

• 临床检验研究论著 •

CEA、CK19-2G2 与 EB-VCA-Ig 联合检测对鼻咽癌的诊断价值

陈韧刚¹, 金正伟²

(1. 孝昌县人民医院检验科, 湖北孝感 432900; 2. 安陆市普爱医院检验科, 湖北安陆 432600)

摘要:目的 研究癌胚抗原(CEA)、角蛋白(CK)19-2G2 与 EB 病毒衣壳抗原 IgA(EB-VCA-Ig)联合检测对鼻咽癌的临床诊断价值。方法 对 82 例鼻咽癌患者(恶性组), 65 例良性鼻咽疾病患者(良性组)及 58 例健康体检者(对照组)血清 CEA、CK19-2G2 及 EB-VCA-Ig 进行检测。CEA、CK19-2G2 的检测采用化学发光法, EB-VCA-Ig 检测采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法。结果 恶性组患者血清 CK19-2G2 及 EB-VCA-Ig 浓度均高于良性组及对照组($P<0.05$)。单项 CK19-2G2 检测鼻咽癌的敏感性为 48.78%, 特异性为 83.74%; CEA 联合 EB-VCA-Ig 检测鼻咽癌的敏感性为 53.44%, 特异性为 86.99%; 3 项指标联合检测鼻咽癌的敏感性为 71.95%, 特异性为 80.49%。3 项指标联合检测可显著提高早期及进展期患者的阳性检出率。结论 CEA、CK19-2G2 及 EB-VCA-Ig 联合检测对鼻咽癌的诊断具有重要价值。

关键词:鼻咽肿瘤; 癌胚抗原; 角蛋白 19; 疱疹病毒 4 型, 人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)10-1258-03

The diagnostic value of CEA, CK19-2G2 and EB-VCA-Ig combined detection for nasopharyngeal carcinoma

Chen Rengang¹, Jin Zhengwei²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xiaochang People's Hospital of Hubei, Xiaogan, Hubei 432900, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Anlu Puai Hospital/People's Hospital of Anlu City, Anlu, Hubei 432600, China)

Abstract: Objective To study the clinical diagnostic value of carcinoembryonic antigen(CEA), cytokeratin(CK)19-2G2 and EB virus capsid antigen Ig(EB-VCA-Ig) combined detection for nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Serum CEA, CK19-2G2 and EB-VCA-Ig of 82 patients with nasopharyngeal carcinoma(malignant group), 65 patients with benign nasopharyngeal diseases(benign group) and 58 healthy people(control group) were detected. Chemiluminescence was employed to detect CEA and CK19-2G2, and enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to assay EB-VCA-Ig. **Results** Serum CK19-2G2 and EB-VCA-Ig concentrations of patients in malignant group were higher than those in the benign group and control group, respectively($P<0.05$). The sensitivity and specificity of individual CK19-2G2 detection for nasopharyngeal carcinoma were 48.78%, and 83.74%, respectively, those of CEA and EB-VCA-Ig combined detection were 53.44% and 86.99%, respectively, and those of three indicators combined detection were 71.95% and 80.49%, respectively. Three indicators combined detection significantly increased the positive detection rates in patients with early and advanced stages. **Conclusion** CEA, CK19-2G2 and EB-VCA-Ig combined detection possesses important value for nasopharyngeal carcinoma diagnosis.

Key words: nasopharyngeal neoplasms; carcinoembryonic antigen; keratin-19; herpesvirus 4, human

鼻咽癌是发生于鼻咽黏膜的一种恶性肿瘤, 鼻咽癌的病因主要与遗传、环境和 EB 病毒感染有关。鼻咽癌恶性程度较高, 早期即可出现颈部淋巴结转移。目前有关鼻咽癌的特异性标志物甚少, 仅有研究表明其发病与 EB 病毒感染密切相关, 血清 EB 病毒衣壳抗原 IgA(EB virus capsid antigen Ig, EB-VCA-Ig)浓度增加与鼻咽癌的进展正相关^[1]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一个广谱肿瘤标志物, 反映了肿瘤的存在, 对大肠癌、乳腺癌和肺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后估计具有临床意义, 但其特异性不强, 敏感性不高, 对肿瘤早期诊断作用不明显, 在部分鼻咽癌患者的血清中表达增高^[2]。有研究发现, 角蛋白(cytokeratin, CK)19-2G2 除了能作为肺癌的联合检测标志物之一外^[3], 对于鼻咽癌也具有较高的临床应用价值。本文旨在研究和比较 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 在鼻咽癌诊断、分期和治疗效果中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 3~12 月收治的初诊鼻咽癌患者 82 例(恶性组), 年龄 35~75 岁, 平均 51.3 岁。其中, 角化性鳞状细胞癌 25 例, 非角化性鳞状细胞癌 57 例; 未分化型 44 例, 分化型 13 例; I 期 7 例, II 期 15 例, III 期 34 例, IV 期

26 例。选择本院同期收治的良性鼻咽疾病患者 65 例(良性组), 其中, 鼻息肉 34 例, 鼻咽炎患者 31 例。所有病例均经鼻咽镜组织活检及细胞学检查证实。另选择本院同期 58 例健康体检者为对照组, 年龄 28~65 岁, 平均 43.2 岁。

1.2 主要仪器与试剂 主要仪器为 BHP9504 化学发光免疫分析仪(日本滨松光子公司)、680 型全自动酶标仪(美国 BIO-RAD 伯乐公司)及 Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)。主要试剂: CK19-2G2 检测试剂盒购自北京同生时代生物技术有限公司, EB-VCA-Ig 检测试剂盒购自德国 IBL 公司, CEA 检测试剂为 Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪的配套试剂。

1.3 标本采集 抽取清晨空腹静脉血 3 mL 于无添加物的试管中, 室温静置 1 h 后离心 5 min(离心半径 8 cm, 3 500 r/min), 取血清保存于-20℃冰箱, 待测。

1.4 检测方法 CK19-2G2 检测采用化学发光法, 用一株单克隆抗体包被微孔板制成固相抗体, 用另一株单克隆抗体标记辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)制成酶标记物。在包被板微孔中加入标准品或待测血清及酶标记物, 温育后即形成固相抗体-抗原-酶标记物的复合物, 充分洗涤后加入化学发光底物液, 于 3~10 min 内测定其相对光单位(relative

light unit,RLU),根据标准曲线即可算出样品 CK19-2G2 浓度。采用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测 EB-VCA-Ig 浓度,用 Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪测定 CEA。

1.5 结果判定 采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic,ROC)曲线进行分析,采用敏感性最高和假阳性最低的拐点为阳性界值。计算方式为:敏感例数=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数);特异例数=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数);有效例数=(真阳性例数+真阴性例数)/总测定例数;阳性预测值=真阳性例数/总阳性例数;阴性预测值=真阴性例数/总阴性例数。

1.6 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析,对 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 检测鼻咽癌诊断价值的评估采用 χ^2 检验。两两比较用 Kruskal-Wallis 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 恶性组、良性组及对照组受检者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig、CEA 检测结果 检测数据均为偏态分布,采用中位数(四分位数)表示。恶性组患者血清 CK19-2G2 及 EB-VCA-Ig 浓度均分别高于良性组、对照组,差异有统计学意义 ($P<$

0.05),而其血清 CEA 浓度分别与良性组、对照组的差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 恶性组、良性组及对照组受检者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 浓度

组别	n	CK19-2G2(mU/mL)	EB-VCA-Ig(μg/L)	CEA(μg/L)
恶性组	82	4.60±8.52	15.60±3.20	4.20±1.20
良性组	65	1.04±0.20	6.04±2.10	3.44±0.80
对照组	58	1.01±0.10	4.41±1.70	3.30±0.90

2.2 血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 对鼻咽癌的诊断价值 CK19-2G2 检测的曲线下面积 (area under the curve, AUC)为 0.622,CEA 与 EB-VCA-Ig 联合检测的 AUC 为 0.678,三者联合检测的 AUC 为 0.825。取 ROC 曲线上敏感性与特异性的最佳平衡点,确定血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的临界值分别为 2.0 mU/mL、8.0 μg/L 及 4.7 μg/L。血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig、CEA 单项及联合检测对鼻咽癌的诊断价值见表 2,高于临界值视为阳性,不超过临界值视为阴性。

表 2 联合检测血清 CK19-2G2、(EB-VCA-Ig+CEA)对鼻咽癌的诊断价值[% (n/n)]

检测项目	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	有效性
CK19-2G2	48.78(40/82)	83.74(103/123)	66.67(40/60)	71.03(103/145)	69.76(143/205)
CEA 联合 EB-VCA-Ig	53.44(43/82)	86.99(107/123)	72.88(43/59)	73.29(107/146)	73.17(150/205)
CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 联合	71.95(59/82)	80.49(98/123)	71.08(59/83)	81.15(99/123)	77.07(158/205)

2.3 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 在不同病理类型鼻咽癌患者中的检出情况 未分化癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 的阳性检出率显著高于角化性鳞癌及分化型 ($P<0.05$),而后二者之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。角化性鳞癌和未分化癌患者血清 CEA 的阳性检出率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),但二者均高于分化型鳞癌 ($P<0.05$)。未分化癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 联合的阳性检出率高于角化性鳞癌及分化型 ($P<0.05$),而后二者之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3 项指标联合检测的阳性检出率均显著高于单项检测 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同病理类型鼻咽癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的阳性检出率 (%)

组别	n	CK19-2G2	EB-VCA-Ig+CEA	CK19-2G2+EB-VCA-Ig+CEA
角化性鳞癌	25	44.00	48.00	64.00
未分化型	44	52.27	56.82	72.73
分化型	13	46.15	46.15	61.54

2.4 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 在不同分期鼻咽癌患者中的检出情况 进展期鼻咽癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的阳性检出率均高于早期患者 ($P<0.05$),3 项联合检测可显著提高早期及进展期患者的阳性检出率,见表 4。

表 4 不同分期鼻咽癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的阳性检出率 (%)

分期	n	CK19-2G2	EB-VCA-Ig+CEA	CK19-2G2+EB-VCA-Ig+CEA
I+II	22	40.91	45.45	59.09
III+IV	60	51.67	55.00	73.33

3 讨 论

研究发现,随着恶性上皮细胞的增殖,细胞内 CK 浓度升高,并被释放到血、尿等体液中,因此,细胞 CK 也是上皮性细胞恶变的标志之一^[4]。在肿瘤研究领域内对细胞 CK 的研究由来已久,1984 年组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-plasminogen activator,tPA)被描述为细胞 CK 8、18、19 碎片的复合物^[5]。组织多肽特异性抗原 (tissue polypeptide specific antigen,TPS)检测人类 CK18 的特点表位结构。细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1,CYFRA21-1)用于检测 CK19 片段^[6],用于临床肺癌的辅助诊断^[7-9]。CK19-2G2 为新发现的 CK19 片段^[10],可在鼻咽癌组织中的表达。

鼻咽癌是指发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,是中国发病率最高的十大恶性肿瘤之一。鼻咽癌的病因主要与遗传、环境和 EB 病毒感染有关^[11]。流行病学调查显示,随着居住环境空气污染的加重,鼻咽癌发病率日益增加。临床研究表明,血清 EB-VCA-Ig 浓度增加与鼻咽癌的发生正相关^[12]。

本研究检测了 82 例鼻咽癌患者,其血清 CK19-2G2 浓度明显高于良性鼻咽病患者及健康者,其 ROC AUC 为 0.622,以 2 mU/mL 作为阳性界值,单项 CK19-2G2 检测鼻咽癌的敏感性为 48.78%,特异性为 83.74%。鼻咽癌患者血清 EB-VCA-Ig 及 CEA 联合检测的阳性检出率显著高于良性鼻咽病者及健康者,ROC AUC 0.678,EB-VCA-Ig 以 8 μg/L 作为阳性界值,CEA 以 4.7 μg/L 作为阳性界值,二者联合检测的敏感性为 53.44%,特异性为 86.99%。可见,单项检测及二者联合检测诊断鼻咽癌的价值不高。由于血清肿瘤标志物均为非特异性肿瘤相关抗原,单一检测有一定的局限性^[13],联合检测的敏感性和特异性较单项检测为高,因此,采用联合检测建立理想的组合模式可提高肿瘤的阳性检出率,有较高的临床诊断

价值^[13]。本研究中, 单项 CK19-2G2 检测鼻咽癌的敏感性、特异性与 EB-VCA-Ig 及 CEA 联合检测比较, 差异无统计学意义。但联合 3 项联合检测鼻咽癌, 可将敏感性提高至 71.95%, 特异性尚保持在 80.49%, 具有较好的临床应用价值。

研究表明, 在未分化癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的阳性检出率显著高于角化性鳞癌及分化型。进展期鼻咽癌患者血清 CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 的阳性检出率均高于早期患者, 即分期越晚, CK19-2G2 阳性检出率越高, 提示 CK19-2G2 与肿瘤负荷相关, 可与 EB-VCA-Ig、CEA 同样用于病情监控和预后判断^[1, 11-13]。

总之, CK19-2G2、EB-VCA-Ig 及 CEA 是鼻咽癌有效的辅助诊断标志物, 它们在鼻咽癌的辅助诊断、分期、评估疗效、监测复发以及提示预后方面各有优势, 而三者的联合检测对鼻咽癌具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 张园园, 张珺, 陈光强, 等. VCA-IgA 抗体检测联合 CEA 及 SF 检测在鼻咽癌诊断中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(13): 2514-2516.

[2] 王继生, 孙艳. 头颈部鳞状细胞癌血清 SCC、CYFRA21-1、NSE、CEA 联合检测的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(6): 396-398.

[3] 高佳, 雄俊, 王慈杰, 等. 一种新型 CK19 片段的检测在肺癌诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(4): 204-208.

[4] Holdenrieder S, Stieber P, Von Pawel J, et al. Early and specific prediction of the therapeutic efficacy in non-small cell lung cancer

patients by nucleosomal DNA and cytokeratin-19 fragments[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1075(1075): 244-257.

[5] Barak V, Goike H, Panaretakis KW, et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7): 529-540.

[6] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7): 3099-3102.

[7] 金霞霞, 陈世勇, 齐娟飞, 等. 血清 NSE、ProGRP、CEA、SCCA 和 CYFRA21-1 联检在肺癌诊断中的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 83-86.

[8] 王莉, 贾志凌, 刘畅, 等. 角蛋白 19 片段 K19-2G2 检测在肺癌中的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 223-226.

[9] 贾志凌, 王莉, 刘畅, 等. 角蛋白 19 片段 K19-2G2 对肺癌诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(7): 671-673.

[10] Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, et al. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis x in non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(1): 216-221.

[11] 丰大利, 崔英. 鼻咽癌血清 EB 病毒筛查及其意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2010, 23(2): 181-184.

[12] 郭丽萍, 崔英, 梁新强, 等. EB 病毒抗体联合检测在筛查鼻咽癌高危人群中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 26-27.

[13] 王盼盼. 鼻咽癌血清学筛查研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(8): 572-574.

(收稿日期: 2013-12-15)

(上接第 1257 页)

目前关于糖尿病足患者合并铜绿假单胞菌感染的相关危险因素研究较少, 本研究提示, 男性、高龄、BMI、糖尿病病程、心脏病史、糖尿病肾病、FPG、2hPBG、GHbA1c、低血红蛋白及低 SALB 是铜绿假单胞菌感染的相关危险因素; 在校正各种混杂因素后, 高龄、糖尿病病程、糖尿病肾病、GHbA1c 及低 SALB 是糖尿病足铜绿假单胞菌感染的独立危险因素。很多研究表明, 糖尿病足合并感染的发生与年龄和病程有明显的相关性, 随着年龄的增长和病程的延长, 患者自身组织修复能力下降, 各种慢性并发症增多, 会逐步导致糖尿病足, 同时局部创面的自我修复能力下降, 因此, 容易出现感染。本研究表明, 高龄、糖尿病病程是糖尿病足铜绿假单胞菌感染的独立危险因素; 长期血糖控制不佳可使神经及血管的屏障遭到破坏, 使神经组织产生自身免疫性损伤, 高血糖还可使血管内皮细胞损伤, 促进动脉粥样硬化过程, 导致局部组织缺血溃疡发生, 出现感染。本研究结果还提示, GHbA1c 是糖尿病足铜绿假单胞菌感染的独立危险因素; 糖尿病肾病通过尿液丢失大量蛋白质, 加之糖尿病本身可出现蛋白质合成能力下降, 因此, 造成继发性营养不良, 溃疡创面愈合时间延长或不能愈合, 最终导致感染的发生。本研究也提示, 糖尿病肾病、低 SALB 是糖尿病足铜绿假单胞菌感染的独立危险因素。

本研究也存在一定的局限性, 为单中心、小样本、回顾性研究, 因此, 有待于今后多中心、大样本、前瞻性的研究来证实本结果。总的来说, 高龄、糖尿病病程、糖尿病肾病、GHbA1c 及低 SALB 是糖尿病足铜绿假单胞菌感染的独立危险因素。

参考文献

[1] Imran S, Ali R, Mahboob G. Frequency of lower extremity ampu-

tation in diabetics with reference to glycemic control and Wagner's grades[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2006, 16(2): 124-127.

[2] Chow I, Lemos EV, Einarson TR. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review[J]. Pharmacoeconomics, 2008, 26(12): 1019-1035.

[3] Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2007, 40(1): 39-44.

[4] Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1288-1293.

[5] 陈娟红, 顾良凤, 王霞. 铜绿假单胞菌耐药性分析及防治策略[J]. 青岛医药卫生, 2009, 41(4): 241-244.

[6] 李惠琴, 苏晓飞, 谢晓亮, 等. 糖尿病足溃疡分泌物病原菌分布及药敏分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(12): 925-928.

[7] 曾玉琴, 朱建勇, 胡清, 等. 糖尿病足溃疡感染病原菌特点及药敏分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(9): 710-712.

[8] Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, et al. Bacteriological study of diabetic foot infections[J]. J Diabetes Complications, 2005, 19(3): 138-141.

[9] Frykberg R. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline[J]. Wounds, 2001, 13(5, E): 9-10.

[10] 金美娟, 李秀红, 邢旺兴. 236 株铜绿假单胞菌感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(3): 348-350.

[11] 梁勇, 陈裔. 临床分离铜绿假单胞菌体外耐药的动态观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(5): 594-595.

(收稿日期: 2013-12-01)