

蛋白芯片检测系统在恶性肿瘤诊断中的临床研究

陈兴国¹, 郭继强², 徐海伟¹, 陈冬坡², 周宏平², 王建³ (徐州医学院第二附属医院: 1. 检验科; 2. 肿瘤内科; 3. 肿瘤外科, 江苏徐州 220016)

【摘要】 目的 评价多肿瘤标志物蛋白芯片(C-12)在健康人群的普查、肿瘤的早期诊断及监测预后中的应用, 研究 C-12 在恶性肿瘤诊断中的临床应用价值。**方法** 测定分析 265 例恶性肿瘤患者、206 例良性疾病患者和 326 例健康体检者血清中 12 种常见肿瘤标志物的水平。同时对恶性肿瘤组的 54 例阴性标本采用全自动化学发光免疫分析仪进行比对分析。**结果** C-12 对恶性肿瘤组的阳性率为 79.7%, 显著高于良性疾病组的 35.9% 和健康体检组的 3.1%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。C-12 对恶性肿瘤检测的灵敏度为 81.2%, 特异度为 79.2%, 准确率为 78.1%, 联合检测的阳性率均显著高于单一标志物, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** C-12 检测技术具有较高的灵敏度和特异性。运用蛋白芯片技术联合检测多种肿瘤标志物可以明显提高恶性肿瘤诊断的敏感性, 可应用于预后及疗效观察, 同时也可以作为无症状人群的早期肿瘤普查手段之一。C-12 检测系统监测病情和判断预后的价值优于诊断价值, 但是用于恶性肿瘤的早期诊断灵敏度不高。

【关键词】 肿瘤标志物蛋白芯片; 恶性肿瘤; 化学发光分析仪; 早期诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.09.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)09-1057-02

Clinical study of the protein chip detection system in diagnosis of malignant tumors CHEN Xing-guo¹, GUO Ji-qiang², XU Hai-wei¹, CHEN Dong-po², ZHOU Hong-ping², WANG Jian³ (1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Medical Oncology, 3. Department of Surgical oncology, Tcond Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 220016, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application of protein biochip of tumor marke(C-12) in the general investigation for healthy crowd, early diagnosis and monitor of tumor, and to study the clinical application worth in the diagnose of malignant tumor. **Methods** 12 kinds of familiar tumors mark level in serum of 265 malignant tumor sufferers, 206 positive disease sufferers and 326 healthy check crowd was analyzed. 89 feminine gender specimens of malignant tumor group were analyzed and compared using full automatic chemistry luminescence immunity analysis instrument progress at the same time. **Results** The positive rate (79.7%) of C-12 in the malignant tumor group was significantly higher than that in the benign disease group (35.9%) and the healthy group (3.1%) ($P < 0.01$). The sensitivity of the protein biochip of tumor marke for malignant tumor examines was 81.2%, the specificity was 79.2%, and the accuracy was 78.1%. The positive rate in the unite examination group was significantly higher than than in single examination group ($P < 0.01$). **Conclusion** The examination technique of tumor marke of protein biochip has higher sensitivity and particularity, which can be used for the diagnosis of malignant tumor with obviously high sensibility, and can be applied effect observation after preparing and curative, as one of earlier period tumor general investigation ways for the non symptom crowd at the same time. The value of many tumors mark protein chip detection system for monitoring the condition and criterion is better than that for worth diagnosis, but its sensitivity is not high when used for the diagnose in the earlier period of malignant tumor crowd.

【Key words】 protein biochip of tumor marke; malignant tumorearly; the chemistry luminescence analyzes early diagnosis

肿瘤是严重危害人类健康的恶性疾病, 其发病率和病死率有逐年上升的趋势, 恶性肿瘤的早期临床症状没有特异性, 发现时多为晚期, 甚至发生远处转移, 失去了手术治疗的机会。早期发现、早期诊断和早期治疗是目前提高消化道恶性肿瘤生存率的最有效途径。多肿瘤标志物蛋白芯片(C-12)检测系统对甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、CA199、CA153、CA242、特异性烯醇化酶(NSE)、前列腺特异性抗原(PSA)、游离 PSA(F-PSA)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、 β -HCG、铁蛋白(SF)的准确快速与大信息量的检测, 具有高通量检测、高灵敏度、高特异度和微型化的特点。有研究表明, C-

12 对恶性肿瘤的早期诊断具有一定的作用^[1]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 恶性肿瘤组 265 例均为本院 2009 年 11 月至 2010 年 11 月住院及门诊患者, 经临床手术及病理检查确诊, 男 195 例, 女 70 例; 年龄 22~79 岁, 平均 55 岁。良性疾病组 206 例为同期住院及门诊患者, 男 139 例, 女 67 例; 年龄 19~90 岁, 平均 52 岁。健康体检组为健康体检者 326 例, 年龄 12~78 岁, 平均 49 岁。

1.2 仪器与试剂 由浙江湖州数康生物科技有限公司提供, 包括 HD-2001A 生物芯片检测仪、生物芯片图像分析系统软

件、C-12 检测用试剂盒。

1.3 测定方法 采集空腹静脉血 2 mL,离心后收集无溶血的血清标本,置于 4 ℃冰箱保存待测,测试前平衡至室温。所有步骤均严格按照 C-12 检测系统说明书进行操作。

1.4 评价方法 分组统计阳性例数:如有指标超过临界值即阳性(SF 单独升高不计入阳性数)。

1.5 试剂盒提供的蛋白芯片肿瘤标志物正常参考值 12 种常见肿瘤标志物的正常参考值分别是:CA125<35 kU/L, CA199<35 kU/L,CA153<35 kU/L,CA242<20 kU/L,CEA<5 ng/mL,AFP<20 ng/mL,NSE<13 ng/mL,PSA<5 ng/mL,F-PSA<1 ng/mL, β -HCG<3 mU/mL,HGH<7.5 ng/mL,SF<322 ng/mL(男)、<219 ng/mL(女)

1.6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,显著性检验采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 恶性肿瘤组、良性疾病组与健康体检组阳性率比较 见表 1。恶性肿瘤组的阳性率为 79.7%,显著高于良性疾病组的 35.9%及健康体检组的 3.1%,差异有统计学意义($P<0.01$)。随机抽取蛋白芯片测得的 153 例肿瘤标志物为阴性的样本同时采用罗氏 2010 电化学发光仪进行单个肿瘤标志物的检测,结果显示差异无统计学意义,蛋白芯片检测为阴性的单个肿瘤标志物检测亦为阴性。

表 1 蛋白芯片对各组检测的阳性率

组别	<i>n</i>	阳性数	阴性数	阳性率(%)
恶性肿瘤组	265	211	54	79.7
良性疾病组	206	74	132	35.9
健康体检组	326	10	316	3.1

2.2 恶性肿瘤组的检测结果 见表 2。采用蛋白芯片技术联合检测不同恶性肿瘤患者血清,肝癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌阳性率较高,分别为 87.2%、76.2%、71.4%、77.4%、80.0%、75.0%、77.8%。

表 2 蛋白芯片检测常见肿瘤的阳性率

组别	<i>n</i>	阳性数	阳性率(%)
肝癌	55	48	87.2
胃癌	42	32	76.2
食管癌	19	12	63.2
结直肠癌	21	15	71.4
肺癌	31	24	77.4
胰腺癌	5	4	80.0
卵巢癌	8	6	75.0
子宫癌	6	4	66.7
前列腺癌	9	7	77.8
鼻咽癌	7	3	42.9
睾丸癌	3	1	33.3

3 讨 论

近年来已有多种肿瘤标志物检测广泛应用于临床,但是单

一指标检测已经被证明特异度低、灵敏度差,因此国内外学者均主张进行多指标联合、动态检测^[2]。C-12 检测系统基于免疫学和生物信号集成的原理,利用抗原与其抗体特异性结合的性质,在固相基质上结合多种肿瘤标志物的抗体,用以捕获样本中多种肿瘤标志物相关抗原,然后通过高灵敏度的示踪技术将生物学信号转换为光、电信号,从而实现对肿瘤标志物定量检测的目的^[3]。

目前,蛋白芯片技术已经被广泛应用于多种肿瘤标志物的检测中^[4-6],蛋白芯片系统克服了传统蛋白分析方法的缺陷。本研究同时选取 265 例恶性肿瘤患者、206 例良性疾病患者及 326 例健康体检者,采用 C-12 检测系统对其血清中的 12 种肿瘤标志物进行联合检测、分析对照。结果显示,C-12 检测系统能显著提高恶性肿瘤诊断的阳性(79.7%),对体检人群的肿瘤筛查也具有较好的灵敏度和特异性。其中 10 例体检阳性患者经进一步的计算机断层扫描、B 超和病理证实 2 例为恶性肿瘤,但 C-12 检测系统对于肿瘤早期诊断还有表现不足的地方,同时 C-12 检测系统还需要进一步改进,剔除某些假阳性率偏高的标志物。通过实验研究还发现,CA199+AFP+CEA+SF 联合检测对肝癌诊断的价值较大,CA199+CEA+CA242+CA125 联合检测对消化道恶性肿瘤的诊断阳性率较高,CA199+CA125+CEA+SF 联合检测有助于肺癌的早期诊断。血清中肿瘤标志物的检测是肿瘤诊断的重要手段之一,其临床应用价值广阔,但单指标检测往往存在特异性不强、阳性率偏低,特别是早期肿瘤的检出率不高等。多肿瘤标志物联合检测可以克服这一缺点,大大提高肿瘤检测的敏感性和特异性,得到临床的广泛应用。

参考文献

[1] 邹雄. 肿瘤标志在肿瘤早期诊断中的研究和应用发展[J]. 中华检验医学杂志,2002,25(2):71-72.

[2] Dacic S. Molecular profiling of lung carcinoma:identifying clinically useful tumor markers for diagnosis and prognosis [J]. Expert Rev Mol Diagn,2007,7(1):77-86.

[3] Weinberger SR,Dalmasso EA,Fung ET. Current achievements using ProteinChip Array technology[J]. Curr Opin Chem Biol,2002,6(1):86-91.

[4] Sun ZH,Fu XL,Zhang L,et al. A Protein Chip System for Parallel Analysis of Multi-tumor Markers and its Application in Cancer Detection[J]. Anticancer Res,2004,8(4):1159-1166.

[5] Rubin RB,Merchant M. A rapid protein profiling system that speeds study of cancer and other diseases[J]. Am Clin Lab,2000,19(8):28-29.

[6] 齐军,车轶群. 使用多种肿瘤标志物蛋白质芯片诊断系统检测卵巢肿瘤[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(6):358-360.

(收稿日期:2011-12-03)