

• 临床检验研究论著 •

血清 TK1、TPS、CA15-3 联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值

陶晓军, 陈桂明, 冯晓鸿, 孙业富
(江苏省高邮市人民医院 225600)

摘要:目的 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、特异性组织多肽抗原(TPS)、糖类抗原 15-3(CA15-3)联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值。方法 采用免疫印迹-增强化学发光法对乳腺癌组(69 例)、乳腺良性疾病组(52 例)、健康对照组(48 例)血清 TK1 进行检测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对血清 TPS 进行检测,采用化学发光法对血清 CA15-3 进行检测,并对检验结果进行统计学分析。结果 乳腺癌患者血清 TK1、TPS、CA15-3 水平均显著高于乳腺良性疾病组与健康对照组($P<0.01$),3 项指标联合检测的敏感性显著高于单项检测或 2 项联合检测($P<0.05$)。结论 检测血清 TK1、TPS、CA15-3 水平,对乳腺癌的诊断具有重要的价值,3 种标志物联合检测能明显提高乳腺癌诊断的敏感性。

关键词:乳腺肿瘤; 胸苷激酶 1; 特异性组织多肽抗原; 糖类抗原 15-3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)16-1943-02

Clinical value of combined detection of serum TK1, TPS and CA15-3 in diagnosis of breast cancer

Tao Xiaojun, Chen Guiming, Feng Xiaohong, Sun Yefu
(People's Hospital of Gaoyou, Gaoyou, Jiangsu 225600, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined detection of serum thymidine kinase 1(TK1), tissue polypeptide specific antigen(TPS) and carbohydrate antigen 15-3(CA15-3) in diagnosis of breast cancer. **Methods** The levels of serum TK1 were detected by enhanced chemiluminescence dot-blot assay in 69 patients with breast cancer, 52 patients with benign breast disease and 48 healthy controls. The levels of serum TPS were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The levels of serum CA15-3 were detected by chemiluminescence immunoassay. The test results were statistically analyzed. **Results** The levels of TK1, TPS and CA15-3 in patients with breast cancer were significantly higher than those in patients with benign breast disease and healthy controls($P<0.01$). The sensitivity of combined detection of three markers was significantly higher than that of single or double-combined detection($P<0.05$). **Conclusion** Serum TK1, TPS and CA15-3 might have important value in diagnosis of breast cancer. Combined detection could significantly improve the diagnostic sensitivity of breast cancer.

Key words: breast neoplasms; thymidine kinase 1; tissue polypeptide specific antigen; carbohydrate antigen 15-3

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来患病率呈明显上升趋势,在 2008 年女性新增癌症病例中,乳腺癌占 23%,死亡人数占 14%,排名第一位^[1]。肿瘤的转移和复发是导致死亡的主要原因。早期诊断、早期治疗是减少转移和复发,提高生存率的关键。活组织病理检查以及影像学检查等方法诊断准确度较高,但当患者确诊时往往已处于中晚期,延误了最佳治疗时机。目前已经发现有许多血清肿瘤标志物可用于各种肿瘤的早期诊断,本组通过联合检测血清中的胸苷激酶 1(TK1)、特异性组织多肽抗原(TPS)、糖类抗原 15-3(CA15-3)水平,探讨其在乳腺癌诊断中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 乳腺癌组为该院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月住院患者,共 69 例,年龄 32~59 岁,平均 48 岁,均经病理组织学或细胞学证实,采用美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合制定的 TNM 标准(2009)进行分期,其中 I 期 11 例,II 期 22 例,III 期 27 例,IV 期 9 例。乳腺良性疾病组为同期住院患者,共 52 例,年龄 32~56 岁,平均 45 岁,所患疾病包括乳腺增生、乳腺囊肿、纤维囊性乳腺病等。健康对照组为该院健康体检合格的妇女,共 48 例,年龄 32~62 岁,平均 47 岁,无心、肝、肾等重要脏器疾患,肝、肾功能正常。

1.2 方法 抽取空腹静脉血 4 mL,分离血清置-20℃保存,集中检测。乳腺癌组与乳腺良性疾病组均在接受治疗前采血。TK1 采用免疫印迹-增强化学发光法检测,试剂盒及 CIS-1 化

学发光数字成像分析仪由华瑞同康(深圳)有限公司提供。TPS 采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒购自瑞典 IDL 生物试剂公司。CA15-3 采用化学发光法检测,仪器为贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 免疫分析系统,使用配套试剂。所有项目均严格按 SOP 操作。TK1、TPS 和 CA15-3 临界值分别为 2 pmol/L、80 U/L、31.3 U/mL,测定值超过临界值为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 t 检验,阳性率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 TK1、TPS、CA15-3 水平比较 乳腺良性疾病组与健康对照组血清 TK1、TPS、CA15-3 水平差异无统计学意义($P>0.05$),乳腺癌组血清 TK1、TPS、CA15-3 水平均显著高于乳腺良性疾病组与健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同临床分期乳腺癌患者血清 TK1、TPS、CA15-3 水平比较 不同临床分期乳腺癌患者血清 TK1、TPS、CA15-3 水平具有明显差异,III~IV 期各项标志物水平及阳性率均显著高于 I~II 期,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 单项及联合检测在乳腺癌诊断中的评价 3 项指标联合检测的敏感性,高于单项或 2 项联合检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 各组血清 TK1、TPS、CA15-3 水平比较

组别	n	TK1		TPS		CA15-3	
		$\bar{x}\pm s(\text{pmol/L})$	阳性率[n(%)]	$\bar{x}\pm s(\text{U/L})$	阳性率[n(%)]	$\bar{x}\pm s(\text{U/mL})$	阳性率[n(%)]
健康对照组	48	0.72±0.32	0(0.0)	56.44±23.24	2(4.2)	9.48±5.05	1(2.1)
乳腺良性疾病组	52	0.89±0.43 [#]	11(21.2)	62.62±30.79 [#]	10(19.2)	10.82±5.98 [#]	4(7.7)
乳腺癌组	69	2.96±2.08 [*]	47(68.1)	171.23±142.22 [*]	39(56.5)	50.12±40.36 [*]	39(56.5)

^{*}: $P<0.01$,与乳腺良性疾病组、健康对照组比较; [#]: $P>0.05$,与健康对照比较。

表 2 不同临床分期乳腺癌患者血清 TK1、TPS、CA15-3 水平比较

临床分期	n	TK1		TPS		CA15-3	
		$\bar{x}\pm s(\text{pmol/L})$	阳性率[n(%)]	$\bar{x}\pm s(\text{U/L})$	阳性率[n(%)]	$\bar{x}\pm s(\text{U/mL})$	阳性率[n(%)]
I~II	33	1.90±1.56	17(51.5)	112.48±84.90	14(42.4)	32.28±23.45	13(39.4)
III~IV	36	3.92±2.04 [△]	30(83.3) [△]	225.08±162.70 [△]	25(69.4) [△]	66.96±42.13 [△]	26(72.2) [△]

[△]: $P<0.05$,与 I~II 期比较。

表 3 单项及联合检测在乳腺癌诊断中的评价[%(n/n)]

项目	敏感性	特异性	准确性
TK1	68.1(47/69)	89.0(89/100)	80.5(136/169)
TPS	56.5(39/69)	88.0(88/100)	75.1(127/169)
CA15-3	56.5(39/69)	95.0(95/100)	79.3(134/169)
TK1+TPS	81.2(56/69)	83.0(83/100)	82.2(139/169)
TK1+CA15-3	84.1(58/69)	85.0(85/100)	84.6(143/169)
TPS+CA15-3	68.1(47/69)	84.0(84/100)	77.5(131/169)
TK1+TPS+CA15-3	92.8(64/69)▲	80.0(80/100)	85.2(144/169)

▲: $P<0.05$,与单项或 2 项联合检测比较。

3 讨 论

乳腺癌严重威胁着妇女的健康和生命,如何提高乳腺癌的早期诊断率,是目前国内外学者共同关注的问题。在现有的医学手段上,对于无症状的肿瘤患者,肿瘤标志物常常是惟一能早期发现肿瘤的线索,目前对乳腺癌的血清学诊断,尚未发现特异性的肿瘤标志物,因此可以选择多种肿瘤标志物联合检测以提高诊断效率。

TK 是参与 DNA 前体物质合成的关键酶之一,为 DNA 合成提供原料,TK 在人体细胞中以 2 种同工酶的形式存在,即细胞质 TK(TK1)和线粒体 TK(TK2)。TK1 参与细胞周期的调控,与细胞分裂密切相关,增殖周期中的 TK1 在细胞分裂的 G1 期含量比较低,到 S 期后逐渐升高,至 G2 期达到最高^[2]。健康成人细胞中,TK1 含量极低^[3],但在恶性肿瘤细胞和恶性肿瘤血液中升高,其浓度与肿瘤细胞的增殖速度呈正比,并与疾病的轻重程度有关^[4],研究发现 95% 的恶性肿瘤细胞中都有不同程度的 TK1 水平升高^[5]。有研究表明^[6],乳腺癌患者血清 TK1 水平明显升高,且与乳腺癌分期密切相关。

TPS 是由细胞角蛋白 18 抗体所识别的组织多肽抗原的可溶性片段,上皮来源的恶性肿瘤和转移瘤有较高表达,乳腺癌病变大多来自上皮结构为主的终末导管小叶单元,故 TPS 在乳腺癌患者中有较高表达。但由于 TPS 广泛表达于各种上皮来源的肿瘤中,器官组织性并不强,更多的是将其与其他肿瘤标志物联合检测^[7]。

CA15-3 最早发现于乳腺癌细胞中,是由 2 种单克隆抗体(115DB 和 DF3)识别的糖抗原,是诊断乳腺癌较灵敏的肿瘤标

志物之一,在其他肿瘤如胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肝癌等也有一定的检出率。有文献报道^[8],血清 CA15-3 水平的检测对乳腺癌转移的诊断有相当高的敏感性和特异性,且转移病灶越多、范围越广,CA15-3 水平越高,动态观察其变化,能早期发现乳腺癌复发或转移。

本研究显示,乳腺癌组血清 TK1、TPS、CA15-3 水平较乳腺良性疾病组和健康对照组明显升高,且随着 TNM 分期越晚,3 种标志物的水平越高,III~IV 期乳腺癌患者各项标志物水平明显高于 I~II 期乳腺癌患者($P<0.05$),其阳性率与乳腺癌临床分期有显著性差异($P<0.05$),提示血清 TK1、TPS、CA15-3 水平检测对乳腺癌的诊断具有重要的价值,对于判定乳腺癌的临床分期也有参考意义。

本文结果还显示,3 种标志物单项检测对乳腺癌诊断的敏感性分别为 68.1%、56.5%、56.5%,与文献报道相近^[9-11],3 项指标联合检测的敏感性为 92.8%,高于单项及 2 项检测($P<0.05$),特异性略有下降,为 80%,准确性最高,为 85.2%,联合检测可获得最有效的检查结果。总之,血清 TK1、TPS、CA15-3 水平升高是乳腺癌发生、发展的重要因素之一,检测其血清水平的变化,对乳腺癌的诊断、判断病情变化有一定的临床价值;3 项标志物联合检测可以较好的弥补单一指标的不足,降低漏诊率,提高早期诊断率,对乳腺癌的诊断具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Jemal A,Bray F,Center MM,et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.

[2] Ke PY,Chang ZF. Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase-promoting complex/cyclosome -CDH1-mediated pathway[J]. Mol Cell Biol,2004,24(2):514-526.

[3] Wu CJ,Yang RJ,Zhou J,et al. Production and characterisation of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1[J]. J Immunol Methods,2003,277(1/2):157-169.

[4] Arnér ES,Spasokoukotskaja T,Eriksson S. Selective assays for thymidine kinase 1 and 2 and deoxycytidine kinase and their activities in extracts from human cells and tissues[J]. Biochem Biophys Res Commun,1992,188(2):712-718.

[5] Arnér ES,Eriksson S. Mammalian deoxiribonucleoside kinase[J]. Pharmacol Ther,1995,67(2):155-186.

(下转第 1946 页)

结果见表 2。

表 2 对照组与精神分裂症患者组血液流变学水平比较

组别	n	全血黏度(mPa. s)			—红细胞沉降率(mm/h)	红细胞比容(%)
		低切 10(1/S)	中切 60(1/S)	高切 150(1/S)		
患者组	60	8.83±1.42* *	5.32±0.91* *	4.59±0.82* *	9.2±4.9	41.8±2.1*
对照组	40	8.05±1.07	4.82±0.52	4.02±0.55	7.6±3.2	40.8±1.8

* :*P* < 0.05, * * :*P* < 0.01, 与对照组比较。

3 讨 论

3.1 血糖 国内外有研究表明,抗精神病药物往往会引起葡萄糖调节功能异常,长期服用抗精神病药物的患者血糖异常率也显著高于一般人群^[3-4]。若任其发展可致高血糖症、加重原有糖尿病病情、诱发新的糖尿病并出现糖尿病酮症酸中毒等严重并发症,使精神分裂症患者人群的死亡率上升^[5]。抗精神病药物引起精神分裂症患者血糖代谢异常作用机制尚不明确,原因可能是:(1)抗精神病药物会降低胰岛素敏感性,同时拮抗 5-HT 受体,抑制胰岛素分泌,从而进一步升高了血糖。(2)药物直接影响血糖的调节,降低神经原细胞的葡萄糖吸收,使血浆葡萄糖水平代偿性增高所致。(3)与肥胖、年龄、治疗药物、治疗时间等多种因素相关^[6-7]。

3.2 血脂 抗精神病药物往往会引起体质量增加,继而导致血脂代谢异常。本研究结果也显示,精神分裂症患者血清 TG、TC 水平显著高于健康对照组,这与国内外研究相一致^[8-9]。体质量增加及肥胖作为长期应用传统及非典型抗精神病药物治疗的不良反应之一,会对患者躯体、精神和社会生活带来不良影响,影响患者的治疗依从性。推测可能原因是:患者长期应用抗精神病药物所致饮食量相对增加及药物的镇静作用所致运动量减少、导致能量过剩脂肪储存增加引起肥胖,继发起引起胰岛素、瘦素分泌增加及抵抗,从而造成脂质代谢障碍,导致血脂水平的升高^[2,10]。

3.3 血液流变学 血液流变学是生物流变学的一个重要分支,主要研究血液及其有形成分的流动性与变形性规律,在疾病的发生、发展、诊疗及预后判断等方面都具有重要意义。近年来,有关血液流变学在精神科临床应用研究报道不断出现。本研究结果显示,精神分裂症患者全血黏度显著增高,这可能是由于精神分裂症患者血糖、血脂含量的增高,血液中有形成分随之增加,血液相对浓缩,导致血黏度增高,致使红细血变形能力降低,全血黏度增高,从而造成精神分裂症患者血液流变学方面的改变,与有关报道相符^[11]。有学者认为精神分裂症的血液流变学的改变还可能与情绪的应激状态和疾病的进展期体内中枢神经介质的含量有关^[12]。

综上所述,抗精神病药物可导致血糖、血脂及血液流变学

的异常改变,在诊疗过程中,应及时进行血糖、血脂及血液流变学的动态测定分析,采取针对性措施,减少发生代谢综合征的风险。

参考文献

[1] 果文靖,许培扬,纪志刚. 精神分裂症研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(5):123-125.

[2] Meyer JM,Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia [J]. Acta Psychiatr Scand,2009,119(1):4-8.

[3] 陈玉萍,李辉. 抗精神病药物治疗精神分裂症引起血糖浓度代谢异常的调查分析[J]. 宁夏医学杂志,2008,30(7):658-659.

[4] Lean MEJ,Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003,26(5):1597-1605.

[5] 陈春武,赵宏. 抗精神病药物引起糖代谢异常的临床观察[J]. 中国民康医学,2008,20(24):2916-2917.

[6] 徐勇,于建华. 抗精神病药物与精神分裂症患者糖代谢异常[J]. 齐鲁医学杂志,2011,26(2):148-149.

[7] Howes OD,Bhatnagar A,Gaughran FP,et al. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance[J]. Am J Psychiatry,2004,161(2): 361-363.

[8] Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review [J]. CNS Drugs,2005,19(Suppl 1):91-93.

[9] 李立文. 抗精神病药物对精神病患者糖脂代谢的影响研究[J]. 中国当代医药,2011,18(8):144-145.

[10] 潘宏志,赵荣,伍业光,等. 64 例长期住院精神分裂症患者的血脂测定结果[J]. 四川精神卫生,2004,17(4):232.

[11] 张捷,许琦,何军. 首发精神分裂症患者血液流变学指标观察[J]. 贵州医药,2011,35(6):180.

[12] 陈海燕. 首发精神分裂症血液流变学改变[J]. 青海医学院学报, 2006,27(3):181-184.

(收稿日期:2011-12-06)

(上接第 1944 页)

[6] 黄惠,罗燕玲. 血清胸苷激酶 1 水平在乳腺癌术后疗效评估中的作用[J]. 检验医学,2011,26(2):79-81.

[7] Stawicki S,Mroczo B,Szmitkowski M. Tumor markers of breast cancer[J]. Postepy Hig Med Dosw(Online),2004,19(58):292-300.

[8] Wojtacki J,Kruszewski WJ,Sliwińska M,et al. Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer. Retrospective analysis of 733 cases[J]. Przegl Lek, 2001,58(6):498-503.

[9] 伍启康,雷兰芳,黄燕婷,等. 血清胸苷激酶 1 水平的变化在乳腺癌诊断和治疗的应用价值研究[J]. 国际医药卫生导报,2011,17(20):2546-2548.

[10] 巩平,高洪波,郭宁,等. 血清 TPS 和 VEGF 水平变化与乳腺癌的关系及其临床意义[J],山东医药,2010,50(48):95-96.

[11] 黄芳. CA153 与 CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 广西医科大学学报,2009,26(3):434-435.

(收稿日期:2011-12-05)