

# 肿瘤标志物联合检测在乳腺癌临床诊断中的应用

任 云, 黄广岩, 宋兴广, 葛 畅

**[摘要]** **目的:**探讨联合检测血清中乳腺癌抗原(CA15-3)、癌胚抗原(CEA)、恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)、卵巢癌相关抗原(CA125)、人生长分化因子3(GDF3)水平对乳腺癌的临床诊断价值。**方法:**选取56例原发性乳腺癌病人为乳腺癌组,同期治疗的44例良性乳腺肿瘤病人为良性组,同期体检的52名健康女性为对照组,所有受试者均于清晨空腹状态时采集3 mL外周静脉血,离心分离血清,CA15-3、CA125、CEA均采用化学发光法检测,TSGF采用化学比色法检测,GDF3采用酶联免疫吸附试验法检测。**结果:**乳腺癌组病人5项血清肿瘤标志物检测结果均明显高于良性组和对照组( $P < 0.01$ )。良性组除TSGF明显高于对照组( $P < 0.01$ ),其余4项血清肿瘤标志物检测结果与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。CA15-3、CEA、TSGF、CA125、GDF3单独检测对乳腺癌的灵敏度分别为32.1%、26.8%、21.4%、17.9%、16.1%,联合检测的灵敏度为64.3%,均高于任一肿瘤标志物单独检测( $P < 0.05$ )。CA15-3、CEA、TSGF、CA125、GDF3单独检测对乳腺癌的特异度分别为88.6%、97.7%、77.3%、68.2%、77.3%,联合检测的特异性为72.7%,CEA单独检测特异性最好,且高于TSGF、CA125、GDF3单独检测( $P < 0.05$ )。CA15-3、CEA、TSGF、CA125、GDF3单独检测对乳腺癌的准确度分别为57.0%、58.0%、46.0%、40.0%、43.0%,联合检测的准确度为68.0%,高于TSGF、CA125、GDF3单独检测( $P < 0.05$ )。**结论:**肿瘤标志物联合检测在临床乳腺癌诊断中具有较单一肿瘤标志物更高的灵敏度和准确度,可降低临床漏诊率,具有重要的临床应用价值。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;肿瘤标志物;联合检测

**[中图分类号]** R 737.9;R 446

**[文献标志码]** A

**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.07.010

## Clinical application of combined detection of tumor markers in the diagnosis of breast cancer

REN Yun, HUANG Guang-yan, SONG Xing-guang, GE Chang

(Department of Oncology, The People's Hospital of Taihe, Taihe Anhui 236600, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical value of combined detection of the serum cancer antigen15-3 (CA15-3), carcinoembryonic antigen(CEA), tumor specific growth factor(TSGF), cancer antigen125 (CA125) and growth differentiation factor 3 (GDF3) in the diagnosis of breast cancer. **Methods:** Fifty-six patients with primary breast cancer, 44 patients with benign breast tumor and 52 healthy females were divided into the breast cancer group, benign group and control group, respectively. The 3ml peripheral blood of fasting state in all cases was collected, and centrifuged. The serum levels of CA15-3, CA125 and CEA were detected by chemiluminescence method, the TSGF was detected by chemical colorimetric method, and GDF3 was detected by enzyme linked immunosorbent assay. **Results:** The serum levels of five tumor markers in breast cancer group were significantly higher than those in benign group and control group ( $P < 0.01$ ). Except for the level of TSGF in benign group were significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), and the differences of the levels of other four markers between benign group and control group were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The sensitivities of the separate detection of CA15-3, CEA, TSGF, CA125 and GDF3 were 32.1%, 26.8%, 21.4%, 17.9% and 16.1%, respectively, and the sensitivity of combined detection was 64.3%, and higher than that of one tumor marker detection ( $P < 0.05$ ). The specificities of the separate detection of CA15-3, CEA, TSGF, CA125 and GDF3 were 88.6%, 97.7%, 77.3%, 68.2% and 77.3%, respectively, and the specificity of combined detection was 72.7%. The specificity of CEA detection was the best, and which was higher than that of GdF3, CA125 and TSGF detection alone ( $P < 0.05$ ). The accuracies of the separate detection CA15-3, CEA, TSGF, CA125 and GDF3 were 57.0%, 58.0%, 46.0%, 40.0% and 43.0%, respectively. The accuracy of combined detection was 68.0%, and which was higher than that of GDF3, CA125 and TSGF detection alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The combined detection of tumor markers in the diagnosis of breast cancer has more higher sensitivity and accuracy, which can reduce the clinical misdiagnosis rate, and has important clinical application value.

**[Key words]** breast neoplasms; tumor marker; combined detection

乳腺癌是临床最常见的妇女恶性肿瘤之一,发

病率居所有女性恶性肿瘤之首,且发病率呈现逐年上升趋势<sup>[1-3]</sup>。乳腺癌早期发现、诊断及有效干预可明显降低临床死亡率,改善病人预后质量。目前,乳腺癌常见的诊断措施包括超声影像、免疫组织化

[收稿日期] 2016-03-15

[作者单位] 安徽省太和县人民医院北区 肿瘤外科,236600

[作者简介] 任 云(1979-),男,副主任医师。

学以及基因检测等,但因各种因素影响,上述措施均无临床认可的诊断标准<sup>[4]</sup>。肿瘤标志物广泛存在于细胞、体液以及血液中,可动态反映病人肿瘤的存在及生长状态,为临床常用的早期乳腺癌筛查措施之一。但临床研究<sup>[5-6]</sup>表明每种恶性肿瘤均可产生多个标志物,同时某一肿瘤标志物也常对应着多个恶性肿瘤。因此,为提高临床检测的特异度及灵敏度,从而为临床乳腺癌诊断和治疗寻求更有效的措施,本文旨在探讨联合检测乳腺癌病人血清中乳腺癌抗原(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、恶性肿瘤特异性生长因子(tumor supplied group of factors, TSGF)、卵巢癌相关抗原(carbohydrate antigen125, CA125)、人生长分化因子3(growth differentiation factor 3, GDF3)水平对乳腺癌的临床诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013-2015年在我院住院治疗的原发性乳腺癌病人56例为乳腺癌组,年龄44~77岁,均符合2013年中国抗癌协会修订的《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)》中乳腺癌的诊断标准<sup>[7]</sup>,且均经B超、乳腺钼靶片以及术后病理确诊。其中导管浸润癌16例,单纯乳腺癌25例,不典型髓样癌15例。选择同期在我院住院治疗的44例良性乳腺肿瘤病人为良性组,年龄41~78岁,均经B超及术后病理等措施确诊,其中脂肪瘤24例,纤维瘤20例。所有病人均剔除合并有其他恶性肿瘤或者肿瘤全身广泛转移者。并选择同期在我院进行体检的52名健康女性为对照组,剔除合并心、肺等重要脏器疾病者,年龄42~76岁。3组研究对象年龄、血红蛋白、血小板、白细胞水平等一般临床资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), (见表1)具有可比性。

表1 3组研究对象一般临床资料比较

分组	n	年龄/岁	血红蛋白/ (g/L)	血小板/ ( $10^9$ /L)	白细胞/ ( $10^9$ /L)
乳腺癌组	56	50.8±7.8	145.7±31.5	207.5±39.4	8.9±15.3
良性组	44	51.4±8.4	147.1±23.4	211.8±42.5	8.5±13.9
对照组	52	50.5±8.1	146.7±29.5	205.3±44.9	8.4±16.9
F	—	0.15	0.03	0.29	0.02
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS <sub>组内</sub>	—	65.278	822.158	1784.290	239.927

**1.2 血样采集及处理** 所有受试者均于清晨空腹状态时采集外周静脉血3 mL(其中乳腺癌组及良性组病人都需于术前1周进行血样采集),去除溶血、脂血血样,将所采集的血样置于未加抗凝剂的试管中,密封并于室温下静置20 min,以3 000 r/min的转速离心15 min,移取上层血清置于Ependorff管中,密封并置于-20℃冰箱保存。所有血样均为同一实验室、同一实验小组以及同样的仪器完成检测。

**1.3 检测方法及判定标准** CA15-3、CA125、CEA均采用化学发光法,使用瑞士ROCHE公司E601型电化学分析仪及ROCHE公司提供的原装配套试剂进行检测,CA15-3 > 35 U/mL时为阳性;CA125 > 35 U/mL时为阳性;CEA > 10 ng/mL时为阳性<sup>[8]</sup>。TSGF采用化学比色法,使用Beckman DXI800型全自动免疫分析仪及Beckman公司提供的原装配套试剂进行检测,TSGF > 100 U/mL时为阳性<sup>[9]</sup>。GDF3采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验法,使用美国Bio Rad公司Bio-Rad450型全自动酶标仪及Bio Rad公司提供的原装配套试剂进行检测,GDF3 > 100 pg/mL时为阳性<sup>[10-11]</sup>。

**1.4 统计学方法** 采用方差分析、 $q$ 检验及 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

**2.1 3组研究对象5项血清肿瘤标志物检测结果比较** 乳腺癌组5项血清肿瘤标志物检测结果均明显高于良性组和对照组( $P < 0.01$ );良性组除TSGF明显高于对照组外( $P < 0.05$ ),其余4项血清肿瘤标志物检测结果与对照组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表2)。

**2.2 5项血清肿瘤标志物检测结果比较** CA15-3、CEA、TSGF、CA125及GDF3单独检测对乳腺癌的灵敏度分别为32.1%、26.8%、21.4%、17.9%、16.1%,联合检测的灵敏度为64.3%,均高于任一肿瘤标志物单独检测( $P < 0.05$ );CA15-3、CEA、TSGF、CA125、GDF3单独检测对乳腺癌的特异度分别为88.6%、97.7%、77.3%、68.2%、77.3%,联合检测的特异性为72.7%,CEA单独检测特异度最好,且高于TSGF、CA125、GDF3单独检测( $P < 0.05$ );CA15-3、CEA、TSGF、CA125、GDF3单独检测对乳腺癌的准确度分别为57.0%、58.0%、46.0%、40.0%、43.0%,联合检测的准确度为68.0%,高于TSGF、CA125、GDF3单独检测( $P < 0.05$ )(见表3)。

表 2 3 组研究对象 5 项血清肿瘤标志物检测结果比较

分组	<i>n</i>	CA15-3/ (U/mL)	CEA/ (ng/mL)	TSGF/ (U/mL)	CA125/ (U/mL)	GDF3/ (pg/mL)
乳腺癌组	56	51.4 ± 21.9	17.6 ± 6.4	158.6 ± 32.9	52.4 ± 23.6	151.4 ± 38.9
良性组	44	19.8 ± 8.6 **	3.4 ± 5.7 **	56.8 ± 15.3 **	21.9 ± 6.1 **	96.5 ± 32.9 **
对照组	52	18.3 ± 4.9 **	3.1 ± 4.6 **	36.9 ± 17.4 **ΔΔ	20.0 ± 4.4 **	92.7 ± 33.3 **
<i>F</i>	—	90.05	114.97	400.98	79.04	46.02
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> <sub>组内</sub>	—	206.600	31.739	570.733	222.954	1 250.494

*q* 检验:与乳腺癌组比较 \*\* *P* < 0.01;与良性组比较 ΔΔ *P* < 0.01

表 3 5 项血清肿瘤指标检测结果比较

联合检测	CA15-3			CEA			TSGF			CA125			GDF3		
	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计
阳性	18	5	23	15	31	46	12	10	22	10	14	24	9	10	19
阴性	38	39	77	11	43	54	44	34	78	46	30	76	47	34	81
合计	56	44	100	26	74	100	56	44	100	56	44	100	56	44	100
$\chi^2$	6.01			1.93			0.02			2.63			0.71		
<i>P</i>	<0.05			>0.05			>0.05			>0.05			>0.05		

### 3 讨论

乳腺本身不是维持生命活动的重要器官,但乳腺是女性的第二性器官,乳腺切除会对病人造成严重且持久的心理负担,同时也会引起病人对自我的否定。因此临床肿瘤诊断需提高灵敏度,避免良性肿瘤病人承受不必要的心理及生理负担,但也应尽可能在临床早期就对乳腺癌病人进行相应的治疗,因为乳腺细胞发生癌变时,细胞间连接较正常细胞更松散,因此容易发生脱落和转移<sup>[12-14]</sup>。癌细胞的脱落以及随着血液循环转移至全身会导致恶性肿瘤转移,进而危及病人的生命。因此临床早期诊断和治疗对于乳腺癌病人具有重要的意义。

人体的正常细胞转变为癌细胞的过程中,细胞表面的某些糖蛋白和脂类将发生变化,具体表现为肿瘤细胞表面的某些相关抗原的表达升高,这些抗原可以脱落至病人体液中,作为血清肿瘤标志物<sup>[15]</sup>。血清肿瘤标志物浓度会随着病人疾病的发生及发展逐渐升高,因此血清中肿瘤标志物的检测可以作为乳腺肿瘤定性的辅助措施之一。本研究参考相关文献<sup>[16-18]</sup>选取了 CA15-3、CEA、TSGF、CA125 及 GDF3 5 种血清肿瘤标志物进行检测分析,其中 CA15-3 是一种大分子黏液性糖蛋白,多存在于乳腺上皮官腔面细胞膜上,是一种对乳腺癌具有一定特异性的肿瘤标志物,其阳性率为 40% ~

80%,约 50% 的乳腺癌病人其血液中 CA15-3 含量可随病人病情发展而升高<sup>[13-15]</sup>。CEA 为一种非特异性肿瘤标志物,当机体伴随有胰腺癌、胃癌、乳腺癌以及甲状腺髓样癌等恶性肿瘤时,外周血清 CEA 水平均会有所上升。因此,CEA 对乳腺癌只有辅助诊断价值。TSGF 具有促进肿瘤生长及其周边毛细血管大量增生的作用,而对正常组织无明显效果,故其为一种广谱恶性肿瘤标志物。TSGF 在恶性肿瘤早期即可大量生成并释放进入外周血液中,且其浓度可以在目前检测技术下检测出,故其恶性肿瘤早期诊断具有重要的临床价值。CA125 是一种卵巢癌特异性抗原,卵巢癌阳性率高达 97.1%。但随着不断进行后续相关研究,发现该肿瘤标志物也存在于乳腺癌细胞中,且能释放进入外周血液并可被检测。GDF3 是转化生长因子-β 超家族的一员,该家族成员能够调节细胞生长和分化,主要作用于脂肪生成、早期胚胎发育等过程。临床研究<sup>[19-20]</sup>显示,GDF3 在乳腺癌组织中异常表达,对乳腺癌诊断具有辅助诊断价值。

本研究中,乳腺癌组 5 项血清肿瘤标志物检测结果均明显高于良性组和对照组(*P* < 0.01);良性组除 TSGF 明显高于对照组外(*P* < 0.01),其余 4 项血清肿瘤标志物检测结果与对照组差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。结果表明,5 种血清肿瘤标志物水平随着病人疾病的发生与发展不断上升,血清肿瘤



标志物检测对乳腺癌诊断具有一定辅助判断价值。同时,本研究进一步统计分析发现,CA15-3、CEA、TSGF、CA125 及 GDF3 单独检测对乳腺癌的灵敏度分别为 32.1%、26.8%、21.4%、17.9% 及 16.1%,上述 5 种血清肿瘤标志物每一个单独检测时,灵敏度均较低,易发生漏诊。联合检测的灵敏度为 64.3%,均高于任一肿瘤标志物单独检测 ( $P < 0.05$ )。表明联合检测技术可有效降低临床漏诊率。同时,CA15-3、CEA、TSGF、CA125 及 GDF3 单独检测对乳腺癌的准确度分别为 57.0%、58.0%、46.0%、40.0% 及 43.0%,而 5 种肿瘤标志物联合检测的准确度为 68.0%,高于 TSGF、CA125、GDF3 单独检测 ( $P < 0.05$ )。

综上所述,肿瘤标志物联合检测技术在临床乳腺癌诊断中具有较单一肿瘤标志物更高的灵敏度和准确度,可降低临床漏诊率,具有重要的临床应用价值。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] CHEN H, SAHIN A, LU X, *et al.* 23-Assessment of Breast Cancer With Borderline HER2, Status Using MIP Microarray [J]. *Cancer Genetics*, 2017, 214(5): 39.
- [2] MA SY, PARK JH, JUNG H, *et al.* Snail maintains metastatic potential, cancer stem-like properties, and chemoresistance in mesenchymal mouse breast cancer TUBO-P2J cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 35(2): 36.
- [3] Srivastava JK, PILLAI GG, BHAT HR, *et al.* Design and discovery of novel monastrol-1, 3, 5-triazines as potent anti-breast cancer agent via attenuating Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine kinase [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5851.
- [4] 汪瑞, 周军, 沈俊, 等. 核磁共振在乳腺癌中的诊断价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(2): 53.
- [5] 李尊严, 于土龙, 郑亮亮, 等. 血清 P16 自身抗体作为潜在的乳腺癌早期诊断标志物研究 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(2): 159.
- [6] 张巨彪, 苏秀兰, 欧阳晓晖. 联合检测血清肿瘤标志物对乳腺癌的诊断价值 [J]. *疾病监测与控制*, 2017, 11(6): 448.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637.
- [8] JUNG SY, ROSENZWEIG M, SEREIKKA SM, *et al.* Factors

associated with mortality after breast cancer metastasis [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(1): 103.

- [9] 周静, 朱宇熹. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测对乳腺癌新辅助化疗的临床价值 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(5): 665.
- [10] LI Y, WANG Y, SONG Y, *et al.* Controlled synthesis and luminescence properties of GdF3 with different crystalline phases and morphologies [J]. *Crystengcomm*, 2017, 19(11): 19.
- [11] GUAN H, XU C, SHENG Y, *et al.* Controlling the Morphology and Size of GdF3: RE3 + (RE = Dy, Tb, and Sm) by pH Value: Growth Mechanism, Energy Transfer, and Luminescent Properties [J]. *J Phys Chem C*, 2017, 121(12): 23.
- [12] PEDERSEN AC, SORENSEN PD, JACOBSEN EH, *et al.* Sensitivity of CA15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7): 1511.
- [13] 李继广, 任更朴, 蔡庆岭. CA153, CA125 与细针吸取细胞学联合在乳腺癌诊断中的应用价值 [J]. *中国实用医刊*, 2012, 38(2): 1.
- [14] LAKHANI SR, ELLIS IO, SEHNITT SJ, *et al.* WHO classification of tumours of the breast [M]. France: IARC Press, 2012: 100.
- [15] 张宏宾, 白梅, 赵连儒, 等. 新辅助化疗对乳腺癌患者血清 GDF3、TK1、CA15-3 及 CEA 水平的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(25): 87.
- [16] 黄春军, 张海, 吴曼华, 等. 注射用曲妥珠单抗对局部晚期乳腺癌患者的疗效及相关指标的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(3): 178.
- [17] 孙听, 李嘉嘉, 王道斌. 乳腺癌生物标志物 CK19、HER2 和血清 CEA、CA153 联合检测的临床意义 [J]. *中国医药科学*, 2013, 3(8): 37.
- [18] 王琼, 胡建军, 李艳霞. 人生长分化因子 3、前列腺特异性抗原与黏蛋白 1 联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(5): 388.
- [19] 孙小涵, 曹勤, 肖建英. 血清肿瘤标志物和细胞因子在乳腺癌检测中的临床意义研究 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(2): 197.
- [20] 邱小兰, 韩学东, 施建华, 等. GDF3 联合检测血清 PSA 与 MUC1 蛋白水平对乳腺癌诊断的临床意义 [J]. *河北医学*, 2016, 22(12): 2026.

(本文编辑 周洋)

(上接第 870 页)

- [9] 刘文兴, 宋兴荣, 陈茜. 帕瑞昔布钠预防妇科腹腔镜手术患者瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏 [J]. *吉林医学*, 2015, 36(8): 1521.
- [10] 袁芬. 地佐辛联合帕瑞昔布钠对瑞芬太尼麻醉患者术后痛觉过敏的防治作用 [J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(7): 869.
- [11] 王志红, 赵莉, 杨毅, 等. 盐酸羟考酮联合帕瑞昔布钠对瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的影响 [J]. *医药导报*, 2016, 35(9): 978.
- [12] 陈玲坤, 苏薇, 莫朴. 帕瑞昔布治疗瑞芬太尼术后痛觉过敏的效果观察 [J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(2): 205.

- [13] 周孝道, 龚红君, 马驰波. 帕瑞昔布钠对瑞芬太尼快速通道麻醉患者术后苏醒期影响的效果分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(9): 708.
- [14] 王瑜, 蒋蓉, 邓佳, 等. 右美托咪定联合帕瑞昔布钠预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(12): 1152.
- [15] 姚月勤, 范志毅. 羟考酮注射液联合帕瑞昔布钠治疗瑞芬太尼复合麻醉术后疼痛的疗效观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(12): 919.

(本文编辑 刘璐)