

· 论 著 ·

C-12 蛋白芯片检测系统的临床应用价值

刘小玲, 马珏欣

(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心检验科, 北京 100078)

摘要:目的 探讨多肿瘤标志物蛋白芯片系统(C-12)在临床应用中的价值。方法 测定分析 5 000 例健康人群(健康体检组)、4 500 例良性肿瘤及炎症患者(良性疾病组)、5 500 例恶性肿瘤患者(恶性肿瘤组)的 12 种常见肿瘤标志物的水平。同时对恶性肿瘤组的 1 369 例阴性标本采用全自动化学发光免疫分析仪运用电化学发光法进行比对分析。结果 C-12 对恶性肿瘤组的阳性率为 75.11%, 显著高于良性疾病组的 20.31% 和健康体检组的 4.34%, 各组间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。C-12 对恶性肿瘤检测的灵敏度为 75.11%, 特异度为 95.66%, 联合检测的阳性率均显著高于单一标志物, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 12 项肿瘤标志物蛋白芯片法联合检测对肿瘤患者的诊断有一定参考价值, 检测多种肿瘤标志物可以明显提高恶性肿瘤诊断的敏感性, 可应用于预后及疗效观察, 同时也可以作为无症状人群的早期肿瘤普查手段之一。

关键词:蛋白芯片; 肿瘤标志物; 恶性肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)06-0798-03

Clinical application value of C-12 protein chip detection system

Liu Xiaoling, Ma Juexin

(Department of Central Clinical Laboratory, Fangzhuang Community Health Service Center of Fengtai District, Beijing 100078, China)

Abstract: Objective To study the value of the multiple tumor markers protein chip system (C-12) in the clinical application. **Methods** The levels of 12 kinds of tumor markers were detected in 5 000 healthy people (healthy physical examination group), 4 500 patients with benign tumor and inflammation (benign disease group) and 5 500 patients with malignant tumors (malignant tumor group). At the same time 1 369 negative specimens in the malignant tumor group were performed the comparative analysis with the electrochemiluminescence method by adopting the fully automatic chemiluminescence immune analyzer. **Results** The positive rate in the malignant tumor group by using C-12 was 75.11%, which was significantly higher than 20.31% in the benign disease group and 4.34% in the healthy physical examination group, the difference between the two groups in pair had statistical significance ($P < 0.05$). The sensitivity of C-12 for detecting malignant tumor was 75.11%, the specificity was 95.66%, and the positive rate of joint detection was significantly higher than that of single marker, the difference between them was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The 12 tumor markers protein chip joint detection method has certain reference value for the diagnosis in the patients with tumor. Detecting multiple tumor markers can obviously increase the diagnosis sensitivity of malignant tumors, can be used in the prognosis and the curative effect observation, at the same time can also be used as one of screening measures for early tumor among asymptomatic population.

Key words: protein chip; tumor markers; malignant tumor

恶性肿瘤是目前病死率较高的病种之一,且发病率有逐年上升趋势,恶性肿瘤的早期临床症状没有特异性,发现时多为晚期,甚至发生远处转移,失去了手术治疗的机会。肿瘤的早期发现和诊断对肿瘤的预防和治疗至关重要^[1]。由于单项指标检测往往敏感度偏低,特别是早期肿瘤的检出率不高等缺点。蛋白芯片技术 C-12 利用芯片表面探针多肿瘤标志物的单克隆抗体捕获待测标本的肿瘤抗原,用于肿瘤辅助诊断^[2]。是近年来在生命科学领域中迅速发展起来的具有连续化、集成化、微型化、高速度、高通量、高灵敏度等特点,对肿瘤的早期诊断具有辅助作用^[3],目前已广泛应用于临床。本文测定分析 5 000 例健康人群(健康体检组)、4 500 例良性肿瘤及炎症患者(良性疾病组)、5 500 例恶性肿瘤患者(恶性肿瘤组)的 12 种常见肿瘤标志物的水平,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 11 月全国各医院门诊和住院患者 10 000 例,包括 4 500 例良性肿瘤及炎症患

者(良性疾病组),男 2 678 例,女 1 822 例,23~90 岁,以及恶性肿瘤患者 5 500 例(恶性肿瘤组),男 2 810,女 2 690,15~90 岁,所有病例均经细胞学或组织病理学、影像学检测确诊的患者。另选取同期来院体检者 5 000 例作为健康体检组,男 2 341 例,女 2 659 例,24~90 岁。

1.2 仪器与试剂 采用湖州数康生物科技有限公司生产的多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统(以下简称 C-12)进行检验。结果的分析采用湖州数康生物科技有限公司提供的 HD-2001A 生物芯片检测仪。试剂为湖州数康生物科技有限公司生产的多肿瘤标志物蛋白芯片试剂盒。

1.3 方法 采集空腹静脉血 2 mL,离心后收集无溶血的血清标本,分离血清取血清 120 μ L 作为标本。严格按照多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统操作规程。12 种肿瘤标志物包括糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 242(CA242)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、前列腺特异性抗原

(PSA)、游离型前列腺特异性抗原(fPSA)、生长激素(HGH)、铁蛋白及绒毛膜促性腺激素(β -HCG)。严格按说明书操作。正常参考值范围为 CA125<35 U/mL, CA19-9<35 U/mL, CA153<35 U/mL。CA242<20 U/mL, CEA<5 ng/mL, AFP<20 ng/mL, NSE<13 ng/mL, PSA<5 ng/mL, fPSA<1 ng/mL, HGH<7.5 ng/mL, 铁蛋白小于 219 ng/mL(女)、322 ng/mL(男), β -HCG<3 ng/mL, 高于正常参考值判定为阳性。通过灵敏度、特异度、误诊率、漏诊率来进行评价 C-12 蛋白芯片检测系统的临床应用价值。以 N 为观察总例数, A 是患者被诊断为阳性的例数即真阳性; B 是非患者被诊断为阳性的例数即假阳性; C 是患者被诊断为阴性的例数即假阴性; D 是非患者被诊断为阴性的例数即真阴性。误诊率(%) = B/(B+D) × 100%; 漏诊率(%) = C/(A+C) × 100%; 灵敏度(%) = A/(A+C) × 100%; 特异度(%) = D/(B+D) × 100%。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件分析处理数据, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组以出现一项结果为即为阳性例数的总阳性率比较 见表 1。恶性肿瘤组的阳性率为 75.11%, 显著高于良性疾病组的 20.31% 及健康体检组的 4.34%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。蛋白芯片测得的 1 369 例肿瘤标志物为阴性的样本同时采用全自动化学发光免疫分析仪运用电化学发光法进行单个肿瘤标志物的检测, 蛋白芯片检测为阴性的单个肿瘤标志物检测亦为阴性。

表 1 3 组总阳性率比较

组别	n	阳性例数(n)	阴性例数(n)	总阳性率(%)
恶性肿瘤组	5 500	4 131	1 369	75.11*
良性疾病组	4 500	914	3 586	20.31
健康体检组	5 000	217	4 783	4.34

*: $P<0.05$, 与良性疾病组和健康体检组比较。

2.2 3 组中各肿瘤标志物的阳性率比较 见表 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。恶性肿瘤明显高于良性疾病组和健康体检组, 各组间两两比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对肝癌患者单项检测结果的阳性率进行分析, 发

现 AFP 阳性率最高(48.9%), 而联合检测阳性率达 90.47%, 这表示联合检测对肝癌的诊断有较高的临床价值, 对单项检测结果的阳性率进行分析, 发现在肝癌患者中 AFP、CA199、CA125、CA242 分别表现出较高阳性率; 胃癌和结肠癌是 CEA、CA199、CA242、CA125 分别表现出较高阳性率; 胰腺癌是 CEA、CA199、CA153、CA242、CA125 分别表现出较高阳性率; 乳腺癌是 FER、CA199、CA125、CA153 分别表现出较高阳性率; 肺癌是 NSE、CEA、CA125、CA199、FER 分别表现出较高阳性率; 前列腺癌是 PSA/f-PSA 表现出较高阳性率; 食管癌、子宫癌是 CEA、FER、CA125、CA199 分别表现出较高阳性率; 卵巢癌是 CA199、CA125、CEA、CA242 分别表现出较高阳性率。

2.3 各种肿瘤标志物对恶性肿瘤组的诊断评价 见表 3、4。表 4 中 C-12 结果任何一项高于正常参考值即可判定为阳性, 两项阳性即为两种肿瘤标志物结果高于正常参考值, 根据肿瘤的不同, 结果种类也可不同, 以此类推, 例如肝癌, 一项阳性: AFP; 两项阳性: AFP+CA199 或者 AFP+CA125; 三项阳性: AFP+CA199+125 或者 AFP+CA125+CA242, 以此类推, 不同肿瘤出现的具体阳性项目可参考表 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

表 3 各种肿瘤标志物对恶性肿瘤组的诊断评价(%)

肿瘤标志物	灵敏度	特异度	准确度	漏诊率	误诊率
CA199	36.93	98.04	89.90	1.86	2.36
NSE	3.28	98.10	81.20	1.86	2.50
CEA	38.85	97.16	82.30	2.84	2.84
CA242	35.15	97.58	83.40	2.12	2.42
FER	29.55	95.98	85.10	2.32	4.02
β -HCG	2.15	100.00	88.60	2.13	2.36
AFP	21.15	95.58	92.50	2.41	3.42
f-PSA	8.58	100.00	92.50	1.01	2.32
PSA	8.58	100.00	85.60	1.01	2.12
CA125	44.05	97.58	83.20	2.01	2.42
HGH	2.84	100.00	91.30	1.23	2.42
CA153	10.91	96.30	86.20	2.01	2.60

表 4 肿瘤标志物联合检测阳性率(%)

组别	n	1 项阳性	2 项阳性	3 项阳性	4 项阳性	5 项阳性	6 项阳性	7 项阳性
恶性肿瘤组	5 500	75.11*	52.57*	37.52*	24.01*	14.98*	8.12*	4.98*
良性疾病组	4 500	20.31*#	11.52*#	3.25*#	0.97	0.94	0.00	0.00
健康体检组	5 000	4.34	0.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*: $P<0.05$, 与良性疾病组和健康体检组比较; #: $P<0.05$, 与健康体检组比较。

3 讨 论

肿瘤标志物是由肿瘤细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质, 肿瘤标志物通常在健康人血浆和血清中浓度甚微, 而由于肿瘤细胞坏死、蛋白过度表达和分泌等原因导致肿瘤患者血液中肿瘤标志物浓度升高, 因此测定外周血中肿瘤标志物的浓度常成为肿瘤筛查、诊断和预测疗效的一种方法^[4]。但是由于这些肿瘤标志物在一些良性疾病和炎症时也会有不同程度的升高以及肿瘤细胞生物学特性及多态性, 使同一种肿瘤可以表现出几种肿瘤标志物, 而不同肿瘤又可以出现同一种肿瘤标志物, 单一肿瘤标志物检测作为诊断手段的敏感度与特异度就变

得非常有限。因此, 国内外学者均主张肿瘤标志物多指标、动态联合检测^[5-6]是有必要的, 可以大大地提高其灵敏度。

本研究同时选取 5 500 例恶性肿瘤患者、4 500 例良性疾病患者及 5 000 例健康体检者, 采用 C-12 检测系统对其血清中的 12 种肿瘤标志物进行联合检测、分析对照。结果显示, 恶性肿瘤组的阳性率为 75.11%, 显著高于良性疾病组的 20.31% 及健康体检组的 4.34%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。蛋白芯片测得的 1 369 例肿瘤标志物为阴性的样本同时采用全自动化学发光免疫分析仪运用电化学发光法进行单个肿瘤标志物的检测, 蛋白芯片检测为阴性的单个肿瘤标志物

检测亦为阴性。

表 3 中 12 种肿瘤标志物,联合检测总灵敏度 75.11%,特异度 95.66%,单项检测中 CA125 灵敏度最高,为 44.05%,其特异度为 97.58,灵敏度最低的为 β -HCG,仅为 2.15%,但特异度为 100.0%。表 4 中 1 项阳性的阳性率最高,为 75.11%,良性疾病组、健康体检组分别为 20.31%和 4.34%,但假阳性较多,需要进行相应的确证实验。两项阳性率 3 组分别为 52.57%、11.52%、0.98%,假阳性开始下降,3 项和 4 项阳性率开始下降,假阳性显著下降,第 5 项开始至第 7 项阳性联合检测明显下降。各项阳性联合检测差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究实验结果表明 4 项肿瘤标志物阳性是最优化的联合检测,假阳性可忽略不计,这个结论与国内外众多学者相关报道^[7-20]基本一致。

综上所述,C-12 蛋白芯片诊断技术用于恶性肿瘤在健康体检者肿瘤的普查,高危人群的肿瘤诊断、肿瘤患者的治疗及预后复发等有一定的临床应用价值,且有简单、实用性强、对生物样本要求低、价格相对较低、无放射性污染,且可同时完成多种实体肿瘤,多个肿瘤标志物检测等优点^[15],应用于临床有不可替代的价值,并随着不断改进和发展而发挥越来越大的作用。但由于肿瘤细胞生物特性的复杂性和多样性,联合检测在提高检出率的同时也不可避免地存在着假阳性及假阴性的问题。因此,应用肿瘤标志物检测的同时应密切结合临床表现,特别结合影像学检测、细胞学或组织病理学结果综合判断,是提高肿瘤诊断准确性最有效的方法和措施之一。

参考文献

[1] 杨琴,于本章,许静,等.多肿瘤标志物蛋白芯片技术临床应用价值探讨[J].上海预防医学杂志,2005,17(6):282.

[2] 张亚南,冀杨,贾楠,等.多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在消化系统疾病的应用评价[J].中国实验诊断学,2011,15(3):500-503.

[3] 孙旭东,王含章.膀胱肿瘤标志物检测方法的研究进展[J].现代泌尿外科杂志,2012,17(3):319-321.

[4] Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic [J]. Clin Chem,2002,48(8):1151-1159.

[5] 孙长义.多肿瘤标志物蛋白芯片检测技术对卵巢癌的诊断价值分

析[J].国际检验医学杂志,2011,32(16):1818-1819.

[6] 张暑手,张金华.联合检测多项肿瘤标志物对原发性肝癌诊断价值的探讨[J].临床医学杂志,2003,23(10):15.

[7] 向大开,谢家印,罗维,等.多肿瘤标志物蛋白芯片中 CA19-9 表达水平升高对恶性肿瘤的诊断价值[J].实用癌症杂志,2012,27(2):147-152.

[8] 何江,余伍忠,邹红云,等.多肿瘤标志物蛋白芯片在胃癌术后复发监测中的应用价值[J].现代检验医学杂志,2010,25(5):25-27.

[9] 赵静.12 种肿瘤标志物检测在卵巢癌诊断中的应用[J].山东医药,2011,51(30):52-53.

[10] 何玲.肿瘤相关抗原 CA125、TPS 及铁蛋白联合检测对卵巢肿瘤的诊断价值研究[J].中外医疗,2010,29(2):16-18.

[11] 马红.CEA、CA125、铁蛋白在卵巢癌诊断中的应用[J].慢性病学杂志,2010,12(7):608-611

[12] 吴健雄,余宏迅,邵永孚,等.CEA 和 CA242 在大肠癌诊断中的意义[J].中华肿瘤杂志,1995,17(6):438-440.

[13] 何江,丁剑冰,余伍忠.多肿瘤标志物蛋白芯片对食管癌诊断的 I 临床评价[J].陕西医学杂志,2011,40(3):280-283.

[14] 杨雪琴,仲召阳,王东,等.C-12 多肿瘤标志物蛋白芯片监测胃肠道肿瘤复发转移的临床评价[J].重庆医学,2010,39(4):427-429.

[15] 王晓飞,王玉洁.多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在消化道恶性肿瘤的临床应用价值[J].中国实验诊断学,2011,15(7):1111-1113.

[16] 周建光,杨梅.多肿瘤标志物蛋白芯片检测在肿瘤诊断中的临床应用及研究进展[J].中华医学检验杂志,2010,11(3):165-166.

[17] 王震,梅晓冬.12 种肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J].广东医学,2011,32(3):353-355.

[18] 王勇,卜智斌,张志培,等.C-12 多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在肺癌诊断中的价值[J].现代肿瘤医学,2011,19(1):49-51.

[19] 陈亚楠,王士,斯晓明,等.多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在肺癌诊断中的临床评价[J].现代肿瘤医学,2011,19(7):1345-1348.

[20] 邱志远,许文林,奚艳,等.蛋白芯片技术检测肿瘤标志物对乳腺癌治疗的临床价值[J].现代肿瘤医,2010,18(12):2386-2389.

(收稿日期:2014-10-18)

(上接第 797 页)

的高发年龄为 30~<40 岁(39.9%),考虑到本研究样本量的差异在一定程度上影响了感染率的计算。关于北京社区妇女 HPV 认知情况的一项调查显示,在所有年龄层中,30~35 岁妇女对于 HPV 的知晓率(40.63%)明显高于 15~19 岁(16.18%)^[7]。较低的 HPV 认知程度造成了妇科门诊就诊女性中低龄人数偏低,故应加强这一年龄层的女性相关知识的普及。同时,各级医疗机构加强对 HPV 感染的筛查,以了解不同地区不同基因亚型 HPV 感染的分布情况,为 HPV 相关疾病的防治提供非常宝贵的流行病学基础资料,并指导政府卫生部门的公共卫生政策的制定与实施。

参考文献

[1] Ronco G, Segnan N. HPV testing for primary cervical cancer screening[J]. Lancet,2007,370(9601):1740-1742.

[2] Liu SS, Chan KY, Leung RC, et al. Prevalence and risk factors of Human Papillomavirus (HPV) infection in southern Chinese women—a population-based study [J]. PLoS One, 2011, 6 (5):

19244.

[3] Ye J, Cheng X, Chen X, et al. Prevalence and risk profile of cervical Human papillomavirus infection in Zhejiang Province, south-east China: a population-based study [J]. Virol J. 2010, 23(7):66.

[4] Sun ZR, Ji YH, Zhou WQ, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(2):105-109.

[5] Xue Y, Zhang W, Chen M, et al. “U” shape of age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women attending hospitals in Shanghai, China [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 145(2):214-218.

[6] 侯萌,李娜,朱广霞,等.妇科门诊患者宫颈乳头瘤病毒的感染情况分析[J].西安交通大学学报:医学版,2013,34(2):229-232.

[7] 李静,屠铮,赵超,等.北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对 HPV 和疫苗认知情况的调查分析[J].中国肿瘤,2008,17(3):168-172.

(收稿日期:2014-11-10)