

• 论 著 •

恶性肿瘤特异性生长因子对恶性肿瘤的诊断价值

陈芳华<sup>1</sup>, 骆 曦<sup>2</sup>, 饶万楷<sup>1</sup>

(1. 重庆市急救医疗中心检验科 400014; 2. 重庆医科大学检验系 2005 级 400016)

**摘 要:**目的 评价恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)对恶性肿瘤的诊断价值,并探讨与其他肿瘤标志物相比较的优越性。方法 通过对 56 例健康人和 89 例恶性肿瘤患者血清 TSGF 水平的测定,以及部分恶性肿瘤甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)水平的测定,用统计学方法统计出相应的评价指标。结果 TSGF 对恶性肿瘤的敏感度 80.9%;对非小细胞性肺癌和肠癌的敏感度优于 CEA 对这两种癌症的敏感度;TSGF 对肝癌的敏感度优于 AFP 对肝癌的敏感度,且两者联合检测的阳性率为 91.7%。结论 TSGF 是 1 种敏感度较高、特异性较强且广谱的血清肿瘤标志物,在临床肿瘤血清学筛查以及恶性肿瘤的早期诊断中有一定的应用价值。与其他肿瘤标志物联合检测,能更好地减少漏检的发生。

**关键词:**肿瘤; 肿瘤标记,生物学; 恶性肿瘤特异性生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.017 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)11-1183-02

The diagnostic value of tumor specific growth factor in the diagnosis of malignant tumors

Chen Fanghua<sup>1</sup>, Luo Xi<sup>2</sup>, Rao Wankai<sup>1</sup>

(1. Clinical Laboratory, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Grade 2005, Department of Laboratory Dignosis, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:**Objective To evaluate the diagnostic value of tumor specific growth factor(TSGF) in the diagnosis of malignant tumors and to explore the advantages of TSGF as compared with other tumor markers. **Methods** Contents of TSGF, AFP and CEA were determined in 89 cases of patients with malignant tumors and 56 cases of healthy controls. Relative evaluation indicators were statistically analyzed. **Results** The sensitivity of TSGF in the diagnosis of malignant tumors was 80.9%. The sensitivities of TSGF in the diagnosis of non-small cell lung cancer and colorectal cancer were both higher than those of CEA respectively. The sensitivity of TSGF in the diagnosis of hepatocellular carcinoma was better than that of AFP, and the sensitivity of the combined detection of TSGF and AFP was 91.7%. **Conclusion** TSGF can be a tumor marker with high sensitivity and specificity, and with a broad application range, having certain clinical value in the serological screening and early diagnosis of malignant tumors. Combined detection of TSGF and other tumor markers can efficiently reduce false negative results.

**Key words:**neoplasms; tumor markers, biological; tumor supplied group of factors

恶性肿瘤是威胁人类健康和生命的最主要疾病之一,早预防、早发现、早治疗是解决肿瘤发生、发展最有效的办法;而物理学、组织细胞学确诊往往已在肿瘤的中、晚期,生物化学和免疫学方法检测肿瘤标志物已成为诊断早期肿瘤的重要手段之一<sup>[1-2]</sup>。恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)亦称肿瘤相关物质群,对恶性肿瘤的预防和早期诊断带来了新的生机。本文就 TSGF 作为肿瘤标志物在临床诊断中的可行性、优越性进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 恶性肿瘤组:2008 年 8 月至 2009 年 4 月住院患者 89 例,23 例经本院临床病理或细胞学确诊,其中男 15 例,女 8 例;年龄 21~81 岁,平均 52.4 岁。66 例经重庆市肿瘤医院临床病理确诊,男 45 例,女 21 例;年龄 26~82 岁,平均 54.8 岁。健康对照组:56 例均来自本院健康体检者,各项生化指标正常,其中男 31 例,女 25 例;年龄 19~52 岁,平均 34.4 岁。

**1.2 仪器及试剂** 仪器为日立 7060 全自动生化分析仪及芬兰雷勃 MK3 酶标仪。TSGF 检测试剂及校准物、质控品由福建新大陆生物技术股份公司提供;甲胎蛋白(AFP)定量测定试剂盒由万泰生物药业股份有限公司生产,批号:J200811011;癌胚抗原(CEA)定量测定试剂盒由北京生物制品研究所生产,批号:20080904-02。

**1.3 方法** 清晨抽取空腹静脉血 2 mL,37℃水浴 30 min 后,

以离心半径 8 cm,3 000 r/min 离心 10 min,血清置-20℃冰箱待用。按照试剂说明书,在日立 7060 全自动生化分析仪上设置分析参数,用 64、100 U/mL 2 个浓度水平校准品定标并建立标准曲线,用 64 U/mL 水平的质控品监测结果,分别对收集的 145 例标本测定 TSGF 水平。AFP 和 CEA 测定均按照试剂说明书严格执行操作。

**1.4 判断标准** TSGF≥64 U/mL 为阳性,AFP>20 ng/mL 为阳性,CEA≥5 ng/mL 为阳性。

**1.5 统计学处理** 实验数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用配对 *t* 检验、 $\chi^2$  检验及线性相关分析。

2 结 果

**2.1 TSGF 的诊断敏感度** 对 89 例恶性肿瘤患者血清中 TSGF 水平进行检测,结果显示,TSGF 对恶性肿瘤的阳性率为 80.9%,特异性为 91.1%,结果见表 1。

表 1 TSGF 水平检测敏感情况

| 组别    | n  | TSGF  |        |
|-------|----|-------|--------|
|       |    | 阳性(n) | 敏感度(%) |
| 健康对照组 | 56 | 5     | 8.9    |
| 恶性肿瘤组 | 89 | 72    | 80.9   |
| 肝癌    | 12 | 10    | 83.3   |
| 食道癌   | 11 | 8     | 72.7   |
| 肠癌    | 11 | 9     | 81.8   |

| 续表 1 TSGF 水平检测敏感情况 |    |       |        |
|--------------------|----|-------|--------|
| 组别                 | n  | TSGF  |        |
|                    |    | 阳性(n) | 敏感度(%) |
| 妇科肿瘤(宫颈癌、卵巢癌)      | 9  | 7     | 77.8   |
| 非小细胞性肺癌            | 19 | 16    | 84.2   |
| 胃癌                 | 13 | 10    | 76.9   |
| 其他恶性肿瘤             | 14 | 12    | 85.7   |

2.2 非小细胞性肺癌和肠癌患者血清 CEA 和 TSGF 的敏感度比较 见表 2。表 2 结果显示,非小细胞性肺癌、腺癌患者血清 CEA、TSGF 的阳性率分别为 57.9%、84.2%,肠癌患者血清 CEA、TSGF 的阳性率分别为 54.5%、81.8%。

表 2 非小细胞性肺癌和肠癌患者血清 CEA 与 TSGF 敏感度比较

| 分组       | TMN 分期 | n  | CEA   |       | TSGF  |       |
|----------|--------|----|-------|-------|-------|-------|
|          |        |    | 阳性(n) | 阳性(%) | 阳性(n) | 阳性(%) |
| 非小细胞性肺癌组 |        | 19 | 11    | 57.9  | 16    | 84.2  |
| 腺癌       | I~Ⅱ期   | 2  | 1     | 50.0  | 1     | 50.0  |
|          | Ⅲ期     | 5  | 4     | 80.0  | 4     | 80.0  |
|          | Ⅳ期     | 4  | 3     | 75.0  | 4     | 100.0 |
|          | 合计     | 11 | 8     | 72.7  | 9     | 81.8  |
| 鳞癌       | I~Ⅱ期   | 2  | 0     | 0.0   | 1     | 50.0  |
|          | Ⅲ期     | 4  | 2     | 50.0  | 4     | 100.0 |
|          | Ⅳ期     | 2  | 1     | 50.0  | 2     | 100.0 |
|          | 合计     | 8  | 3     | 37.5  | 7     | 87.5  |
| 肠癌组      | I~Ⅱ期   | 4  | 1     | 25.0  | 3     | 75.0  |
|          | Ⅲ~Ⅳ期   | 7  | 5     | 71.4  | 6     | 85.7  |
|          | 合计     | 11 | 6     | 54.5  | 9     | 81.8  |
| 健康对照组    |        | 56 | 1     | 1.8   | 5     | 8.9   |

表 3 肝癌患者血清 AFP 与 TSGF 检测结果比较(n)

| AFP | TSGF |    | 合计 |
|-----|------|----|----|
|     | 阳性   | 阴性 |    |
| 阳性  | 7    | 1  | 8  |
| 阴性  | 3    | 1  | 4  |
| 合计  | 10   | 2  | 12 |

表 4 非小细胞性肺癌和肠癌患者与健康对照组的测定情况( $\bar{x}\pm s$ )

| TMN 分期 | n  | TSGF(U/mL)   | CEA(ng/mL)   |
|--------|----|--------------|--------------|
| I 期    | 3  | 73.34±9.54*  | 3.05±0.45    |
| Ⅱ期     | 5  | 75.83±13.11* | 4.05±1.85    |
| Ⅲ期     | 13 | 80.94±14.05* | 13.27±9.16*  |
| Ⅳ期     | 9  | 81.49±12.97* | 15.56±11.40* |
| 健康对照组  | 56 | 50.79±9.59   | 2.86±1.11    |

\* :P<0.01,与健康对照组比较。

2.3 肝癌患者血清 AFP 与 TSGF 检测结果比较 肝癌患者

血清 TSGF 和 AFP 的敏感度分别为 83.3%和 66.7%,两者联合检测阳性率为 91.7%,结果见表 3。

2.4 血清 CEA 和 TSGF 检测结果比较 健康对照组与非小细胞性肺癌和肠癌的 CEA、TSGF 水平检测结果见表 4,TSGF、CEA 水平变化与 TMN 分期的关系见图 1。

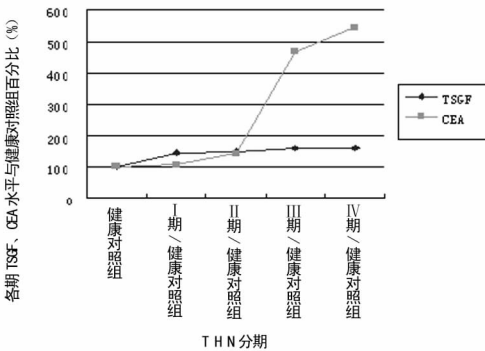


图 1 TSGF、CEA 水平随 TMN 分期的变化曲线

3 讨 论

TSGF 是 1 种小分子可溶性黏多肽,属非血细胞生长因子(GFS)大类,其本质可能属转化因子(TGF)或血管形成因子(FAF)类物质。TSGF 有 4 种,在本质上有别于其他肿瘤标志物的小分子物质,所以在多种恶性肿瘤早期的血液中明显增高。本次研究采用全自动生化分析仪测定血清 TSGF 水平,相比以往采用手工加样、煮沸、比色的方法,结果受测定中间环节的影响因素少,从而更能保证结果的准确性。

实验结果显示,TSGF 对肿瘤的敏感度以食道癌的敏感性最低(72.7%),非小细胞性肺癌的敏感度为 84.2%,与秦光梅等<sup>[3]</sup>报道的 82.0%相当;宫颈癌、卵巢癌敏感度 77.8%,与张敏等<sup>[4]</sup>报道的 81.3%接近;其他肿瘤的敏感度均大于 80.0%,平均 80.9%,与文献<sup>[5]</sup>报道相符。在 50 例健康人群中阳性 5 例,这与健康人群因发生炎性反应而干扰本实验有关。王先广<sup>[6]</sup>在对 5 710 例职工体检中,通过 TSGF 筛查发现 15 例恶性肿瘤,其中 I 期 11 例,Ⅱα 期 4 例,因属早期,其临床治疗效果明显优于自发就医者。而本实验结果表明,在小细胞性肺癌和肠癌中,随着恶性肿瘤的病程加重,CEA 水平升高的幅度越来越大。在早期(I~Ⅱ期),CEA 的水平并没有比健康对照组有明显升高,而 TSGF 的水平在肿瘤早期就有明显升高并超过临界值,说明在肺癌和肠癌早期,TSGF 预示肿瘤的发生较 CEA 更优,与王先广<sup>[6]</sup>的报道相符,可作为人群早期筛查肿瘤的理想指标。

TSGF 具有恶性肿瘤的广谱性,可检出肝癌、鼻咽癌、肺癌、胃癌、胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、白血病、食道癌、结直肠癌、胰腺癌数十种癌症,这一广谱的特性就决定了其可以作为恶性肿瘤鉴别的较好指标。本实验显示,TSGF 对各种恶性肿瘤都有较高的敏感度,总阳性率达到 80.9%。与 AFP 联合检测肝癌的阳性率达 91.7%,超过 TSGF 与 AFP 单一检测的阳性率。因此认为,两者联合检测可显著提高检测的特异性和敏感性,提高肝癌的检出率,减少误诊和漏诊,对早期诊断和治疗有重要的临床价值。

参考文献

[1] 陆建华,陈建国.肿瘤相关物质群对早期肿瘤的诊断价值[J].实用肝脏病杂志,2004,7(4):242-243.  
[2] 吴立翔,费凌.肿瘤特异性生长因子的临床应(下转第 1186 页)

HIV-1 P24 联合检测试剂 (BioMerieux, The Netherlands); 集合核酸检测——Pooled-PCR (Roche Cobas Amplicor HIV-1 Monitor Test Version 1.5, Branchburg, NJ08876, USA)。

2 结 果

2.1 不同方法的检测情况 本次调查共采集样本 2 165 例, 结果发现, 现场快速检测有 340 例呈阳性(至少 1 种快速试剂检测为阳性), 1 825 例呈阴性。将快速检测的所有样本使用 4 代酶联检测试剂复查, 发现 357 例呈阳性, 经蛋白印迹实验确认检测, 发现 311 例阳性, 37 例不确定, 9 例阴性, 对 37 例不确定者进行了病毒载量检测, 其中 4 例为阳性。为节省检测成本, 只将 4 代酶联检测试剂为阴性的所有样本收集起来进行集合核酸的检测, 发现 10 例核酸阳性, 提示为急性期感染(AHI)样本。WB 不确定者 3 个月后的回访率低, 发现抗体阳转 1 例。上述结果可以看出, 当现有抗体检测试剂用于 MSM 人群时, 即使是较为先进的 4 代酶联检测试剂, 也出现了 3.26% 的漏检率, 低于此前报道的 100% 敏感性和 100% 特异性的临床评估结果。

2.2 不同检测方法的成本估算显示, 按照前文检测策略综合考虑, 计算因子如下: 筛查成本总计=样本量×单价, 快速检测和 4 代酶联检测都为 15 元(参考国内招标价格); 复核系数: 快速检测和 4 代酶联检测复核系数为 2, PCR 检测为 1.1(快速检测和 4 代酶联检测重复系数参照现行技术规范, PCR 检测重复系数为估计); 复核阳性样本数=筛查阳性数; 检测费用总计: 初筛、复核、确认检测的费用总和; 每检测出 1 例感染者的成本: 检测费用总计/确认阳性数, 确认阳性数略等于筛查阳性数。2 级集合数=样品数×急性期感染率/10, 每个 2 级集合由 10 份样品组成; 加入对照后系数=24/19, 每 19 份样品需消耗 5 份对照, 分别为试剂盒提供的 3 份对照及实验室自备的 2 份外部质控品; 重复实验系数: 估计为 1.1。

上述比较表明, 快速检测和 4 代酶联检测对于每发现 1 例感染者所消耗的成本都在 50 元人民币左右, 但各自的功效和检测意义却不同。对于漏检率, 快速检测是 4 代酶联检测的 2.5 倍; 4 代酶联检测能发现部分 AHI, 优于快速检测。核酸检测对于每发现 1 例 AHI 的成本很高, 超过 7 000 元, 其检测的是抗体尚未出现的早期感染者, 避免了漏检和误判, 是前两种方法的必要补充。本研究中, 抗体检测和 POOL-PCR 检测所消耗的成本, 均低于国内外同类报道<sup>[3-4]</sup>。

3 讨 论

2008 年公布的 HIV 抗体检测试剂的临床评估结果显示, 本次调查中使用的试剂敏感性、特异性都超过 99%, 符合横断面血清学筛查要求<sup>[4]</sup>。但 MSM 是目前国内 HIV 感染率最高的人群之一, 重庆市 2008 年 MSM 人群的感染率为 15.8%, 应用捕获酶联实验估计的 HIV 发病率为 7.8%, 为目前国内报道最高<sup>[5]</sup>。当现行检测策略用于该人群时, 不同的试剂、方法

都出现不同程度的漏检, 在此前提下, 应该考虑将新技术、新方法补充到现行检测策略中。

AHI 指体内存在病毒且迅速复制, 病毒量急剧猛增, 但抗体尚不可检测的阶段。AHI 阶段的高病毒载量极大地增强了疾病传播的效率。集合核酸检测是 AHI 诊断的重要技术方法, 具有重要的公共卫生意义, 但价格昂贵, 对实验设备和技术要求很高。研究表明, 在性接触成为主要传播途径的情况下, HIV 感染者中有 30% 以上源于 AHI 阶段的传播。对于受血者来说, 一旦接触, 被感染的概率就是 100%<sup>[6]</sup>。因此, 从长远来说, 每减少 1 例 AHI 漏检, 对于防范 2 代感染所节约的卫生成本和社会资源远远高于其检测成本。所以, 在发病率高的地区, 在有条件的实验室开展集合核酸检测, 尤其在采供血机构积极倡导常规开展集合核酸检测, 对于疾病的早干预、早治疗、降低输血感染风险、估计发病率都有非常深远的意义。此外, AHI 样品的获得对于研究疾病进程、系列阳转学清盘的制备、疫苗研发等工作都具有重要作用。

中国现行检测策略中没有对使用上述方法做明确规定, 但此次调查结果强烈提示, 现行检测策略亟待补充, 应该根据不同地区的发病率状况确定合适的检测策略, 4 代酶联检测应该成为 MSM 人群 HIV 检测的常规方法, POOL-PCR 方法应该成为其必要补充。

参考文献

[1] Quinn TC, Brookmeyer R, Kline R, et al. Feasibility of pooling sera for HIV-1 viral RNA to diagnose acute primary HIV-1 infection and estimate HIV incidence[J]. AIDS, 2000, 14(17): 2751-2757.

[2] Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act by stage of HIV-1 infection in Rakai, Uganda[J]. J Infect Dis, 2005, 191(9): 1403-1409.

[3] Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, et al. Detection of acute HIV infection in an urban HIV counseling and testing population in the United States[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007, 44(2): 196-202.

[4] Pilcher CD, Fisons SA, Nguruyen TQ, et al. Detection of acute infection during HIV testing in north Caroline[J]. N Engl J Med, 2005, 352(18): 1873-1883.

[5] 韩梅, 冯连贵, 沈圣, 等. 重庆市男男性接触人群 2006~2008 年 BED HIV-1 发病率调查[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(9): 879-881.

[6] 张艳梅, 胡消艳. 输血必检 4 项的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6): 573.

(收稿日期: 2011-01-10)

(上接第 1184 页)

用[J]. 重庆医学, 2003, 32(11): 1540.

[3] 秦光梅, 江兵, 杨时光, 等. 恶性肿瘤特异性生长因子用于肺癌诊断的价值评价[J]. 重庆医学, 2005, 12(34): 1558-1859.

[4] 张敏, 赵洁, 燕容. 血清 TSGF、CA125、CEA 和 AFP 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(1): 28-31.

[5] 徐元斌, 王德春, 朱忠勇. 恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)测定及临床应用[J]. 福建医学检验, 1996, 1(3): 118-119.

[6] 王先广. 应用恶性肿瘤相关物质(TSGF)进行 3 年防癌普查的临床研究[J]. 医学理论与实践, 2003, 16(6): 647-649.

(收稿日期: 2011-03-01)