

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.14.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230630.0907.006.html\(2023-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230630.0907.006.html(2023-06-30))

## 食管癌患者肿瘤异常蛋白与传统肿瘤标志物的相关性分析\*

王会平, 郝赵伟, 陈曦, 龙敏, 和婷, 王家伟, 张丁予, 董轲<sup>△</sup>

(空军军医大学第二附属医院检验科, 西安 710038)

**[摘要]** **目的** 回顾性分析食管癌(EC)患者肿瘤异常蛋白(TAP)水平,并探讨其与传统肿瘤标志物的相关性。**方法** 选取2021年1—3月该院经病理学检查确诊的EC患者292例,根据是否手术分为术前组与术后组,各146例。采用凝集法测定全血TAP水平,化学发光免疫法检测血清糖类抗原(CA)72-4、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白(FRT)、CA19-9、CA125、CA50、鳞状细胞癌相关性抗原(SCC)8种传统肿瘤标志物水平,比较两组各指标水平和异常率,并分析各指标的相关性。**结果** 与术前组比较,术后组全血TAP水平和异常率降低,血清CA72-4、CA125水平和异常率升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间其他肿瘤标志物水平和异常率均无明显差异( $P > 0.05$ )。Spearman相关性分析显示:术前组患者中,血清CA19-9与CA50水平呈正相关( $r = 0.89, P < 0.001$ )且 $r$ 值最高,其他肿瘤标志物间亦相关(均 $|r| < 0.30$ );术后组患者中,血清CA19-9与CA50水平呈正相关( $r = 0.91, P < 0.001$ )且 $r$ 值最高,全血TAP水平与血清CA72-4及CA125水平呈正相关(均 $r = 0.45, P < 0.001$ )。**结论** TAP、CA125、CA72-4具有相关性,可能为EC的诊断和治疗监测提供参考。

**[关键词]** 食管癌;肿瘤标志物;肿瘤异常蛋白;相关性检验**[中图法分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)14-2138-05

## Analysis on correlation between tumor abnormal protein and traditional tumor markers in patients with esophageal cancer\*

WANG Huiping, GAO ZhaoWei, CHEN Xi, LONG Min, HE Ting,

WANG Jiawei, ZHANG Dingyu, DONG Ke<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China)

**[Abstract]** **Objective** To retrospectively analyze the level of tumor abnormal protein (TAP) and explore its correlation with the traditional tumor markers in the patients with esophageal cancer (EC). **Methods** A total of 292 cases of pathologically diagnosed EC in this hospital from January to March 2021 were selected and divided into the preoperative group and postoperative group according to whether performing the operation, 146 cases in each group. The lectin method was used to detect the whole blood TAP level, and the chemiluminescence immunoassay assay was used to detect the levels of 8 traditional tumor markers, including serum carbohydrate antigen (CA)72-4, carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetal protein (AFP), ferritin (FRT), CA19-9, CA125, CA50 and squamous cell carcinoma related antigen (SCC), and then the levels of various indicators and abnormality rates were compared between the two groups. Moreover, the correlations among the various indicators were analyzed. **Results** Compared with the preoperative group, the whole blood TAP level and abnormality rate in the postoperative group were decreased, the levels and abnormality rates of serum CA72-4 and CA125 in the postoperative group were increased, and the differences were statistically sig-

nificant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels and abnormality rates of other indicators between the two groups ( $P > 0.05$ ). The Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum CA19-9 and CA50 levels of the patients in the preoperative group ( $r = 0.89, P < 0.001$ ), with the highest  $r$  value, and there was also correlations between other tumor markers (all  $|r| < 0.30$ ); the serum CA19-9 level in the patients of the postoperative group was positively correlated with serum CA50 level ( $r = 0.91, P < 0.001$ ), with the highest  $r$  value, and the whole blood TAP level was positively correlated with serum CA72-4 and CA125 levels (all  $r = 0.45, P < 0.001$ ). **Conclusion** TAP, CA72-4 and CA125 have the correlation, which could provide an important reference for the diagnosis and therapeutic monitoring of EC.

**[Key words]** esophageal carcinoma; tumor marker; tumor abnormal protein; correlation test

食管癌(esophageal carcinoma, EC)是威胁人类健康的恶性肿瘤之一,据 2020 年全球肿瘤流行病学数据(GLOBOCAN)显示,全球 EC 的新发病人约 60.4 万,死亡人数高达 54.4 万<sup>[1]</sup>。我国 EC 也呈现高发<sup>[2]</sup>,虽然近年发病率及病死率有下降趋势,但 EC 仍是威胁国人健康及生命的重要恶性肿瘤之一<sup>[3]</sup>。EC 主要有腺癌、鳞癌两类<sup>[4]</sup>,我国以食管鳞癌较为多见<sup>[5-7]</sup>。多数 EC 患者确诊时处于中晚期,主要是因为 EC 早期症状并不明显,临床也缺乏针对 EC 特异性的血液肿瘤标志物,因此,有必要进一步研究评估 EC 疗效并监测患者病情进展的标志物。研究显示,正常细胞癌变时,聚糖结构改变可造成血液肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)水平升高<sup>[8-9]</sup>;也有研究显示,TAP 对多种肿瘤诊疗有较高的临床价值<sup>[9-14]</sup>。本文将就 TAP 与传统肿瘤标志物在 EC 中的相关性进行分析,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院 2021 年 1—3 月经病理学检查确诊的 EC 患者,纳入患者应具备 TAP 及同时期传统肿瘤标志物[糖类抗原(CA)72-4、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白(FRT)、CA19-9、CA125、CA50、鳞状细胞癌相关性抗原(SCC)]的检测结果,最终纳入 292 例患者,中位年龄 65(59,70)岁,男 235 例,女 57 例。根据是否手术,将患者分为术前组与术后组,各 146 例。本研究经本院医学伦理委员会审查,符合伦理学要求(批件编号:TDLL-第 202210-06 号)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

采集 EC 患者全血 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,采用抗凝全血制片进行患者 TAP 检测;促凝管 PC5005 采集 EC 患者全血 5 mL,离心后血清用于肿瘤标志物检测。

#### 1.2.2 实验室指标检测

(1)TAP 检测采用浙江瑞生医疗科技有限公司的异常糖链糖蛋白检测试剂盒(凝集法),应用配套阅片仪进行图片采集及液斑面积测量,最终获取样品 TAP 检测值(正常范围: $< 121 \mu\text{m}^2$ )。(2)传统肿瘤标志物检测主要采用美国罗氏 Cobas 8000 e801 全自动化学发光免疫分析仪(化学发光免疫法),测定指标包括 CA72-4(正常范围:0~6.9 U/mL)、CEA(正常范围:0~5 ng/mL)、AFP(正常范围:0~7 ng/mL)、FRT(正常范围:男性 30~400  $\mu\text{g/L}$ ,女性 13~150  $\mu\text{g/L}$ )、CA19-9(正常范围:0~27 U/mL)、CA125(正常范围:0~35 U/mL)、CA50(正常范围: $< 20$  U/mL);采用重庆科斯迈生物科技有限公司 Smart 3000 开放式通用检测平台(化学发光免疫法)测定 SCC 水平(正常范围: $< 1.2$  ng/mL)。

### 1.3 统计学处理

采用 R 软件进行统计分析,计量资料(肿瘤标志物水平和年龄)不符合正态分布,采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,比较使用 Wilcoxon 秩和检验。性别分布为计数资料,以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验。TAP、CA72-4、CEA、AFP、FRT、CA19-9、CA125、CA50、SCC 的相关性采用 Spearman 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组性别和年龄比较

术后组年龄明显低于术前组( $P < 0.05$ ),两组性别构成无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组性别和年龄比较( $n = 146$ )

项目	性别(男/女, $n/n$ )	年龄 [ $M(Q_1, Q_3)$ , 岁]
术前组	120/26	66(60, 71)
术后组	115/31	63(58, 62)
$\chi^2/Z$	0.349	13.554
$P$	0.709	0.015

### 2.2 两组 TAP 及传统肿瘤标志物水平和异常率比较

与术前组比较,术后组全血 TAP 水平和异常率均明显下降( $P < 0.05$ ),血清 CA72-4、CA125 水平和异常率均明显升高( $P < 0.05$ );两组血清 CEA、AFP、FRT、CA19-9、CA50 及 SCC 水平和异常率均无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 2、3。

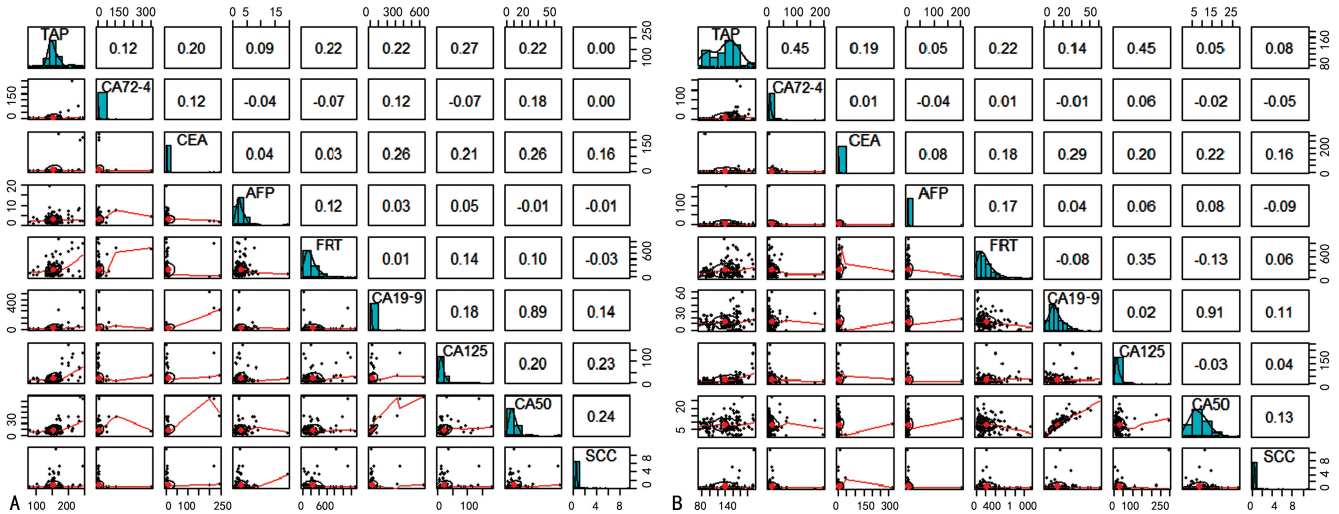
2.3 不同肿瘤标志物间的相关性分析

利用 Spearman 相关性分析 EC 患者各项肿瘤标

志物间的相关性,结果显示:在 EC 术前组患者中,血清 CA19-9 与 CA50 水平呈正相关( $r = 0.89, P < 0.001$ )且  $r$  值最高,其他肿瘤标志物间也相关(均  $|r| < 0.30$ ),见图 1A。在 EC 术后组患者中,血清 CA19-9 与 CA50 水平呈正相关( $r = 0.91, P < 0.001$ )且  $r$  值最高,全血 TAP 水平与血清 CA72-4 和 CA125 水平亦呈正相关(均  $r = 0.45, P < 0.001$ ),见图 1B。

表 2 两组 TAP 及传统肿瘤标志物水平比较( $n = 146$ )

项目	术前组	术后组	Z	P
TAP( $\mu\text{m}^2$ )	149.19(141.40,161.92)	142.66(106.45,163.84)	14.300	0.005
CA72-4(U/mL)	1.94(1.17,4.43)	3.56(1.44,9.07)	5.652	<0.001
CEA(ng/mL)	2.55(1.72,3.64)	2.10(1.58,3.17)	13.294	0.054
AFP(ng/mL)	2.46(1.88,3.59)	2.43(1.81,3.39)	10.917	0.695
FRT( $\mu\text{g/L}$ )	170.70(99.48,307.80)	151.00(65.64,272.95)	12.808	0.105
CA19-9(U/mL)	12.62(7.71,17.84)	11.04(7.53,16.96)	12.173	0.292
CA125(U/mL)	13.59(9.20,20.87)	15.57(10.70,29.48)	6.722	0.018
CA50(U/mL)	7.70(5.22,11.75)	7.38(5.48,8.47)	11.655	0.634
SCC(ng/mL)	0.50(0.44,0.63)	0.49(0.42,0.60)	11.825	0.173



A:术前组;B:术后组。

图 1 EC 患者各项肿瘤标志物间的相关性

表 3 两组 TAP 及传统肿瘤标志物异常率比较 [ $n = 146, n(\%)$ ]

项目	术前组	术后组	$\chi^2$	P
TAP	140(95.89)	103(70.55)	31.782	<0.001
CA72-4	22(15.07)	45(30.82)	9.748	0.002
CEA	16(10.96)	17(11.64)	<0.001	1.000
AFP	6(4.11)	3(2.05)	0.459	0.498
FRT <sup>a</sup>				
男	20(16.67)	24(20.87)	0.433	0.510
女	13(50.0)	10(32.26)	1.186	0.276

续表 3 两组 TAP 及传统肿瘤标志物异常率比较 [ $n = 146, n(\%)$ ]

项目	术前组	术后组	$\chi^2$	P
CA19-9	19(13.01)	13(8.90)	0.877	0.349
CA125	13(8.90)	26(17.81)	4.262	0.039
CA50	9(6.16)	2(1.37)	3.401	0.065
SCC	14(9.59)	9(6.16)	0.755	0.385

<sup>a</sup>:术前组男 120 例、女 26 例,术后组男 115 例、女 31 例。

3 讨论

我国 EC 高发,虽然自 2000 年开始发病率有所下

降,尤以女性发病率下降趋势明显<sup>[3]</sup>,但 EC 仍是危害我国人民健康的恶性肿瘤之一。我国 EC 以鳞癌为主,不良饮食生活习惯与 EC 发生密切相关,包括烫食、吸烟、饮酒等,此外还包括食品制备方式(霉变、炭烤、烟熏等)、水质、土壤成分和环境等因素。目前,EC 的辅助检查除了内镜学检查、影像学检查外,还包含了外周血的肿瘤标志物检查。然而,2022 年 4 月 11 日国家卫生健康委员会发布的《食管癌诊疗指南(2022 年版)》中提到,目前缺乏特异性的 EC 肿瘤标志物,如循环肿瘤 DNA/RNA、循环肿瘤细胞、表观遗传学标记物(非编码 RNA、组蛋白修饰、DNA 甲基化等)及外泌体等目前还处于研究阶段,一般不推荐用于常规临床诊疗<sup>[3]</sup>。

肿瘤标志物对不同肿瘤均有一定的灵敏度和特异性,但对 EC 诊断和预测的意义不大<sup>[13]</sup>。鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)在多种鳞癌患者血清中呈现高表达状态<sup>[15]</sup>,但在良性食管瘤中常为阴性;在发展到 III 期的 EC 患者外周血中,SCC 阳性率可高达 90%,因此 SCC 可作为 EC 的诊断指标<sup>[16]</sup>。TAP 与肿瘤进展有关<sup>[17]</sup>,作为广谱肿瘤标志物,其包括 CEA、AFP、CA 系列等。有文献显示,当患者的癌细胞数量达到  $10^6$  以上时,即可在外周血中检测到 TAP 的阳性表达<sup>[12]</sup>,TAP 检测水平可作为多种肿瘤(乳腺癌<sup>[18]</sup>、肺癌、肝癌、胃癌及 EC 等)的早期诊断指标<sup>[19]</sup>。通过检测外周血 TAP 水平,可间接反映体内肿瘤细胞的数量变化情况,为肿瘤的诊断、预后提供帮助,并且临床上已在多种肿瘤中应用多年。

本文回顾性分析了 EC 患者血液 TAP 和其他 8 种传统肿瘤标志物(CA72-4、CEA、AFP、FRT、CA19-9、CA125、CA50、SCC)水平,并分析了其相关性,结果显示:(1)EC 术前、术后患者全血 TAP( $P=0.005$ )、CA72-4( $P<0.001$ )、CA125( $P=0.018$ )水平均有明显差异,其他肿瘤标志物水平在 EC 术前、术后患者间无明显差异( $P>0.05$ ),表明 TAP、CA72-4、CA125 可能作为 EC 的诊断及疗效监测指标。(2)EC 术前患者 TAP 异常率明显高于 EC 术后患者(95.89% vs. 70.55%,  $P<0.001$ ),EC 术前患者 CA72-4(15.07% vs. 30.82%,  $P=0.002$ )、CA125(8.90% vs. 17.81%,  $P=0.039$ )异常率明显低于 EC 术后患者,EC 术前、术后患者其他肿瘤标志物异常率无明显差异( $P>0.05$ )。全血 TAP 在 EC 术后患者中异常率下降,而 CA72-4 和 CA125 在 EC 术后患者血清中水平和异常率升高,可能是因为手术时肿瘤组

织遭受破坏引起肿瘤标志物一过性升高。以上结果进一步表明 TAP、CA72-4、CA125 可用于 EC 的诊断及疗效监测。(3)在 EC 术前患者中,只有血清 CA19-9 与 CA50 水平相关性分析的  $r$  值较高( $r=0.89$ ),而其他肿瘤标志物间相关性分析均  $|r|<0.30$ ;在 EC 术后患者中,血清 CA19-9 与 CA50 水平相关性分析的  $r$  值较高( $r=0.91$ ),虽然二者在 EC 术前、术后患者中的  $r$  值均较高,但因异常率较低,仍不宜作为 EC 筛查和治疗监测指标。此外,在 EC 术后患者中,全血 TAP 水平与血清 CA72-4 和 CA125 水平亦呈正相关(均  $r=0.45$ )。

综上所述,可检测 EC 患者的 TAP、CA72-4 和 CA125 水平,为早期诊断及后续治疗监测提供重要依据。

## 参考文献

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南-2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [4] LOCONTE N K, BREWSTER A M, KAUR J S, et al. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(1): 83-93.
- [5] 张仑, 蔡金凤, 张华. 三维适形放疗联合化疗对中、晚期食管癌患者近期疗效、毒副反应及远期预后生存的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(6): 25-29.
- [6] 付江萍, 蓝柳, 胡芳, 等. 食管癌组织中 PD-L1、Vim、Zeb1 的表达与放疗敏感性的关系分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1090-1094.
- [7] 东艳蕊, 董玉荣, 杨淑芹, 等. 食管结核误诊为食管癌临床分析 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(3): 1-4.

- [8] MEANY D L, CHAN D W. Aberrant glycosylation associated with enzymes as cancer biomarkers[J]. *Clin Proteomics*, 2011, 8(1):7.
- [9] CHENG Y, CHEN Y, ZANG G, et al. Increased expression of TAP is predictive of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1941-1946.
- [10] CHEN W X, YANG L G, CHENG L, et al. Tumor abnormal protein in the diagnosis of breast cancer in patients with a palpable mass[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(3):297-301.
- [11] FENG F, TIAN Y, XU G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):737.
- [12] SUN C, DENG F, MENG L, et al. Correlation between TAP detection and common digestive tract precancerous lesions [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):1616-1620.
- [13] 王洛伟, 李兆申. 食管癌早诊早治现状及展望 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(7):605-606.
- [14] 王涛, 柳楨, 左道宏, 等. 肿瘤异常蛋白在甲状腺乳头状癌中的表达及影响因素分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2020, 14(2):133-138.
- [15] 杨勇. SCC-Ag、CA19-9、VEGF 在晚期食管鳞癌化疗疗效判断中的价值[J]. *检验医学*, 2021, 36(1):20-24.
- [16] 付卫云, 陈冬玲, 卞华, 等. 血清 CYFRA21-1、CA19-9 和 SCC 的测定对食管癌的诊断价值研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(12):1672-1674.
- [17] 张红军, 房延凤, 谢永宏, 等. 肺癌患者异常糖链糖蛋白与传统肿瘤标志物的相关性分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2019, 12(1):24-27.
- [18] 张丽洁, 李艳春, 赵乔佳杰, 等. TAP 检测对乳腺癌患者预后判断的意义[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(2):232-235.
- [19] 尤向辉, 王会平, 刘冲, 等. TAP 与传统肿瘤标志物在不同肿瘤中的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(8):1378-1382.

(收稿日期:2022-12-21 修回日期:2023-04-20)

(编辑:冯甜)

(上接第 2137 页)

- [20] CHILDEBAYEVA A, HARMAN T, WEINSTEIN J, et al. DNA methylation changes are associated with an incremental ascent to high altitude[J]. *Front Genet*, 2019, 10:1062.
- [21] 杨敏, 朱明明, 宋康, 等. 高原红细胞增多症模型大鼠外周血 EGLN1 基因甲基化分析[J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2020, 41(3):151-155.
- [22] YANG M, ZHU M, SONG K, et al. VHL gene methylation contributes to excessive erythrocytosis in chronic mountain sickness rat model by upregulating the HIF-2 $\alpha$ /EPO pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 266:118873.
- [23] ZHU W, BUFFA J A, WANG Z, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9):1857-1872.
- [24] NAIR M, BOLYARD C, LEE T J, et al. Therapeutic application of brain-specific angiogenesis inhibitor 1 for cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14):3562.
- [25] WANG W, DA R, WANG M, et al. Expression of brain-specific angiogenesis inhibitor 1 is inversely correlated with pathological grade, angiogenesis and peritumoral brain edema in human astrocytomas[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1513-1518.
- [26] BAO H, WANG D, ZHAO X, et al. Cerebral edema in chronic mountain sickness: a new finding[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43224.

(收稿日期:2022-11-22 修回日期:2023-03-25)

(编辑:冯甜)