

• 论 著 •

肿瘤标志物联合检测对恶性胸腹腔积液的诊断价值

张惠琴

(上海市嘉定区中心医院, 上海 201800)

摘要:目的 分析甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖链抗原 724(CA724)联合检测对恶性胸腹腔积液的诊断价值。方法 以细胞病理学诊断为金标准,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定肿瘤标志物对 291 例恶性胸腹腔积液的诊断临界值,以 135 例良性胸腹腔积液为对照,研究肿瘤标志物单独及联合检测对恶性胸腹腔积液的诊断价值。结果 ROC 曲线分析结果显示,CEA、CA724 诊断恶性胸腹腔积液的 ROC 曲线下面积均超过 0.7,具有较高诊断价值。CEA、CA724、NSE、CA125 单独检测时,以 CEA 灵敏度(81.7%)、约登指数(0.64)、阴性预测值(67.7%)、阳性预测值(90.8%)较高,特异度则以 NSE(82.9%)较高。联合检测的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值较单独检测均有不同程度的提高。结论 CEA 对恶性胸腹腔积液具有较高的诊断价值,多肿瘤标志物联合检测可提高诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值。

关键词:肿瘤标志物; 胸腹腔积液; 恶性; 良性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)21-3131-03

Diagnostic value of combined detection of various tumor markers in malignant hydrothorax and hydroperitoneum

Zhang Huiqin

(Center Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China)

Abstract: Objective To explore Diagnostic value of combined detection of alpha fetoprotein(AFP), carcino-embryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 125(CA125), neurone specific enolase(NSE) and carbohydrate antigen 724(CA724) in malignant hydrothorax and hydroperitoneum. **Methods** According to the pathological diagnosis as gold standard, receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyzed the cut-off value for the diagnosis of malignant hydrothorax and hydroperitoneum in 291 patients, and 135 patients with benign malignant hydrothorax and hydroperitoneum were enrolled as controls. Diagnostic value of single and combined detection of tumor markers was analyzed. **Results** Area under the ROC curve of CEA and CA724 were higher than 0.7, indicating that CEA and CA724 were with high diagnostic value. Among CEA, CA724, NSE and CA125, used for single detection, CEA was with high sensitivity(81.7%), Jorden index(0.64), negative predictive value(67.7%), positive predictive value(90.8%), and NSE(82.9%) was with high specificity. Combined detection of tumor markers could increase diagnostic sensitivity, Jorden index and negative predictive value. **Conclusion** CEA could be with high diagnostic value of malignant hydrothorax and hydroperitoneum. Combined detection of tumor markers could increase diagnostic sensitivity, Jorden index and negative predictive value.

Key words: tumor marker; hydrothorax and hydroperitoneum; malignant; benign

胸腹腔积液是临床常见的一种病理性体征,可分为良性积液和恶性积液。目前,胸腹腔积液良、恶性的确定依赖于病理细胞学诊断,对恶性积液存在一定程度的漏诊、误诊风险,影响了疾病的诊治^[1]。肿瘤标志物对于肿瘤的诊断有一定的敏感性及特异性,临床多采用多肿瘤标志物联合检测的方法以提高肿瘤的检出率。本研究分析了甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖链抗原 724(CA724)对良、恶性胸腹腔积液的鉴别诊断价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2015 年 1 月于本院住院治疗的具有胸腹腔积液体征的患者 426 例,以细胞病理学诊断为金标准,分为恶性积液组 291 例,男 186 例、女 105 例,年龄 33~81 岁,平均(57.4±6.9 岁),原发疾病包括肺癌 88 例、胃癌 53 例、原发性肝癌 50 例、肠癌 44 例、妇科恶性肿瘤 38 例、胰腺癌

18 例;良性积液组 135 例,男 86 例、女 49 例,年龄 35~84 岁,平均(55.2±7.2 岁),原发疾病包括肝硬化 50 例、肺结核 38 例、肺炎 26 例、结核性腹膜炎 16 例、胸膜炎 5 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均为确诊患者,原发性疾病诊断均符合相关诊断标准,排除自身免疫性疾病患者。

1.2 方法 在患者入院后接受治疗前行胸腹腔穿刺术,抽取积液 5 mL,采用罗氏公司 Cobas6000 型全自动电化学发光免疫分析系统及配套试剂,对积液标本进行 AFP、CEA、CA125、NSE、CA724 检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用改良 t 检验(t' 检验)。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用卡方检验。肿瘤标志物检测对恶性胸腹腔积液的诊断临界值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲

线)分析并确定。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROC 曲线分析结果 采用 ROC 曲线(“1—特异度”为横坐标,“灵敏度”为纵坐标)分析肿瘤标志物对恶性胸腹腔积液的诊断性能,不同肿瘤标志物诊断临界值及 ROC 曲线下面积见表 1。CEA、CA724 单独检测对恶性胸腹腔积液的诊断效果较好,AFP 单独检测 ROC 曲线下面积较低,不适用于恶性胸腹腔积液的诊断。

表 1 肿瘤标志物检测诊断恶性胸腹腔积液的 ROC 曲线分析

肿瘤标志物	诊断临界值(ng/mL)	ROC 曲线下面积
AFP	67.8	0.513
CEA	6.7	0.835
CA125	35.3	0.628
NSE	16.3	0.667
CA724	7.4	0.723

2.2 各研究组肿瘤标志物检测阳性率比较 以 ROC 曲线分析确定的各肿瘤标志物对恶性胸腹腔积液的诊断临界值为标

准,高于临界值判为阳性,并计算和比较阳性率,结果显示良性积液组与恶性积液组 CEA、CA125、NSE 及 CA724 阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 恶性积液组与良性积液组肿瘤标志物检测阳性率比较

组别	n	CEA	CA125	NSE	CA724
良性积液组	291	81.8(238)	63.2(184)	66.3(193)	71.1(207)
恶性积液组	135	17.8(24)	20.0(27)	17.0(23)	15.6(21)
χ^2	—	156.52	67.07	87.45	112.02
P	—	0.000	0.000	0.000	0.000

—: 无数据。

2.3 肿瘤标志物单独及联合检测的诊断性能评价 肿瘤标志物联合检测时,任意指标为阳性即判为联合检测阳性。各肿瘤标志物单独及联合检测对恶性胸腹腔积液的诊断性能评价结果见表 3。4 种肿瘤标志物单独检测以 CEA 的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值、阳性预测值较高,以 NSE 的特异度较高。肿瘤标志物联合检测可不同程度地提高诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值。

表 3 肿瘤标志物单独及联合检测对恶性胸腹腔积液的诊断性能

肿瘤标志物	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	符合率(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)
CEA	81.7	82.2	0.64	81.9	67.7	90.8
CA125	63.2	80.0	0.43	68.5	50.2	87.2
NSE	66.3	82.9	0.49	71.6	53.3	89.4
CA724	71.1	84.4	0.56	75.4	53.0	90.7
CEA+CA125+NSE+CA724	90.7	75.5	0.66	85.9	79.0	88.9

3 讨 论

肿瘤标志物是肿瘤发生、发展过程中,由肿瘤细胞分泌的或宿主对肿瘤组织反应性增多的生物活性物质^[2]。目前已发现的肿瘤标志物已有 100 余种,以糖链抗原、激素、酶和癌基因及其产物居多^[3]。肿瘤标志物检测在肿瘤诊断、鉴别诊断、疗效监测及预后评估等方面有重要的指导作用^[4]。胸腹腔积液为临床常见的病理性体征,其良、恶性鉴别较为困难。细胞病理学检查诊断是恶性胸腹腔积液的金标准,但漏诊率偏高,因此在临床应用中存在一定的局限性。肿瘤标志物检测已广泛应用于临床,在恶性胸腹腔积液诊断中发挥者重要的作用。

胸腹腔积液和外周血是不同类型的标本,因此以肿瘤标志物检测结果判断胸腹腔积液性质时,积液标本和外周血标本具有不同的诊断临界值^[5]。本研究采用 ROC 曲线分析了肿瘤标志物对恶性胸腹腔积液的诊断临界值,结果显示,胸腹腔积液中各肿瘤标志物的诊断临界值高于血清肿瘤标志物,这与胸腹腔积液中的肿瘤标志物相对处于浓缩状态有关。ROC 曲线下面积反映了肿瘤标志物对恶性胸腹腔积液的诊断价值,数据显示,CEA、CA724 的曲线下面积均超过 0.7,具有较高的诊断价值,NSE、CA125 相对较低,而 AFP 的曲线下面积仅为 0.513,对恶性胸腹腔积液的诊断价值最小。AFP 是胚胎发育早期肝细胞及卵黄囊细胞产生的糖蛋白,部分良性胸腹腔积液中

AFP 水平也可出现升高,因此对恶性胸腹腔积液的诊断特异性较差^[6]。

肿瘤标志物种类繁多,理想的肿瘤标志物应具备高敏感性、高特异性等特点。造成恶性胸腹腔积液的原因众多,不同的肿瘤及肿瘤发展的不同阶段,肿瘤标志物的表达均有不同的特点,导致肿瘤标志物的诊断特异度及灵敏度差异较大^[7]。在本研究中,良、恶性胸腹腔积液患者间 CEA、CA724、NSE、CA125 检测结果阳性率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且各种肿瘤标志物在恶性积液患者中的阳性率也有所不同。4 种肿瘤标志物单独检测时,以 CEA 灵敏度(81.7%)、约登指数(0.64)、阴性预测值(67.7%)、阳性预测值(90.8%)相对较高。CEA 来源于胎儿胃肠道及血液,属于胚胎性抗原,成人胰腺、胃肠道及肝组织可微量表达 CEA。可形成胸腹腔积液的恶性肿瘤,例如肺癌、消化道肿瘤及部分女性生殖系统肿瘤,均可导致患者外周血 CEA 水平大幅升高^[8-11]。CEA 属于大分子物质,较难透过血管内膜,胸腹腔积液中的相对浓度水平更高。因此,有学者将胸腹腔积液与血清 CEA 浓度比值作为恶性肿瘤的诊断指标之一^[12]。单独检测时,NSE 对恶性胸腹腔积液的诊断特异度较高(82.9%)。NSE 为神经及神经内分泌组织中烯醇酶类的 r 亚单位,对小细胞癌有较高的特异性。多肿瘤标志物联合检测能明显提高对恶性胸腹腔积(下转第 3136 页)

重而合理地选用抗菌药物。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌在临幊上常可引起菌血症、泌尿道、生殖道、腹腔和呼吸道等多种感染。2013 年大肠埃希菌的检出率较 2012 年升高 4%。两者主要耐药机制是易产生 ESBLs^[7], 可携带多重耐药的质粒。本院常规检测两者的 ESBLs。近年来文献报道 ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌已达 30.0%, 与 2012 年比较, 本院这 2 种细菌 ESBLs 阳性率 2013 年均有所下降, 低于国内报道。

金黄色葡萄球菌多见于人体皮肤表面, 是医院获得性肺炎、术后伤口感染和医院获得性血流感染的主要病原菌^[8]。皮肤科作为本院的特色科室, 2013 年全年统计数据显示该科室送检标本的金黄色葡萄球菌检出率达 33.0%, 远高于其他科室的检出率。随着抗菌药物的广泛使用, MRSA 的检出率升高, 其主要耐药是由于 *mecA* 基因编码的 PBP2a 蛋白代替原来的青霉素结合蛋白 PBP2, 造成此类药物结合靶位的缺失而形成耐药, 同时还携带其他耐药基因, 造成对于临床常用抗菌药物耐药^[9]。

近年来暴露出来的细菌耐药问题日趋严重, 尤其是多重耐药菌的广泛传播问题越来越引起人们的重视。国家也陆续出台了相关法律法规, 如原卫生部第 84 号文件《抗菌药物临床应用管理办法》提出“对主要目标细菌耐药率超过 75.0% 的抗菌药物, 应当暂停临床应用, 根据追踪细菌耐药监测结果, 再决定是否恢复临床应用”。抗菌药物耐药性监测可以更好地明确患者所感染病原菌, 合理选用有效抗菌药物, 掌握临床标本耐药率的变迁, 更好地避免院内感染, 从而改善和控制细菌的耐药

(上接第 3132 页)

液的诊断性能, 数据显示: CEA、CA724、NSE、CA125 联合检测的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值均较单独检测有不同程度的提高。

综上所述, 在良、恶性胸腹腔积液性质鉴别方面, CEA 有较高的诊断价值。多肿瘤标志物联合检测可提高对恶性胸腹腔积液的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值。

参考文献

- [1] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 1418-1425.
- [2] Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology [J]. Tumour Biol, 2009, 30(3): 121-129.
- [3] 邹焱, 何小兵, 潘静, 等. 实时定量荧光聚合酶链反应检测神经母细胞瘤患儿血清中 MYCN 基因表达 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(1): 198-201.
- [4] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human ePolidymin Protein4 (HE4) in Patients with a pelvic mass [J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 334-335.
- [5] 陈栎江, 张文辉, 唐恩燕, 等. logistic 回归和 ROC 曲线分析多种肿瘤标志物在鉴别良恶性胸水中的应用价值 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(2): 238-240.

现状。

本院 2012~2013 年的数据说明全院加强抗菌药物的管理和临床合理使用抗菌药物的措施起到了实效。这与本院各部门共同努力有密切关系。细菌耐药问题不仅需要实验室人员与医师共同努力, 更需要全社会共同面对。

参考文献

- [1] 唐翠连. 某医院临床分离细菌菌株耐药检测结果与分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 927-928.
- [2] 谭芳, 王成. 2011 年本院鲍曼不动杆菌耐药性分析 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2): 23-25.
- [3] 陈伯义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中国医药科学, 2012, 92(8): 3-8.
- [4] 施晓群, 孙景勇, 倪语星, 等. 2011 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 218-221.
- [5] 陈冠容. 多黏菌素临床应用进展及应对超级细菌 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 135-140.
- [6] 谭芳, 王成, 符琴. 2011 年本院大肠埃希氏菌耐药性监测 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(1): 13-15.
- [7] 符琴, 王成, 袁文云, 等. 2011 年昆明医科大学第一附属医院金黄色葡萄球菌耐药性监测 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2): 5-7.
- [8] 李勇湧, 黄文祥. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染现状与治疗进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2010, 31(1): 19-23.

(收稿日期: 2015-07-28)

- [6] Kulpa JK, Saskorczyoska B. ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2008, 28(5B): 3027-3033.
- [7] 周萍, 郭炫, 陈葳, 等. 肿瘤标志物联合检测在胸腹水性质鉴别中的临床应用 [J]. 现代肿瘤学, 2014, 22(3): 665-668.
- [8] Kira H, Marina B, Matthias P, et al. Soluble carcinoembryonic antigen activates endothelial cells and tumor angiogenesis [J]. Cancer Res, 2013, 73(22): 6584-6596.
- [9] Yun P, Zhao CP, Ruan H, et al. Identification and assessment of new biomarkers for colorectal cancer with serum N-glycan profiling [J]. Cancer, 2012, 118(3): 639-650.
- [10] Anabella A, Ivancich LJ, Donald J, et al. Spectroscopic and kinetic investigation of the reactions of peroxyacetic acid with *Burkholderia pseudomallei* catalase-peroxidase, KatG [J]. Biochemistry, 2013, 52(41): 7271-7282.
- [11] 宋霞, 陈涛, 王一萍, 等. TSGF、AFP、CEA、CA199、CA50 联合检测对消化道恶性肿瘤早期诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 118-120.
- [12] Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E. Nucleosomes, Pro-GRP, NSE, CYFRA 21-1 and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7813-7821.

(收稿日期: 2015-05-08)