

ROC 曲线及 Logistic 回归评价肿瘤标志物在结直肠癌的诊断价值

耿有全, 张诗颜[△], 林必定(福建中医药大学附属福鼎医院, 福建福鼎 355200)

【摘要】 目的 评价血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)和胸苷激酶 1(TK1)联合检测在诊断结直肠癌中的诊断性能。**方法** 测定 135 例结直肠癌患者、105 例良性肠病患者血清 CEA、CA199、CA125 和 TK1 水平, 用 Logistic 回归模型制作 ROC 曲线, 并且计算 ROC 曲线下面积(AUC)以评价各肿瘤标志物的诊断价值。**结果** 结直肠癌组与良性肠病组的诊断性能评价, 结直肠癌组的 4 项肿瘤标志物水平大于良性肠病组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。各 ROC 曲线下最佳 cut off 值: CEA 为 $3.36 \mu\text{g/L}$, CA199 为 8.15 kU/L , CA125 为 10.95 kU/L , TK1 为 1.62 pmol/L ; 各 ROC 曲线下的面积: CEA 为 0.694, CA199 为 0.688, CA125 为 0.717, TK1 为 0.660, 联合检测为 0.793; 联合检测的约登指数高, 敏感度达到 71.9%。**结论** 血清 CEA、CA199、CA125 和 TK1 同时联合检测在结直肠癌的诊断中起到优势互补作用, 4 项联合检测可增加结直肠癌诊断的敏感度。

【关键词】 结直肠癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 糖类抗原 125; 胸苷激酶 1

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.021 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)21-3186-03

Evaluation of ROC curve and Logistic regression on diagnostic value of various tumor markers for colorectal cancer
GENG You-quan, ZHANG Shi-yan[△], LIN Bi-ding (Affiliated Fuding Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuding, Fujian 355200, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic capacity of the combined detection of carcino-embryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 199(CA199), carbohydrate antigen 125(CA125) and thymidine kinase 1 (TK1) for colorectal cancer (CRC). **Methods** Serum levels of CEA, CA199, CA125 and TK1 were measured in 135 patients with CRC and 105 patients with benign colorectal diseases. The Logistic regression model was used to draw the receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under curve(AUC) was calculated for evaluating the diagnostic value of various tumor markers. **Results** In the evaluation of diagnostic capacity in the CRC group and the benign colorectal diseases group, the serum levels of CEA, CA199, CA125 and TK1 in the CRC group were significantly higher than those in the benign colorectal diseases group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The optimal cut-off values of various ROC curves were $3.36 \mu\text{g/L}$ for CEA, 8.15 kU/L for CA199, 10.95 kU/L for CA125 and 1.62 pmol/L for TK1. The AUC of ROC curves were 0.694 for CEA, 0.688 for CA199, 0.717 for CA125, 0.660 for TK1 and 0.793 for the combination detection. The combination detection had a higher Youden index and its sensitivity reached 71.9%. **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CA199, CA125 and TK1 could play complementary role in the diagnosis of CRC and could significantly improve the sensitivity for the diagnosis of CRC.

【Key words】 colorectal cancer; carcino-embryonic antigen; carbohydrate antigen 199; carbohydrate antigen 125; thymidine kinase 1

恶性肿瘤为世界首位严重影响人类健康的疾病, 其中结直肠癌(CRC)的发病率和病死率非常高, 是目前重要的恶性肿瘤之一。据国家卫生和计划生育委员会调查报告显示, 在我国 CRC 的病死率居恶性肿瘤病死率第 5 位, 近两年 CRC 的发病率及病死率呈上升趋势, 2010 年 CRC 发病率及病死率分别是 20.90/10 万和 10.05/10 万, 而 2011 年 CRC 发病率为 23.03/10 万、病死率为 11.11/10 万^[1-2]。在美国, CRC 的发病率和病死率居高不下, 据美国国家健康统计中心(NCHS)预测 2015 年 CRC 的发病人数和死亡人数可分别高达 10.27 万和 4.97 万, 在美国 CRC 的发病率和病死率均占恶性肿瘤发病率和病死率的第 3 位^[3]。多数 CRC 患者在早期阶段可治疗^[4], 所以早期预防与早期确诊并使用有效治疗手段对减少 CRC 的发病率与病死率至关重要。

目前世界筛查 CRC 广泛使用大便隐血试验(FOB)及肠镜检查^[5]。大便隐血试验的敏感性低。肠镜的使用可以有效筛查 CRC, 但由于肠镜为侵入性检查, 使得部分患者不易接受且检查费用高, 从而限制了其应用。近年来, 血清肿瘤标志物因其方便检测, 并且为非侵入性检查, 容易被患者接受, 故临床对 CRC 的筛查和诊断受到关注。Polat 等^[6]研究癌胚抗原(CEA)在 CRC 不同的阶段具有不同的敏感度, 而敏感度随着 CRC 分化程度降低而增高, CEA 对 CRC 诊断总的敏感度达到 51.9%。Stiksma 等^[7]研究糖类抗原 199(CA199)对 CEA 起着补充作用, 有 7.3% 的 CRC 患者 CA199 增高而 CEA 正常, 因而 CEA 和 CA199 对 CRC 的筛查有一定的应用价值^[7-8]。Jain 等^[9]研究报道糖类抗原 125(CA125)对 CRC 的阳性率不高(20%)。有文献报道胸苷激酶 1(TK1)在 CRC 患者中的阳

性率达到 58.3%^[10]。此 4 项肿瘤标志物单项对 CRC 的诊断敏感度均不高,为研究 4 项联合检测在 CRC 的诊断价值,本文应用 Logistic 回归和 ROC 曲线评估此 4 项肿瘤标志物的联合检测在 CRC 诊断中作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 7 月至 2014 年 12 月至本院住院或门诊尚未接受治疗的 CRC 患者 135 例,其中男 78 例、女 57 例,年龄 30~84 岁。选取同期良性肠病 105 例(结肠息肉 60 例,慢性结肠炎 25 例,溃疡性结肠 20 例)作为良性肠病组,其中男 60 例、女 45 例,年龄 27~78 岁。所有患者均经肠镜或手术病理组织明确诊断。CRC 患者与良性肠病患者的年龄和性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 血清 CEA、CA199、CA125 测定仪器使用美国贝克曼库尔特公司 DXI800 全自动化学发光免疫分析系统,试剂和校准品采用其公司原装配套试剂;血清 TK1 测定使用深圳华瑞同康生物有限公司的 CIS 型化学发光数字成像仪器和 TK1 配套诊断试剂盒。

1.3 方法 所有患者于治疗前空腹静脉采血 4 mL,注入一次性真空采血管中,静置 30 min,3 000 r/min 离心 20 min,血清分离后置-20℃保存待测。血清 CEA、CA199、CA125 测定采

用免疫化学发光法,参考值:CEA<5 μg/L,CA199<35 U/L,CA125<35 U/L。TK1 浓度测定使用点印迹免疫酶化学发光法,参考值:TK1<2 pmol/L。以上项目检测均严格按照标准操作程序操作,并且在室内质控在控时进行检测。

1.4 统计学处理 统计学处理使用 SPSS22.0 统计软件进行。数据经正态性检验,非正态分布的计量数据,用中位数、四分位数($P_{25} \sim P_{75}$)表示,数据间比较采用 Mann-Whitney U 检验(非参数检验);符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,标本间均数比较采用 t 检验。计数资料的组间检验采用 χ^2 检验或 Fish's 精确检验。诊断效能评价指标采用敏感性、特异性、准确度、阳性预测值、阴性预测值表示。同时采用 SPSS22.0 软件绘制受试者工作特征曲线(ROC)并进行 Logistic 回归分析,评价各标志物指标单独和联合检测 CRC 的诊断价值。单个肿瘤标志物的 ROC 曲线下面积均和联合检测 ROC 曲线下面积进行比较,采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC 组和良性肠病组 CEA、CA199、CA125 和 TK1 检测结果 两组肿瘤标志物结果比较,CRC 组明显高于良性肠病组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 CRC 组和良性肠病组血清 CEA、CA199、CA125 和 TK1 测定结果[中位数($P_{25} \sim P_{75}$)]

组别	<i>n</i>	CEA(μg/L)	CA199(kU/L)	CA125(kU/L)	TK1(pmol/L)
CRC 组	135	2.84(1.17~9.73)	11.43(5.98~30.43)	12.50(8.58~17.83)	1.93(1.37~2.63)
良性肠病组	105	1.47(0.84~2.32)	6.20(3.23~11.23)	7.45(5.85~10.88)	1.33(1.02~1.86)
<i>Z</i>		-5.148	-5.002	-5.768	-4.261
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 CRC 组和良性肠病组 CEA、CA199、CA125 和 TK1 阳性结果的比较 CRC 组患者与良性肠病组比较,CEA、CA199、CA125 和 TK1 阳性结果的差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 CRC 组和良性肠病组 CEA、CA199、CA125 和 TK1 阳性率比较[$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	CEA	CA199	CA125	TK1
结直肠癌组	135	42(31.1)	32(23.7)	13(9.6)	59(43.7)
良性肠病组	105	4(3.8)	7(6.7)	1(0.1)	22(21.0)
χ^2		26.680	12.597	6.593	13.673
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 CRC 组和良性肠病组的诊断性能评估 两组血清的

CEA、CA199、CA125 和 TK1 单项检测和 4 项联合检测敏感性和特异性见表 3,血清的 CEA、CA199、CA125 和 TK1 联合检测对 CRC 诊断敏感性为 66.67%,明显高于任一单项检测。

2.4 CRC 组和良性肠病组 ROC 曲线分析 CRC 诊断以病理确诊为金标准,绘制 CEA、CA199、CA125 和 TK1 单独检测的 ROC 曲线,再以 CEA、CA199、CA125 和 TK1 为自变量,建立 Logistic 回归模型,Logit(P)=-2.051+0.248CEA+0.09CA199+0.072CA125+0.274TK1,通过模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线,进行诊断试验诊断效果的比较,结果见表 5。概率值联合检测 ROC 曲线下面积大于单独检测 CEA($Z=2.288, P<0.01$)、CA199($Z=2.384, P<0.01$)和 TK1($Z=2.916, P<0.01$),差异有统计学意义;概率值联合检测 ROC 曲线下面积和单项检测 CA125 的比较,差异无统计学意义($Z=2.010, P>0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 两组患者血清 CEA、CA199、CA125 和 TK1 单项检测及联合检测诊断性能[$\%(n/n)$]

检测项目	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
CEA	31.11(42/135)	96.19(101/105)	59.58(143/240)	91.30(42/46)	52.06(101/194)
CA199	23.70(32/135)	93.33(98/105)	54.17(130/240)	82.05(32/39)	48.76(98/201)
CA125	9.63(13/135)	99.05(104/105)	48.75(117/240)	92.86(13/14)	46.02(104/226)
TK1	43.70(59/135)	79.05(83/105)	59.17(142/240)	72.84(59/81)	52.20(83/159)
CEA+CA199+CA125+TK1	66.67(90/135)	70.48(74/105)	68.33(164/240)	74.38(90/121)	62.18(74/119)

表 4 ROC 曲线下的面积及相关参数评价

项目	CEA	CA199	CA125	TK1	4 项联合检测
最佳 cut off	3.36 $\mu\text{g/L}$	8.15 KU/L	10.95 KU/L	1.62 pmol/L	—
敏感性(%)	43.7	65.9	67.4	67.4	71.9
特异性(%)	91.4	66.7	76.2	65.7	72.4
约登指数(%)	35.1	32.6	43.6	33.1	44.2
标准误	0.033	0.034	0.034	0.036	0.028
AUC	0.694	0.688	0.717	0.660	0.793
95%CI	0.628~0.759	0.621~0.755	0.651~0.783	0.590~0.731	0.737~0.848
Z [#]	2.288	2.384	1.725	2.916	—
P [#]	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	—

注:AUC 为曲线下面积;95%CI 为 95%可信区间;—表示无数据;# 单项检测曲线下面积均与 4 项联合检测面积比较。

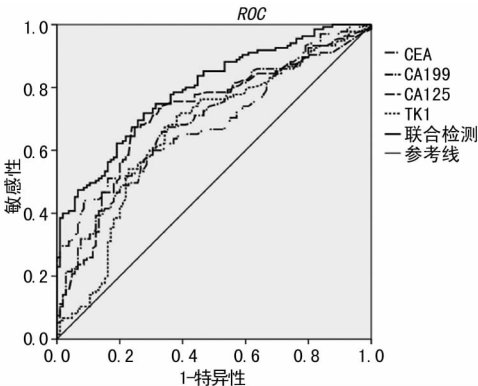


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

CEA 目前普遍被认为是 CRC 的血液肿瘤标志物。但有 26.6% CRC 患者血液 CEA 检测结果呈阴性^[7],而且部分良性结肠病患者 CEA 轻度升高。本研究图 1 中 ROC 曲线显示 CEA 诊断 CRC 最佳 cut off 值为 3.36 $\mu\text{g/L}$ 时,其诊断的敏感度和特异度分别为 43.7%和 91.4%,其 ROC 曲线下的面积为 0.694。CA199 是 CRC 的另一个血液肿瘤标志物,Stiksma 等^[7]研究显示 7.3% CRC 患者的 CEA 阴性而 CA199 呈阳性,18.0% CRC 患者的 CEA 阳性而 CA199 阴性者,因此在 CRC 诊断时要同时进行 CA199 和 CEA 的联合检测,以提高 CRC 的诊断效率。本文 ROC 曲线下的 CA199 的敏感度和特异度分别达到 65.9%和 66.7%,且 ROC 曲线下的面积达 0.688,其对 CRC 的诊断效能得到认可,和有关研究^[7,11]一致。所以在 CRC 诊断中要同时检测 CEA 和 CA199。

细胞质 TK1 是 DNA 补救合成途径关键酶,在细胞增殖时表达,包括肿瘤细胞和非肿瘤细胞。恶性肿瘤是增殖性疾病,研究显示肿瘤时 TK1 表达在上升^[10],并且 TK1 作为早期检测肿瘤的标志物^[12]。健康人体血液内 TK1 水平极少或检测不出,目前血清 TK1 水平被认为是一种检测肿瘤的标志物。TK1 在临床上的应用有其局限性,由于个体存在差异,部分增殖性患者的细胞增殖速率较低下,从而使 TK1 水平低下而造成检测 TK1 水平低而呈假阴性;另外女性正常生理月经期和妊娠期时,细胞为增殖阶段而使 TK1 升高造成假阳性,因此用 TK1 检测 CRC 时必须结合临床才能作出正确的诊断。本文表 2 中 TK1 在 CRC 中的阳性率为 43.7%,与李青峰^[10]研究中 TK1 在 CRC 中的阳性率 58.3%存在不同,分析其原因,可能是由于研究的人群不同,疾病入选标准不同,检测的实

验室不同等原因造成的差异。表 4 中显示 CA125 对于诊断 CRC 的敏感度和特异度分别为 67.4%和 76.2%,其曲线下的面积为 0.717,与回归模型时联合 4 项肿瘤标志物的曲线下面积比较,差异有统计学意义($Z=1.725, P<0.05$),这和朱珊玲等^[11]的研究相近。

本文表 3 中 4 项标志物简单联合检测 CRC 时敏感度为 66.67%,比任一项目单项检测的敏感度都高,但特异度 70.48%,比任一项目单项检测的特异度都低,这提示应用简单联合检测 CRC 时要注意假阳性问题,必要时要结合临床症状和其他检查,方可作出正确诊断。另外,本研究采用 Logistic 回归模型,通过拟合最佳回归曲线,可以分析多种肿瘤标志物联合检测 CRC 的作用,建立在预测概率 pre-1 基础上的检验变量可同时提高检测的敏感性、特异性、约登指数和 ROC 曲线下的面积,使诊断性能大大提高。

综上所述,采用 Logistic 回归模型 4 项血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA125 和 TK1 联合检测比单项肿瘤标志物检测在 CRC 的诊断中更有应用价值,4 项联合检测可以互相补充,有效提高 CRC 诊断各项性能指标。4 项指标为目前临床上常用的肿瘤标志物,检测经济、方便,并且患者无不适反应,容易接受。

参考文献

[1] 陈万青,张思维,曾红梅,等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤,2014,23(1):1-10.
[2] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2015,24(1):1-10.
[3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
[4] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(4):252-271.
[5] Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives [J]. Front Public Health, 2014, 2:210-213.
[6] Polat E, Duman U, Duman M, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer [J]. Curr Oncol, 2014, 21(1):e1-e7.
[7] Stiksma J, Grootendorst DC, van der Linden (下转第 3191 页)

集作用,而且对血小板活化因子、胶原等诱导的血小板聚集也有一定阻断作用^[7]。杨卉等^[8]研究显示,氯吡格雷能够显著提高进展型缺血性脑卒中的治疗疗效,并显著改善患者的神经功能,明显优于阿司匹林。中医认为,缺血性脑卒中的病机为本虚标实,治疗的关键在于活血化淤、通络生新^[9]。疏血通注射液是从水蛭、地龙中提取出的复方中药制剂,其中水蛭、丹参具有活血化淤功效,而地龙能够通经活络,诸药合用可以达到活血化淤、通络生新目的,在缺血性脑卒中具有一定作用^[10]。林香玉等^[11]研究显示,疏血通注射液在改善缺血性脑卒中患者临床结局及神经功能方面具有良好疗效。然而,目前关于疏血通注射液联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的研究较少。本研究中,与氯吡格雷组相比,联合疏血通治疗缺血性脑卒中的临床疗效明显提高,神经功能 NIHSS 评分降低更明显,且不良反应轻微,表明该联合方案在提高缺血性脑卒中治疗疗效、改善患者神经功能方面具有更显著优势,这主要与疏血通注射液能够从中医角度辨证施治,通过化淤通络,调动机体自身修复能力,促进疾病康复及神经功能改善。

相关研究显示,血液高凝状态能够促进血栓形成是缺血性脑卒中的危险因素^[12]。与健康人群相比,缺血性脑卒中患者全血黏度、红细胞聚集指数等血液流变学指标显著升高,不利于疾病治疗及预后^[13]。因此,改善血液流变学指标是缺血性脑卒中治疗的一个重要方面。氯吡格雷在改善血液流变学方面具有良好作用,已经在缺血性脑血管疾病中广泛应用^[14]。另外,现代药理学证实,疏血通注射液含有水蛭素、蚓激酶样物质、抗血栓素等成分,具有抗凝、溶栓、抗血小板聚集、改善血液循环等作用,可以有效改善血液流变学^[15]。而目前关于二者联合对缺血性脑卒中患者血液流变学指标影响的研究较少。本研究中,与对照组相比,观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞最大聚集指数及血细胞比容等血液流变学指标改善更明显,表明该联合方案可以通过不同作用机制共同发挥抗血小板聚集、改善血液高凝状态的作用,从而提高缺血性脑卒中的治疗疗效。

综上所述,疏血通注射液联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中疗效可靠,能够显著提高临床疗效,改善神经功能及血液流变学指标,且不良反应轻微,在临床上值得进一步研究。

参考文献

[1] Hayakawa M. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: past, present and future [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2014, 54(12):1197-1199.

(上接第 3188 页)

PW. CA 19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(4):239-244.

[8] Swiderska M, Choromanska B, Dabrowska E, et al. The diagnostics of colorectal cancer [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2014, 18(1):1-6.

[9] Jain P, Mondal SK, Sinha SK, et al. Diagnostic and prognostic significance of different mucin expression, preoperative CEA, and CA-125 in colorectal carcinoma: A clinico-pathological study[J]. J Nat Sci Biol Med, 2014, 5(2):404-408.

[2] 朱卫香, 刘彦敏, 韩亚军, 等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4):341-343.

[3] 傅勇, 邓中华. 舒血宁对老年缺血性脑卒中血流变及凝血纤溶系统的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(23):5253-5254.

[4] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.

[5] 宋诗涛, 丁琪, 刘兆阳, 等. 阿托伐他汀对老年缺血性脑卒中患者氧化应激和脂质过氧化影响的研究[J]. 山东医药, 2011, 51(12):93-94.

[6] 彭丽虹, 盛春雷, 余正. 丹红注射液治疗缺血性脑卒中随机对照试验的系统评价[J]. 中国执业药师, 2010, 4(8):3-11.

[7] 王志晔, 张作念, 顾伟, 等. 氯吡格雷对急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸水平的影响[J]. 中国医药, 2009, 4(4):253-254.

[8] 杨卉, 马巧玲, 林香玉, 等. 氯吡格雷治疗进展型缺血性脑卒中的临床研究[J]. 食品与药品, 2006, 8(9):46-48.

[9] 宋方禹, 陈翠玲, 李梅, 等. 依达拉奉联合疏血通与丹参对缺血性脑卒中疗效及中医证候研究[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 13(5):118.

[10] 伍龙, 刘一尔, 李文华, 等. 疏血通治疗缺血性脑卒中 40 例的疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 31(1):100-101.

[11] 林香玉, 黄美凤, 陈润清, 等. 疏血通对急性缺血性脑卒中的临床疗效研究[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(4):402-405.

[12] 金鲜花, 张小红, 高丹, 等. 缺血性脑卒中患者血液流变学指标分析[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8):1304-1305.

[13] 陈俊斌. 舒血宁注射液对缺血性脑卒中患者神经功能及血液流变学的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(6):453-454.

[14] 郑莉, 柳得元, 芦海, 等. 通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 中医药信息, 2014, 31(6):90-92.

[15] 刘淑芬, 徐淑华, 刘淑清, 等. 疏血通注射液联合奥扎格雷钠对缺血性脑卒中的改善[J]. 医学综述, 2009, 15(16):2534-2535.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-08-15)

[10] 李青峰. 血清胸苷激酶检测在结直肠癌患者中的临床应用[J]. 检验医学, 2012, 27(12):1080-1081.

[11] 朱珊玲, 王浩. CA724、CA125、CA199、CEA 在结直肠癌诊断中的价值[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(1):87-89.

[12] Chen ZH, Huang SQ, Wang Y, et al. Serological Thymidine Kinase 1 is a Biomarker for Early Detection of Tumours-A Health Screening Study on 35365 People, Using a Sensitive Chemiluminescent Dot Blot Assay[J]. Sensors, 2011, 11(12):11064-11080.

(收稿日期:2015-02-03 修回日期:2015-07-04)