LTP 转运的高密度脂蛋白中的胆固醇,调节周围组织胆固醇的合成,所以 LDL-C 增高可诱发急性心肌梗死等心脑血管疾病。

脂类异常可表现为 TC 增高、TG 增高、LDL-C 增高、HDL-C 降低或 4 项中有两项及以上同时存在。血脂异常是心肌梗死的危险因素,血脂水平越高发生心肌梗死的风险越大^[5]。在我国,每年大约有 260 万人死于心脑血管疾病,而血脂异常是动脉粥样硬化形成的主要原因之一^[6]。TC、TG、LDL-C 单项或多项同时增高可导致高脂血症,大多数心脑血管疾病如高血压、冠心病、脑血栓形成、脑出血等,均以动脉硬化为基础病因,而动脉硬化与脂类代谢有关,高脂血症是动脉硬化的主要因素^[7]。因此,对人群定期进行血脂监测,对预防和治疗心脑血管疾病有十分重要的意义^[8]。

本次研究对象是对渤海新区的不同人群进行的随机抽样,具有一定的代表性,调查结果显示,血脂 4 项总体水平与内江地区接近^[9],这可能与两地的经济发展水平相近、生活条件差别不大有关;但较北京地区低^[10],这与本地区经济条件、生活水平远远落后于北京地区有直接关系。血脂 4 项异常率随年龄增加有升高趋势,且男性普遍高于女性,但 55 岁以后男性异常率有所下降,男性异常率最高为中年组,女性最高为老年组,这与赵荣甫等^[11]报道相一致。血脂水平 TC、TG、LDL-C 总体上随年龄增加而升高,HDL-C 水平随年龄增长有降低趋势,55 岁以前男性 TC、TG、LDL-C 随年龄增加逐渐升高,且男性高于女性,这与男性的社会活动较多、工作压力大以及酗酒、吸

烟等不良生活习惯密切相关;55 岁以后女性 TC、TG、LDL-C 升高幅度大于男性,这种变化与女性绝经后内分泌变化有关,绝经后女性雌激素水平的下降引起血脂代谢紊乱,同时也受工作强度减小而导致消耗减少的影响,老年女性 TC、LDL-C 水平高于男性; ≥ 55 岁男性组 TC、TG 水平反而较 45~54 岁组下降,这与该年龄组社会活动减少、工作压力降低以及健康意识增加等因素有关。

随着我国经济的快速发展,人们生活水平得到大幅度提高,饮食结构随之发生了明显的变化,由于不合理的膳食结构等因素引起血清中的脂类异常有逐年上升的趋势,因此血脂异常越来越受到人们的重视。为提高国民素质,进行大范围的健康调查,引导人们建立健康的生活方式、科学饮食,加强身体锻炼和心理调节,提高健康意识将成为控制高血脂、减少心脑血管疾病的重要措施。

参考文献

[1] 常岐,王世强. 鸡西地区从业及退休人员空腹血脂水平分析[J]. 中国伤残医学,2008,16(5):82-83.

[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:474-491.

[3] 中国成人血脂防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,24(3):390-409.

[4] 刘贇,伍娟. 高脂高糖致糖尿病胰岛细胞损伤的分子机制[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2784-2785.

[5] 邓伟航,梁淑兰. 50 例心肌梗死患者血脂和 NT-proBNP 的变化[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2755-2756.

[6] 湛线柳. 93 例绝经后冠心病女性患者的血脂水平分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(21):2372-2374.

[7] 张向明. 高脂血症与心脑血管疾病相关因素探讨[J]. 中国误诊医学杂志,2008,8(5):1038-1039.

[8] 卢玉娟. 心脑血管疾病与血脂关系分析[J]. 医学信息:中旬刊,2011,24(5):1997

[9] 袁平宗,鄢志丽,李传达,等. 内江地区健康人群血脂水平分析[J]. 中国医学检验杂志,2009,10(2):84-86.

[10] 王琼,张青云,刘娟. 北京地区 13 336 例成人空腹血脂水平分析[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(5):524-528.

[11] 赵荣甫,范晓英,刘瑜. 西安地区 1 106 例体检人群血脂水平分析[J]. 检验医学与临床,2009,6(23):2045-2047.

(收稿日期:2011-09-28)

(上接第 173 页)

[4] Gaida FJ, Pieper D, Roder UW, et al. Molecular characterization of a cloned idiotypic cascade containing a network antigenic determinant specific for the human carcinoembryonic antigen[J]. J Biol Chem, 1993, 268(19):14138-14145.

[5] Turbide C, Rojas M, Stanners CP, et al. A mouse carcinoembryonic antigen gene family member is a calcium-dependent cell adhesion molecule[J]. J Biol Chem, 1991, 266(1):309-315.

[6] Nawata S, Sugino N, Kato H. Squamous cell carcinoma

antigen[J]. Nippon Rinsho, 2005, 63(Suppl 8):684-686.

[7] Cho WC. Potentially useful biomarkers for the diagnosis, treatment and prognosis of lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2007, 61(9):515-519.

[8] Ren YR, Patel K, Paun BC, et al. Structural analysis of the cancer-specific promoter in mesothelin and in other genes overexpressed in cancers[J]. Biol Chem, 2011, 286(14):11960-11969.

(收稿日期:2011-07-27)