

• 临床检验研究论著 •

联合检测肿瘤 M2 型丙酮酸激酶、TPS 及 CEA 对结肠癌的诊断价值

陈 卫

(江油市人民医院检验科, 四川江油 621700)

摘要:目的 探讨联合检测肿瘤 M2 型丙酮酸激酶(Tumor M2-PK)、组织多肽特异性抗原(TPS)及癌胚抗原(CEA)对结肠癌的诊断价值。方法 收集 74 例结肠癌患者和 60 例健康志愿者分别检测血清 TPS、CEA 和粪便中 Tumor M2-PK 水平,对比分析 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 单一检测及联合检测的灵敏度、特异度及准确性。结果 结肠癌观察组肿瘤标志物 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 水平均明显高于健康对照组($P < 0.05$)。3 种肿瘤标志物的灵敏度、特异度及准确性在单一检测及联合检测的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 种肿瘤指标单一检测、单一检测与联合检测之间比较,特异度及准确性均低于三者联合。结论 肿瘤标志物 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 联合检测可提高对结肠癌诊断的灵敏度、特异度及准确性。

关键词:肿瘤 M2 型丙酮酸激酶; 组织多肽特异度抗原; 癌胚抗原; 结肠癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2775-03

Value of combined detection of tumor type M2 pyruvate kinase, tissue polypeptide specific antigen and carcino-embryonic antigen in diagnosis of colorectal cancer

Chen Wei

(Department of Clinical Laboratory, Jiangyou Municipal People's Hospital, Jiangyou, Sichuan 621700, China)

Abstract: Objective To explore the clinical value of the combined detection of tumor type M2 pyruvate kinase (tumor M2-PK), tissue polypeptide specific antigen (TPS) and carcino-embryonic antigen (CEA) in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** The serum level of TPS and CEA, and the level of tumor M2-PK in fecal were detected in 74 patients with colorectal cancer and 60 healthy volunteers in our hospital. The sensitivity, specificity and accuracy were performed the comparative analysis between the single detection and the combined detection. **Results** The serum levels of TPS, CEA and the level of tumor M2-PK in fecal in the colorectal cancer observation group were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). There were significant differences in the sensitivity, specificity and accuracy of TPS, CEA and tumor M2-PK between and the combined detection ($P < 0.05$). In the comparison among the single detection of 3 tumor markers and between the single marker detection with the combined detection, the sensitivity, specificity and accuracy of any single marker measurement was lower than that in the combined detection of 3 markers. **Conclusion** The combined detection of TPS, CEA and tumor M2-PK can improve the sensitivity, specificity and accuracy in diagnosing colorectal cancer.

Key words: tumor type M2 pyruvate kinase; tissue polypeptide specific antigen; CEA; colorectal cancer

近 30 年来,随着人们物质生活水平的提高以及饮食结构的调整,结肠癌已是中国常见的消化道恶性肿瘤,其发病率仅次于胃癌和食道癌,居消化道恶性肿瘤的第 3 位^[1]。目前结肠癌的早期诊断仍处于较低水平,以至治疗效果及预后都不理想。结肠镜检查虽然是诊断结肠癌的金标准,但因其为侵入性检查,且需要一定的设备和仪器,操作要求也较高,难于进行大范围筛查^[2]。另外结肠癌本身早期临床表现不典型,就诊时多已处于进展期^[3]。因此,寻找敏感、可靠、非侵入性的方法来提高早期结肠癌的诊断率是胃肠学家至今亟待解决的难题。本文通过检测粪便中的肿瘤 M2 型丙酮酸激酶(Tumor M2-PK)、血清组织多肽特异性抗原(TPS)及癌胚抗原(CEA)水平,以探讨 3 种联合检测对结肠癌早期诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9 月至 2013 年 9 月间本院普通外科收治的结肠癌患者 74 例,全部患者均经临床、影像及术后组织病理确诊,作为结肠癌观察组,其中男性 43 例,女性 31

例,年龄为 35~76 岁,平均(55.3±15.2)岁。选择同期于本院体检中心体检合格的健康志愿者 60 例为对照组,其中男性 39 例,女性 21 例,年龄为 35~75 岁,平均(55.0±16.2)岁,两组年龄、性别构成等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 仪器采用 Access 化学发光仪,由美国 Beckman Coulter 公司提供,CEA 试剂为美国 Beckman-coulter 公司提供,TPS 试剂盒由美国 R&D systems 公司提供,Tumor M2-PK 试剂盒由德国 ScheBo Biotech 公司生产提供。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 CEA 检测采用电化学发光法检测,TPS 及 Tumor M2-PK 检测采用 ELISA 法检测。所有结肠癌患者均在接受治疗措施之前,采清晨空腹静脉全血 3 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,保存在-80℃冰箱待测。Tumor M2-PK 检测方法为所有入组者取 100 mg 粪便标本,用 10 mL 抽提液裂解,1:100 稀释于样品洗涤液中,分别

与 Tumor M2-PK 抗体和二抗杂交,应用过氧化物酶和链霉亲和素染色后,在分光光度计 450 nm 处读数,根据标准曲线计算酶活性。对照组的血液、粪便标本采集及处理同结肠癌患者。以上操作严格按照试剂盒说明书进行。以正常上限值作为临界,小于临界值为阴性,大于等于临界值则为阳性,正常标准:CEA 0~3.4 ng/mL、TPS 0~59.89 U/L、Tumor M2-PK 0~166.7 μkat/L。

1.3.2 检测项目 主要观察两组各肿瘤指标的检测水平,并计算各指标对结肠癌诊断的灵敏度、特异度及准确性。肿瘤标志物的灵敏度、特异度、准确性计算方法^[4]:灵敏度=结肠癌组阳性例数/结肠癌组例数×100%;特异度=健康组阴性例数/健康组例数×100%;准确性=(结肠癌组阳性例数+健康组阴性例数)/(结肠癌组例数+健康组例数)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 或 Fisher's 精确概率检验方法分析;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肿瘤指标 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 水平检测结果比较 结肠癌观察组肿瘤标志物 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 水平均明显高于健康对照组(*P*<0.05),具体见表 1。

表 1 两组肿瘤标志物 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TPS(U/mL)	CEA(U/mL)	Tumor M2-PK (μkat/L)
观察组	74	93.4±31.6*	33.2±11.1*	604.8±199.5*
对照组	60	20.5±9.9	3.2±1.3	31.1±13.0

*:*P*<0.05,与对照组比较。

2.2 3 种肿瘤标志物单一检测及联合检测的灵敏度、特异度及准确性比较 关于 3 种肿瘤标志物的灵敏度、特异度及准确性在单一检测及联合检测之间均有统计学意义(*P*<0.05)。3 种肿瘤指标单一检测之间及单一检测与联合检测之间比较,任意单一肿瘤标志物的灵敏度、特异度及准确性均低于三者联合(*P*<0.05),见表 2。

表 2 三种肿瘤标志物单测及联合检测的灵敏度、特异度及准确性比较[% (n/n)]

检测标志物	灵敏度	特异度	准确性
TPS	82.4 (61/74)	70.0(42/60)	76.9(103/134)
Tumor M2-PK	71.6(53/74)	60.0(36/60)	66.4(89/134)
CEA	52.7(39/74)	61.7(37/60)	56.7(76/134)
三者联合	95.9(71/74)*	93.3(56/60)*	94.8(127/134)*

*:*P*<0.05,与单一指标比较。

3 讨 论

结肠癌是世界上常见的恶性肿瘤之一,在中国占消化道肿瘤的第 3 位,好发于中年人^[5]。目前发病机制尚不明确,但和高脂肪低纤维素饮食及家族性结肠息肉病、结肠腺瘤、血吸虫病结肠炎和溃疡性结肠炎等疾病密切相关^[6]。手术切除仍是目前治疗结肠癌的主要手段,但由于结肠癌早期多无症状,导致初诊时较多患者已失去了手术时机。因此,如何早期发现和诊断,是提高疗效及改善预后的有效措施^[7]。结肠癌常用的诊

断方法有大便潜血检查、钡剂造影、结肠镜检查,前两种方法灵敏度较低,结肠镜检查为侵入性检查,患者多难以接受,难以普及。随着肿瘤标志物的发现,标记免疫分析技术及化学发光免疫检测技术的发展,使应用非侵入性的方法对恶性肿瘤的诊断成为了可能^[8]。近年来对肿瘤标志物的检测在癌症筛查、诊断和治疗后随访、复发的检出和预后判断中发挥着重要作用,然而临床工作中发现,单一的指标检测往往存在着特异度不强、阳性率低等缺点^[9]。为了提高结肠癌的诊断灵敏度、特异度及准确性,采用联合检测 Tumor M2-PK、TPS 及 CEA 3 种肿瘤标志物,结果显示结肠癌观察组肿瘤标志物 TPS、CEA 及 Tumor M2-PK 水平均明显高于对照组,三者联合可明显提高诊断的灵敏度、特异度及准确性,任意单一肿瘤标志物的灵敏度、特异度及准确性均低于三者联合。

CEA 是一种存在于成人癌组织和胎儿组织中的一种胎儿性蛋白,在多种消化道肿瘤中都有不同程度的升高,但其灵敏度及特异度较差,阳性率较低,CEA 阳性率 50%~70%左右,属于非特异性肿瘤相关抗原^[9]。TPS 是从人体多种肿瘤组织中分离出来的一种不含糖和脂肪的蛋白质,它是在恶性肿瘤细胞分裂过程中的 S 晚期至 M 期,被合成并释放入血或体液中,TPS 血清水平的高低与正在分裂、增殖的细胞数目有关。在肿瘤的早期,由于肿瘤数目比较少,那些反映肿瘤数目的标志物如 AFP、CEA 的血清浓度是很低的,而此时肿瘤细胞分裂、增殖活跃,TPS 的浓度可以很高,从而有利于早期发现、早期诊断和治疗。Tumor M2-PK 与肿瘤细胞的代谢状态相关,是糖酵解途径的关键激酶。有研究显示,血清中 Tumor M2-PK 的浓度在胃肠道肿瘤中明显升高,同时在粪便中也可以特异地检测到 Tumor M2-PK 浓度的差异^[10]。结肠作为空腔脏器,粪便是其主要的排泄物,对粪便中 Tumor M2-PK 检测,检测标本稳定,容易采集,检测手段方便、可靠,非常适合大规模的人群普查。

总之,本研究提示联合检测 Tumor M2-PK、TPS 及 CEA 对结肠癌的诊断具有较好的灵敏度、特异度及准确性,且该技术简单易行,易于在基层推广。因此,在临床怀疑结肠癌时,建议同时检测 Tumor M2-PK、TPS 及 CEA,以提高结肠癌的检出率,降低漏诊率,更好地指导临床工作。当然本研究的样本量小,需在以后的工作中继续观察研究。相信随着临床检验技术的革新与发展,会有更多肿瘤相关的生化、免疫指标不断被发现,为实现肿瘤的早发现、早治疗提供可能。

参考文献

[1] 曲心宇,刘君.70 例结肠癌临床治疗分析[J].海南医学,2011,22(3):101-103.
 [2] 宋应明,连长红,席鑫.多肿瘤标志物蛋白芯片在结肠癌诊断中的应用研究[J].长治医学院学报,2012,26(1):34-38.
 [3] 石晓明,吴胜春,杨永宾,等.结肠癌组织中 AQP1 表达与临床病理特征的关系及预后意义[J].河北医药,2013,35(1):25-26.
 [4] 陈洁,陈川.血清多肿瘤标志物联合检测对胰腺癌的诊断价值[J].西南国防医药,2012,22(12):1324-1327.
 [5] 杨胜利,贾永平,刘登攀,等.放射免疫分析法与蛋白芯片法检测结肠癌肿瘤标志物的对比分析[J].现代肿瘤医学,2013,21(8):1816-1817.
 [6] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:492.
 (下转第 2778 页)

CK、CK-MB 检测值分别为： (335.4 ± 141.7) pg/mL、 (179.3 ± 95.5) U/L、 (59.4 ± 21.2) U/L。UA 组 hs-cTnT、CK、CK-MB 检测值分别为： (59.2 ± 29.8) pg/mL、 (127.1 ± 39.6) U/L、 (18.1 ± 12.2) U/L。健康体检组 hs-cTnT、CK、CK-MB 检测值分别为： (6.3 ± 4.1) pg/mL、 (68.2 ± 15.8) U/L、 (6.1 ± 3.3) U/L。AMI 组 3 项指标均远高于 UA 组和健康体检组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。UA 组虽各值均高于健康体检组，但两者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 hs-cTnT 与 CK、CK-MB 检测值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-cTnT(pg/mL)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)
AMI 组	105	335.4 ± 141.7*	179.3 ± 95.5*	59.4 ± 21.2*
UA 组	93	59.2 ± 29.8	127.1 ± 39.6	18.1 ± 12.2
健康体检组	83	6.3 ± 4.1	68.2 ± 15.8	6.1 ± 3.3

*: $P < 0.05$, 与 UA 组和健康体检组比较。

2.2 各组间 hs-cTnT、CK、CK-MB 阳性率比较 AMI 组 hs-cTnT 阳性率 88.6%，CK 阳性率 48.6%，CK-MB 阳性率 71.4%，此三项检测值的阳性率远高于 UA 组和健康体检组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。UA 组与健康体检组检测值阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 各组间 hs-cTnT、CK、CK-MB 阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	n	hs-cTnT	CK	CK-MB
AMI 组	105	93(88.6)*	51(48.6)*	75(71.4)*
UA 组	93	12(12.9)	14(15.1)	3(3.2)
健康体检组	83	0(0.0)	5(6.0)	0(0.0)

*: $P < 0.05$, 与 UA 组和健康体检组比较。

3 讨 论

ACS 是一组以急性心肌缺血症状为主要表现的冠状动脉疾病，包括心电图 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 和 UA^[3]。ACS 是临床常见心血管疾病，该病发病率高，致死、致残率也高，早期识别和早期治疗能明显降低病死率，改善远期预后。心肌损伤标志物 CTn 是诊断 AMI 和对 ACS 危险分层的主要依据之一，但由于其局限于检测灵敏度较低，且需延时 6~12 h，多次采集血样进行测定才能确诊，所以在症状出现最初几个小时一般很难通过传统 CTn 检测确定是否为 AMI。而 hs-cTnT 的检测比传统检测方法的灵敏度和特异度更高，能够检测到目前传统方法不能发现的 CTn(如 10 pg/mL 的低浓度值)水平。Celik 等^[4]研究称，

hs-cTnT 检测在 3 h 内的灵敏度达到 100%，3 h 内 hs-cTnT 检测值增高 1 倍，其阳性预测值达到 100%，可在 1 h 内完成对 77% 胸痛患者 AMI 的鉴别，大大缩短 AMI 鉴别所需的时间，并对 3/4 的急性胸痛患者可避免长期连续采血检测，同时患者的早期诊断可减少连续检测和医疗资源的浪费^[5]。

hs-cTnT 是心肌特有的调节蛋白，具有独特的抗原表位，心肌特异度较高，正常血清中 hs-cTnT 蛋白表达极低，在心肌损伤早期即可被释放进入血液，出现时间早于心肌酶谱指标，水平也高于心肌酶谱，可在血液中持续 2 周，且不受骨骼肌损伤的影响，临床诊断的特异度及灵敏度均高于心肌酶谱^[6]。本研究中，AMI 患者血液中 hs-cTnT 检测值明显高于 UA 患者及健康体检者，提示 AMI 患者阳性率明显高于其他两组，与心肌酶谱中的 CK 和 CK-MB 相比，阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该研究结果与以往报道类似，同时也表明 hs-cTnT 作为 ACS 实验室诊断指标，在 AMI 早期发病时阳性率明显高于心肌酶谱。随着临床对 hs-cTnT 的广泛应用，对其重要价值认知度的不断提高，hs-cTnT 的应用会为临床更早诊断 AMI，识别更多处于疾病潜在危险的患者提供依据，以便快速建立或排除 ACS 诊断，合理治疗患者。

参考文献

- [1] 程丽娟,富路. 急性心肌梗死的早期诊断生化标志物[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(1): 67-69.
- [2] 李红新,李友根,孙玉国,等. 心肌损伤标志物在急性冠状动脉综合征中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 1014-1015.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [4] Celik S, Giannitsis E, Wollert KC, et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy[J]. Clin Res in Card, 2011, 100(12): 1077-1085.
- [5] Nakai K, Nakai K, Nagane Y, et al. Serum levels of cardiac troponin I and other marker proteins in patients with chronic renal failure[J]. Clin Exp Nephrol, 2004, 8(1): 43-47.
- [6] 王传新, 邹雄. 科学合理地应用心肌诊断标志物[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(6): 481-484.

(收稿日期: 2014-06-01)

(上接第 2776 页)

- [7] 张天明, 许景宁, 李艳, 等. 血清 TSGF 及其他 TM 组合联检在消化系统恶性肿瘤诊断中的应用价值[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 308-311.
- [8] 张传宝. 科学合理应用肿瘤标志物保证检测质量[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 385.
- [9] 吴兴平, 陈跃琼, 赖长春, 等. 胃癌患者外周血 CEA 和 TSGF 及糖类抗原联合检测诊断价值的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(21): 1688-1690.

- [10] 卢灿荣, 张士武, 张勇, 等. 联合检测癌胚抗原、糖链抗原 19-9 和 C 反应蛋白对结肠癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(1): 3-6.
- [11] 刘阳, 刘君, 杨光. 血清 TPS、OPN 与 CEA 联合检测对结肠癌诊断的研究[J]. 泰山医学院学报, 2011, 32(4): 246-249.
- [12] 李勇, 王俊江. 结肠癌患者血清、粪便中 M2-PK 表达的临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(12): 2087-2089.

(收稿日期: 2014-05-11)