

• 论 著 •

4 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义

黄宏鑑, 叶芳丽, 欧武英

(海口市人民医院检验科, 海口 570208)

摘要:目的 探究血清糖类抗原(CA)125、CA153、癌胚抗原(CEA)及肿瘤特异度生长因子(TSGF)4 项血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义。方法 将 2015 年 3 月至 2016 年 3 月在该院就诊的 125 例患者为研究对象, 其中乳腺癌组 65 例, 良性乳腺疾病组 60 例, 并以 55 例健康体检者为对照组。检测 3 组研究对象血清中的 CA125、CA153、CEA 及 TSGF 等, 观察并对比这 4 项肿瘤标志物在乳腺癌诊断中的应用价值。结果 乳腺癌组患者的血清 CA125、CA153、CEA 及 TSGF 水平均明显高于良性乳腺疾病组和对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时 4 项血清肿瘤标志物联合检测的灵敏度为 90.2%, 特异度为 88.9%, 明显高于单项血清肿瘤标志物检测的灵敏度和特异度, 差异有统计学意义($\chi^2 = 26.12, P < 0.05$)。结论 4 项血清肿瘤标志物联合检测不仅将乳腺癌诊断的灵敏度提高, 同时也提高了乳腺癌诊断的特异度, 为乳腺癌的诊断提供了有力的依据, 值得临床推广。

关键词: 乳腺癌; 肿瘤标志物; 电化学发光法; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2060-03

Clinical significance of combined detection of four kinds of serum tumor markers in diagnosis for breast cancer

HUANG Hongjian, YE Fangli, OU Wuying

(Department of Clinical Laboratory, Haikou Municipal Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of combined detection of carbohydrate antigen(CA)125, CA153, carcinoembryonic antigen(CEA) and tumor specific growth factor(TSGF) in diagnosis for breast cancer. **Methods** A total of 125 patients with breast cancer were recruited as objects in this study from march 2015 to march 2016, 65 patients in breast cancer group, 60 patients in benign breast disease group, meanwhile 55 healthy person were enrolled in the control group. Serum tumor markers such as CA125, CA153, CEA and TSGF were detected and compared in the three groups. **Results** The serum CA125, CA153, CEA and TSGF levels in the breast cancer group were significant higher than those of benign breast disease group and healthy group, the differences were statistical significant($P < 0.05$). At the same time, the sensitivity and specificity of joint detection of four kinds of serum tumor marker were 90.2% and 88.9%, which were higher than those of single serum tumor marker detection($\chi^2 = 26.12, P < 0.05$). **Conclusion** The four kinds of serum tumor markers combined testing not only increases the sensitivity of breast cancer diagnosis, but also improved the specificity of diagnosis of breast cancer.

Key words: breast cancer; tumor markers; electrochemical luminescence; combined detection

乳腺癌是临床诊疗中最为常见的肿瘤疾病之一, 具有较高的发病率, 主要是指发生于乳腺癌腺上皮组织的一种恶性肿瘤^[1-2]。近年来, 乳腺癌成为当今社会重要的共同健康问题之一, 在乳腺癌的众多研究中, 关于乳腺癌临床治疗方面的研究一直是重中之重。多项研究结果显示, 血清肿瘤标志物对乳腺癌具有较准确的诊断价值^[3-4], 并且检查方法比较简单易行。采用电化学发光法检测乳腺癌患者血清中的肿瘤标志物已经逐渐引起了越来越多人的关注^[5]。本研究以接收的 120 例乳腺疾病患者为研究对象, 进一步探讨在乳腺癌诊断中应用电化学发光法检测肿瘤标志物的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 125 例乳腺疾病患者为研究对象, 其中乳腺癌组 65 例, 良性乳腺疾病组 60 例, 2 组患者均为女性, 年龄 78~25 岁, 平均(38.1±4.6)岁。良性乳腺疾病组中, 24 例(40%)为脂肪瘤, 36 例(60%)为纤维瘤, 并排除其他肿瘤。55 例体检健康者纳入对照组, 均为女性, 21~76 岁, 平均(42.0±6.7)岁。3 组研究对象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。

1.2 方法 所有研究对象均在清晨空腹情况下抽取 3 mL 的静脉血, 放置 20 min 以后, 在室温下离心, 离心速度 3 000 r/min, 并在离心 10 min 后分离血清, 将所离心的血清放置于-80℃下保存。采用全自动生化分析仪迈瑞 BS400 对血清恶性肿瘤生长因子(TSGF)进行测定; 检测仪器为瑞士罗氏公司 Cobas601 电化学分析仪, 采用电化学发光免疫法检测血清中的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125 及 CA153, 所用检测试剂均由瑞士罗氏公司提供, 所有操作严格按照说明书进行。

1.3 结果判断 各血清肿瘤标志物的正常参考值: CA125 为 0~35 U/mL; CEA 为 0~8 ng/mL; CA153 为 0~25 U/mL; TSGF 为 0~80 U/mL。检测结果超过正常参考值上限, 即可判断为阳性^[6-7]。按照标准公式计算肿瘤标志物对肺癌诊断的灵敏度、特异度和准确度。灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%; 特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%; 准确度=(真阳性+真阴性)/(真阳性+假阳性+真阴性+假阴性)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理及统计学处理, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间数据比较采用 ANOVA 方差分析, 多组中的 2 组间比较采用

SNK-*q* 检验,计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的 2 组比较采用 Fisher 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象的血清肿瘤标志物检测结果 乳腺癌组患者血清中的 CEA、CA125、CA153 及 TSGF 水平均明显高于良性乳腺疾病组及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者血清中肿瘤标志物水平($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	CA125 (U/mL)	CA153 (U/mL)	CEA (ng/mL)	TSGF (U/mL)
乳腺癌组	65	149.2±37.3	38.6±4.4	18.1±3.5	154.5±30.3
良性乳腺疾病组	60	35.7±4.6*	13.7±6.9*	9.2±2.3*	50.7±16.6*
对照组	55	12.1±1.3*	7.2±2.8*	6.4±1.6*	29.1±12.4*
<i>F</i>		5.91	5.76	6.32	6.73
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与乳腺癌组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 4 项肿瘤标志物的诊断性能比较 TSGF 灵敏度最高,但是其特异度只有 62.7%,CA125 的特异度高,但是灵敏度只有 62.7%。采用多种肿瘤标志物联合检测,4 项血清肿瘤标志联合检测的灵敏度为 90.2%,特异度为 88.9%,准确度为 84.9%,明显高于单项检测($\chi^2=26.12, P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 项肿瘤标志物的乳腺癌诊断灵敏度及其特异度(%)			
肿瘤标志物	灵敏度	特异度	准确度
TSGF	87.3	62.7	72.2
CA153	70.5	86.9	67.4
CA125	62.7	62.3	66.5
CEA	36.3	90.1	75.8
联合检测	90.2	88.9	84.9

3 讨 论

乳腺癌是妇科诊疗中最为常见的恶性肿瘤疾病,早期乳腺癌不具备典型的症状和体征,常被患者本人忽视。然而,相关研究数据显示,我国乳腺癌发病率正呈现逐年升高的趋势,并且发病人群越来越趋于年轻化^[8-9],因此临床对于本病的早诊断、早治疗重视程度均较高。

乳腺癌常伴有乳腺肿块、乳头溢液、皮肤改变、乳头异常及腋窝淋巴结肿大等,乳腺癌晚期还会出现“皮肤卫星结节”。乳腺癌诊断主要是医生依据病史进行体格检查,再辅助影像学检查,包括乳腺 X 线、彩超、MRI 等,其中乳腺 X 和超声的结合是国际上推荐的乳腺癌筛查的黄金组合,而确诊乳腺癌最终还是要依据组织病理学检查结果^[10-12]。肿瘤标志物是指肿瘤细胞分泌到体液或者组织中的少量活性物质^[16],在乳腺癌的临床诊断中具有广泛的应用价值,主要包括 CA153 和 CA125 等。近年来,报道的对于乳腺癌诊断特异度较高的标志物主要是 CA153^[13],但是 CA153 有着相对较低的阳性率。TSGF 主要形成于恶性肿瘤的早期,通过在血液中释放而被检测到,是血管增生的一种物质基础,在某种程度上是恶性肿瘤血管扩增的一种生长因子。

由于血清肿瘤标志物的电化学发光法检测具有简便、快

捷、稳定性好、灵敏度高的特点,得到广大医学研究者的青睐^[14-15]。其中 CEA 是一种酸性糖蛋白,是胃肠道等恶性肿瘤的常用标志物,近年来在乳腺肿瘤诊断中应用越来越广泛,但是诊断特异度并不高^[16-18]。CA125 也是一种 CA,被发现为卵巢癌的特异性肿瘤标志物,最近有很多研究表明 CA125 也存在于乳腺癌细胞中^[19]。TSGF 是一种恶性肿瘤形成和生长过程中,促进肿瘤及血管内皮细胞增殖,并释放到血液中的多肽物质,在临床上作为一种广谱的肿瘤标志物^[20]。本文采用的肿瘤标志物包括 CA125、CA153、CEA 及 TSGF,结果表明,上述肿瘤标志物的联合检测将使结果更加精确。

综上所述,CA125、CA153、CEA、TSGF 联合检测可作为临床乳腺癌诊断的重要参考依据,其操作简便,结果具有较高的准确度。

参考文献

[1] Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 221-229.

[2] 杨期辉, 蒲成坤. 血清肿瘤标志物联合检测对乳腺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2336-2337.

[3] 黄显武, 李小梅, 钟小权, 等. 联合动态检测血清肿瘤标志物在乳腺癌早期诊断和监控治疗中的价值[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16): 191.

[4] 王睿. 血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 中国民康医学, 2013, 25(15): 64-65.

[5] 张花锦. 4 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 医药与保健, 2015, 8(1): 137-138.

[6] 彭海燕, 张丹方, 肖亮生, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J]. 中外医疗, 2014, 11(19): 178-179.

[7] 沈林. 5 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2531-2532.

[8] 孙昕, 李嘉嘉, 王道斌, 等. 乳腺癌生物标志物 CK19、HER2 和血清 CEA、CA153 联合检测的临床意义[J]. 中国医药科学, 2013, 3(8): 37-39.

[9] 王建宇. 乳腺癌术后诊断及治疗中肿瘤标志物联合检测的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5167-5169.

[10] 李本传, 高美华. 糖类抗原 15-3、癌胚抗原、环氧化酶-2 联合检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(1): 44-46.

[11] 邹见刚, 徐风亮. 血清肿瘤标志物联合动态检测在乳腺癌早期诊断和监控治疗中的价值[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(23): 76-78.

[12] Matsuda I, Akahane M, Sato J, et al. Precision of the measurement of CT numbers: comparison of dual-energy CT spectral imaging with fast kVp switching and conventional CT with phantoms[J]. Jap J Radiol, 2012, 30(1): 34-39.

[13] 洪育昌. 乳腺癌诊断中 3 项肿瘤标志物联合检测的价值[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(23): 79.

[14] 李文君. 血清 CA125、AFP、CEA 联合检测对女性恶性肿瘤(乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌)的诊断价值[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(5): 105-106. (下转第 2064 页)

常患者中,有 48.3% 的患者 PCT 水平高于正常上限的 3 倍以上。然而从血培养结果来看,尽管患者全身中毒感染明显,但没有 1 例患者的血液中培养出韦太夫雷登沙门菌,因此患者血液中 WBC、CRP 及 PCT 异常是由细菌毒素引起的。

严重腹泻患者的凝血功能有一定程度的改变^[13],血浆 PT 是反映外源性凝血系统功能的指标,当机体内的凝血因子被大量消耗掉时,其 PT 值延长。D-D 是反映凝血激活及凝血因子消耗的敏感指标,纤溶亢进与病情程度有关,病情越重,D-D 水平升高越明显^[14]。FIB 由肝细胞合成,是血浆中含量最高的凝血因子。当机体炎性反应较为严重时,炎性细胞会大量激活,血液中的炎性介质合成及分泌增多,使机体处于高凝状态,FIB 合成相应增多^[15]。从本次食物中毒患者的凝血功能来看,APTT 和 TT 基本没有什么改变,69 例患者中,有 25 例患者 PT 时间延长,24 例腹泻患者检测的 D-D 值中,有 5 例患者的值超过正常值上限 1 μg/mL,最严重的 3 例患者其值分别达到 10.93、27.73、64.14 μg/mL。而从监测的 FIB 水平看,5 例患者的 FIB 水平也出现异常,因此,韦太夫雷登沙门菌腹泻能够导致部分患者凝血功能障碍,严重者可能危及患者生命。

按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的标准,对于肠道内分离的沙门菌,仅需做喹诺酮类药物、氨苄西林和复方磺胺甲噁唑的药敏实验^[8],从菌药敏结果看,分离得到的韦太夫雷登沙门菌对这些药物都敏感,临床医生通过左氧氟沙星治疗,补充水分和平衡电解质,这 69 例患者得以治愈出院。

综上所述,韦太夫雷登沙门菌导致的食物中毒病情严重,部分患者生理功能出现严重改变,危及生命,在加强食品卫生的同时,应特别注意该种细菌带给人类生命的危害。

参考文献

[1] Coburn B, Grassl GA, Finlay BB. Salmonella, the host and disease; a brief review[J]. Immunol Cell Biol, 2007, 85(2): 112-118.

[2] World Health Organization. Antigenic formulae of the Salmonella serovars[Z]. 9th Edition. Geneva: WHO, 2007.

[3] Makendi C, Page AJ, Wren BW, et al. A phylogenetic and phenotypic analysis of salmonella enterica serovar eeltevreden, an emerging agent of diarrheal disease in tropical regions[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(2): e0004446.

[4] Jiménez RR, Barquero-Calvo E, Abarca JG, et al. Salmo-

nella isolates in the introduced Asian house gecko(hemidactylus frenatus) with emphasis on salmonella weltevreden, in two regions in costa rica[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2015, 15(9): 550-555.

[5] Uddin GMN, Larsen MH, Barco L, et al. Clonal occurrence of salmonella weltevreden in cultured shrimp in the mekong delta, vietnam[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134252.

[6] Saikia L, Sharma A, Nath R, et al. Salmonella Weltevreden food poisoning in a tea garden of Assam: An outbreak investigation[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(4): 503-506.

[7] Jain P, Nandy S, Bharadwaj R, et al. Salmonella enterica serovar Weltevreden ST1500 associated foodborne outbreak in Pune, India[J]. Indian J Med Res, 2015, 141(2): 239-241.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S25 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2015.

[9] 刘秀梅. 食源性疾病监控技术的研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2004, 16(1): 3-9.

[10] 吕厚东, 赵玉玲. 临床微生物学检验[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2013.

[11] Zakyntinos SG, Papanikolaou S, Theodoridis T, et al. Sepsis severity is the major determinant of circulating thrombopoietin levels in septic patients[J]. Crit Care Med, 2004, 32(4): 1004-1010.

[12] 胡可, 刘文恩, 梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 30-33.

[13] 刘芳, 刘改英. 全身炎症反应综合征患儿凝血功能变化的临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(3): 248-249.

[14] 齐英征. 脓毒症患儿抗凝血酶Ⅲ, D 二聚体与小儿危重评分的相关性[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(3): 224-227.

[15] 周宇非, 黄志辉. 重症胰腺炎早期纤维蛋白原与 D 二聚体变化分析[J]. 中国当代医药, 2012, 5(35): 89.

(收稿日期: 2017-02-10 修回日期: 2017-04-10)

(上接第 2061 页)

[15] 闫怀芝, 邢明晓. 电化学发光免疫分析技术检测肿瘤标志物在 52 例乳腺癌诊断中的应用分析[J]. 中国实用医药, 2015, 22(20): 51-52.

[16] 时燕. 联合检测血清 CA153、CA125、CEA 和 TSGF 在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2013, 23(12): 7076-7077.

[17] 王刚平, 梅岚, 徐凤亮, 等. 分子标记物 CEA、TSGF、OPN 及 CA125 在乳腺癌及增生性病变诊断中的应用[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(8): 1-4.

[18] Das A, Kunkel M, Joudeh J, et al. Clinico-pathological correlation of serial measurement of circulating tumor cells in 24 metastatic colorectal cancer patients receiving chemotherapy reveals interpatient heterogeneity correla-

ted with CEA levels but independent of KRAS and BRAF mutation[J]. Cancer Bio Ther, 2015, 16(5): 709-713.

[19] Hall MR, Petrukevitch A, Pascoe J, et al. Using serum CA125 to assess the activity of potential cytostatic agents in ovarian cancer[J]. Inter J Gynecol Cancer, 2014, 24(4): 676-681.

[20] Zhao CX, Dong L, Zhang J, et al. Influence of neoadjuvant CAF chemotherapy on serum TSGF, CA153 and CA125 in patients with breast cancer[J]. J Intern Translat Med, 2016, 4(3): 443-446.

(收稿日期: 2017-02-14 修回日期: 2017-04-14)