

• 临床研究 •

血清肿瘤标志物联合检验应用于结直肠癌临床诊断的价值分析

吴 敏¹, 龙 静¹, 杨 瑶²

(1. 海口市第三人民医院检验科, 海口 571100; 2. 海口市人民医院检验科, 海口 571100)

摘要:目的 探讨临床诊断过程中实施血清肿瘤标志物联合检验对结直肠癌诊断效果提高的价值。方法 选择2014年6月至2015年6月在海口市第三人民医院接受诊治的66例结直肠癌、66例良性病变组患者作为研究组、良性对照组,选择同期接受体检的健康人员66名作为健康对照组,对3组患者均接受血清肿瘤标志物联合检验,回顾性分析并对比检测结果。结果 研究组患者血清中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA125、CA72-4表达水平均显著高于良性对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合检验的敏感度、特异度显著高于单项检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清肿瘤标志物联合检验在结直肠癌诊断中具有更好的敏感度和特异度,对结直肠癌早期诊断及分期均具有重要意义。

关键词:结直肠癌; 诊断; 肿瘤标志物; 检验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.059

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2484-03

随着生活方式的不断改变,结直肠癌患者数量表现出不断增加的趋势。处于发病早期时,结直肠癌无明显症状,多数患者到医院诊治时病情已发展至晚期,治疗难以取得理想效果^[1]。因此,早诊断、早治疗对结直肠癌疗效及预后的提高均具有重要意义。目前,肿瘤标志物检测凭借其无创、操作方便、安全性高等优点已经在结直肠癌临床诊断中得到广泛应用^[2]。本次研究主要探讨血清肿瘤标志物联合检测在结直肠癌诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2015年6月在海口市第三人民医院接受诊治的66例结直肠癌患者作为研究组。所有患者在治疗过程中实施病理组织学检查,均被明确诊断为结直肠癌,研究组男38例,女28例;年龄25~73岁,平均(46.43±2.32)岁;TNM分期:I期2例,II期21例,III期35例,IV期8例。66例良性病变患者作为良性对照组,良性对照组男39例,女27例;年龄26~74岁,平均(46.67±2.19)岁;疾病类型:39例为结直肠息肉,27例为结肠炎。选取同期接受健康体检的66名健康人员作为健康对照组,排除存在肝脏、心脏、肾脏、肺等重要器官疾病者。健康对照组男35例,女31例;年龄25~75岁,平均(47.26±2.24)岁。3组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 本研究所应用到的仪器设备主要为KDC-1042低速离心机、罗氏E170电化学发光仪。癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA125、CA72-4各项血清肿瘤标志物检测所用试剂均为Roche公司提供。

1.3 检测方法 于清晨,在研究对象空腹状况下抽取其静脉血作为检测样本,抽取量为3.5 mL。然后将血液样本放置于

带有分离胶的真空采血管,待血清分离操作使用。选用3 000 r/min速度进行10 min的离心操作。完成血清分离之后凭借全自动化学发光仪对CEA、CA199、CA125、CA72-4表达水平进行检测。整个检测工作均由检验科资深工作人员实施,在检测过程中相关操作及操作流程均严格按照检测方法以及试剂使用说明书严格进行。

1.4 结果判定 将各标志物表达水平高于临界值判定为阳性结果。相关血清肿瘤标志物的正常临界值具体如下:CEA≤5 μg/L, CA199<37 U/mL, CA125<35 U/mL, CA72-4<5 U/mL。

1.5 结直肠癌分期判定 以2010年结直肠癌TNM分期系统作为根据对结直肠癌分期进行判定^[3]。原发肿瘤为T分期,黏膜下层受肿瘤侵犯情况为T1,固有肌层受肿瘤累及情况为T2,固有肌层被肿瘤穿透并直达浆膜下层情况为T3,腹膜脏层被肿瘤穿透或者其他器官受肿瘤侵犯粘连情况为T4。

1.6 统计学处理 采用SPSS20.0版本的统计软件对检测数据实施统计学分析。实验所得计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,行t检验处理。实验所得计数资料均以百分比“%”形式表示,行 χ^2 检验处理。多组组间比较行F检验,特异度、敏感度、准确度比较均行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组患者血清标本相关肿瘤标志物的检测结果 分别对3组研究对象血清实施相关肿瘤标志物检测后,研究组患者血清中的CEA、CA199、CA72-4、CA125表达水平最高,均明显高于良性对照组和健康对照组,良性对照组患者的表达水平有明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 3组患者血清相关标本相关肿瘤标志物水平检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(μg/L)	CA199(U/mL)	CA72-4(U/mL)	CA125(U/mL)
健康对照组	66	3.39±2.43	4.21±2.58	1.32±0.32	4.97±2.17
良性对照组	66	7.52±5.55*	13.65±6.96*	2.08±0.53*	13.10±8.28*
研究组	66	47.21±14.52*#	42.54±11.63*#	3.11±1.03*	34.13±10.41*#

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与良性对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 肿瘤标志物诊断结直肠癌阳性率情况 单独检测 CEA、CA199、CA72-4、CA125 肿瘤标志物对结直肠癌进行诊断的阳性率分别为 53.03%、30.30%、51.52%、53.03%，均明显低于 4 项联合检测诊断的阳性率，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 单项及联合多项肿瘤标志物诊断
结直肠癌阳性率情况

肿瘤标志物	阳性例数 (n)	阳性率 (%)
单独 CEA 检测	35	53.03
单独 CA72-4 检测	20	30.30
单独 CA199 检测	34	51.52
单独 CA125 检测	35	53.03
CEA+CA199+CA72-4+CA125	58	87.88*

注：与单项检测比较，* $P < 0.05$ 。

2.3 各分期患者血清肿瘤标志物表达情况 检测结果显示，处于不同分期的结直肠癌患者，其相关血清肿瘤标志物的表达情况见表 3。随着患者病情的不断进展，CEA、CA199、CA125 表达水平表现出不断升高的趋势，除 CA72-4 外，其他标志物各分期间表达水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 不同分期患者血清肿瘤标志物表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

血清肿瘤标志物	T1~T2 期 (n=38)	T3 期 (n=20)	T4 期 (n=8)
CEA(μg/L)	27.43±5.72	44.97±8.94 [△]	56.89±10.75 ^{△○}
CA199(U/mL)	26.05±8.52	37.85±8.47 [△]	43.86±10.45 ^{△○}
CA72-4(U/mL)	2.04±1.37	2.05±1.43	2.15±1.05
CA125(U/mL)	19.52±5.93	29.84±7.38 [△]	43.82±10.51 ^{△○}

注：与 T1~T2 期比较，[△] $P < 0.05$ ；与 T3 期比较，[○] $P < 0.05$ 。

3 讨 论

结直肠癌为全球范围内第三常见恶性肿瘤，近 20 年来，结直肠癌患病的人数表现出不断增加趋势。相关调查数据显示，各地结直肠癌发病率不断上升与人们饮食习惯的变化、生活方式的改变均存在密切相关^[4]。处于疾病发生的早期，结直肠癌患者往往无特异性临床症状，因此多数患者表现出明显症状时病情已经进展至晚期，甚至是已经出现远处转移，结直肠癌分 T1~T4 期。早发现、早诊断并接受积极治疗是提高结直肠癌患者整体疗效及预后效果的关键。寻找一种操作便捷，高效的结直肠癌早期筛查和诊断方式对结直肠癌患者预后效果的提高，患者生存质量的提高均具有重要意义^[5]。

目前，临幊上主要通过结肠气钡双重造影、电子肠镜等入侵性方式对疑似结直肠癌患者进行诊断。在诊断过程中患者需承受较大痛苦，且诊断准确性也还存在一定局限性。肿瘤标志物指的是产生于肿瘤组织，且存在于肿瘤组织中的或者通过分泌进入血液中的，或者是因肿瘤组织受到刺激之后由宿主正常细胞产生，进而使其水平显著增高的一类物质^[6-7]。目前，肿瘤标志物检测已经在诸多种肿瘤的早期鉴别和诊断中得到应用，且均表现出操作简便、无创、安全性高等特点，在胃癌、结直肠癌等的早期诊断、疗效评估、预后评估中得到越来越广泛应用^[8]。但是肿瘤标志物所包含的种类较繁多，各标志物的特异度、灵敏度均存在较大差异，且实施单个标志物检测时均表现

出较低的特异度和灵敏度，因此，肿瘤标志物检测在肿瘤早期诊断的应用过程中还存在一定局限性。同时，肿瘤细胞存在较为复杂的生物学特性，因此选用单一肿瘤标志物指标检测的方式进行诊断往往无法取得理想的诊断效果。目前，诸多研究者均一致认为对多项肿瘤标志物实施动态检测、联合检测可促进恶性肿瘤早期诊断准确性得到有效提高^[9]。

本研究选择联合检测 4 项肿瘤标志物，其分别为 CEA、CA199、CA72-4、CA125。CA199 为一种腺癌特异肿瘤标志物，但是其缺乏器官特异度，在胃癌、胰腺癌等中均表现出高水平表达。CEA 是为产生于大肠癌组织的一种蛋白多糖复合物，在消化系统癌症广泛存在，为一个广谱性肿瘤标志物，表现出较差的特异度。CA125 主要来源于胚胎发育期体腔上皮，在上皮性卵巢肿瘤患者血清中广泛存在。CA72-4 为一种高分子量类黏蛋白分子，相对分子质量超过 1000×10^3 ，其是通过存在于乳腺癌肝转移灶中的癌细胞膜免疫所制备，也为胃肠道的肿瘤标志。本次研究通过对结直肠癌患者、良性病变患者、健康者实施血清肿瘤标志物联合检测，检测结果显示，直肠癌患者血清中几种肿瘤标志物表达水平显著高于良性病变者、健康者，良性病变的表达水平也显著高于健康者，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这个研究结果表明，血清肿瘤标志物联合检测在结直肠癌早期鉴别上具有重要价值，可有效提高结直肠癌诊断、鉴别的准确性。本研究结果还显示，在 TNM 分期上，T4 患者 4 项肿瘤标志物表达水平最高，与 T3、T2~T1 比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，随着患者病情的进展，4 项肿瘤标志物表达水平表现出显著递增的趋势。这就提示，血清肿瘤标志物联合在结直肠癌患者分期及病情进展评估上具有重要意义，可根据该几项标志物检测所得结果对患者病情的进展情况进行判断。因此，实施多项肿瘤标志物检测对结直肠癌患者治疗方案的制订、治疗效果的评估均具有重要参考价值。此外，诸多临床研究结果均已证实，联合检测多项肿瘤标志物的灵敏度、准确度均显著高于单项检测。

综上所述，将血清肿瘤标志物联合检测应用于结直肠癌的临床诊断中，对早期诊断、鉴别准确率的提高以及治疗方案的制订、疗效的评估均具有重要意义，具有较高的推广价值。

参考文献

- [1] 龙驰, 胡义德, 曹正怀. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果在结直肠癌诊断中的价值 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(1): 13-15.
- [2] 张蒂, 徐唐鹏, 熊斌. 结直肠癌肝转移与血清肿瘤标志物水平的关系 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(2): 222-224.
- [3] 郭惠玲, 孙鹏达, 张辉. 血清游离肿瘤标志物联合检测在结直肠癌诊断治疗中的意义 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 21(19): 5521-5522.
- [4] 闻晨涛, 韩潞, 江勇, 等. 结直肠癌患者血清脂肪酸合成酶水平的检测及其临床意义 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(8): 622-623.
- [5] 李宝华, 吴晓光, 冯军, 等. 结直肠癌血清肿瘤标志 CEA 与 CA724 检测的临床意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7): 1054-1055.
- [6] 赵猛, 高通, 兰小鹏. 肿瘤标志物判别模型鉴别非小细胞

- 肺癌与结直肠癌的研究[J].实用医学杂志,2014,30(7):1109-1111.
- [7] 徐伶玲,马莹,张文娟,等.血浆 hsa-miR-150 和 hsa-miR-375 在结直肠癌中的表达及意义[J].肿瘤,2012,32(12):1001-1008.
- [8] 杜佳,谢家印,杨雪琴,等.基于多肿瘤标志物蛋白芯片检测恶性肿瘤血清癌胚抗原的诊断价值分析[J].第二军医临床研究.

- 大学学报,2012,33(5):523-527.
- [9] 蒋萱,王东,杨雪琴,等.多肿瘤标志物蛋白芯片检测中 CA125 对恶性肿瘤的诊断价值[J].中国肿瘤临床,2012,39(9):607-610.

(收稿日期:2017-03-05 修回日期:2017-05-12)

ICU 乙型肝炎肝硬化患者血清 RAS 中 AGT、Ang II 和 ACE 水平与肝纤维化的相关性研究

吴贤伟

(湖北省当阳市中医院重症医学科,湖北当阳 444100)

摘要:目的 探究分析 ICU 乙型肝炎肝硬化患者血清肾素-血管紧张素系统(RAS)中血管紧张素原(AGT)、血管紧张素Ⅱ(Ang II)和血管紧张素转换酶(ACE)水平与肝纤维化的关系,旨在为临床肝纤维化病情进展研究提供借鉴价值。方法 随机选取该院于 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 120 例 ICU 肝炎及肝硬化患者为研究对象,其中轻度肝炎患者 46 例,中度肝炎患者 40 例,肝硬化患者 34 例,同期选取来院进行健康体检的 30 例健康者为对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者的血清 AGT、Ang II 和 ACE 水平,分析其变化情况与肝纤维化的关系。结果 肝硬化患者的血清透明质酸(HA)水平(352.64±117.25)ng/L、层粘连蛋白(LN)水平(315.26±133.92)ng/L、Ⅲ型胶原蛋白(PC-Ⅲ)水平(282.37±139.24)ng/L 明显高于对照组($P<0.05$);肝硬化患者血清 AGT 水平(4.67±0.65)ng/mL、Ang II 水平(115.72±23.65)ng/L 和 ACE 水平(72.33±29.14)U/L 显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着肝炎病情严重程度的加深,其血清 RAS 指标和肝纤维化指标均呈现明显升高趋势,但是经直线相关性分析,血清 AGT、Ang II 和 ACE 水平与肝纤维化指标无明显相关性($P>0.05$)。结论 乙型肝炎患者血清 RAS 指标 AGT、Ang II 和 ACE 水平随着病情进展的加深,其表达量逐渐增加,但是血清 RAS 指标表达量升高是否与肝纤维化具有密切关联,仍需要大量样本进行深入研究。

关键词:乙型肝炎; 肝硬化; 肝纤维化; 血管紧张素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.060

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2486-03

肝硬化是临床诊疗中较为常见的一种弥漫性、慢性及进行性肝脏病变,肝硬化病情发展较为复杂,肝硬化患者的病程较长,并且预后较差,由于不同患者的身体素质及自身免疫力的差异性,不同肝硬化患者的生存期长短也不完全一致^[1]。常见肝病多为慢性肝炎,而 ICU 肝病是指具有严重肝纤维化以及肝衰竭倾向的肝疾病。临床研究结果显示,肾素-血管紧张素系统(RAS)与肝硬化进程的变化具有密切关联,而肝炎、肝硬化极易向肝癌进展,达到了 85%~90% 的进展率^[2-3]。本文主要从乙型肝炎患者疾病进展与肝纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型胶原蛋白(PC-Ⅲ)水平变化的关系,进一步探讨了肝纤维化程度与肝炎进展的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组所选研究对象均为 2014 年 1 月至 2016 年 1 月到本院就诊的肝脏疾病患者,所有患者的临床诊断均依据我国乙型肝炎防治指南诊断标准^[4]。其中轻度肝炎组患者 46 例,男性患者 22 例,女性患者 24 例,年龄 23~64 岁,平均年龄(44.6±7.2)岁;中度肝炎组患者 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 20~62 岁,平均年龄(43.2±8.7)岁;肝硬化组患者 34 例,男 20 例,女 14 例,年龄 22~61 岁,平均年龄(40.5±7.7)岁;同期选取来本院进行体检健康 30 例作为对照组,其中男性 18 例,女性 12 例,年龄最小 25 岁,年龄最大 65 岁,平均年龄(42.8±7.2)岁。所选患者均对本研究知情并自愿参与,本研究已提交医院伦理学会审批并获准,排除具有心、肝、肾等其他

合并疾病患者。各组研究对象的年龄、性别等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集各组患者第 2 天晨起空腹血样本,并且及时的将各组患者采集好的血样本进行分离,在血样本采集的当天,采用化学免疫法检测血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平的变化,同时采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清血管紧张素原(AGT)、血管紧张素Ⅱ(Ang II)和血管紧张素转换酶(ACE)水平,AGT、Ang II 和 ACE 试剂盒均由北京北方生物技术研究所生产,国药准字号为 S10950163;整个操作过程应实施无菌操作,严格按照试剂盒说明书内容进行操作,保障检测质量。

1.3 观察指标 检测轻度肝炎、中度肝炎以及肝硬化各组患者的血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平、血清 AGT、Ang II 和 ACE 水平,并对两组血清指标检测结果进行相关性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件,各临床检测指标采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,并进行 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平检测结果 各组血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平检测结果不同,其中随着乙型肝炎严重程度的逐渐加深,其血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平不断升高,肝硬化组患者的血清 HA、LN、PC-Ⅲ 水平明显高于其他各组($P<0.05$),但是中度肝炎组、轻度肝炎组及对照组血清 HA、LN、