

多种肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的临床价值及预后监测研究

邹超世¹, 林 英¹, 刘康海¹, 樊少勇¹, 谭莉萍², 丘丹萍¹

(广西玉林市第一人民医院:1. 检验科;2. 肿瘤科, 广西玉林 537000)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物——癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 242(CA242)和热休克蛋白 90 α (HSP90 α)联合检测诊断结直肠癌的临床意义。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月该院收治的结直肠癌患者 102 例作为结直肠癌组,选取同期收治的结直肠炎等良性大肠炎患者 45 例作为良性大肠炎组,选取同期健康体检者 38 例作为对照组,采用化学发光法和酶联免疫分析法检测 3 组研究对象血清 CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 水平。结果 与对照组和良性大肠炎组比较,结直肠癌组患者血清 4 项肿瘤标志物水平均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。4 项肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的灵敏度和诊断符合率均显著高于单项检测,分别达 82.4%和 85.0%。随着病理分期的增加,分化程度的减少,4 项肿瘤标志物高水平表达,相对于高分化患者,较低分化患者 4 项肿瘤标志物水平均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时,结直肠癌 Dukes C-D 期患者 4 项肿瘤标志物水平均显著高于 Dukes A-B 期患者($P < 0.05$)。治疗后 4 项肿瘤标志物水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清肿瘤标志物-CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 单独检测在结直肠癌诊断中具有一定的临床应用价值,4 项联合检测可明显提高诊断结直肠癌的灵敏度和诊断符合率,同时,有助于结直肠癌的早期诊断、疗效评价及预后监测。

关键词:肿瘤标记,生物学; HSP90 热休克蛋白质类; 实验室技术和方法; 结直肠肿瘤; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.029

中图法分类号:R735.3+5

文章编号:1673-4130(2018)23-2960-04

文献标识码:A

Clinical value and prognostic monitoring of combined detection of multiple tumor markers in the diagnosis of colorectal cancer

ZOU Chaoshi¹, LIN Ying¹, LIU Kanghai¹, FAN Shaoyong¹, TAN Liping², QIU Danping¹

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Oncology, the First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi 537000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of combined detection of serum tumor markers, including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate chain antigen 19-9 (CA19-9), cancer antigen 242 (CA242) and heat shock protein 90 α (HSP90 α), in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** 102 patients with colorectal cancer admitted to the hospital from January 2015 to May 2017 were selected as the colorectal cancer group, 45 patients with benign colitis and other benign colitis admitted in the same period were selected as the benign colitis group, and 38 healthy people in the same period were selected as the control group. Chemiluminescence and ELISA were used for detection of serum CEA, CA199, CA242 and HSP90 α levels. **Results** Compared with the control group and the benign colitis group, the serum levels of four tumor markers in colorectal cancer group were significantly higher ($P < 0.05$). The sensitivity and diagnostic coincidence rate of combined detection of four tumor markers for colorectal cancer were significantly higher than those of single detection, reaching 82.4% and 85.0% respectively. With the increase of pathological stages, the degree of differentiation decreased, and the expression of four tumor markers was high. Compared with the highly differentiated patients, the level of four tumor markers in the poorly differentiated patients increased significantly ($P < 0.05$). Meanwhile, the levels of four tumor markers in Dukes C-D patients were significantly higher than those in Dukes A-B patients ($P < 0.05$). The levels of four tumor markers after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The detection of serum tumor markers-CEA, CA199, CA242 and HSP90 α alone has certain clinical application value in the diagnosis of colorectal cancer. The combined detection of four markers can significantly improve the sensitivity and diagnostic coincidence rate.

作者简介:邹超世,男,主管技师,主要从事临床生化免疫学检验方向的研究。

本文引用格式:邹超世,林英,刘康海,等.多种肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的临床价值及预后监测研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(23):2960-2963.

dence rate of colorectal cancer. At the same time, it is helpful for the early diagnosis, curative effect evaluation and prognosis monitoring of colorectal cancer.

Key words: tumor markers, biological; hsp90 heat-shock proteins; laboratory techniques and procedures; colorectal neoplasms; prognosis

大肠癌是常见恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升趋势^[1-2],至今为止,尚无特异的肿瘤标志物^[3],其症状的不典型,易导致被临床医生忽视而延误诊治。如在大肠癌早期及进展阶段即能进行准确的检测并给予针对性治疗,可提前进行干预,具有重要的临床意义^[4]。选择适当的肿瘤标志物进行联合检测可提高检测的有效性,有利于临床医生早期诊断和判断病情^[5-7]。癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 242(CA242)等是常用于诊断结直肠癌肿瘤标志物,国内外均有较多研究^[5],但其与热休克蛋白 90 α (HSP90 α)针对结直肠癌的 4 项联合检测的临床应用报道并不多。本研究检测了结直肠癌患者血清 HSP90 α 与 CEA、CA199、CA242 治疗前后水平变化,探讨了其与结直肠癌临床分期、恶性程度的关系,以及 4 项指标联合检测对结直肠癌早期诊断的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月该院收治的经肠镜活检病理确诊的结直肠癌患者 102 例作为结直肠癌组,其中男 60 例,女 42 例;平均年龄(53.2 $\pm$ 12.3)岁。所有患者均经病史及各种检查未发现其他神经、内分泌肿瘤。Dukes 分期:A 期 30 例,B 期 30 例,C 期 20 例,D 期 22 例。高分化型 32 例,中分化型 28 例,低分化型 20 例,未分化型 22 例。另选取同期收治的结直肠炎等良性大肠炎患者 45 例作为良性大肠炎组,其中男 23 例,女 22 例;平均年龄(48.1 $\pm$ 10.2)岁。另选取同期健康体检者 38 例作为对照组,其中男 21 例,女 17 例;平均年龄(43.6 $\pm$ 8.5)岁。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 血清标本采集 采集 3 组研究对象空腹静脉血 3 mL,离心分离血清检测 CEA、CA199 和 CA242, HSP90 α 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝,收集血浆后和血清分别置于-80 $^{\circ}$ C 保存。

1.3 方法 CEA 和 CA199 采用化学发光法检测,仪器为德国罗氏 E602 免疫分析仪,试剂为罗氏原装配套试剂,CA242 采用化学发光法检测,仪器为科美化学发光分析仪,试剂为科美试剂。HSP90 α 检测方法为酶联免疫吸附测定法,试剂为烟台普罗吉生物科技公司,按试剂盒说明书检测校准品,绘制相应标准曲线,根据样品吸光度值由标准曲线查出相应浓度。各项参考范围为 CEA <5 ng/mL,CA199 <27 U/mL,CA242 <25 U/mL,HSP90 α <82.06 ng/mL。联合检测时任何一项高于临界值即判定为阳性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组数据的比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象 4 项肿瘤标志物检测结果比较 与对照组和良性大肠炎组比较,结直肠癌组患者血清 4 项肿瘤标志物水平均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 单项及联合检测诊断结直肠癌的价值比较 CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 单项检测诊断结直肠癌的灵敏度分别为 49.0%、60.8%、71.6% 和 59.8%,特异性分别为 97.4%、86.8%、89.5% 和 94.7%,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分别为 0.751、0.746、0.832 和 0.805。CEA、CA199 和 CA242 3 项联合检测诊断结直肠癌的灵敏度较单项有所提高,灵敏度为 77.5%,特异性为 89.5%,AUC 为 0.837。CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 4 项联合检测诊断结直肠癌的灵敏度为 82.4%,特异性为 92.1%,AUC 为 0.906,诊断符合率达 85.0%。4 项联合检测诊断结直肠癌的灵敏度、AUC 和诊断符合率与单项检测比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。

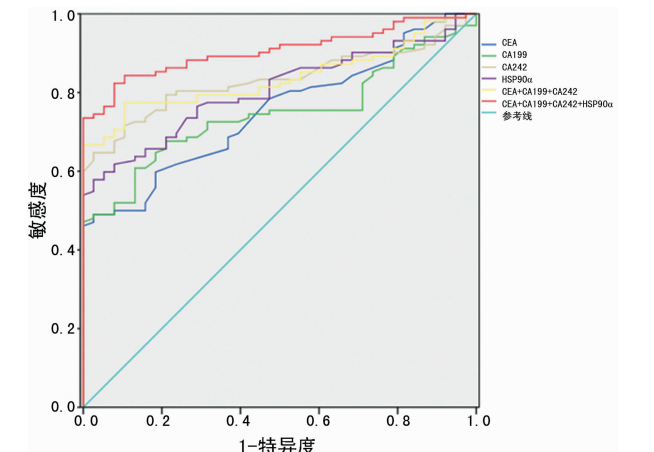


图 1 CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 联合诊断预测 ROC 曲线

2.3 不同临床分期和分化水平结直肠癌患者血清肿瘤标志物检测水平比较 结直肠癌组患者 4 项肿瘤标志物检测水平随 Dukes 分期进展表达水平依次增高,其中 Dukes C-D 期显著高于 Dukes A-B 期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。低分化、未分化患者 4 项肿瘤标志物检测水平显著高于高、中分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤标志物检测水平

与患者肿瘤恶性程度密切相关,肿瘤恶性程度越高,临床分期越晚,肿瘤标志物检测水平越高。见表 3。

表 1 各组研究对象 4 项肿瘤标志物检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA242(U/mL)	HSP90α(ng/mL)
对照组	38	3.0±1.7 ^a	16.6±8.1 ^a	17.8±6.6 ^a	52.0±20.0 ^a
良性大肠炎组	45	3.7±1.4 ^a	22.2±7.3 ^a	18.3±7.3 ^a	65.3±20.0 ^a
结直肠癌组	102	16.4±22.0	40.3±37.1	53.9±33.9	120.3±74.7

注:与结直肠癌组比较,^a*P*<0.05

表 2 CEA、CA199、CA242 和 HSP90α 单项及联合检测诊断结直肠癌的价值比较

检测指标	灵敏度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	诊断符合率 (%)	AUC	95%置信区间	<i>P</i>
CEA	49.0	97.4	98.04	41.57	62.14	0.751	0.67~0.83	<0.05
CA199	60.8	86.8	92.54	45.21	67.86	0.746	0.67~0.83	<0.05
CA242	71.6	89.5	94.81	53.97	76.43	0.832	0.77~0.90	<0.05
HSP90α	59.8	94.7	96.83	46.75	69.29	0.805	0.74~0.88	<0.05
CEA+CA199+CA242	77.5	89.5	95.18	59.65	80.71	0.837	0.77~0.90	<0.05
CEA+CA199+CA242+HSP90α	82.4	92.1	96.55	66.04	85.00	0.906	0.86~0.95	<0.05

表 3 不同临床分期和分化水平结直肠癌患者血清肿瘤标志物检测水平比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	Dukes 分期				分化程度			
	A	B	C	D	高分化	中分化	低分化	未分化
CEA(ng/mL)	6.5±6.7	9.5±15.9	25.9±17.8 ^a	30.7±33.7 ^a	6.2±4.69	9.9±13.0	25.3±21.0 ^b	31.4±34.1 ^b
CA199(U/mL)	28.6±23.9	32.2±27.2	45.2±27.8 ^a	63.0±57.2 ^a	29.6±24.2	35.5±31.0	44.6±35.4 ^b	58.3±53.2 ^b
CA242(U/mL)	34.5±22.7	51.4±26.6	61.1±28.9 ^a	77.6±43.4 ^a	38.9±25.3	48.9±31.0	60.2±25.8 ^b	76.6±42.1 ^b
HSP90α(ng/mL)	91.8±54.8	105.8±45.0	133.4±92.6 ^a	167.2±90.6 ^a	89.0±53.3	106.3±48.5	136.4±79.5 ^b	168.9±97.0 ^b

注:与 Dukes A-B 期比较,^a*P*<0.05;与高、中分化比较,^b*P*<0.05

表 4 不同 Dukes 分期结直肠癌患者治疗前后血清肿瘤标志物检测水平比较

Dukes 分期	阳性 [<i>n</i> (%)]	CEA ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	CA199 ($\bar{x}\pm s$, U/mL)	CA242 ($\bar{x}\pm s$, U/mL)	HSP90α ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)
A~B 期(<i>n</i> =60)					
治疗前	54(90.0)	8.0±12.2	30.4±25.4	42.9±26.0	98.8±50.2
治疗后	28(46.7)	4.8±4.0 ^a	18.6±19.9 ^a	20.4±6.0 ^a	46.9±19.8 ^a
C~D 期(<i>n</i> =42)					
治疗前	42(100.0)	28.4±27.1	54.5±46.0	69.7±37.7	151.1±92.0
治疗后	28(66.6)	5.7±7.3 ^a	25.7±13.7 ^a	29.0±19.2 ^a	70.2±54.5 ^a

注:与同期治疗前比较,^a*P*<0.05

2.4 不同 Dukes 分期结直肠癌患者治疗前后血清肿瘤标志物检测水平比较 不同临床分期直肠癌患者治疗后 4 项肿瘤标志物检测水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。Dukes C-D 期患者治疗后 CEA、CA199、CA242 和 HSP90α 阳性率均显著高于 Dukes A-B 期患者,Dukes C-D 期患者各项肿瘤标志物均值均较 Dukes A-B 期患者降低更明显。见表 4。

3 讨 论

肿瘤标志物在血清中出现早于临床症状,选择敏

感的早期诊断指标可提高大肠癌早期诊断水平,对疾病的治疗及预后极其重要^[8-9]。通过检测血液中肿瘤标志物水平有助于了解肿瘤组织的发生、细胞分化及功能,特别是术后观察肿瘤复发具有较大价值^[10]。近年来,有研究表明,HSP90 不仅存在于细胞内,还可表达于细胞表面,且与肿瘤侵袭有关^[11-12]。HSP90α 是 HSP 的亚型之一,随着国内外对 HSP90α 研究的深入,其被发现在多种恶性肿瘤中异常表达,与肿瘤的发生及肿瘤患者的预后等均密切相关^[13-15]。

HSP90α 联合 CEA、CA199 和 CA242 诊断结直

肠癌,临床应用的文献报道较少。本研究应用化学发光法检测了结直肠癌患者血清 HSP90 α 水平,结果显示,102 例结直肠癌患者 HSP90 α 水平显著升高,诊断结直肠癌的灵敏度为 59.8%,诊断符合率为 69.29%,AUC 为 0.805,提示其可用于对结直肠癌的诊断。另外,本研究显示,随着结直肠癌患者临床病理分期的增加,分化程度的减少,CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 水平均显著升高。其中 Dukes C-D 期结直肠癌患者 4 项肿瘤标志物检测水平平均显著高于 Dukes A-B 期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。低分化、未分化结直肠癌患者 4 项标志物检测水平平均显著高于高、中分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 单项肿瘤标志物诊断符合率分别为 62.14%、67.86%、76.43% 和 69.29%,单项指标检测诊断结直肠癌具有一定的临床价值。如应用 CEA、CA242 和 CA199 等 3 项联合检测可将诊断符合率提高为 80.71%,4 项联合检测的诊断符合率可提高为 85.00%,联合检测可弥补单项检测灵敏度的不足,可明显提高结直肠癌检出率。目前,多数学者均提出联合、动态检测肿瘤标志物^[5-7],与单项检测指标比较,诊断灵敏度和诊断符合率均显著提高。另外,本研究结果显示,结直肠癌患者进行针对性治疗后,Dukes C-D 期患者各项肿瘤标志物检测水平降低幅度较 A-B 期患者明显,阳性率较 A-B 期患者高,考虑原因为结直肠癌 Dukes C-D 期肿瘤浸润程度更深,存在淋巴结转移的可能,同时,一些微小病灶的存在,导致二者疗效不一致。

HSP90 α 联合 CEA、CA199 和 CA242 诊断结直肠癌,临床应用的文献报道较少,本研究检测了结直肠癌患者血清 HSP90 α 水平,结果显示其高表达,诊断结直肠癌的灵敏度为 59.8%,符合率为 69.29%,AUC 为 0.805,提示其对结直肠癌的诊断具有较高的价值。同时发现,随着临床 Dukes 分期的增加,分化程度的减少,CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α 4 项标志物均呈高水平表达;单项检测诊断结直肠癌均具有一定的临床价值,CEA、CA199、CA242 3 项和 4 项联合诊断符合率均明显提高,分别为 80.71%和 85.0%。

4 结 论

联合检测可弥补单项检测敏感度的不足,提高结直肠癌检出率,可对结直肠癌进行早期诊断,同时,通过监测 4 项肿瘤标志物水平(CEA、CA199、CA242 和 HSP90 α),对判定结直肠癌进展、恶性程度、是否有残

留或复发也具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 吴敏,龙静,杨瑶.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[J].国际检验医学杂志,2017,38(17):2484-2486.
- [2] 俞希虎,王磊.结直肠癌精准医疗的研究现状[J].中华实验外科杂志,2017,34(1):1-4.
- [3] 赖华生,林志昭,孟琰,等.结直肠癌早期筛查技术研究进展[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(5):752-756.
- [4] 刘琳,张养民.血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2016,31(6):976-978,982.
- [5] 龚信建,林晓春.电化学发光法检测消化道肿瘤 5 项标志物的诊断试验与评价[J].检验医学与临床,2017,14(17):2565-2567,2570.
- [6] 谢海涛.肿瘤标志物 CA724、CA199、CA242、CEA 联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J].中国老年学杂志,2017,37(1):127-129.
- [7] 祁璘,李莉,琪美格,等.肿瘤标志物检测在宫颈癌诊断中的应用探讨[J].重庆医学,2017,46(31):4425-4427.
- [8] 潘桂兰,黄春红.血清相关肿瘤标记物联合检测对消化道恶性肿瘤的临床价值研究[J].国际检验医学杂志,2015,36(11):1537-1539.
- [9] 陈舒颖,邱芳华,李秋明,等.血清 DCD、CA199、CA724 和 CEA 联合检测对大肠癌的诊断价值[J].实用医学杂志,2017,33(15):2482-2485.
- [10] 万彩凤.联合检测血清肿瘤标志物对大肠癌辅助诊断及预后研究[J].中国肿瘤临床,2011,38(18):1169-1171.
- [11] 董鹏飞,邓晓明.非小细胞肺癌患者血清热休克蛋白 90 α 的临床意义研究[J].中国全科医学,2015,18(19):2354-2356.
- [12] 项明伟,郭闻一,邓文宏,等.热休克蛋白 90 在胃肠道肿瘤诊断中的价值[J].中华普通外科杂志,2017,32(5):442-444.
- [13] 马新建,张付华,孙莉.PD-L1、HSP90 及 HSP90 α 在急性白血病患者中表达及其意义[J].中国实验血液学杂志,2017,25(5):1384-1389.
- [14] 杨银忠,张建英,程文霞,等.血液 HSP90 α 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(12):60-64.
- [15] 江倩,金蒙蒙,黄锐,等.肺癌患者血浆热休克蛋白 90 α 的表达及意义[J].实用医学杂志,2016,32(13):2129-2132.

(收稿日期:2018-05-15 修回日期:2018-08-17)