

4 种血清标志物在恶性淋巴瘤中的临床意义*

宋为娟, 杨瑞霞[△], 张 燕(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

【摘要】 目的 探讨血清标志物糖链抗原 125(CA-125)、铁蛋白(SF)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在恶性淋巴瘤诊断中的价值。**方法** 收集经病理确诊的恶性淋巴瘤患者血清 94 例, 健康体检者血清 60 例, 检测其血清 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 水平。**结果** 恶性淋巴瘤组血清 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于健康体检组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随病情进展, 从 I 期到 IV 期, 4 种血清标志物水平呈上升趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。霍奇金淋巴瘤患者血清 CA-125、SF 水平明显高于非霍奇金淋巴瘤, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 霍奇金淋巴瘤患者血清 LDH、 β_2 -MG 水平低于非霍奇金淋巴瘤, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。以恶性淋巴瘤患者和健康体检者 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 血清指标做受试者工作曲线(ROC), 对应曲线下面积(AUC)分别为 0.891、0.958、0.924、0.985。**结论** CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 可作为恶性淋巴瘤的有效辅助诊断指标。

【关键词】 恶性淋巴瘤; 糖链抗原 125; 铁蛋白; 乳酸脱氢酶; β_2 -微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3155-03

Clinical significance of four serum markers in diagnosis of malignant lymphoma* SONG Wei-juan, YANG Rui-xia[△], ZHANG Yan (Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the value of serum marker CA-125, SF, LDH and β_2 -MG in the diagnosis of malignant lymphoma. **Methods** The serum samples were collected from 94 cases of pathologically confirmed malignant lymphoma and 60 healthy individuals of physical examination. The levels of CA-125, SF, LDH and β_2 -MG were detected. **Results** The serum levels of CA-125, SF, LDH and β_2 -MG in the malignant lymphoma group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). With the progress of illness condition, the levels of four serum markers showed an increasing trend from the stage I to the stage IV, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CA-125 and SF in the Hodgkin lymphoma patients were significantly higher than those in the non-Hodgkin's lymphoma patients without statistically significant difference ($P > 0.05$). The levels of LDH and β_2 -MG in the Hodgkin lymphoma patients were lower than those in the non-Hodgkin's lymphoma patients without statistically significant difference ($P > 0.05$). The receiver operating characteristic(ROC) curve were done with the serum levels of CA-125, SF, LDH and β_2 -MG in the malignant lymphoma patients and healthy controls, the corresponding areas under the curve (AUC) were 0.891, 0.958, 0.924 and 0.985 respectively. **Conclusion** CA-125, SF, LDH and β_2 -MG can be used as the effectively auxiliary diagnostic indicators of malignant lymphoma.

【Key words】 malignant lymphoma; CA-125; SF; LDH; β_2 -MG

恶性淋巴瘤是指原发于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤, 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。病因至今未明, 病毒感染、免疫缺陷及遗传学因素异常是发病的重要因素。接受肾移植并用免疫抑制剂可诱发, 或可因淋巴结长期反复发作非特异性反应增生而激发。临床以浅表淋巴结无痛性进行性肿大或伴发热、消瘦及肝脾肿大特征。根据瘤组织细胞特点可分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。由于其发病部位不一, 临床表现呈多样性, 临床诊疗都面临一定的困难。本研究分析血清标志物糖链抗原 125(CA-125)、铁蛋白(SF)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在恶性淋巴瘤患者血清中的表达情况, 探讨其与恶性淋巴瘤的关系, 为恶性淋巴瘤的辅助诊断提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2014 年 1~12 月在南京医科大学第一

附属医院就诊的恶性淋巴瘤患者 94 例, 其中男 56 例, 年龄(50.30±17.17)岁; 女 38 例, 年龄(51.74±15.12)岁。恶性淋巴瘤组纳入标准: 病理组织学确诊, 可见正常淋巴组织结构消失, 为肿瘤组织所取代, 根据有无 R-S 细胞分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。临床分期按照 Ann Arbor 分期标准。健康体检者血清 60 例, 其中男 34 例, 年龄(38.29±11.06)岁; 女 26 例, 年龄(38.25±7.21)岁。

1.2 主要试剂 CA-125 检测试剂由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供; SF 检测试剂由美国贝克曼库尔特公司提供; LDH 检测试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供; β_2 -MG 由西门子医学诊断产品(上海)有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本处理 抽取空腹静脉血 3 mL, 采血后室温静置 20 min, 3 000 r/min, 离心 15 min, 取血清于-70℃保存。

* 基金项目: 江苏省实验诊断学重点实验室基金资助项目(XK 201114)。

作者简介: 宋为娟, 女, 主管技师, 硕士, 主要从事免疫学检验工作。 [△] 通讯作者, E-mail: welcomeyrx@163.com。

1.3.2 CA-125 的检测 使用罗氏 Modular E170 电化学发光免疫分析仪及其配套试剂对血清中的 CA-125 进行检测,严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 SF 的检测 使用贝克曼库尔特 DXI 800 化学发光免疫分析仪及其配套试剂对血清中的 SF 进行检测,严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 LDH 的检测 使用奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪及其配套试剂对血清中的 LDH 进行检测,严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作。

1.3.5 β_2 -MG 的检测 使用西门子 BN-II 特定蛋白分析仪及其配套试剂对血清中的 β_2 -MG 进行检测,严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作。

1.3.6 统计学分析 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数的比较采用 *t* 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以不同组别各血清标志物的检测结果做 ROC 曲线,评价各指标的诊断效能。

2 结 果

表 1 两组受试者血清标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CA-125(U/mL)	SF(μ mol/L)	LDH(U/L)	β_2 -MG(mg/L)
健康体检组	60	11.67 \pm 3.67	169.92 \pm 84.29	176.70 \pm 26.22	1.52 \pm 0.27
恶性淋巴瘤组	94	34.27 \pm 18.15	375.06 \pm 60.74	246.53 \pm 40.25	3.44 \pm 1.15
<i>t</i>		11.372	12.347	11.020	14.935
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 恶性淋巴瘤不同临床分期血清标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	CA-125(U/mL)	SF(μ mol/L)	LDH(U/L)	β_2 -MG(mg/L)
I 期	13	17.03 \pm 10.08	317.84 \pm 51.32	208.46 \pm 20.73	2.48 \pm 1.20
II 期	22	21.01 \pm 9.01	352.53 \pm 30.50	223.32 \pm 40.43	2.73 \pm 0.50
III 期	24	30.69 \pm 12.15	385.96 \pm 67.90	248.77 \pm 24.03	3.52 \pm 0.99
IV 期	35	52.03 \pm 13.46	403.88 \pm 52.42	275.17 \pm 32.53	4.13 \pm 1.00

注:趋势检验 $P < 0.01$ 。

表 3 不同病理类型血清标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	CA-125(U/mL)	SF(μ mol/L)	LDH(U/L)	β_2 -MG(mg/L)
霍奇金淋巴瘤	20	39.45 \pm 14.72	379.05 \pm 34.71	242.60 \pm 32.48	3.43 \pm 0.69
非霍奇金淋巴瘤	74	32.88 \pm 18.81	373.99 \pm 66.19	247.59 \pm 42.24	3.44 \pm 1.24
<i>t</i>		1.664	0.463	0.490	0.062
<i>P</i>		0.104	0.645	0.625	0.951

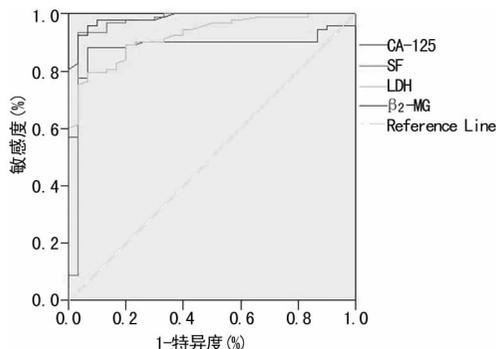


图 1 CA-125、SF、LDH 与 β_2 -MG 血清水平的 ROC 曲线

2.1 两组受试者 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 检测结果 两组受试者 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 检测结果比较见表 1,恶性淋巴瘤组的血清 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 恶性淋巴瘤不同临床分期血清标志物检测结果比较 根据 Ann Arbor 分期, I 期 13 例, II 期 22 例, III 期 24 例, IV 期 35 例。四期恶性淋巴瘤患者血清 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 检测结果比较见表 2,从 I 期到 IV 期,4 种血清标志物水平呈上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同病理类型血清标志物检测结果比较 按照病理组织分型,恶性淋巴瘤组分为霍奇金淋巴瘤 20 例和非霍奇金淋巴瘤 74 例,不同病理类型血清标志物检测结果比较见表 3,霍奇金淋巴瘤患者血清 CA-125、SF 水平高于非霍奇金淋巴瘤,但差异无统计学意义($P > 0.05$),霍奇金淋巴瘤患者血清 LDH、 β_2 -MG 水平低于非霍奇金淋巴瘤,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

健康体检者 CA-125、SF、LDH、 β_2 -MG 血清指标做 ROC 曲线,对应曲线下面积(AUC)分别为 0.891、0.958、0.924、0.985,标准误分别为 0.031、0.030、0.024、0.009,95%的可信区间分别为 0.831~0.952、0.899~1.018、0.878~0.971、0.968~1.002,见图 1。

3 讨 论

恶性淋巴瘤是来源于造血淋巴组织的一组异质性肿瘤,是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,且发病率呈上升趋势^[1-2]。恶性淋巴瘤的确诊主要依据组织病理学。近年来,一些血清肿瘤标志物成为国内外学者研究的热点^[3-5]。有研究表明,CA-125 等血清肿瘤标志物在恶性淋巴瘤的临床分期、疾病发展检测、肿瘤的浸润和治疗反应中有重要的检测价值^[6]。

CA-125 是一种细胞表面高相对分子质量的糖蛋白,其相

2.4 4 种血清标志物诊断效能的评价 以恶性淋巴瘤患者和

对分子质量可达 220 000~1 000 000^[7]。CA-125 是卵巢癌和子宫内膜癌的首选肿瘤标志物,在部分恶性肿瘤中 CA-125 也有不同程度的升高。有文献报道,在恶性淋巴瘤患者中,血清 CA-125 水平显著高于健康人群,且与疗效密切相关^[8]。本研究结果再次证明了恶性淋巴瘤患者血清 CA-125 水平高于健康体检者,且随着病情的进展,CA-125 水平呈上升趋势。Benboubker 等^[9]报道,CA-125 并非由淋巴瘤细胞直接产生,可能是淋巴瘤细胞释放的淋巴因子刺激了间皮细胞,引起间皮细胞分泌 CA-125,故 CA-125 反映了肿瘤细胞的侵袭能力。

SF 是一种由肝脏合成的糖蛋白,恶性肿瘤患者 SF 有不同程度的升高,在纳入本研究的样本中,恶性淋巴瘤患者的 SF 水平显著高于健康体检者,随着临床分期的增加,SF 水平也逐渐增高。其升高的机制还有待更进一步研究。SF 可作为恶性淋巴瘤患者病程中评估病情的一个辅助指标。

LDH 是一种糖酵解酶。LDH 存在于机体所有组织细胞的胞质内,其中以在肾脏中的浓度较高。在本研究中,恶性淋巴瘤患者血清 LDH 显著升高,LDH 水平增高提示恶性淋巴瘤患者肿瘤负荷增大,肿瘤结外转移倾向大,恶性度高^[6]。因此,LDH 可作为恶性淋巴瘤是否转移的一个辅助诊断指标。

β_2 -MG 是由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生的一种小分子球蛋白,它是细胞表面人类淋巴细胞抗原的 β 链部分,广泛存在于血浆、尿液、脑脊液、唾液以及初乳中。本文数据显示,恶性淋巴瘤患者血清 β_2 -MG 浓度升高,且升高的程度与临床分期有关。这与郝吉庆^[10]的研究报道一致。可能与细胞周转增加有关,它反映了肿瘤的负荷。

本研究结果显示,在不同病理类型的淋巴瘤患者中,4 种血清标志物的水平无明显差异。而 CA-125 反映了肿瘤细胞的侵袭能力;SF 可作为病情进展的一个辅助指标;LDH 和 β_2 -MG 均反映了肿瘤的负荷。因此,4 种指标联合检测在恶性淋巴瘤的诊疗中具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 孙峰,林兰,龚军. 4 项指标联合检测在恶性淋巴瘤诊疗中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(24):3419-3420.

[2] Ojha RP, Brown LM, Felini MJ, et al. Addressing uncertainty regarding the utility of carbohydrate antigen-125 as a prognostic marker in non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 51(9):1754-1757.

[3] 贺荣芳,赵强,王婧,等. miR-23a 与 RUNX1 在恶性淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(10):674-678.

[4] Procházka V, Faber E, Raida L, et al. High serum carbohydrate antigen-125(CA-125) level predicts poor outcome in patients with follicular lymphoma independently of the FLIPI score[J]. Int J Hematol, 96(1):58-64.

[5] Gutiérrez A, Martínez-Serra J, Barceló B, et al. Prognostic value of serum CA125 levels in diffuse large B-cell lymphoma: potential role of a new sex-and age-adjusted reference value[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(6 Pt 2):582-589.

[6] 楚文瑛,潘铭. 血清癌胚抗原、糖类抗原 125、乳酸脱氢酶和 β_2 微球蛋白在恶性淋巴瘤诊断中的价值[J]. 兰州大学学报:医学版,2009,35(2):64-66.

[7] 王瑶瑶. CA125 与恶性淋巴瘤相关性研究[J]. 中国医药资讯,2010,2(30):229.

[8] 金波,侯科佐,于萍,等. 非霍奇金淋巴瘤患者血清 CA125 水平与疗效关系的临床观察[J]. 现代肿瘤学,2006,14(6):738-741.

[9] Benboubker L, Valat C, Linassier C, et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels[J]. Ann Oncol, 2000, 11(11):1485-1491.

[10] 郝吉庆. 恶性淋巴瘤患者血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白测定的临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2001,8(2):49-50.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-04-15)

(上接第 3154 页)

国感染控制杂志,2008,7(6):409-411.

[2] 李惠霞,杜忠斌,刘俊红. 2560 例输血前、术前、产前 4 项血液传染性指标检测与结果分析[J]. 中国医药导刊,2013,15(3):535-536.

[3] 贾继东,李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(1):113-128.

[4] 陈绪群,解光文,汤正平. 输血前及手术前 4 项血清感染性标志物监测结果分析[J]. 预防医学杂志,2014,20(1):70-72.

[5] 雒守凤. 探讨输血前 HBsAg、抗-HCV、抗-TP 和抗-HIV 检测的意义[J]. 中国医药指南,2013,11(5):564-565.

[6] 罗思红,钟东梅,许健裴,等. 输血及手术前感染性疾病标志物的检测与意义[J]. 中国热带医学,2009,9(1):84-85.

[7] 岑春伟. 术前及输血感染性疾病标志物 1440 例检测结果分析[J]. 基层医学论坛,2014,18(25):3414-3415.

[8] 白占杰. 输血及手术前感染性疾病标志物的检测及意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(18):2355-2356.

[9] Vitek CR, Cakalo JI, Kruglov YV, et al. Slowing of the HIV Epidemic in Ukraine: Evidence from Case Reporting and Key Population Surveys 2005-2012[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e103657.

[10] Papworth E, Ceesay N, An L, et al. Epidemiology of HIV among female sex workers, their clients, men who have sex with men and people who inject drugs in West and Central Africa[J]. J Int AIDS Soc, 2013, 16(Suppl 3):18751-1875.

[11] 周淑贤,马洪熹,黄晓,等. 39979 例住院患者 3 项血清学指标检测及结果分析[J]. 现代预防医学,2013,40(6):1105-1106.

[12] 梁红,胡同平,张文兰,等. 8176 例输血与手术前感染性疾病标志物检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(10):955-956.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-06-10)