

• 论 著 •

CEA、CA19-9、CA125、AFP 在血液透析 CKD 合并恶性肿瘤患者中的表达及其诊断效能研究

张广璐

河北省邢台市第三医院肾内科,河北邢台 054000

摘要:**目的** 探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA125、甲胎蛋白(AFP)在血液透析慢性肾脏病(CKD)合并恶性肿瘤患者中的表达及其诊断效能。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2020 年 3 月在该院进行血液透析的 68 例 CKD 合并恶性肿瘤患者作为研究组、68 例血液透析 CKD 无恶性肿瘤患者作为对照 A 组及 68 例非血液透析 CKD 合并恶性肿瘤患者作为对照 B 组。比较 3 组患者肾功能指标[尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]、血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 水平,并比较不同 CKD 分期患者血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 水平及其与肾功能指标、CKD 分期的相关性,探讨各项指标诊断血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的效能。**结果** 研究组患者 UA、BUN、Cr 水平均高于对照 B 组,研究组患者血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 水平均高于对照 A 组,CA125 水平高于对照 B 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);随着 CKD 分期增加,血清 CEA、CA19-9 水平逐渐升高,各分期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清 CEA、CA19-9 与 UA、BUN、Cr 及 CKD 分期均呈正相关($P < 0.05$);血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 联合检测诊断血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的受试者工作特征曲线下面积为 0.894,大于各项指标单项检测,各项指标联合检测的最佳诊断灵敏度、特异度分别为 80.88%、82.35%。**结论** 血清 CEA、CA19-9 与 CKD 患者肾功能、CKD 分期均呈正相关,血液透析可导致血清 CA125 水平升高,从而影响合并恶性肿瘤的诊断效能,血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 联合检测对血液透析 CKD 合并恶性肿瘤有较高的诊断效能。

关键词:慢性肾脏病; 血液透析; 恶性肿瘤; 癌胚抗原; 糖类抗原; 甲胎蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.011

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)16-1971-06

文献标志码:A

Study on the expression of CEA, CA19-9, CA125 and AFP in hemodialysis patients with CKD combined with malignant tumor and its diagnostic efficacy

ZHANG Guanglu

Department of Nephrology, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (A) 19-9, CA125 and alpha fetoprotein (AFP) in hemodialysis patients with chronic kidney disease (CKD) combined with malignant tumor and its diagnostic efficacy.**Methods** From September 2017 to March 2020, a total of 68 patients with CKD and malignant tumors on hemodialysis (study group), 68 patients with hemodialysis CKD without malignancy (control group A) and 68 patients with non-hemodialysis CKD with malignant tumors (control group B) in the hospital were selected. The renal function indexes [uric acid (UA), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr)], serum CEA, CA19-9, CA125, and AFP levels were compared among the 3 groups. The serum levels of CEA, CA19-9, CA125, and AFP in patients with different CKD stages were compared, and the correlation between each index, renal function index and CKD staging was explored, and the efficacy of each index in the diagnosis of hemodialysis CKD complicated with malignant tumors was discussed.**Results** The levels of UA, BUN and Cr in the study group were higher than those in the control group B, the serum levels of CEA, CA19-9, CA125 and AFP in the study group were higher than those in the control group A, and the CA125 levels were higher than those in the control group B, and the differences were

作者简介:张广璐,女,副主任医师,主要从事肾内科疾病方面的研究。

本文引用格式:张广璐. CEA、CA19-9、CA125、AFP 在血液透析 CKD 合并恶性肿瘤患者中的表达及其诊断效能研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 1971-1976.

statistically significant ($P < 0.05$). With the increase of CKD stages, serum CEA and CA19-9 levels gradually increased, and the difference between different stages was statistically significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum CEA, CA19-9 and UA, BUN, Cr, and CKD in different stages ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum CEA, CA19-9, CA125, and AFP in the diagnosis of hemodialysis CKD with malignant tumor was 0.894, which was greater than the single detection of each index. The best diagnostic sensitivity and specificity of combined detection were 80.88% and 82.35%, respectively. **Conclusion** Serum CEA and CA19-9 are positively correlated with renal function and CKD staging in CKD patients. Hemodialysis can increase the level of serum CA125, thereby affecting the diagnostic efficiency of combined malignant tumors, the combined detection of serum CEA, CA19-9, CA125, and AFP has a high efficiency in the diagnosis of hemodialysis CKD combined with malignant tumors.

Key words: chronic kidney disease; hemodialysis; malignant tumor; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen; alpha-fetoprotein

慢性肾脏病(CKD)为肾内科常见疾病,有文献指出,维持性血液透析是治疗终末期肾病的有效手段,但发生恶性肿瘤的概率明显增高,是普通人群的 7 倍^[1]。因此,关于血液透析 CKD 患者肿瘤标志物的研究已成为一项重点。近年来,越来越多的研究表明,各类肿瘤标记物在恶性肿瘤诊断、病情和预后评估中有重要临床价值^[2-3]。目前,研究较多的肿瘤标志物有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)、甲胎蛋白(AFP),在肺癌^[4]、肝癌^[5]、卵巢癌^[6]、结直肠癌^[7]等恶性肿瘤诊断和治疗中的应用价值已得到临床证实,但临床鲜有上述肿瘤标志物对血液透析 CKD 合并恶性肿瘤诊断效能的报道,且关于上述各项指标与患者肾功能相关性的研究较少。鉴于此,本研究尝试探讨 CEA、CA19-9、CA125、AFP 在不同肾功能 CKD 患者中的表达及诊断血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2020 年 3 月在本院进行血液透析的 CKD 合并恶性肿瘤的 68 例患者作为研究组,其中男 39 例,女 29 例;年龄 45~75 岁,平均(59.86 ± 6.01)岁;恶性肿瘤类型:胃肠道肿瘤 27 例,肺癌 19 例,肝癌 9 例,泌尿生殖系统肿瘤 13 例。按照 1:1 配对原则选取同期进行血液透析 CKD 无恶性肿瘤的 68 例患者作为对照 A 组,其中男 36 例,女 32 例;年龄 43~75 岁,平均(58.74 ± 6.59)岁。按照 1:1 配对原则选取同期非血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的 68 例患者作为对照 B 组,其中男 33 例,女 35 例;年龄 44~77 岁,平均(59.15 ± 6.31)岁;恶性肿瘤类型:胃肠道肿瘤 26 例,肺癌 23 例,肝癌 7 例,泌尿生殖系统肿瘤 12 例。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)均符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》中 CKD 的诊断标准^[8];(2)自主行为能力良好,能配合完成研究;(3)近 3 个

月无感染性疾病史;(4)无帕金森病、老年痴呆等;(5)患者知晓本研究,已签署知情同意书。排除标准:(1)严重心脑血管疾病患者;(2)血液系统疾病患者;(3)急诊需行手术治疗患者;(4)近 1 个月内发生心血管事件或 3 个月内进行手术治疗患者;(5)传染性疾病患者;(6)恶性肿瘤终末期患者。

1.3 方法

1.3.1 一般资料统计方法 采用本院自制“CKD 患者一般资料”统计量表,内容包括年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病、原发病、血液透析时间、恶性肿瘤类型等。

1.3.2 实验材料 CEA 检测试剂盒购自潍坊市康华生物技术有限公司,CA19-9、CA125 检测试剂盒购自北京华科泰生物技术有限公司,AFP 检测试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司,尿酸(UA)检测试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司,尿素氮(BUN)检测试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司,肌酐(Cr)检测试剂盒购自宁波普瑞柏生物技术有限公司。

1.3.3 检测方法 研究组、对照 A 组于入院第 1 次血液透析后次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,对照 B 组于入院次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,均以 3 500 r/min 离心处理 5 min,取血清置于 -70°C 保存备用。采用化学发光法检测血清 CEA 水平,采用化学发光免疫分析法检测血清 CA19-9、CA125 水平,采用磁微粒化学发光法检测血清 AFP 水平,采用尿酸酶过氧化物酶耦联法检测血清 UA 水平,采用电极法检测血清 BUN 水平,采用肌氨酸氧化酶耦联/终点法检测血清 Cr 水平。所有操作均严格按照试剂盒说明书执行。

1.4 观察指标 (1)3 组患者一般资料、肾功能指标(UA、BUN、Cr)及血清肿瘤标志物(CEA、CA19-9、CA125、AFP)水平;(2)不同 CKD 分期患者血清肿瘤

标志物水平,CKD 分期参照《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[8] 分为 I、II、III、IV、V 期;(3)探究血清 CEA、CA19-9 水平与肾功能指标及 CKD 分期的关系;(4)探究血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 对血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的诊断效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关,诊断效能分析采用受试者工

作特征曲线(ROC 曲线),获取 ROC 曲线下面积(AUC)、置信区间、灵敏度、特异度及 cut off 值,不同预测方案间 AUC 比较采用 DeLong 检验,联合诊断实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 logit(*p*),将其作为独立检验变量。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者一般资料及肾功能指标比较 3 组患者年龄 28~72 岁,组间年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病、原发病、血液透析时间、恶性肿瘤类型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);研究组患者血清 UA、BUN、Cr 水平均高于对照组 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料及肾功能指标比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	饮酒史	吸烟史	合并疾病			
							高脂血症	糖尿病	心脏病	高血压
研究组	68	39/29	59.86±6.01	22.51±1.65	40(58.82)	35(51.47)	6(8.82)	20(29.41)	3(4.41)	14(20.59)
对照 A 组	68	36/32	58.74±6.59	22.43±1.59	38(55.88)	30(44.12)	3(4.41)	22(32.35)	4(5.88)	15(22.06)
对照 B 组	68	33/35	59.15±6.31	22.48±1.62	42(61.76)	29(42.65)	2(2.94)	21(30.88)	1(1.47)	16(23.53)
<i>F/χ²</i>		1.063	0.549	0.042	0.486	1.223	2.498	0.138	1.821	0.171
<i>P</i>		0.588	0.579	0.957	0.784	0.543	0.287	0.933	0.402	0.918

组别	<i>n</i>	原发病						血液透析时间	
		慢性肾炎	糖尿病肾病	高血压肾小球硬化	多囊肾	狼疮性肾炎	慢性肾盂肾炎	<3 个月	≥3 个月
研究组	68	21(30.88)	17(25.00)	10(14.71)	6(8.82)	5(7.35)	9(13.24)	29(42.65)	39(57.35)
对照 A 组	68	17(25.00)	18(26.47)	12(17.65)	7(10.29)	3(4.41)	11(16.18)	32(47.06)	36(52.94)
对照 B 组	68	16(23.53)	19(27.94)	15(22.06)	8(11.76)	4(5.88)	6(8.82)	—	—
<i>F/χ²</i>				4.163				0.268	
<i>P</i>				0.940				0.605	

组别	<i>n</i>	恶性肿瘤类型				肾功能指标		
		胃肠道肿瘤	肺癌	肝癌	泌尿生殖系统肿瘤	UA(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
研究组	68	27(39.71)	19(27.94)	8(11.76)	14(20.59)	448.66±51.29*	9.18±2.74*	330.28±20.59*
对照 A 组	68	—	—	—	—	450.57±48.74	9.08±2.65	328.76±18.86
对照 B 组	68	26(38.24)	23(33.82)	7(10.29)	12(17.65)	384.56±20.55	5.11±1.01	62.28±12.67
<i>F/χ²</i>			0.620			53.048	70.701	5 165.507
<i>P</i>			0.892			<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无数据;与对照 B 组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 3 组患者各项血清肿瘤标志物水平比较 研究组患者血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 水平均高于对照 A 组,CA125 水平高于对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同 CKD 分期患者血清肿瘤标志物水平比较 随着 CKD 分期增加,血清 CEA、CA19-9 水平逐渐升高,各分期比较差异均有统计学意义($P<0.05$);不同 CKD 分期患者血清 CA125、AFP 水平比较,差

异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 CEA、CA19-9 与肾功能指标及 CKD 分期的关系 Spearman 相关分析显示,血清 CEA 与 UA($r=0.850$)、BUN($r=0.702$)、Cr($r=0.623$)、CKD 分期($r=0.546$)均呈正相关($P<0.05$);血清 CA19-9 与 UA($r=0.823$)、BUN($r=0.704$)、Cr($r=0.633$)、CKD 分期($r=0.648$)均呈正相关($P<0.05$)。见图 1(CKD 分期赋值:I 期=1,II 期=2,III 期=3,IV 期=

4, V 期=5)。

2.5 各项指标对血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的诊断效能 绘制血清 CEA、CA19-9、CA125、AFP 诊断血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的 ROC 曲线,见图 2。

ROC 曲线显示,各项指标联合检测诊断的 AUC 最高,为 0.894,最佳诊断灵敏度、特异度分别为 80.88%、82.35%。见表 4。

表 2 3 组患者各项血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	AFP(ng/mL)
研究组	68	43.62±22.03	54.78±24.31	77.46±25.28	26.33±10.37
对照 A 组	68	6.11±2.05 [*]	34.42±12.26 [*]	30.87±13.45 [*]	8.01±3.33 [*]
对照 B 组	68	41.79±21.66	52.28±27.13	69.06±24.97 [*]	27.89±10.29
F		95.168	17.025	87.143	111.047
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与研究组比较,^{*}P<0.05。

表 3 不同 CKD 分期患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

CKD 分期	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	AFP(ng/mL)
I 期	12	34.16±7.26 ^{*#△▲}	40.19±6.03 ^{*#△▲}	70.11±7.88	27.69±6.88
II 期	30	40.88±5.58 ^{*#△}	45.77±5.78 ^{*#△}	69.12±6.13	27.35±7.01
III 期	26	46.36±6.16 ^{*#}	65.37±6.49 ^{*#}	68.51±7.94	28.61±7.37
IV 期	71	51.39±6.90 [*]	72.44±5.35 [*]	69.66±7.26	27.95±6.19
V 期	65	68.44±5.74	78.95±6.22	68.79±6.30	28.14±6.25
F		160.593	241.276	0.251	0.146
P		<0.001	<0.001	0.909	0.965

注:与 V 期比较,^{*}P<0.05;与 IV 期比较,[#]P<0.05;与 III 期比较,[△]P<0.05;与 II 期比较,[▲]P<0.05。

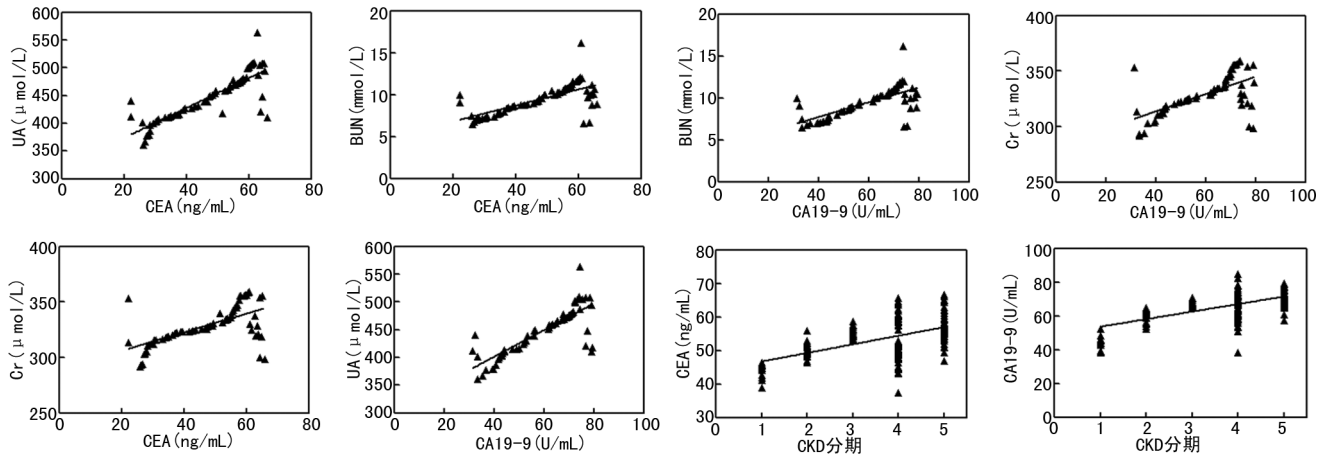


图 1 CEA、CA19-9 与 CKD 分期及肾功能指标的关系

表 4 各项指标对血液透析 CKD 合并恶性肿瘤的诊断效能

指标	AUC	95%CI	Z	P	cut off	灵敏度(%)	特异度(%)
CEA	0.822	0.747~0.859	9.168	<0.001	>25.49 ng/mL	80.88	69.12
CA19-9	0.795	0.717~0.859	7.828	<0.001	>45.82 U/mL	70.59	79.41
CA125	0.817	0.741~0.878	8.509	<0.001	>53.42 U/mL	80.88	72.06
AFP	0.742	0.660~0.813	5.647	<0.001	>20.34 ng/mL	64.71	79.41
4 项联合	0.894	0.829~0.940	15.019	<0.001	—	80.88	82.35

注:—表示无数据。

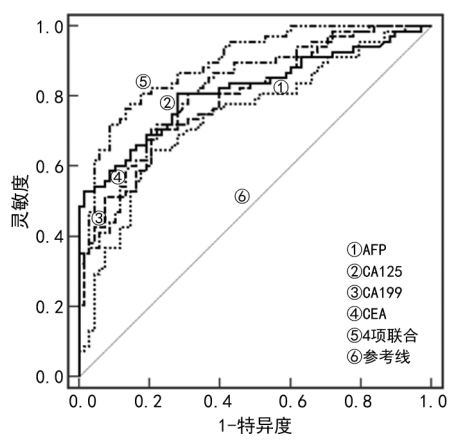


图2 各项指标诊断血液透析CKD合并恶性肿瘤的ROC曲线

3 讨论

CKD是指各种原因引起的慢性肾脏结构及功能障碍 >3 个月,或肾小球滤过率下降 >3 个月^[9]。流行病学调查资料显示,我国CKD的发病率为9.4%~12.1%,且呈逐渐升高趋势,严重威胁我国人民的生命健康^[10]。CKD有尿毒症毒素的毒性作用,且其治疗可引起血液系统、免疫系统等紊乱,增加恶性肿瘤发生的风险。恶性肿瘤及其治疗又可加重肾功能损害,因此,早期发现CKD患者是否发生恶性肿瘤对临床治疗有重要意义。

目前,血清肿瘤标志物已广泛应用于多种恶性肿瘤的诊断、病情评估等,具有检测便捷、可重复性高、客观性强等优势。其中CEA是1项广谱性肿瘤标志物,在健康人血清中有微量存在,在结直肠癌、乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤患者血清中水平明显升高,在疗效判断、监测病情发展和预后评估方面的应用较为广泛^[11-12]。但CEA特异性不强,在恶性肿瘤早期诊断方面的优势不是很突出^[13]。CA是一类黏蛋白型糖类蛋白,由肿瘤细胞表面的抗原物质或肿瘤细胞合成、分泌,其中研究较多的包括CA19-9、CA125,在多种恶性肿瘤患者血清中其水平均明显升高^[14]。AFP是胎儿时期肝脏合成的糖蛋白,健康人体内几乎呈无表达状态,大约80%的肝癌患者血清AFP水平升高,在生殖细胞肿瘤中出现AFP阳性率为50%,在卵巢癌或肺癌及肝硬化等患者中亦可出现不同程度的升高,是恶性肿瘤诊断和病情评估较理想的标志物^[15-16]。血液透析作为CKD的重要治疗方法,可替代肾脏清除CKD患者体内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡,但肾功能损害和血液透析对多种蛋白质代谢的不同程度影响,可能导致包括肿瘤标志物在内的某些蛋白成分的血液水平发生改变,从而影响肿瘤标志物的诊断价值^[17-18]。林少唯等^[19]研究显示,CKD患者血清中多种肿瘤标志物水平异常升高,可增加恶性肿瘤诊断的假阳性率。本研究发现,CKD合并恶性肿瘤患者血清CEA、CA19-9、CA125、AFP

水平均明显高于未合并恶性肿瘤患者。蔡莎莎等^[20]针对卵巢良性肿瘤合并CKD患者的研究发现,其血清CA125、CEA、CA19-9水平均明显升高,支持本研究结果。

本研究中进行血液透析CKD合并恶性肿瘤患者血清CA125水平高于未进行血液透析CKD合并恶性肿瘤患者,提示血液透析可导致CA125水平升高,从而影响其诊断恶性肿瘤的价值。低通量和高通量透析膜分别能通过相对分子质量为 5×10^3 和 50×10^3 以下的物质,各种肿瘤标志物的相对分子质量不同,部分肿瘤标志物可通过高通量透析膜被清除,从而导致血液透析和无血液透析CKD合并恶性肿瘤患者血清CEA、CA19-9、CA125、AFP的变化趋势不同。本研究发现,进行血液透析的CKD合并恶性肿瘤患者血清UA、BUN、Cr水平均高于未血液透析患者,且随着CKD分期增加,血清CEA、CA19-9水平逐渐升高,二者与患者肾功能指标、CKD分期均密切相关。提示长期血液透析可加重患者的肾脏损伤,而随着肾脏损伤的加重,其对患者血清CEA、CA19-9的影响逐渐升高,从而影响其诊断恶性肿瘤的价值。由此可见,对进行血液透析的CKD患者进行恶性肿瘤诊断、病情评估,不能单一采用1种肿瘤标志物,需联合应用多种肿瘤标志物。通过ROC曲线分析发现,血清CEA、CA19-9、CA125、AFP联合检测诊断血液透析CKD合并恶性肿瘤的AUC高达0.894,大于各项指标单项检测,可弥补血液透析、肾功能损害引起的单项肿瘤标志物诊断的不足,有助于恶性肿瘤的早期检出。

综上所述,肾功能损害、血液透析均可对CKD患者血清CEA、CA19-9、CA125、AFP水平造成一定影响,从而影响其诊断恶性肿瘤的价值,不利于CKD合并恶性肿瘤的早期检出。血清CEA、CA19-9、CA125、AFP联合检测有助于提高其诊断效能,具有较高的应用价值。本研究明确了CEA、CA19-9、CA125、AFP在不同肾功能患者中的表达及对血液透析CKD合并恶性肿瘤的诊断效能,但受样本量较少的限制,本研究结果可能存在一定偏倚,后续工作中将持续纳入更多样本量,以提高研究结果的可信度。

参考文献

- [1] 蒋芯.应用血液透析机透析患者血清肿瘤标志物的检测及意义[J].中国医疗器械信息,2018,24(18):80-81.
- [2] KOBAYASHI T. A blood tumor marker combination assay produces high sensitivity and specificity for cancer according to the natural history[J]. Cancer Med, 2018, 7(3):549-556.
- [3] COPUR M S, WURDEMAN J M, NELSON D, et al. Normalization of elevated tumor marker CA27-29 after bilateral lung transplantation in a patient with breast

- cancer and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3):515-518.
- [4] 王玲, 申鸿. 癌胚抗原、糖类抗原、CA125、血管生成素、细胞角蛋白 19 片段及甲胎蛋白检测在肺癌诊断中的临床研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(8):1080-1084.
 - [5] 黎增辉. 血清 AFP-L3%、CA125、CA19-9 和 IL-6 变化与乙肝后肝硬化和癌变的相关性研究[J]. *临床输血与检验*, 2019, 21(5):535-539.
 - [6] 郑凤英, 靳国荣, 刘亚非, 等. 糖类抗原 199、癌胚抗原和甲胎蛋白联合检测诊断卵巢癌的价值[J]. *海南医学*, 2018, 29(1):74-76.
 - [7] 王艳艳. 癌胚抗原、糖类抗原 199 及甲胎蛋白联合检测对结直恶性肿瘤的诊断价值分析[J]. *中国医学工程*, 2019, 27(4):100-103.
 - [8] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1):28-34.
 - [9] 孙钰, 刘锋, 李娜, 等. 慢性肾脏病患者营养不良与肠道菌群紊乱之间关系的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2):362-364.
 - [10] 王善志, 朱永俊, 李国铨, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的 Meta 分析结果及对比[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(8):579-586.
 - [11] HAO C, ZHANG G, ZHANG L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162(1):213-227.
 - [12] MACCIO G, GOUSSOT V, BERRIOLO-RIEDINGER A, et al. Clinical value of CEA for detection of distant metastases in newly diagnosed breast cancer: comparison with CA15-3[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2017, 75(4):431-441.
 - [13] 安雪青, 吕健东, 苏锋, 等. 血清 SDF-1 联合 CXCL5 及 CEA 联合检测用于乳腺癌诊断的敏感度与特异性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(1):14-17.
 - [14] GE L, PAN B, SONG F, et al. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12):e018175.
 - [15] 蒋东葵, 陈兆亚, 马冬梅, 等. 血清胃泌素释放肽前体、甲胎蛋白和糖类抗原 199 单项及联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(2):209-214.
 - [16] 段瑞娴. 血清糖类抗原 125 糖类抗原 199 甲胎蛋白癌胚抗原水平测定在肝硬化患者临床分析中的应用价值[J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(1):15-17.
 - [17] 钱文娟, 顾毅峰. 血液透析、血液透析滤过与高通量血液透析治疗终末期肾脏疾病的疗效对比分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(3):455-460.
 - [18] 范卉. 肾病综合征患者血清肿瘤标志物检测及影响因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
 - [19] 林少唯, 游含宇. 慢性肾功能衰竭患者血清 ProGRP、CY-FRA21-1、SCCA 及 Cr 水平分析[J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(5):98-99.
 - [20] 蔡莎莎, 邹金艳, 任应鹏, 等. 卵巢良性肿瘤合并慢性肾脏病患者人附睾蛋白 4 水平的临床分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(6):436-439.

(收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2021-03-11)

(上接第 1970 页)

- to cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(3):217-222.
- [5] PATAIA V, MCILVRIDE S, PAPACLEOVOULOU G, et al. Obeticholic acid improves fetal bile acid profile in a mouse model of gestational hypercholanemia[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(2):197-211.
 - [6] BICOCCA M J, SPERLING J D, CHAUHAN S P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 231:180-187.
 - [7] LIU T, WANG R X, HAN J, et al. Comprehensive bile acid profiling in hereditary intrahepatic cholestasis: genetic and clinical correlations[J]. *Liver Int*, 2018, 38(9):1676-1685.
 - [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Liquid chromatography-mass spectrometry methods: C62-A [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2014.
 - [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory, 3rd edition: EP28-A3c[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
 - [10] 中华人民共和国卫生部.《临床实验室检验项目参考区间的制定》: WS/T 402-2012 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
 - [11] VASAVAN T, DEEPAK S, JAYAWARDANE I A, et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5):1087-1096.
 - [12] PARÍZEK A, HILL M, DUSKOVÁ M, et al. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0159203.
 - [13] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD [J]. *Gut*, 2018, 67(10):1881-1891.
 - [14] ZHU B, YIN P, MA Z, et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy[J]. *Metabolism*, 2019, 95:77-83.

(收稿日期: 2021-01-12 修回日期: 2021-03-28)