

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.015

4 种血清肿瘤标志物及粪便隐血的联合检测 在 Dukes B 期结肠癌诊断中的应用*

汤 军¹, 欧俐苹², 陈 玲¹, 翁亚光², 徐增伟², 张明昊^{1△}

(重庆医科大学:1. 实验教学管理中心;2. 检验医学院/临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、糖链抗原 125(CA125)、甲胎蛋白(AFP)和粪便隐血联合检测在 Dukes B 期结肠癌中的诊断价值。**方法** 检测 2013 年 3 月至 2015 年 8 月 56 例结肠癌患者(结肠癌组)、35 例结肠息肉良性疾病患者(息肉组)、41 例体检健康者(健康对照组)的上述指标及其对应的阳性检出率。分析 5 项指标单个检测和联合检测的灵敏度、特异度。**结果** 结肠癌组的血清 CEA、CA125、CA199 及粪便隐血水平明显高于息肉组和健康对照组($P < 0.05$)。与息肉组相比,AFP 水平及其血清阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 CEA、CA125、CA199 及粪便隐血入选 Logistic 回归方程,对应的曲线下面积分别为 0.745、0.886、0.792、0.864,阳性检出率分别为 48.2%、35.7%、39.3%和 78.6%;联合检测可使灵敏度、特异度、曲线下面积分别提高到 87.5%、92.1%、0.957,显著优于单项检测。**结论** CEA、CA199、CA125、隐血联合检测能为早期诊断结肠癌提供有力的依据。

[关键词] 结肠肿瘤;Logistic 模型;癌胚抗原;甲胎蛋白类;受试者特征曲线;粪便隐血**[中图分类号]** R753.3+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3073-04

Application of combined detection of serum CEA, CA199, CA125, AFP and fecal occult blood in diagnosis of Dukes B stage colon carcinoma*

Tang Jun¹, Ou Liping², Chen Ling¹, Weng Yaguang², Xu Zengwei², Zhang Minghao^{1△}

(1. Center for Lab Teaching & Management; 2. Key Laboratory of Medical Diagnostics of Ministry of Education, College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To study the diagnostic value of combined detection of serum CEA, CA199, CA125, AFP and fecal occult blood(FOB) in Dukes B stage colon carcinoma. **Methods** The above indicators in 56 patients with colon carcinoma (colon carcinoma group), 35 patients with colonic polyp benign disease and 41 healthy individuals undergoing physical examination were measured. Then the sensitivity, and specificity of single index detection and their combined detection were analyzed. **Results** The levels and positive rates of CEA, CA199, CA125 and FOB in the colon cancer group were significantly higher than those in the colonic polyp group and healthy control group ($P < 0.05$), but the AFP level and positive rate had no statistical difference compared with the colonic polyp group. Serum CEA, CA125, CA199 and FOB were selected into the Logistic regression equation. The corresponding areas under the curve (AUC) were 0.745, 0.886, 0.792 and 0.864 respectively; the positive detection rates were 48.2%, 35.7%, 39.3% and 78.6% respectively. The combined detection could increased the specificity, sensitivity and AUC to 87.5%, 92.1% and 0.957, which were more superior to that in the single index detection. **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CA199, CA125 and FOB can provide the powerful basis for early diagnosing colonic cancer.

[Key words] colonic neoplasms; Logistic model; carcinoembryonic antigen; alpha-fetoproteins; receiver operative characteristic curve; fecal occult blood

结肠癌是常见的癌症之一,由于其早期症状隐匿,患者就诊时多数已是中晚期,临床疗效有限,因此早期的诊断与筛查变得尤为重要^[1-2]。血清肿瘤标志物具有高效、无创等特点,其在癌症的诊断中发挥了重要作用。目前结肠癌常用辅助诊断的肿瘤标志物有癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、糖链抗原 125(CA125)和甲胎蛋白(AFP)等。粪便隐血试验简单易行,《中国结直肠癌的筛查、早期治疗和综合性预防共识意见》推荐进行序贯隐血试验^[3]。在检测肿瘤标志物基础上加做隐血试验联合诊断可提高患者的检出率,本文探讨了血清 CEA、CA199、CA125、AFP 与隐血的联合检测对结肠癌的诊断

价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2015 年 8 月在重庆医科大学北碚附属医院住院的结肠癌患者 56 例,男 34 例,女 22 例,年龄 34~83 岁。入选标准:经手术病理学确诊均为腺癌, Dukes 分期(1935 年)为 B 期^[4],排除标准:糖尿病、高血压、冠心病、慢性呼吸系统疾病和其他癌症患者。结肠癌中早期特别是 Dukes B 期患者比例较高,早期诊断、早治疗疾病对预后积极作用。因此探讨此期患者的血清肿瘤标志物、隐血及联合诊断的意义在于提高结肠癌的诊断率,并提高患者的生存率。

* 基金项目:重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2015shmszx120069);重庆市卫生经济学会重点项目(YWJK2017-1);重庆市沙坪坝区科学技术委员会科技项目(KP201513, KP201610);重庆医科大学创新实验基金项目(2015-56)。作者简介:汤军(1983-),助理实验师,硕士,主要从事医学检验指标的动态变化在疾病诊疗中的价值研究。△ 通信作者, E-mail:346360049@qq.com。

表 1 各组粪便隐血及各肿瘤标志物的检测结果[M(Q₁~Q₃)]

组别	n	粪便隐血 ^a	CEA	CA125	CA199	AFP
结肠癌组	56	3(2~3)	3.94(1.34~23.9)	19.95(11.65~75.15)	19.94(6.83~87.03)	3.58(2.83~6.36)
息肉组	35	0	1.87(1.25~3.55)	10.2(7.6~13.5)	5.68(2.73~14.8)	3.35(2.65~4.27)
健康对照组	41	0	1.12(0.74~1.52)	4.16(2.89~5.77)	4.8(3.21~6.16)	2.83(1.93~3.62)
P ₁		0.000	0.013	0.000	0.000	0.199
P ₂		0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

^a:3 代表隐血+++ ,2 代表隐血++ ,0 代表隐血- ;P₁ 为息肉组与结肠癌组比较, P₂ 为健康对照组与结肠癌组比较

表 2 各组粪便隐血、及各肿瘤标志物的阳性检出率[n(%)]

组别	n	粪便隐血	CA125	CEA	CA199	AFP	5 项联合检测
结肠癌组	56	44(78.6)	20(35.7)	27(48.2)	22(39.3)	5(8.9)	49(87.5)
息肉组	35	4(11.4)	1(2.9)	5(14.3)	1(2.9)	0	9(25.7)
健康对照组	41	1(2.4)	0	1(2.4)	0	0	1(2.4)
χ ₁ ²		38.957	13.099	10.875	15.134	3.307	35.574
P ₁		0.000	0.000	0.001	0.000	0.069	0.000
χ ₂ ²		55.165	18.446	24.155	20.832	3.860	68.570
P ₂		0.000	0.000	0.000	0.000	0.049	0.000

χ₁²、P₁ 为息肉组与结肠癌组比较, χ₂²、P₂ 为健康对照组与结肠癌组比较

同期结肠息肉或健康对照组的检验结果作为对照,排除标准同上。息肉组 35 例:男 25 例,女 10 例,年龄 49~88 岁。健康对照组 41 例:男 30 例,女 11 例,年龄 49~84 岁。各组在性别比例和年龄结构上比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。所有对象均知情同意,研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 采集受试者清晨空腹静脉血 3 mL,5 000 r/min 离心 10 min,分离血清。采用美国亚培公司 Architect^{ti}2000sr 全自动免疫分析仪,上机检测 CEA、CA199、CA125 和 AFP;采用 HALO-F180 全自动大便分析仪,化学发光免疫法检测隐血。试剂均为厂家配套的原装进口产品,整个试验过程严格按规程进行。血清肿瘤标志物正常参考范围为 CEA<5 ng/mL,CA199<37 U/mL,CA125<35 U/mL,AFP<13.4 ng/mL,隐血的灵敏度阈值为 0.3 ng/mL。将各标志物水平大于或等于临界值判定为阳性,联合检测时,其中任何一项阳性即视联合检测为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示;偏态分布用中位数及四分位间距[M(Q₁~Q₃)]表示。对不同组数据进行差异显著性检测时,各组均符合正态分布的采用独立样本 t 检验,不符合正态分布采用非参数秩和检验。计数资料用率表示,率的比较采用四格表 χ² 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)和约登系数(Youden's index,灵敏度+特异性-1),判断各指标在结肠癌早期诊断中的合理性及其截断值(cut-off 值),Youden's index 最大指标水平即为其 cut-off 值。运用 Logistic 回归和 ROC 曲线分析隐血和 CEA、CA199、AFP 及 CA125 的联合检测价值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同标志物在各组间的表达水平及差异 粪便隐血、

CEA、CA125、CA199、AFP 数据均为偏态分布,其数据采用[M(Q₁~Q₃)]来表示。结肠癌组 5 项指标的检测结果和健康对照组比较,差异均有统计学意义(P<0.05),与息肉组相比,粪便隐血、CEA、CA125、CA199 的检测结果差异有统计学意义(P<0.05),而 AFP 差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 粪便隐血及肿瘤标志物的阳性检出率 粪便隐血、CA125、CEA、CA199 在结肠癌组阳性检出率分别为 78.6%、35.7%、48.2%、39.3%,均高于息肉组或健康对照组(P<0.05);5 项指标联合检测阳性率高达 87.5%,高于息肉组与健康对照组(P<0.05)。结肠癌组的 AFP 阳性率为 8.9%,与息肉组 AFP 阳性率比较,差异无统计学意义(P>0.05),但高于健康对照组(由于健康对照组样本量大于息肉组,所以差异有统计学意义)的 AFP 阳性率(P<0.05)。见表 2。

2.3 肿瘤标志物联合检测及粪便隐血的 Logistic 回归 单因素 Logistic 回归分析,粪便隐血可导致患结肠癌的风险约为健康人群的 4 倍(4.330,95%CI:2.819~6.651),而 CA125、CEA、CA199、AFP 的增高可使患结肠癌的风险为健康人群的 1 倍多,见表 3。

表 3 粪便隐血、CA125、CEA、CA199 和 AFP 与结肠癌的风险关系

变量	β	Wald	P	OR(95%CI)
粪便隐血	1.466	44.776	0.000	4.330(2.819~6.651)
CA125	0.145	18.236	0.000	1.156(1.082~1.236)
CEA	0.254	10.058	0.002	1.289(1.102~1.508)
CA199	0.073	11.571	0.001	1.076(1.032~1.123)
AFP	0.331	7.947	0.005	1.392(1.106~1.753)

根据表 2,AFP 在结肠癌组及息肉组比较差异无统计学意义(P>0.05),因此,剔除 AFP,以粪便隐血、CA125、CEA 和

CA199 为协变量生成新变量,以病理诊断结果为应变量,用向后删除法作二项分类 Logistic 回归分析。根据 4 项指标联合检测诊断结肠癌,预测疾病概率,计算其灵敏度和特异度。

因变量为二分类变量,息肉组与健康对照组均为 0,结肠癌标记为 1,自变量分别为隐血、CA199、CEA 和 CA125 检测值。得到 Logistic 回归方程为: $\text{Logit } P = -3.242 + 1.28X_1 + 0.08X_2 + 0.071X_3 + 0.015X_4$; 其中生成的新变量为 4 项指标联合检测诊断结肠癌的预测概率, $X_1 =$ 粪便隐血, $X_2 =$ CEA, $X_3 =$ CA125, $X_4 =$ CA199。多因素 Logistic 分析结果显示 CA125 值 ($P < 0.05$) 和隐血值 ($P < 0.05$) 的升高为结肠癌的独立危险因素,见表 4。

2.4 各项肿瘤标志物及隐血对结肠癌诊断的灵敏度、特异度和 ROC 曲线 采用 SPSS17.0 对两组数据进行统计学分析,做出 ROC 曲线,得出 AUC,隐血、CEA、CA125、CA199、AFP 曲线下面积均大于 0.5 (图 1)。单项指标检测中,CA125 的 AUC 最大为 0.886,灵敏度为 85.7%,特异度为 75.0%。隐血

的 AUC 为 0.864。灵敏度为 78.6%,特异度为 93.4%。CEA 的特异度最高为 94.7%,见表 5。CA199、CEA、CA125 及隐血联合的 Logistic 回归曲线转化参数 Y1 绘制 ROC 曲线,发现 4 项指标联合检测的 AUC 大于各单项检测的 AUC,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 项联合检测的 AUC 达到 0.957,灵敏度为 87.5%,特异度为 92.1%。

表 4 多因素 Logistic 回归方程变量系数及结果

变量	β	Wald	P	OR(95%CI)
隐血	1.280	27.682	0.000	3.596(2.227~5.806)
CEA	0.080	1.416	0.234	1.083(0.950~1.236)
CA125	0.071	4.165	0.041	1.074(1.001~1.151)
CA199	0.015	0.333	0.564	1.015(0.996~1.066)
常量	-3.242	32.050	0.000	

表 5 隐血、CEA、CA125、CA199 和 AFP 对诊断结肠癌的灵敏度、特异度和 AUC

检测值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	标准误	cut-off 值	P	AUC 95% CI	
							下限	上限
隐血	78.6	93.4	0.864	0.036	2.000	0.000	0.794	0.935
CEA	46.4	94.7	0.745	0.045	5.115	0.000	0.658	0.833
CA125	85.7	75.0	0.886	0.028	10.35	0.000	0.831	0.941
CA199	85.7	64.5	0.792	0.043	6.020	0.000	0.709	0.876
AFP	33.9	90.8	0.646	0.049	4.835	0.004	0.550	0.741
4 项联合检测	87.5	92.1	0.957	0.016	0.369	0.000	0.925	0.989

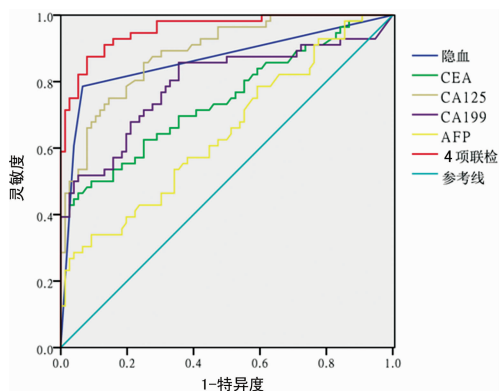


图 1 预测结肠癌的 ROC 曲线

3 讨论

在 2010 年,我国有超过 27 万的新发结直肠癌患者,死亡病例超过 13 万^[5]。2015 年文献报道,结肠癌在所有癌症中的发病率及病死率分别占 8%,均排到第 3 位^[1]。因此针对结肠癌早期筛查尤为关键。肿瘤标志物是在肿瘤发生和增殖过程中由肿瘤细胞生物合成、释放或是宿主对癌类反应性的一类物质,它只是与肿瘤有相关的抗原,而非肿瘤的特异性抗原,在一定程度上能够反映肿瘤的发生、发展,可在肿瘤病变组织、血液和排泄物中检出^[6]。目前指南推荐使用粪便检查和结构性检查筛查大肠癌,与结肠镜检查相比,粪便隐血试验具有简便性和低成本等特点^[7]。然而有研究发现粪便隐血检测与结肠癌检

测并无相关性^[8]。有学者检索从 1990 年 6 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日正式发表的 803 000 篇文献,最终入选 19 篇文献进行 Meta 分析,结果发现免疫化学法分析粪便隐血对结直肠癌诊断的灵敏度范围为 0.42~0.94,特异度范围为 0.40~1.00。Guaiac 试验测试粪便隐血对结肠息肉诊断的灵敏度为 0.05~0.69,特异度为 0.67~0.98^[9]。本研究中隐血诊断 Dukes B 期结肠癌的灵敏度、特异度和 ROC 曲线下面积分别是 78.6%、93.42%、0.864。为进一步证实粪便隐血对于 Dukes B 期结肠癌及癌前病变的早期筛查有重要意义。

CA199 是一种对胰腺癌具有高度特异性的标志物^[10]。潘桂兰等^[6]报道指出在结肠癌诊断方面,CA199 可以作为结肠癌患者独立判断预后的指标,但其灵敏度较 CEA 低。CEA 是一种酸性糖蛋白,其升高常见于胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌等^[11]。顾勇等^[12]研究显示 CEA 在结肠癌患者血清中的灵敏度为 54.1%、特异度为 85.7%。本研究中 CA199 与 CEA 诊断 Dukes B 期结肠癌的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 85.7%、64.5%、0.792,46.4%、94.7%、0.745。本研究中发现 CA199 在诊断 Dukes B 期结肠癌时灵敏度高于 CEA,与 CA125 一致。CA125 早在 1983 年被发现,一般用作卵巢癌诊断的肿瘤标志物^[13]。近年来也把血清 CA125 的测定应用于结肠癌的研究。本研究显示 CA125 在诊断 Dukes B 期结肠癌时的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 85.7%、75.0% 和 0.886。通常采用 AUC 来评价指标的价值,AUC 值越大,试验的准确

度越大,AUC 超过 0.5,诊断有意义;AUC 在 0.5~<0.7,代表其诊断准确度较低;AUC 在 0.7~0.9,代表其准确度中等;AUC>0.9 时,诊断具有高准确度。CA125 的 AUC、灵敏度和特异度均较好。

在本研究中比较结肠癌与息肉组时,两者血清 AFP 水平无明显差异。结肠癌组与息肉组或健康对照组比较时,AFP 阳性检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。顾勇等^[12]研究同样提示结肠癌患者血清 CEA、CA19-9 和 CA125 水平明显升高,而 AFP 无明显差异。因此在联合检测时,本研究剔除 AFP 指标,联合隐血、CEA、CA125 及 CA199 进行 Logistics 回归预测结肠癌发病率,绘制 ROC 曲线,ROC 曲线纵坐标为不同截断点的灵敏度,横坐标为 1-特异度,4 项标志物联合检测,可使敏感度、特异度、AUC 分别提高到 87.5%、92.1%、0.957,明显优于单项检测。为结肠癌的联合检测诊断提供有力的依据。

结肠癌通常在晚期被确诊,给疾病治疗带来巨大的困难,因此早期诊断尤为重要。本研究选取 Dukes B 期的结肠癌患者,分析其隐血指标及血清肿瘤标志物,研究其灵敏度、特异度、有效率,取得了一定的成果。但由于数据采集中严格控制入组患者疾病分期,并且确保临床样本年龄结构一致性,导致入组样本量较小。期待后期试验能扩大样本量,并联合结肠镜及随访深入研究,为结肠癌的早期诊断、疗效评估提供更有力的依据。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Weizman AV, Nguyen GC. Colon cancer screening in 2010: an up-date[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010, 56(2):181-188.
- [3] 杨文,于晓红,杨志健,等. 结直肠癌临床表现对及时诊断的影响[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(2):158-161.
- [4] Rougier P, Clavero-Fabri MC, Mitry E. Cancer of the co-

lon. *Epidemiology, pathologic anatomy, Dukes staging, physiopathology, diagnosis, course, principles of treatment and prevention*[J]. *Rev Prat*, 1999, 49(7):789-793.

- [5] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3):305-310.
- [6] 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.
- [7] Wiltz SA, Nelson RM. What's the most effective way to screen patients with a family history of colon cancer? [J]. *J Fam Pract*, 2010, 59(3):176-178.
- [8] Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, et al. Colon cancer screening, lifestyle, and risk of colon cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(6):555-563.
- [9] Khakimov N, Khasanova G, Ershova K, et al. Screening for colon cancer: a test for occult blood[J]. *Int J Risk Saf Med*, 2015, 27(Suppl 1):S110-111.
- [10] Lindner JR, Song J, Jayaweera AR, et al. Microvascular rheology of Definity microbubbles after intra-arterial and intravenous administration[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15(5):396-403.
- [11] 李娜,李宏斌,朱蕾,等. 血清 CEA、CA199 和 CA153 检测对判定结肠癌发生发展的价值分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(3):396-398.
- [12] 顾勇,段炜,吴秀华,等. 消化系统恶性肿瘤患者血清 AFP、CEA、CA19-9 和 CA125 的变化及临床意义[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(6):518-520.
- [13] Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(5):1331-1337.

(收稿日期:2016-12-23 修回日期:2017-03-11)

(上接第 3072 页)

- [9] 官晶,史明旭,杨华,等. 蔡夫西林联合美洛培南治疗小儿化脓性脑膜炎的疗效分析[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(12):262-263.
- [10] Tsai HC, Lee BY, Yen CM, et al. Dexamethasone inhibits brain apoptosis in mice with eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* infection[J]. *Parasit Vectors*, 2015, 8:200.
- [11] 秦清艳,马友凤. 鞘内注射抗菌药物治疗难治性小儿化脓性脑膜炎[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(13):28-30.
- [12] 李淑涓,乔中伟,蒋思远,等. 新生儿难治性化脓性脑膜炎临床及影像学特点分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(5):377-382.
- [13] Page AL, de Rekeneire N, Sayadi S, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in

malnourished children[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2):e363-370.

- [14] Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e3079.
- [15] 任磊,周启立,刘霞,等. 血降钙素原在儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎中的鉴别诊断价值[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(5):497-499.
- [16] Savonius O, Helve O, Roine I, et al. Swiftly Decreasing Cerebrospinal Fluid Cathelicidin Concentration Predicts Improved Outcome in Childhood Bacterial Meningitis[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(6):1648-1649.

(收稿日期:2017-02-18 修回日期:2017-04-06)