

• 论 著 •

# 多项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值

安仕刚<sup>1,2</sup>

(1. 四川大学生命科学学院, 四川成都 610064; 2. 贵阳中医学院第一附属医院检验科, 贵州贵阳 550001)

**摘 要:**目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)联合检测在肺癌诊断中的价值。方法 采用直接化学发光法测定 128 例肺癌患者、84 例肺良性疾病患者和 30 例体检健康者血清 CEA、CA153、CA125、CA199 的表达水平。结果 肺癌组血清 CEA、CA153、CA125、CA199 水平明显高于肺良性疾病组及健康对照组( $P<0.05$ );肺癌组血清 CEA 有较高的灵敏度(51.56%)与特异度(92.11%);联合检测最优化的组合为 CEA+CA125+CA199、CEA+CA125,灵敏度分别为 75.00%、64.84%。结论 单项肿瘤标志物对肺癌均有一定的辅助诊断价值,联合检测对肺癌诊断的灵敏度和准确度有所提高,但其特异度相应下降,临床诊断需注意分析是否有假阳性的发生。血清 CEA、CA125 及 CA199 的联合检测可提高肺癌诊断的灵敏度。

**关键词:**肺癌; 肿瘤标志物; 癌胚抗原; 糖类抗原; 联合检测

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.018

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2015)13-1844-03

## The application value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer

An Shigang<sup>1,2</sup>

(1. College of Life Science, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610064, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guiyang Traditional Chinese Medicine College, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the application value of combined detection of serum carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 153(CA153), carbohydrate antigen 125(CA125) and carbohydrate antigen 199(CA199) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** The direct chemiluminescence assay was used to detect the expression levels of serum CEA, CA153, CA125 and CA199 in 128 cases of patients with lung cancer, 84 cases of patients with lung benign disease and 30 cases of healthy individuals. **Results** The expression levels of serum CEA, CA153, CA125, CA199 in the lung cancer group was significantly higher than those in the lung benign disease group and the healthy control group( $P<0.05$ ). The sensitivity and specificity of serum CEA was high in the lung cancer group, which was 51.56% and 92.11%, respectively. The optimized group of combined detection was CEA+CA125+CA199 and CEA+CA125, and the sensitivity was 75.00% and 64.84%, respectively. **Conclusion** Single tumor markers have certain auxiliary value in diagnosing lung cancer. Combined detection could increase diagnostic sensitivity and accuracy for lung cancer, but its specificity may decrease accordingly, so clinical diagnosis should pay attention to whether there is the occurrence of false-positive. The combined detection of serum CEA, CA125 and CA199 could improve diagnostic sensitivity of lung cancer.

**Key words:** lung cancer; tumor marker; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen; combined detection

肺癌是目前全球发病率及死亡率极高的恶性肿瘤之一,且呈持续上升趋势。肺癌的诊断主要依赖影像学、细胞学和组织病理学检查,但是肺癌起病隐匿,且这几种方法的灵敏度不高,对于早期发现、诊断肺癌有一定的困难。肿瘤标志物(TM)是肿瘤发生、增殖过程中肿瘤细胞合成,释放到血液、体液及细胞中,可反映肿瘤存在及生长的一类物质<sup>[1]</sup>,TM不是恶性肿瘤的特异产物,但在恶性肿瘤中表达明显增多<sup>[2]</sup>。研究表明,早期诊断能显著提高5年生生存率。随着TM的研究与应用,为肿瘤早期诊断提供了可行性<sup>[3]</sup>,血清TM检测方法简单易行,且联合多种TM检测能够提高对肺癌诊断的灵敏度与特异度。本文旨在探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原153(CA153)、糖类抗原125(CA125)及糖类抗原199(CA199)联合检测在肺癌诊断中的临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012年1月至2014年6月贵阳中医学院第

一附属医院住院患者212例,其中肺癌组患者128例,男75例,女53例;年龄39~75岁,中位年龄54岁;均经组织病理学确诊,其中鳞癌65例、腺癌29例、小细胞肺癌34例。肺良性疾病组患者84例,男46例,女38例;年龄36~87岁,中位年龄51岁;其中肺炎32例、慢性支气管炎18例、肺纤维化13例、肺结核21例。另选取同期体检健康者30例纳入健康对照组,男16例,女14例;年龄37~68岁,中位年龄59岁。

**1.2 方法** 抽取所有受试者清晨空腹静脉血5 mL,静置20~30 min后,室温3 500 r/min离心10 min分离血清,用直接化学发光法测定CEA、CA153、CA125、CA199。检测前对仪器做好质量控制,确保各检测项目在控后进行检测,检测时严格按照德国Siemens公司ADVIA CentaurXP Immunoassay System及配套试剂盒操作说明书进行操作。本研究各标志物参考范围使用配套试剂盒建议标准:CEA<5.00 ng/mL,CA199<30.00 U/mL,CA153<32.40 U/mL,CA125<30.20 U/mL,

当检测水平大于或等于上述临界值时,即判定为阳性。

**1.3 观察指标** 以病理诊断为“金标准”,肺癌组血清出现 CEA≥5.00 ng/mL、CA199≥30.00 U/mL、CA153≥32.40 U/mL、CA125≥30.20 U/mL 为真阳性,非肺癌组血清 TM 阳性为假阳性;以肺癌组患者血清:CEA<5.00 ng/mL、CA199<30.00 U/mL、CA153<32.4 U/mL、CA125<30.20 U/mL 为假阴性,其他组患者阴性为真阴性。联合检测时,任何一项 TM 高于临界值即判定为阳性。灵敏度(%)=(真阳性数/确诊为肺癌的例数)×100%;特异度(%)=(真阴性数/无病受试者例数)×100%;灵敏度越高,检出疾病的可能性越大,特异度越高,误诊率越低。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检测;计数资料以例数或百分率表示;组间比较采用  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组血清 TM 水平及阳性率比较** 肺癌组 4 项 TM 水平及阳性率均明显高于肺良性疾病组及健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );肺良性疾病组与健康对照组 4 项 TM 水平及阳性率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1~2。

表 1 各组各血清 TM 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA153 (U/mL)	CA199 (U/mL)
肺癌组	128	46.35±23.27	95.63±53.21	21.54±11.3	134.52±66.73
肺良性疾病组	84	3.86±1.41*	23.87±13.92*	9.89±5.84*	17.64±10.31*
健康对照组	30	2.85±0.83*	13.74±11.71*	7.53±3.20*	13.07±7.47*

\*:与肺癌组比较, $P<0.05$ 。

表 2 各组各血清 TM 阳性率比较[ $n$ (%)]

组别	<i>n</i>	CEA	CA125	CA153	CA199
肺癌组	128	66(51.56)	59(46.09)	31(24.22)	39(30.47)
肺良性疾病组	84	9(10.71)*	14(16.67)*	8(9.52)*	8(9.52)*
健康对照组	30	0(0.00)*	1(3.33)*	0(0.00)*	0(0.00)*

\*:与肺癌组比较, $P<0.05$ 。

**2.2 单项血清 TM 检测在肺癌诊断中的价值** 根据所测结果算出各 TM 对肺癌诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,见表 3。血清 CEA 检测的灵敏度为 51.56%,特异度为 92.11%,其对肺癌具有较高的辅助诊断意义。

表 3 肺癌组各单项血清 TM 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值(%)

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CEA	51.56	92.11	88.00	62.87
CA125	46.09	86.84	79.73	58.93
CA153	24.22	92.98	79.49	52.22
CA199	30.47	92.98	82.98	54.36

**2.3 各血清 TM 联合检测在肺癌诊断中的价值** 联合检测两种 TM 中 CEA+CA125 的灵敏度为 64.84%,特异度为

78.95%;联合检测 3 种 TM 中 CEA+CA125+CA199 的灵敏度为 75.00%,特异度为 71.93%,对肺癌的诊断有较高的辅助诊断意义。见表 4。

表 4 肺癌组血清 TM 联合检测的灵敏度与特异度(%)

检测指标	灵敏度	特异度
CEA+CA125	64.84	78.95
CEA+CA153	60.94	85.09
CEA+CA199	57.81	85.09
CA125+CA153	50.00	79.82
CA125+CA199	53.13	79.82
CA153+CA199	44.53	85.96
CEA+CA125+CA153	71.09	71.93
CEA+CA125+CA199	75.00	71.93
CAE+CA153+CA199	67.97	78.07
CA125+CA153+CA199	65.63	72.81

## 3 讨 论

近年来,随着分子生物学在医学领域的广泛应用,TM 对肺癌的诊断和疗效观察成为研究热点。CEA、CA153、CA125、CA199 是目前临床上应用较为成熟的 TM,且其对肺癌的诊断价值已被多数研究者认可<sup>[4-6]</sup>。本研究通过应用直接化学发光法对 128 例肺癌患者、84 例肺良性疾病患者和 30 例体检健康者血清 CEA、CA153、CA125、CA199 的表达水平进行检测,从结果可以发现,肺癌组血清 4 项 TM 水平均明显高于肺良性疾病组及健康对照组( $P<0.05$ )。肺癌组血清 TM 单项检测的阳性率,从高到底依次为 CEA(51.56%)、CA125(46.09%)、CA199(30.47%)、CA153(24.22%),其阳性率明显高于肺良性疾病组及健康对照组( $P<0.05$ );肺良性疾病组与健康对照组血清各项 TM 表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与相关研究基本一致<sup>[7]</sup>。4 种血清 TM 对肺癌的诊断有一定的价值。

上述 TM 均为非器官特异性标志物,存在一定的局限性,对不同类型的肺癌其灵敏度和特异度也存在较大的差异<sup>[8-9]</sup>。为提高 TM 检测对肺癌的诊断,以及疗效监测、预后评估、随访等价值,联合检测各项 TM 能更大限度地协调互补,以提高阳性率及灵敏度<sup>[10]</sup>。本研究显示,两项联合检测以 CEA+CA125 的灵敏度(64.84%)最优,3 项联合检测以 CEA+CA125+CA199 的灵敏度(75.00%)最优,与相关研究结果相似<sup>[11-12]</sup>。肺癌患者血清多项 TM 联合检测,其灵敏度均优于单项 TM 的检测。因此,联合检测多项 TM 能提高肺癌诊断的灵敏度,但是其特异度相对下降,故其相应的假阳性率也会上升。因此,优选联合检测项目使肺癌的诊断能够达到更高的灵敏度和特异度是医务工作者值得深入研究的课题。

综上所述,检测人体血清中 CEA、CA153、CA125、CA199 的表达水平对于肺癌的临床诊断有一定的价值,联合多项 TM 的检测更能提高灵敏度,临床价值更高。

## 参考文献

[1] 李续亮,裴兵.血清肿瘤标志物联合检测在肺癌(下转第 1848 页)

马受 6-羟多巴胺(6-OHDA)损伤后磷酸丙糖异构酶上调,重度磷酸丙糖异构酶缺陷可导致神经退行性病变<sup>[5]</sup>。有研究表明,DJ-1 敲除的细胞,产生的活性氧(ROS)增多,可以加速 6-OHDA 介导的细胞凋亡,糖原磷酸化酶的转录水平上调,使得 DJ-1 缺陷的细胞更容易受到氧化应激<sup>[6]</sup>。对鱼藤酮 PD 模型中磷酸甘油醛脱氢酶的活性抑制和蛋白表达研究显示,鱼藤酮诱导 PC12 细胞死亡时,磷酸甘油醛脱氢酶过表达,且观察到黑质多巴胺神经元路易小体,而磷酸甘油醛脱氢酶的活性降低,诱发 PD,提示磷酸甘油醛脱氢酶可能是神经保护和治疗策略的新靶标<sup>[7]</sup>。

与氨基酸代谢相关的蛋白质鸟苷酸合成酶、谷氨酰胺合成酶和 5 种氨基酸脱氢酶得到了鉴定。其中谷氨酰胺合成酶是一种控制氮代谢的酶,可以使神经兴奋性毒性物质谷氨酸和氨离子转换成谷氨酰胺,其失活会导致氨毒性增强,且氨也是导致 AD 的原因之一<sup>[8]</sup>。氨基酸脱氢酶通常调节氨基酸代谢和糖代谢,在细胞的多种生理活动中起重要作用。丙酮酸脱氢酶与线粒体能量代谢相关,是糖有氧氧化的关键酶,其活性下调可引起糖代谢障碍<sup>[9]</sup>。

载脂蛋白 A-I 的综述表明,神经退行性疾病血清和脑脊液中载脂蛋白 A-I 的表达下调,载脂蛋白 A-I 在胆固醇转运和炎症调控中起着重要作用<sup>[10]</sup>。氧化还原蛋白质组学研究表明载脂蛋白 A-I 容易氧化改性,载脂蛋白 A-I 的氧化导致肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )外围水平升高,它可以穿越血脑屏障,信号级联放大,促进神经元死亡。提示载脂蛋白 A-I 是一种很有前途的早期诊断用标记物,可用作神经变性疾病治疗策略的靶标。

本研究运用蛋白质组学技术一次鉴定的这些蛋白在糖代谢、氨基酸代谢或者脂质代谢中起着重要的作用,且与神经退行性疾病有密切关系,提示这些蛋白的异常表达可能与脑内的病理变化相关。进一步的研究可以通过调控这些蛋白的表达使脑内的能量代谢障碍及氨基酸代谢紊乱等得以改善,为治疗神经系统疾病提供一条新途径。

参考文献

[1] 王杉,蒋宁,周文霞,等. 黄连解毒汤对快速老化模型小鼠海马蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(21):2289-2294.

[2] 李红杰,胡林森,常明,等. A $\beta$ 25-35 诱导 PC12 细胞损伤的蛋白质组学研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2009,26(5):527-531.

[3] 杨国锋,高雅,王伟纪,等. 丁苯酞对缺氧致 PC12 细胞损伤保护作用比较蛋白质组研究[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(3):251-255.

[4] Dimatelis JJ, Hendricks S, Hsieh J, et al. Exercise partly reverses the effect of maternal separation on hippocampal proteins in 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain [J]. Exp Physiol, 2013, 98(1):233-44.

[5] 董雷,蒋宁,周文霞,等. 快速老化模型小鼠海马蛋白质组学初步研究[J]. 高等学校化学学报,2007,28(2):274-277.

[6] Kim SJ, Park YL, Oh YL. Proteomic analysis reveals a protective role for DJ-1 during 6-hydroxydopamine-induced cell death [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(1):8-14.

[7] Huang J, Xiong N, Chen C, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: activity inhibition and protein overexpression in rotenone models for Parkinson's disease [J]. Neuroscience, 2011, 192(1):598-608.

[8] Ovama R, Yamamoto H, Titani K. Glutamine synthetase, hemoglobin alpha-chain, and macrophage migration inhibitory factor binding to amyloid beta-protein: their identification in rat brain by a novel affinity chromatography and in Alzheimer's diseases brain by immunoprecipitation [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1479(1/2):91-102.

[9] Sunyer B, Diao WF, Kang SU, et al. Cognitive enhancement by SGS742 in OF1 mice is linked to specific hippocampal protein expression [J]. J Proteome Res, 2008, 7(12):5237-5253.

[10] Keeney JTR, Swomley AM, Förster S, et al. Apolipoprotein A-I: Insights from redox proteomics for its role in neurodegeneration [J]. Proteomics Clin Appl, 2013, 7(1/2):109-122.

[1] 王杉,蒋宁,周文霞,等. 黄连解毒汤对快速老化模型小鼠海马蛋白

(上接第 1845 页)

早期诊断中的临床应用[J]. 山西医药杂志,2010,35(5):477-478.

[2] 王火强,郑金旭,刘丽,等. 肿瘤标志物指数用于术前非小细胞肺癌的预后评估[J]. 临床检验杂志,2012,30(1):33-35.

[3] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lungcancer diagnosis: a clinical perspective [J]. Neoplasma, 2012, 59(5):500-507.

[4] 蒙飞,王恒,梁鑫. 肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(19):2638-2643.

[5] 李娜,李国华. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(16):2171-2173.

[6] 江涛. 比较 5 种血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断和治疗的临床效果[J]. 中国医学创新,2014,11(3):62-64.

[7] 韦月梅,邹洪才,孔建忠,等. 血清 CA125、CEA、CA199 联合检测

对肺部疾病的诊断价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(20):3215-3216.

[8] 王明丽,徐笑红,樊璠. 6 种血清肿瘤标志物对肺癌检测的临床评价及其诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(8):1968-1970.

[9] 郭满盈,陈扬,邱黎霞. 不同血清肿瘤标志物联合检查在老年人肺癌诊断中的价值[J]. 中华老年医学杂志,2010,29(8):677-678.

[10] Loboda A, Nebozhyn M, Zhang T, et al. Methods and gene expression signature for assessing ras pathway activity; US Patent Application 12/761,772 [P]. 2010-4-16.

[11] 李海燕,刘红,王静,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志,2012,32(1):46-48.

[12] 曾聪,全国莉,王春莲. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学,2012,36(6):808-810.

(收稿日期:2015-04-28)

(收稿日期:2015-05-10)