

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.036

中老年健康体检人群多项肿瘤标志物筛查结果及与年龄和性别的关系分析*

陈琳 谭平 肖志刚 包维为 卢巍[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院健康管理科 福建 福州 350025)

摘要 目的: 研究中老年健康体检人群多项肿瘤标志物(TM)筛查结果,分析其与年龄和性别的关系。**方法:** 将自2017年6月至2019年12月于我院接受健康体检的600例中老年体检者纳入研究,分别以流式荧光发光法检测甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原-153(CA-153)、糖类抗原-125(CA-125)水平,并分析不同性别、年龄的体检者上述TM阳性率情况,分析各项TM阳性率检出疾病情况。**结果:** 600例体检者AFP、CEA、CA-153、CA-125水平分别为 (17.48 ± 3.84) ng/mL、 (4.54 ± 1.19) ng/mL、 (29.23 ± 7.10) U/mL、 (30.65 ± 6.39) U/mL,阳性率分别为1.67%、4.00%、3.33%、3.83%。男性体检者CEA及CA-153阳性率均高于女性,而CA-125阳性率低于女性($P < 0.05$);男性与女性AFP阳性率对比不明显($P > 0.05$)。81~89岁体检者的AFP、CEA、CA-153、CA-125阳性率均高于其他年龄段体检者($P < 0.05$)。AFP、CEA、CA-153、CA-125阳性体检者恶性肿瘤检出率较低。**结论:** AFP、CEA、CA-153、CA-125表达升高,可能是中老年人群肿瘤发生、发展的早期预警,应予以高度重视,且和年龄、性别关系密切。中老年人定期体检能够早期发现疾病并治疗,防止疾病继续恶化,保证身心健康。

关键词: 肿瘤标志物;筛查结果;年龄;性别;中老年;体检

中图分类号: R73-31; R194.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)24-4760-04

Analysis the Results of Multiple Tumor Markers Screening and Their Relationship with Age and Gender in Middle-aged and Elderly People*

CHEN Lin, TAN Ping, XIAO Zhi-gang, BAO Wei-wei, LU Wei[△]

(Department of Health Management, The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Fuzhou, Fujian, 350025, China)

ABSTRACT Objective: To study the results of multiple tumor markers (TM) screening and to analyze their relationship with age and gender in middle-aged and elderly people. **Methods:** From June 2017 to December 2019, middle-aged and elderly people who underwent physical examination in our hospital were included in the study. The expression levels of alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen-153 (CA-153), carbohydrate antigen-125 (CA-125) were detected by flow fluorescent luminescence method, and the above positive rates of TM of physical examinees of different genders and ages were analyzed. The positive rate of TM disease detection was analyzed. **Results:** In the 600 physical examinees, the levels of AFP, CEA, CA-153 and CA-125 were (17.48 ± 3.84) ng/mL, (4.54 ± 1.19) ng/mL, (29.23 ± 7.10) U/mL and (30.65 ± 6.39) U/mL, respectively, with positive rates of 1.67%, 4.00%, 3.33% and 3.83%. The positive rates of CEA and CA-153 in male physical examinees were higher than those in female, while the positive rates of CA-125 were lower than that in female ($P < 0.05$). There was no significant difference in positive rate of AFP between male and female ($P > 0.05$). The positive rates of AFP, CEA, CA-153 and CA-125 in 81 ~ 89 years physical examinees were all higher than those in other age physical examinees ($P < 0.05$). The detection rate of malignant tumor in AFP, CEA, CA-153 and CA-125 positive physical examination were lower. **Conclusion:** The elevated expressions of AFP, CEA, CA-153 and CA-125 may be an early warning of the occurrence and development of tumors in middle-aged and elderly physical examination population, which should be attached great importance and closely related to age and gender. Regular physical examination of middle-aged and elderly people can early detection of diseases and treatment, prevent the disease from worsening, to ensure physical and mental health.

Key words: Tumor markers; Screening results; Age; Gender; Middle-aged and elderly people; Physical examinees

Chinese Library Classification(CLC): R73-31; R194.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)24-4760-04

前言

近年来,随着人们生活方式的不断改变以及生活环境的污

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2019J01525)

作者简介:陈琳(1989-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:老年心血管疾病诊疗, E-mail: clfzzyy1989@163.com

[△] 通讯作者:卢巍(1983-),男,博士,主治医师,研究方向:心血管疾病的发病机制与治疗, E-mail: luwei346985@163.com

(收稿日期:2020-07-09 接受日期:2020-07-31)

染程度日益加剧,加之生活压力与日俱增,多种恶性肿瘤的患病率逐年升高,因此,探寻一种能早期准确筛查恶性肿瘤的手段显得尤为重要,亦是提高临床治愈率的重中之重^[1-3]。肿瘤标志物(TM)检测是目前临床上广泛用以早期发现无症状微灶肿瘤的有效手段之一,可先于超声、CT、磁共振成像(MRI)以及PET-CT等影像学检查发现肿瘤^[4-6]。由于TM的检测具有取样方便、复查便捷、创伤性较小等优势,已逐渐成为肿瘤筛查的首选方式。伴随着人们健康意识的不断增强以及健康体检产业的逐渐兴起,TM检测开始成为体检工程中的重点项目^[7-9]。甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原-153(CA-153)以及糖类抗原-125(CA-125)是目前临床上应用较为广泛的TM,分别在多种恶性肿瘤中均存在异常表达^[10],可能成为体检筛查肿瘤的有效指标^[11-13]。鉴于此,本文通过研究中老年体检人群多项TM筛查结果及与年龄、性别的关系,旨在明确上述TM在体检者肿瘤筛查中的应用价值,继而为相关疾病的早期诊断、早治疗提供实验室依据,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将自2017年6月至2019年12月于我院接受健康体检的600例中老年体检者纳入研究。平均年龄(64.22±10.73)岁;婚姻状况:已婚498例,未婚46例,离异30例,丧偶26例;男性346例,女性254例。入选标准^[14]:(1)所有受试者均无感染性疾病或(和)免疫系统疾病;(2)无家族遗传病史;(3)近期内无酗酒、服药以及手术史。剔除标准:(1)合并消化系统疾病、已确诊肿瘤疾病者;(2)意识障碍或伴有神经系统疾病者;(3)正参与其他研究者。所有受试者均知情并签同意书,由医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

受试者清晨空腹状态下抽取静脉血5 mL,置于含有肝素钠的真空抗凝管中,以8 cm为离心半径,进行时长为5 min的3500 r/min的离心处理。取血浆以流式荧光发光法检测AFP、CEA、CA-153、CA-125表达水平。检测仪器为仪器型号TESMI F3999+Luminex200(上海透景),具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒购自上海透景公司提供。

1.3 观察指标

分析600例体检者的各项TM水平以及阳性率,不同性别、年龄体检者的AFP、CEA、CA-153、CA-125阳性率情况以及TM阳性率检出疾病情况(主要包括恶性肿瘤,良性疾病,不明原因疾病)。

1.4 判定标准

AFP、CEA、CA-153、CA-125正常参考范围如下^[15-17]:AFP<20 ng/mL,CEA<5 ng/mL,CA-153<35 U/mL,CA-125<35 U/mL。将检测结果超过上述正常参考范围作为阳性;反之,即为阴性。

1.5 统计学处理

数据分析软件选用SPSS 22.0,计数资料以%表示,开展 χ^2 检验。计量资料表示通过($\bar{x} \pm s$)实现,开展t检验。 $P<0.05$ 预示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 600例体检者的各项TM水平以及阳性率分析

600例体检者AFP、CEA、CA-153、CA-125水平分别为(17.48±3.84)ng/mL、(4.54±1.19)ng/mL、(29.23±7.10)U/mL、(30.65±6.39)U/mL,阳性率分别为1.67%、4.00%、3.33%、3.83%,见表1。

表1 600例体检者的各项TM水平以及阳性率分析

Table 1 Analysis of level of TM and positive rate of 600 physical examinees

Indicators	Average level	Positive cases	Positive rate
AFP(ng/mL)	17.48±3.84	10	1.67%
CEA(ng/mL)	4.54±1.19	24	4.00%
CA-153(U/mL)	29.23±7.10	20	3.33%
CA-125(U/mL)	30.65±6.39	23	3.83%

2.2 不同性别体检者各项TM阳性率对比

男性体检者CEA、CA-153阳性率均高于女性,而CA-125

阳性率低于女性($P<0.05$);男性与女性AFP阳性率对比无差异($P>0.05$),见表2。

表2 不同性别体检者各项TM阳性率对比(n,%)

Table 2 Comparison of positive rates of TM among different genders(n,%)

Gender	n	AFP	CEA	CA-153	CA-125
Male	346	6(1.73)	19(5.49)	16(4.62)	7(2.02)
Female	254	4(1.57)	5(1.97)	4(1.57)	16(6.30)
χ^2	-	0.023	4.734	4.227	7.265
P	-	0.880	0.030	0.040	0.007

2.3 不同年龄体检者各项TM阳性率对比

81~89岁体检者的AFP、CEA、CA-153、CA-125阳性率均

高于其他年龄段体检者($P<0.05$),见表3。

表 3 不同年龄体检者各项 TM 阳性率对比(n,%)

Table 3 Comparison of positive rates of TM in different age physical examinees(n, %)

Age(years)	n	AFP	CEA	CA-153	CA-125
41~50	106	1(0.94)*	3(2.83)*	1(0.94)*	2(1.89)*
51~60	188	1(0.53)*	4(2.13)*	6(3.10)*	3(1.60)*
61~70	46	0(0.00)*	1(2.17)*	1(2.17)*	2(4.34)*
71~80	84	1(1.19)*	4(4.76)*	2(2.38)*	4(4.76)*
81~89	176	7(3.98)	12(6.82)	10(5.68)	12(6.82)
χ^2	-	33.284	31.077	28.764	37.387
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with aged 81~89 years physical examinees, * $P<0.05$.

2.4 各项 TM 阳性率检出疾病情况分析

分别为 20.00%、16.67%、15.00%、21.74%，见表 4。

AFP、CEA、CA-153、CA-125 阳性体检者恶性肿瘤检出率

表 4 各项 TM 阳性率检出疾病情况分析(n,%)

Table 4 Analysis of disease detection in positive rates of TM(n, %)

Indicators	n	Malignant tumors	Benign lesions	Unknown causes
AFP	10	2(20.00)	7(70.00)	1(10.00)
CEA	24	4(16.67)	17(70.83)	3(12.50)
CA-153	20	3(15.00)	14(70.00)	3(15.00)
CA-125	23	5(21.74)	16(69.57)	2(8.70)

3 讨论

TM 的异常表达可在一定程度上预示受试者的肿瘤疾病情况,且经相关研究报道证实^[18-20],TM 可比临床症状或影像学检查发现异常早 3~9 个月,其可通过对 TM 表达水平进行检测以判断肿瘤的治疗效果以及预测肿瘤复发。另外,同种 TM 于差异性受试者中的表达亦存在一定差异,且同一类型肿瘤患者可同时存在多种 TM 的表达异常。由此可见,单项 TM 诊断肿瘤的灵敏度、特异度均较低,而通过联合多项 TM 检测具有一定的优势互补作用,从而改善肿瘤临床诊断的灵敏度、特异度以及准确度,继而达到理想要求。AFP 主要是指一种源自卵黄囊以及未分化肝细胞的糖基化白蛋白之一,婴儿在出生后血清中的 AFP 水平即呈逐步降低趋势,直至 1 岁时低于 10 ng/mL,因此,若血清 AFP 水平异常升高,可能预示存在非精原胚胎细胞肿瘤亦或是肝细胞癌等^[21-23]。CEA 则是广谱 TM 之一,主要是来自胎儿胃、肠道以及血液,在正常成年人的肠道以及胰腺等多种组织器官中均有表达。CEA 具有细胞黏附分子的作用,在正常成人血清中往往不会高于 10 ng/mL 或仅有轻微的升高,当其升高明显时,往往预示肿瘤的发生,值得临床重点关注^[24-26]。CA-153、CA-125 已被证实多种恶性肿瘤中均有异常高表达,是筛查肿瘤的有效 TM。

本文结果发现,AFP、CEA、CA-153、CA-125 在血清中表达的阳性率分别为 1.67%、4.00%、3.33%、3.83%,窦心灵等人的研究结果^[27]指出多项 TM 联合检测能够提高恶性肿瘤早期诊断的灵敏度和特异性,有助于提高检测阳性率,减少漏诊。此外,男性体检者 CEA 及 CA-153 阳性率均高于女性,而 CA-125 阳性率低于女性。这在陈健康等人的研究报道中得以佐证^[28];

CEA 异常表达主要集中在男性体检者中。究其原因,吸烟会对 CEA 水平产生明显的影响,且随着吸烟时间的不断增加,其对 CEA 水平的影响程度越明显,而男性吸烟人数以及吸烟时间普遍高于女性,从而导致了男性 CEA 表达水平异常升高人数占比高于女性。CA-153 以及 CA-125 在男女人群中表达差异的主要原因可能和女性经期、激素的变化有关,亦或是和卵巢和乳腺疾病的状态密切相关^[29,30]。然而,关于其具体机制尚未得到彻底的明确,有待进一步的研究证实。另外,81~89 岁体检者的 AFP、CEA、CA-153、CA-125 阳性率均高于其他年龄段体检者。究其原因,可能和随着年龄的不断增长,机体抵抗力以及免疫力下降有关,从而增加了胃肠道功能紊乱以及相关疾病的发生,进一步增加了肿瘤发生、发展的风险。本文结果还显示了 AFP、CEA、CA-153、CA-125 阳性体检者恶性肿瘤检出率较低,大多数受检者均为良性疾病导致的上述 TM 异常升高。由此可见,TM 检测阳性并不意味着受检者发生了肿瘤疾病,但可作为一种提示信号,即 TM 检测呈阳性的受检者属于高危人群,应予以重点关注。在临床实际工作中,针对 TM 检测阳性者应综合家族遗传因素、周围环境因素、不良生活习惯和行为等因素,并实施更为细致的临床检查,完成最终的临床诊断。

综上所述,AFP、CEA、CA-153、CA-125 表达异常升高主要集中在 81~89 岁中老年体检人群,且 CEA 及 CA-153 异常表达主要集中在男性人群,CA-125 异常表达主要集中在女性人群。TM 用于恶性肿瘤的辅助诊断,应联合影像学、病理细胞学等检查手段完成最终诊断。

参考文献(References)

- [1] Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, et al. The utility of tumor marker combination, including serum P53 antibody, in colorectal can-

- cer treatment[J]. Surg Today, 2017, 47(5): 636-642
- [2] Shin J, Lee JE, Ko HY, et al. Association between mammographic density and tumor marker-defined breast cancer subtypes: a case-control study[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(3): 238-247
- [3] Copur MS, Wurdeman JM, Nelson D, et al. Normalization of Elevated Tumor Marker CA27-29 After Bilateral Lung Transplantation in a Patient With Breast Cancer and Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Oncol Res, 2018, 26(3): 515-518
- [4] Bengs S, Becker E, Busenhardt P, et al. β (6) -integrin serves as a novel serum tumor marker for colorectal carcinoma [J]. Int J Cancer, 2019, 145(3): 678-685
- [5] Liu W, Woolbright BL, Pirani K, et al. Tumor M2-PK: A novel urine marker of bladder cancer[J]. PLoS One, 2019, 14(6): 737-738
- [6] 郭菲, 高艳玲, 门莎莎, 等. 不同年龄和性别健康查体人群生化参数和肿瘤标志物的临床分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(11): 1644-1649
- [7] Sauerbrei W, Taube SE, McShane LM, et al. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): An Abridged Explanation and Elaboration [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 803-811
- [8] Kato J, Sumikawa Y, Hida T, et al. Serum cytokeratin 19 fragment 21-1 is a useful tumor marker for the assessment of extramammary Paget's disease[J]. J Dermatol, 2017, 44(6): 666-670
- [9] Fankhauser CD, Gerke TA, Roth L, et al. Pre-orchietomy tumor marker levels should not be used for International Germ Cell Consensus Classification (IGCCCG) risk group assignment[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(3): 781-785
- [10] 关春爽, 吕志彬, 周安, 等. 甲胎蛋白阴性肝细胞肝癌的磁共振成像特征分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(14): 1803-1805
- [11] Xu HX, Li S, Wu CT, et al. Postoperative serum CA19-9, CEA and CA125 predicts the response to adjuvant chemoradiotherapy following radical resection in pancreatic adenocarcinoma[J]. Pancreatology, 2018, 18(6): 671-677
- [12] 魏双琴, 姚东英, 张成, 等. 健康人群多种肿瘤标志物联合检测对消化道恶性肿瘤的早期诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 373-376
- [13] 田刚, 张章, 刘新波, 等. 基于血清四项肿瘤标志物的模式识别技术对肺癌的鉴别诊断[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 655-660
- [14] 姜艳梅, 王晶, 吴金明, 等. 蛋白芯片法多肿瘤标志物检测在健康体检人群中肿瘤筛查的意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1499-1504
- [15] Wu LX, Li XF, Chen HF, et al. Combined detection of CEA and CA125 for the diagnosis for lung cancer: A meta-analysis [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(15): 67-70
- [16] Gao Y, Wang J, Zhou Y, et al. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2732-2733
- [17] Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 53(1): 116-123
- [18] Awkar N, Amireh S, Rai S, et al. Association between Level of Tumor Markers and Development of VTE in Patients with Pancreatic, Colorectal and Ovarian Ca: Retrospective Case- Control Study in Two Community Hospitals [J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24 (2): 283-287
- [19] 郭智慧, 胡清林, 杨大学, 等. 乳腺疾病患者血清中肿瘤标志物、细胞因子及唾液酸水平的变化及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(33): 6549-6552, 6509
- [20] Mohammadi S, Salimi A, Hamd-Ghadareh S, et al. A FRET immunosensor for sensitive detection of CA 15-3 tumor marker in human serum sample and breast cancer cells using antibody functionalized luminescent carbon-dots and AuNPs-dendrimer aptamer as donor-acceptor pair[J]. Anal Biochem, 2018, 23(557): 18-26
- [21] Yanming L, Yue C, Wencan C, et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69 (9): 1279-1286
- [22] Wang Q, Chen Q, Zhang X, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/aspartate aminotransferase ratio, protein induced by vitamin K absence or antagonist II, and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2019, 26(36): 5515-5529
- [23] Galletta MAK, Bittar RE, Rodrigues AS, et al. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1, placental α -microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(8): 1448-1457
- [24] Yang W, Luo Y, Hu S, et al. Value of combined detection of serum carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cyclooxygenase-2 in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16 (2): 1551-1556
- [25] Yang J, Tang A, Ma J, et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1 [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2019, 79(1): 71-74
- [26] Gu X, Zhou R, Li C, et al. Preoperative maximum standardized uptake value and carbohydrate antigen19-9 were independent predictors of pathological stages and overall survival in Chinese patients with pancreatic duct adenocarcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 456-457
- [27] 窦心灵, 赵桂良, 柴凤霞, 等. 多项肿瘤标志物联合检测在健康体检中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 33(2): 263-265
- [28] 陈健康, 吴永昌, 陈慧昱, 等. 西安地区健康体检人群常见肿瘤标志物水平及状态分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1628-1632
- [29] 万军. 血清肿瘤标志物 CA153, CA125, CEA 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 119-121
- [30] 魏丽晶, 董鹏, 孙海波, 等. 血清 CA125, CA199 检测在健康体检人群中应用价值的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(8): 1404-1406