

### 【临床研究】

(云南中医学院第一附属医院肿瘤科,云南 昆明 650021)

中图分类号: R735.3<sup>+</sup>5 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2018)03-0182-03

**Key words:** colon cancer; carbohydrate antigen 199; carcinoembryonic antigen; tumor M2 pyruvate kinase; diagnostic value

通信作者:李晓琳(1980-),女,云南昆明人,白族,学士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤;E-mail:929397188@qq.com。

结肠癌早期临床症状缺少差异性,很多患者开始治疗时已经是中晚期。生物标志物检测因其经济、可靠、便捷等优点被应用于恶性肿瘤的诊断。研究发现,多种肿瘤标志物联合检测在直肠癌筛查、诊断中具有较高的应用价值<sup>[1]</sup>。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)、肿瘤M2型丙酮酸激酶(tumor M2 pyruvate kinase,TuM2-PK)是常见的肿瘤标志物,但目前联合检测CEA、CA199、TuM2-PK诊断结肠癌的研究较少。本研究通过观察比较结肠癌患者、良性结肠病患者、健康志愿者的血清CEA、CA199、TuM2-PK水平,旨在探讨CEA、CA199、TuM2-PK联合检测在结肠癌早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年2月至2016年11月在云南中医学院第一附属医院就诊的结肠癌患者137例作为观察组,所有患者均符合《结肠癌规范化诊疗指南(试行)》中结肠癌诊断标准<sup>[2]</sup>,并经X线检查和病理活组织检查确诊,其中男93例,女44例,年龄35~74(52.83±10.42)岁。选取同期就诊的结肠炎、肠息肉等良性结肠病患者87例为对照组,其中男52例,女35例,年龄30~71(50.41±13.27)岁。另选取同期在云南中医学院第一附属医院体检的健康志愿者75例为健康组,其中男41例,女34例,年龄31~69(50.87±12.51)岁。观察组和对照组患者均排除合并有重要脏器功能障碍、感染及其他癌症者;正常组志愿者的肝、肾功能及血生物化学指标均正常。所有受试者签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会审核批准。3组受试者的性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 3组受试者血清CA199、CEA、TuM2-PK水平检测 所有受试者于清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,应用Avanti J-26S型离心机(美国贝克曼库尔特公司)3 000 r·min<sup>-1</sup>离心5 min,分离血清后在-20℃下保存,采用电化学发光法检测血清CA199、CEA水平,检测试剂盒购自英国Adcam公司,电化学发光仪由日本日立公司生产;采用定量酶联免疫吸附试验法测定血清TuM2-PK水平,试剂盒购自南京金益柏生物科技有限公司。在日常临床检验标准中,CEA正常上限为5 μg·L<sup>-1</sup>、CA199正常上限为37×10<sup>3</sup> U·L<sup>-1</sup>、TuM2-PK正常上限为15×10<sup>3</sup> U·L<sup>-1</sup><sup>[3]</sup>,大于正常上限为阳性表达。

1.3 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 绘制CEA、CA199、TuM2-PK联合检测诊断结肠癌的ROC,以曲线下面积0.50为标准,曲线下面积>0.50时有诊断价值。

根据ROC分析得出单一指标诊断结肠癌的敏感度、特异度并计算约登指数(1-敏感度-特异度),采用并联实验法计算联合检测的灵敏度,采用串联实验法计算联合检测的特异度。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用F检验,两两比较采用t检验;血清CEA、CA199、TuM2-PK表达阳性率比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者血清肿瘤标志物水平比较 结果见表1。3组受试者血清CEA、CA199、TuM2-PK水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者血清CEA、CA199、TuM2-PK水平均显著高于对照组和健康组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组与健康组受试者血清CEA、CA199、TuM2-PK水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 3组受试者血清CEA、CA199、TuM2-PK水平比较  
Tab.1 Comparison of serum CEA, CA199 and TuM2-PK levels in the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CEA/ (μg·L <sup>-1</sup> )	CA199/ (×10 <sup>3</sup> U·L <sup>-1</sup> )	TuM2-PK/ (×10 <sup>3</sup> U·L <sup>-1</sup> )
健康组	75	2.76±1.62	15.91±5.83	11.38±4.69
对照组	87	3.89±2.14	18.41±8.56	15.74±5.12
观察组	137	17.63±11.24 <sup>a</sup>	57.25±28.37 <sup>a</sup>	24.63±9.35 <sup>a</sup>
<i>F</i>		8.962	23.107	18.425
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与对照组和健康组比较<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.2 3组受试者肿瘤标志物阳性表达率比较 结果见表2。观察组患者血清TuM2-PK、CEA、CA199阳性表达率显著高于对照组和健康组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组与健康组受试者血清TuM2-PK、CEA、CA199阳性表达率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表2 3组受试者血清CEA、CA199、TuM2-PK阳性表达率比较  
Tab.2 Comparison of the positive expression rate of serum CEA, CA199 and TuM2-PK in the three groups

组别	<i>n</i>	CEA 阳性/ 例(%)	CA199 阳性/ 例(%)	TuM2-PK 阳性/ 例(%)
健康组	75	14(18.67)	8(10.67)	6(8.00)
对照组	87	27(31.03)	15(17.24)	13(14.94)
观察组	137	73(53.28) <sup>a</sup>	69(50.36) <sup>a</sup>	91(66.42) <sup>a</sup>

注:与对照组和健康组比较<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 CEA、CA199、TuM2-PK单独及联合检测对结肠癌的敏感度和特异度 结果见表3。CEA、CA199和TuM2-PK联合检测的灵敏度、约登指数均高于单一指标和2项指标联合检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CEA、CA199和TuM<sub>2</sub>-PK联合检测的特异性高

于单一指标及 CEA 和 CA199 联合检测。差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 3 种肿瘤标志物单独及联合检测的敏感度、特异度及约登指数

Tab.3 Sensitivity, specificity and Youden index of single and combined detection of the three kinds of tumor markers

	敏感度/%	特异度/%	约登指数
CEA	53.28 <sup>a</sup>	74.69 <sup>a</sup>	0.28 <sup>a</sup>
CA199	50.36 <sup>a</sup>	85.80 <sup>a</sup>	0.36 <sup>a</sup>
TuM2-PK	66.42 <sup>a</sup>	88.27 <sup>a</sup>	0.55 <sup>a</sup>
CEA + CA199	62.77 <sup>a</sup>	87.04 <sup>a</sup>	0.50 <sup>a</sup>
CEA + TuM2-PK	76.64 <sup>a</sup>	91.36	0.68 <sup>a</sup>
CA199 + TuM2-PK	72.99 <sup>a</sup>	90.74	0.64 <sup>a</sup>
CEA + CA199 + TuM2-PK	87.59	95.06	0.83

注:与 CEA + CA199 + TuM2-PK 比较<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.4 CEA、CA199、TuM2-PK 联合检测的 ROC 曲线分析 结果见表 4。CEA、CA199、TuM2-PK 中任 2 项联合检测与 3 项联合检测对结肠癌均有诊断价值,ROC 曲线下面积均 $\geq 0.70$ ,其中 CEA、CA199 和 TuM2-PK 联合检测的曲线下面积最大。

表 4 CEA、CA199、TuM2-PK 联合检测的 ROC 曲线分析

Tab.4 Analysis of ROC curves for the combined detection of CEA,CA199 and TuM2-PK

检测指标	曲线下面积	标准误	$P$	曲线下面积的 95% 可信区间	
				下限	上限
CEA + CA199	0.70	0.032	0.005	0.57	0.73
CEA + TuM2-PK	0.81	0.064	0.000	0.75	0.86
CA199 + TuM2-PK	0.76	0.056	0.003	0.69	0.78
CEA + CA199 + TuM2-PK	0.87	0.052	0.000	0.81	0.96

### 3 讨论

结肠癌是一类严重危害人类健康的常见恶性肿瘤,尽早进行诊断和治疗对提高治疗效果和改善预后具有重要的意义。肿瘤标志物表达水平在肿瘤发展过程中会发生变化,检测其水平有助于肿瘤的诊断、分类、治疗及预后判断,并且其检测过程便捷、有效,已经越来越多地应用于肿瘤的临床诊断<sup>[4]</sup>。

TuM2-PK 在肿瘤中多呈高表达,并以二聚体形式存在于肿瘤中,具有很高的特异性。肿瘤细胞本身会产生 TuM2-PK,而 TuM2-PK 在结肠癌细胞增殖和转移时释放入血液,使其血清水平显著升高<sup>[5-6]</sup>。CEA 是一种胚胎性肿瘤抗原,在正常的胃肠道组织中均有表达,但其表达水平在胃肠道恶性肿瘤中会显著升高,癌细胞所产生的 CEA 伴随着肿瘤细胞的极性紊乱释放到血液中,使其血清水平增加<sup>[7-8]</sup>。CA199 是一种糖抗原类肿瘤标志物,主要由消化道肿瘤细胞所产生,是消化道恶性肿瘤的常用检测标志物,且在结肠癌中的表达显著升高<sup>[9]</sup>。研究显示,CA199 在诊断结肠癌过程中具有较好的特异性<sup>[10]</sup>。因此,本研究通过比较结肠癌患者、良性结肠病患者以及健康者的血清 CEA、CA199、TuM2-PK 水平,探讨这 3 项肿瘤标志物单独与联合检测在结肠癌早期诊断中的价值。

本研究结果显示,结肠癌患者血清 CEA、CA199、TuM2-PK 水平及表达阳性率均显著高于良性结肠病患者及健康者,与宋培栋等<sup>[10]</sup>的研究结果基本一致,进一步提示 CEA、CA199、TuM2-PK 可作为结肠癌重要的诊断指标。本研究分析发现,CEA、CA199 和 TuM2-PK 联合检测的灵敏度和约登指数均优于单一指标和 2 项指标联合检测,与曾龙飞等<sup>[11]</sup>的研究结果基本一致,而且 ROC 曲线分析结果显示,CEA、CA199 和 TuM2-PK 联合检测的曲线下面积最大,提示这 3 项指标联合检测诊断结肠癌的效果好,诊断价值高。因此,使用 CEA、CA199、TuM2-PK 联合诊断,对于尽早发现结肠癌,及时进行干预治疗,从而提高治疗效果和患者生存质量具有很好的临床价值。

### 参考文献:

[1] ZHANG S Y, LIN M, ZHANG H B. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9404-9409.

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结肠癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013, 14(7): 481-485.

[3] 周娥. 血清 CEA、CA125、CA199 及血浆 M2-PK 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2360-2362.

[4] CHEN Y, GAO S G, CHEN J M, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1287-1291.

[5] PALSSON-MCDEMOTT E M, CURTIS A M, GOEL G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 $\alpha$  activity and IL-1 $\beta$  induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 65-80.

[6] FATEL-CANTILLO D, FERNANDEZ-SUARES A, MORENO M A M, et al. Prognostic value of plasmatic tumor M2 pyruvate kinase and carcinoembryonic antigen in the survival of colorectal cancer patients[J]. *Tumour Biology*, 2012, 33(3): 825-832.

[7] GHANEM S S, HEINRICH G, LESTER S G, et al. Increased glucose-induced secretion of glucagon-like peptide-1 in mice lacking the carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 2 (CEACAM2)[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 980-988.

[8] 任波. 胃癌患者化疗前后血清血红蛋白、血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖链抗原 19-9 和糖链抗原 125 水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(11): 998-1001.

[9] YAN W, XU L, WU Q, et al. A case report of spontaneous rupture of intracranial epidermoid cyst with dramatic increase of serum carbohydrate antigen 199: a three-year follow-up study[J]. *Bmc Neurol*, 2015, 15(1): 198.

[10] 宋培栋, 翟根成. 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 及 CA724 在结直肠癌诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1279-1281.

[11] 曾龙飞, 田刚, 姚健, 等. Logistic 回归和 PLS-DA 模型评价肿瘤标志物对结肠癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(8): 1038-1041.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)