

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 03. 007

肿瘤标志物 TAP、CEA、CA19-9 检测在食管癌诊断中的应用价值

张 喆, 汪 阔[△]

空军军医大学第二附属医院唐都医院检验科, 陕西西安 710038

摘 要:目的 探讨异常糖链糖蛋白(TAP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)检测在食管癌诊断中的应用价值。方法 选取 2020 年 8 月至 2021 年 4 月来该院就诊的食管癌患者 60 例作为食管癌组, 食管良性肿瘤患者 60 例作为食管良性肿瘤组。另选取同期该院体检健康者 60 例作为健康对照组。观察比较各组 TAP、CEA、CA19-9 水平并进行分析。结果 食管癌组 TAP 的凝聚物面积及 CEA、CA19-9 水平明显高于食管良性肿瘤组和健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 食管癌组 TAP、CEA、CA19-9 阳性率分别为 75.00%、45.00%、51.67%, 3 项指标联合检测的阳性率为 85.00%。TAP、CEA、CA19-9 单独及 3 项联合检测食管癌的灵敏度分别为 75.00%、45.00%、51.67%、85.00%, 特异度分别为 76.67%、83.33%、80.00%、75.00%。结论 TAP、CEA、CA19-9 联合检测可提高食管癌检测的灵敏度。

关键词:食管癌; 肿瘤标志物; 异常糖链糖蛋白; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9

中图分类号: R735.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)03-0313-04

Application value of tumor markers TAP, CEA and CA19-9 in the diagnosis of esophageal cancer

ZHANG Zhe, WANG Kuo[△]

Department of Clinical Laboratory, Tangdu Hospital, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University of PLA, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: **Objective** To evaluate the application value of abnormal glycoprotein (TAP), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in the diagnosis of esophageal cancer. **Methods** A total of 180 patients with esophageal cancer in the hospital from August 2020 to April 2021 were selected as esophageal cancer group, and 60 patients with benign esophageal tumor were selected as esophageal benign tumor group. Another 60 healthy subjects were selected as healthy control group. TAP, CEA and CA19-9 levels in each group were determined and analyzed. **Results** The area of TAP aggregates and the levels of CEA and CA19-9 in esophageal cancer group were significantly higher than those in benign esophageal tumor group and healthy control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The positive rates of TAP, CEA and CA19-9 in esophageal cancer group were 75.00%, 45.00% and 51.67% respectively, and the combined positive rates of the three indicators were 85.00%. The sensitivity of TAP, CEA, CA19-9 and the combined detection of three indicators were 75.00%, 45.00%, 51.67% and 85.00% respectively, and the specificity was 76.67%, 83.33%, 80.00% and 75.00% respectively. **Conclusion** The combined detection of TAP, CEA and CA19-9 can improve the sensitivity of esophageal cancer detection.

Key words: esophageal cancer; tumor markers; abnormal glycochain glycoprotein; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 19-9

食管癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一, 病死率极高, 位居第 4, 发病年龄多大于 40 岁, 男性多于女性, 且近年来发病率呈上升趋势, 对人类健康构成了严重的威胁^[1-2]。临床上, 食管癌患者多采用食管镜、内窥镜、组织病理学检查等发现, 但有操作复杂、检测时间长、灵敏度低等缺点, 给临床诊疗工作和患者造成诸多不便^[3]。血清肿瘤标志物具有简便、经济、易行、创伤小等特点, 成为辅助诊断肿瘤的主要手段^[4-5]。因此, 寻找灵敏度高、特异性好的肿瘤标志物

成为近年来食管癌研究的热点。本文主要探讨异常糖链糖蛋白(TAP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)3 种肿瘤标志物在食管癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 8 月至 2021 年 4 月在本院就诊的食管癌患者 60 例作为食管癌组, 均经 CT 检查或穿刺活检、组织病理学检查确诊为食管癌, 其中男 50 例, 女 10 例, 年龄(63.75±6.55)岁。排除标

作者简介: 张喆, 男, 主管技师, 主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangkuo@126.com。

本文引用格式: 张喆, 汪阔. 肿瘤标志物 TAP、CEA、CA19-9 检测在食管癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 313-315.

准:(1)哺乳期或妊娠期女性;(2)合并肝、肾、颅脑、心脏等器官病变者;(3)合并食管病变以外的其他脏器炎症、自身免疫性疾病、传染性疾病患者;(4)应用生物素制剂治疗者。另选取同期在本院临床诊断为食管良性肿瘤患者 60 例作为食管良性肿瘤组,其中男 47 例,女 13 例,年龄(62.12±8.43)岁;体检健康者 60 例作为健康对照组,其中男 30 例,女 30 例,年龄(57.46±5.43)岁。食管良性肿瘤组及健康对照组均经体检、影像学检查、胸部 X 光透视排除其他恶性肿瘤。本研究符合医学伦理学规定。3 组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 TAP 检测使用浙江瑞生 TAP 集成阅片仪、肿瘤异常蛋白检测系统图像分析仪或生物显微镜,试剂为异常糖链糖蛋白检测试剂盒(凝集法),由凝集素分散蓝 CR-E、蒸馏水、氢氧化钠组成,购自浙江瑞生医疗科技有限公司;血清 CEA、CA19-9 检测使用德国罗氏 Cobas e 602 型全自动电化学发光免疫分析仪,检测试剂为肿瘤抗原定量测定试剂盒,主要组成成分包括 M(包被链霉亲和素的磁珠微粒)、R1(生物素化的抗癌胚抗原抗体)、R2(钆标记的抗癌胚抗原抗体),肿瘤抗原定量测定试剂盒、校准品、质控品均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管及含有分离胶的促凝管采集 3 组研究对象清晨空腹静脉血,各 1 管。EDTA-K₂ 抗凝管采血 2 mL,用于 TAP 检测,促凝管采血 3~4 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,用于肿瘤标志物 CEA、CA19-9 检测。所有标本无溶血、脂血、凝血、黄疸现象,2 h 内完成检测。

1.3.2 检测方法 TAP 检测方法为凝集法。取静脉抗凝全血 25 μ L,在载玻片上推制薄厚均匀的血片,共 2 张,静置待干。血片干燥后,在 2 张血涂片分别

均匀垂直滴下摇匀后的 TAP 检测试剂 3 滴(每滴约 50 μ L),形成 3 个圆形斑点,平放静置 1.5~2.0 h。质控品选取前 1 天任意 2 例患者标本,偏倚控制在 10%以内。TAP 的凝聚物面积 $\geq 125 \mu\text{m}^2$ 为阳性,晶体颗粒呈深褐色浅黄色或浅绿色,为边缘不整的圆形、卵圆形或多边形,中间有屈光性,四周较深呈棕黑色或墨绿色;凝聚物面积 $\geq 225 \mu\text{m}^2$ 为强阳性,凝聚物面积较大;凝聚物面积 $< 125 \mu\text{m}^2$ 为阴性,无上述颗粒检出。血清 CEA、CA19-9 检测方法为电化学发光法,每天应进行质控或每次定标后进行质控,检测高、中、低 3 个检测值,各值应在正常参考范围内。血清 CEA 正常参考范围为 0~5 ng/mL,血清 CA19-9 正常参考范围为 0~27 U/mL,高于正常参考范围为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对研究数据进行统计学处理。以病理学诊断为金标准,计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验,若符合正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析,若不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较使用非参数检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 TAP 的凝聚物面积及 CEA、CA19-9 水平比较 食管癌组 TAP 的凝聚物面积及 CEA、CA19-9 水平高于食管良性肿瘤组和健康对照组,食管良性肿瘤组 TAP 的凝聚物面积及 CEA、CA19-9 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组 TAP、CEA、CA19-9 单独及联合检测的阳性率比较 食管癌组 TAP、CEA、CA19-9 单独及 3 项联合检测的阳性率高于食管良性肿瘤组和健康对照组,食管良性肿瘤组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组 TAP 的凝聚物面积及 CEA、CA19-9 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	TAP 的凝聚物面积(μm^2)	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)
食管癌组	60	168.35(146.18,176.18) ^{ab}	6.13(2.16,12.07) ^{ab}	11.43(5.93,17.62) ^{ab}
食管良性肿瘤组	60	93.78(86.00,104.36) ^b	2.45(1.81,4.11) ^b	5.34(3.31,11.80) ^b
健康对照组	60	89.33(79.00,101.55)	2.42(1.73,3.45)	5.10(2.66,10.47)

注:与食管良性肿瘤组比较,^a $P<0.05$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 3 组 TAP、CEA、CA19-9 单独及联合检测的阳性率比较(%)

组别	n	TAP		CEA		CA19-9		TAP+CEA+CA19-9	
		阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)
食管癌组	60	45	75.00 ^{ab}	27	45.00 ^{ab}	31	51.67 ^{ab}	51	85.00 ^{ab}
食管良性肿瘤组	60	14	23.33 ^b	10	16.67 ^b	12	20.00 ^b	15	25.00 ^b
健康对照组	60	1	1.67	2	3.33	4	6.67	0	0.00

注:与食管良性肿瘤组比较,^a $P<0.05$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 3 项指标单独及联合检测食管癌的灵敏度、特异度 TAP、CEA、CA19-9 3 项联合检测食管癌的灵敏度为 85.00%，特异度为 75.00%，约登指数高于单项指标检测，见表 3。

表 3 3 项指标单独及联合检测食管癌的灵敏度、特异度、约登指数(%)

指标	灵敏度	特异度	约登指数
TAP	75.00	76.67	51.67
CEA	45.00	83.33	28.33
CA19-9	51.67	80.00	31.67
TAP+CEA+CA19-9	85.00	75.00	60.00

3 讨 论

2015 年国家癌症中心统计发现，我国食管癌的发病人数约为 477 900 例，发病人数占全部恶性肿瘤的 11.1%，死亡人数估计为 375 000 例，死亡人数占全部恶性肿瘤的 13.3%^[6]。据调查研究显示，食管癌的高发与多种因素有关，如饮食习惯、肿瘤家族史、经济状况、生活节奏的加快和环境的恶化^[7-8]。

TAP 又称肿瘤异常蛋白，是肿瘤细胞在新陈代谢过程中释放的糖蛋白和钙-组蛋白复合物^[9]。本研究表明，食管癌组 TAP 的阳性率高于对照组，与文献报道一致^[10]，提示 TAP 是检测食管癌的一个较好的指标。TAP 是细胞中的癌基因、抑癌基因等发生基因突变后所表达的产物，在食管癌发生、发展的过程中分泌增多，到达一定水平后，向血液中排放，并较多地存在于外周血^[11]。本研究结果发现，TAP 检测食管癌的灵敏度为 75.00%，特异度为 76.67%，TAP 单项检测的灵敏度高于血清 CEA、CA19-9 单项检测。CEA 是一种复杂的可溶性糖蛋白，主要存在于成人肿瘤细胞及胎儿的胃肠道中。在成人消化道肿瘤中，肿瘤细胞会重新表达 CEA，并释放入血^[12]。有研究显示，CEA 是提示食管癌疾病的最早指标，与食管癌的发生、发展密切相关^[13]。本研究表明，CEA 单独检测食管癌的诊断特异度(83.33%)较好，但阳性率(45.00%)较低，漏诊率较高。所以 CEA 单项检测临床意义不大，通常采用多项指标联合检测。CA19-9 是一种黏蛋白型的糖类肿瘤相关抗原。据文献报道，CA19-9 可作为食管癌发生的首选标志物，在食管癌中的阳性率为 20%~50%，特异度为 70%~90%^[14]。本研究表明，CA19-9 的阳性率为 51.67%，特异度为 80.00%，与文献^[14]研究结果一致。

本研究表明，TAP、CEA、CA19-9 联合检测的灵敏度高于任一单项检测，提示单项检测肿瘤标志物对食管癌的诊断具有一定的局限性，所以临床上应建立有效的多参数、多指标联合检测以提高对食管癌

的灵敏度。有文献报道，CEA、CA19-9 联合检测食管癌的灵敏度为 53.33%，CA19-9、CEA、糖类抗原 125 (CA125)联合检测灵敏度为 41.20%^[15-16]。本研究发现，TAP、CEA、CA19-9 联合检测的灵敏度达到了 85.00%。这是由于 TAP 运用多级偶联技术，用数十种凝集素，一次性组合检测 20 多种异常糖链结构^[17-18]，提高了检测的灵敏度和准确性，所以 TAP 在食管癌的筛查和检测中起到了很好的辅助作用，在食管癌的发生、发展、转移及预后等方面有一定的临床应用价值。

综上所述，肿瘤标志物 TAP、CEA、CA19-9 联合检测对食管癌的诊断具有重要的价值，而对于其他消化道肿瘤的诊断有待进一步研究。

参考文献

- [1] 梅永成. 食管癌肿瘤标志物在食管癌细胞中的表达及临床意义[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(3): 391-393.
- [2] 姚沁元, 吴永梅. 异常糖链糖蛋白在消化道肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 职业与健康, 2015, 31(8): 1147-1152.
- [3] 章福萍, 杨芝萍. 异常糖链糖蛋白在常见恶性肿瘤中的研究现状[J]. 中国现代医生, 2018, 56(26): 164-168.
- [4] 裴榜霞, 李颖, 陈献聪. 食管癌早期诊断相关血清标志物的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(增刊 2): 274-277.
- [5] 吴丹婷, 崔瑶, 刘秋雨, 等. 沉默 PGAM1 基因对食管癌细胞生物学功能的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(9): 769-774.
- [6] 郭二亮, 张金峰, 杨英男, 等. 食管癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11): 1783-1786.
- [7] 赵迪. 食管癌患者血清肿瘤标志物的监测及临床意义[D]. 新乡: 新乡医学院, 2015.
- [8] 夏芳. 三种肿瘤标志物检测对食管癌的诊断意义[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2018, 30(1): 49-50.
- [9] 吴永梅, 姚沁元, 王君. 异常糖链糖蛋白检测对消化道癌的筛查研究[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(10): 1434-1438.
- [10] 杨丹. TAP 检测对食管癌放射治疗近期疗效评价的意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [11] LIU Q, LIANG M, LIUT, et al. M2 isoform of pyruvate kinase (PKM2) is upregulated in Kazakh's ESCC and promotes proliferation and migration of ESCC cells[J]. Tumor Biol, 2016, 37(2): 2665-2672.
- [12] 章福萍, 杨芝萍. 异常糖链糖蛋白在常见恶性肿瘤中的研究现状[J]. 中国现代医生, 2018, 56(26): 164-168.
- [13] SIEGEL R L, MILLRR K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [14] 孙科, 吴永梅. 异常糖链糖蛋白在食管、胃、大肠癌前病变中的相关研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(3): 508-510.
- [15] 黄凯. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9 在消化系统恶性肿瘤检测中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(25): 13-14.

(下转第 320 页)

噬细胞吞噬,加速粥样斑块形成。本研究结果显示,不稳定斑块组患者 ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、VE-cadherin 及 YKL-40 水平均高于稳定斑块组和无斑块组($P<0.05$),提示临床可根据 CTA 对 PCCI 患者粥样斑块性质进行评估,分析患者机体炎症情况,以指导临床治疗。

粥样斑块形成与斑块纤维帽结构相关,炎症反应在影响斑块稳定性时,斑块纤维帽会因蛋白酶异常表达而降解^[16]。CatS、MMP9、MMP10、ADAMTS12 均为斑块性质相关蛋白酶,CatS、MMP9、MMP10 可对纤维帽内蛋白成分进行水解;ADAMTS12 可降解细胞外基质、骨基质蛋白,解除骨基质蛋白对血管平滑肌的抑制,加速斑块性质改变。本研究发现,不稳定斑块组患者 CatS、MMP9、MMP10、ADAMTS12 水平均高于稳定斑块组与无斑块组($P<0.05$),提示斑块稳定性改变与蛋白酶的异常激活有关。本研究中,Pearson 相关性显示,不同斑块性质与 NSE、S100B、UCH-L1、GFAP、ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、VE-cadherin、YKL-40、CatS、MMP9、MMP10、ADAMTS12 的水平呈正相关($P<0.001$)。这提示 CTA 所评估的 PCCI 患者动脉粥样斑块性质与神经功能损伤、血清炎症反应及相关蛋白酶分子水平关系密切。同时,本研究通过对患者进行随访发现,PCCI 患者复发率为 29.63%,且不同斑块性质 PCCI 患者复发情况有明显差异,不稳定斑块组 PCCI 患者复发率高于稳定斑块组与无斑块组($P<0.05$),与既往研究结论一致^[17]。这提示 PCCI 患者复发概率高,预后较差,且临床需对不稳定斑块 PCCI 患者重点关注。

综上所述,PCCI 患者椎基底动脉狭窄的 CTA 评估价值较高,动脉粥样斑块性质稳定性与神经损伤程度、炎症反应及相关蛋白酶分子异常激活密切相关,且斑块性质不稳定 PCCI 患者复发风险高,临床可根据 CTA 评估结果进行病情评估与有效防治。

参考文献

- [1] YAMADA H, KIKUCHI R, NAKAMURA A, et al. Severe reversible cerebral vasoconstriction syndrome with large posterior cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11): 3043-3045.
- [2] 田超, 杨天昊, 付乐君, 等. 后循环脑缺血及脑梗死超急性期的 CT 灌注成像研究[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52

(12): 1039-1046.

- [3] 董爱勤, 王春雨, 刘辉. 高分辨率磁共振检测颅内动脉粥样硬化易损斑块与中老年复发脑梗死的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(2): 73-76.
- [4] 臧艳芳, 袁振林, 董军见, 等. 超声、CT 血管造影在诊断颈动脉粥样硬化斑块中的应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(5): 92-95.
- [5] 田德名, 朱玉胜, 周逢春, 等. CTA 对后循环脑梗死患者椎基底动脉狭窄的评估价值及其与血清生化指标的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3318-3321.
- [6] 吉利. 后循环梗死与椎-基底动脉狭窄的相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [7] 相波, 丁晓洁, 王晓青, 等. CTA 对脑梗死伴颈动脉狭窄患者脑血流动力学改变评估作用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(1): 26-29.
- [8] 郭爱文, 高鹏, 曾飞洪, 等. 基底平行解剖扫描联合磁共振血管成像评价椎-基底动脉颅内段病变的价值[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(6): 855-858.
- [9] 梁新明. PWI 评价侧支循环在椎基底动脉狭窄致后循环缺血患者中的作用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(8): 21-24.
- [10] 曾德华. 椎基底动脉狭窄对患者后循环脑梗死及预后的影响研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(11): 28-30.
- [11] WANG F, HU X Y, WANG T, et al. Clinical and imaging features of vertebrobasilar dolichoectasia combined with posterior circulation infarction: a retrospective case series study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(48): e13166.
- [12] 代景美. 通痹活络汤联合依达拉奉对高龄后循环脑梗死病人症状改善、神经功能及预后的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(24): 3180-3183.
- [13] 顾玉梅, 杨旭. 血栓通注射液对后循环脑梗死病人血小板参数、神经功能相关因子及神经功能评分的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19): 2460-2462.
- [14] 张俊, 高焱. 后循环脑梗死患者血清中血小板活化因子含量与炎症反应指标及血脂代谢的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(5): 636-639.
- [15] 陈佳, 陶红, 陈小欢, 等. 醒脑开窍针对急性脑梗死的疗效及部分机制探讨[J]. 世界中医药, 2020, 15(3): 468-472.
- [16] 杨宏伟, 尹栩芳, 张凯, 等. 冠心病患者血清 hs-CRP、YKL-40 水平与纤维脂质斑块纤维帽厚度的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(31): 27-31.
- [17] 杨丰兵, 刘娅, 孙焯婷, 等. 后循环脑梗死复发的危险因素分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 1990-1992.

(收稿日期: 2021-06-12 修回日期: 2021-11-25)

(上接第 315 页)

- [16] 马雪芹, 王学红, 马臻棋, 等. CEA、CA125、CA19-9 对食管癌诊断的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5): 700-703.
- [17] 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.

- [18] 王彦人, 罗毅, 田雅军. 异常糖链糖蛋白检测在肿瘤早期筛查中的应用进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(1): 79-81.

(收稿日期: 2021-05-18 修回日期: 2021-11-06)