血清多项指标联合检测对乳腺癌的鉴别诊断和预后评估作用

赖玉玲[1]　黄丽芳[1]　许晓峰[2]

［摘要］ **目的：**血清肿瘤抗原 153(CA153)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、降钙素和铁蛋白等指标联合检测对乳腺癌的鉴别诊断和预后评估作用。**方法：**对 2016-06—2018-06 就诊的 250 例女性患者进行研究，根据研究对象健康状态与确诊疾病分为正常组、乳腺炎组、乳腺增生组、乳腺纤维瘤组、乳腺癌组，每组 50 例。检查 5 组患者年龄、乳房疾病史、文化程度、病理分期指标的差异和血清中的 CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素，观察并比较这 5 项肿瘤标志物对 5 组患者中表达含量的统计学差异，应用回归分析方法分析各肿瘤标记物对乳腺癌患者疾病复发或疾病转移的综合影响。**结果：**5 组患者年龄、乳房疾病史、文化程度、病理分期指标的差异无统计学意义($P>0.05$)；通过对 5 组患者多项血清生化指标含量的比较，发现 CA125、CA153、铁蛋白指标的差异有统计学意义($P<0.05$)；由血清多项生化指标联合检测对乳腺癌组患者疾病复发和转移的评估作用可以看出，乳腺癌患者复发情况 CA125、CA153、铁蛋白指标的差异有统计学意义($P<0.05$)；转移情况患者 CA125、CA153、CEA、铁蛋白指标的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论：**CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素联合检测可以提高对乳腺癌的鉴别诊断和预后评估的特异性和敏感性。

［关键词］ 乳腺癌；肿瘤标志物；联合检测

doi：10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.12.005

［中图分类号］ R737.9　　［文献标志码］ A

Role of serum multi-index combined detection in differential diagnosis and prognosis evaluation of breast cancer

LAI Yuling[1]　*HUANG Lifang*[1]　*XU Xiaofeng*[2]

([1]Department of Clinical Laboratory, Shaoguan First People's Hospital, Shaoguan, 512000, China; [2]Department of Oncology, Shaoguan First People's Hospital)

Abstract　**Objective:** To investigate the role of combined detection of serum tumor antigen 153(CA153), carbohydrate antigen 125(CA125), carcinoembryonic antigen(CEA), calcitonin and ferritin indicators in the differential diagnosis and prognosis evaluation of breast cancer. **Method:** From June 2016 to June 2018, 250 women admitted to Shaoguan First People's Hospital were divided into normal group, mastitis group, mammary gland hyperplasia group, mammary fibroids group and breast cancer group according to their health status and diagnosed diseases, with 50 cases in each group. Check the five group objects Age, breast disease history, education level, the pathological staging index and serum levels of CA125, CA153, CEA, ferritin and calcitonin of all patients were collected, the expression levels of the five tumor markers were compared, and the comprehensive effect of each tumor marker on breast cancer disease recurrence or metastasis was analyzed using regression analysis. **Result:** There was no statistically significant difference in age, breast disease history, education level and pathological staging of the five groups ($P>0.05$). By comparing the contents of multiple serum biochemical indexes in the five groups, the differences of CA125, CA153 and ferritin in the five groups were statistically significant($P<0.05$). By multiple serum biochemical indexes combined detection of disease recurrence and metastasis in patients with breast cancer group, it can be seen that the differences of recurrence indexes CA125, CA153 and ferritin in patients with breast cancer were statistically significant($P<0.05$). The differences of CA125, CA153, CEA and ferritin in metastatic patients were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion:** Combined detection of CA125, CA153, CEA, ferritin and calcitonin could improve the specificity and sensitivity of differential diagnosis and prognosis evaluation of breast cancer.

Key words　breast cancer; tumor markers; combined detection

乳腺癌是临床诊疗中女性最为常见的肿瘤疾病之一，主要指的是好发于乳腺癌腺上皮组织的恶性肿瘤，具有较高的发病率，近年发病率更是逐年上升。近年来，关于乳腺癌治疗的研究成为当代重要的健康问题，在大多数有关乳腺癌的治疗研究中，其临床疗效一直被众多学者视为首要解决任务。多项研究调查结果表明[1]，血清肿瘤标志物对乳腺癌具有较为准确的诊断价值，且检查方法简单易行被大多数学者接受。采用电化学发光法检测乳腺癌患者血清中的肿瘤标志物已经逐渐引起了

[1]韶关市第一人民医院检验科(广东韶关，512000)
[2]韶关市第一人民医院肿瘤科

越来越多人的关注[1-2]。临床常用于乳腺癌诊断和监测的检验项目是肿瘤抗原 153，但还有不到 15% 的早期乳腺癌患者和 25.7%～75.6% 的晚期乳腺癌患者的结果为阳性[2]。虽然降钙素、铁蛋白、癌胚抗原等也可辅助诊断乳腺癌，但是单独指标检测的特异性和敏感程度都比较低，具有一定局限性[2]。考虑到不同指标单独检测乳腺癌均有一定误诊和漏诊缺陷，本文旨在通过联合多项生化指标的检测，来综合诊断、评估乳腺癌患者患病情况及病情严重程度，以及为早期开展临床干预提供依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象

2016-06—2018-06 我院就诊的 250 例女性进行研究，根据对象健康状态与确诊疾病分为正常组、乳腺炎组、乳腺增生组、乳腺纤维瘤组、乳腺癌组，每组 50 例。5 组对象均无肝脏、肾脏、心血管、乳腺等疾病及先天性疾病史，剔除其他恶性肿瘤，年龄 30～50 岁。乳腺炎组均为急性乳腺炎患者，诊断根据患者病史（常为哺乳期女性）、临床症状（早期乳房出现胀肿或疼痛，处理不及时乳房疼痛加剧，出现急性炎症表现）、彩超结果（穿刺抽出脓液）进行综合诊断。乳腺增生、乳腺纤维瘤的诊断根据患者症状和临床检查加以证实。乳腺癌确诊则经病理组织学或细胞学证实，采用美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）和国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control，UICC）联合制定的 TNM 标准（2009）进行分期[3]。5 组患者年龄、乳房疾病史、文化程度、病理分期指标的差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

1.2　方法

所有乳腺癌患者均在清晨空腹情况下抽取 4 ml 静脉血，4 000 r/min 离心 10 min 分离其血清，排除脂浊、溶血标本。CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素检测指标采用化学发光法检测，均用德国罗氏进口原装试剂，应用罗氏 E601 化学发光分析仪进行检测，所有操作程序严格遵循说明书执行。各类肿瘤标志物阳性界定标准为：CA125 含量大于 35.0 U/mL，CA153 含量大于 35.4 U/mL，CEA 含量大于 5.1 ng/mL。

1.3　统计学分析

采用统计软件 SPSS 18.0 建立数据库并分析，正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组之间比较用独立样本 F 检验，两组比较用独立样本 t 检验。以对象疾病情况、乳腺癌复发情况、乳腺癌转移情况分别为因变量，以各影响因素为自变量，拟合多元回归方程进行综合分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　5 组对象多项血清生化指标含量的比较

5 组对象 CA125、CA153、铁蛋白 3 项指标比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 1　5 组患者基本情况　　例，$\bar{x}\pm s$

组别	年龄/岁	乳房疾病史		文化程度		病理分期			
		无	有	初中及以下	高中及以上	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
正常组	47.93±3.99	37	13	21	29	23	9	11	7
乳腺炎组	47.48±3.03	34	16	25	25	26	12	8	4
乳腺增生组	47.73±3.66	36	14	28	22	29	11	7	3
乳腺纤维瘤组	47.18±3.32	33	17	27	23	24	10	10	6
乳腺癌组	47.62±3.09	30	20	22	28	23	13	7	7
χ^2/t	0.462	1.635		1.852		1.084			
P	0.585	0.628		0.419		0.375			

表 2　5 组对象多项血清生化指标含量的比较　　$\bar{x}\pm s$

血清生化指标	正常组	乳腺炎组	乳腺增生组	乳腺纤维瘤组	乳腺癌组	F	P
CA125	20.34±3.27	26.28±6.54	26.95±5.47	35.82±7.18	45.73±5.29	7.247	0.000
CA153	17.26±2.49	25.64±3.25	29.18±5.63	42.64±6.04	52.37±4.29	5.643	0.000
CEA	2.76±1.05	2.92±1.37	2.86±1.47	2.54±1.08	2.73±1.26	0.492	0.509
铁蛋白	35.73±2.64	42.59±5.21	49.61±7.29	75.68±11.39	102.64±21.57	18.279	0.000
降钙素	1.02±0.27	1.23±0.24	1.79±0.76	1.55±0.48	1.63±0.54	0.725	0.641

2.2　血清多项生化指标联合检测对疾病的鉴别诊断作用

以疾病情况为因变量，以 CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素含量为自变量，拟合多分类 Logistics 回归方程，方程有统计学意义（Wald＝31.456，$P<0.05$），各指标对疾病情况影响大到小

依次为：铁蛋白（OR = 13.821）、降钙素（OR = 12.852）、CA153（OR = 11.302）、CA125（OR = 10.633）、CEA（OR = 9.625），见表 3。

2.3 血清多项生化指标联合检测对乳腺癌组患者疾病复发和转移的评估作用

乳腺癌患者复发情况 CA125、CA153、铁蛋白指标的差异有统计学意义（P < 0.05）；转移情况患者 CA125、CA153、CEA、铁蛋白指标的差异有统计学意义（P < 0.05），见表 4。

2.4 乳腺癌复发和转移影响因素的回归分析

以乳腺癌复发情况或乳腺癌转移情况为因变量，以乳腺癌复发情况、CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素为自变量，拟合的两个 Logistics 回归方程均有统计学意义。影响乳腺癌复发的影响因素依次为：CA153（OR = 11.308）、降钙素（OR = 11.084）、CEA（OR = 10.309）、铁蛋白（OR = 9.283）、CA125（OR = 9.187）。影响乳腺癌转移的影响因素依次为：降钙素（OR = 5.349）、CEA（OR = 5.209）、铁蛋白（OR = 4.173）、CA125（OR = 3.684）、CA153（OR = 3.147），见表 5。

表 3 血清多项生化指标联合检测对疾病的鉴别诊断作用 $\bar{x} \pm s$

变量名	内容	相关性	B	S.E	OR	P	Exp(B)
因变量	疾病情况						
自变量	CA125	0.762	1.852	0.635	10.633	0.000	4.639
	CA153	0.854	2.301	0.482	11.302	0.000	4.581
	CEA	0.589	0.965	0.634	9.625	0.000	5.637
	铁蛋白	0.847	1.335	0.327	13.821	0.000	4.635
	降钙素	0.896	1.635	0.965	12.852	0.000	5.608

注：相关性是指因变量和自变量进行 Spearson 相关性分析的相关系数。

表 4 乳腺癌组患者疾病复发和转移情况对其多项生化指标含量的影响 $\bar{x} \pm s$

血清生化指标	复发情况			转移情况		
	复发	未复发	$F(P)$	转移	未转移	$F(P)$
CA125	47.95±7.08	43.24±6.10	3.624(0.000)	52.86±8.18	43.85±4.26	2.634(0.000)
CA153	60.26±7.85	54.68±5.37	2.109(0.000)	59.13±7.02	51.47±6.19	3.964(0.000)
CEA	2.95±1.07	2.48±1.32	0.638(0.348)	4.26±1.59	2.51±1.08	1.508(0.000)
铁蛋白	129.64±27.68	112.85±20.51	3.527(0.000)	138.25±6.33	109.84±17.20	1.649(0.000)
降钙素	1.05±0.18	1.42±0.29	0.600(0.228)	1.92±0.74	1.55±0.31	0.715(0.419)

表 5 乳腺癌复发影响因素的回归分析 $\bar{x} \pm s$

变量名	内容	B	S.E	Wald	P	OR
因变量	乳腺癌复发情况					
自变量	CA125	1.638	0.876	7.485	0.000	9.187
	CA153	0.948	0.762	7.638	0.000	11.308
	CEA	1.120	0.732	5.149	0.000	10.309
	铁蛋白	0.916	0.689	5.934	0.000	9.283
	降钙素	1.305	0.718	6.337	0.000	11.084
因变量	乳腺癌转移情况					
自变量	CA125	1.669	0.574	14.698	0.000	3.684
	CA153	1.854	0.476	15.647	0.000	3.147
	CEA	1.763	0.559	17.308	0.000	5.209
	铁蛋白	1.730	0.543	14.771	0.000	4.173
	降钙素	1.964	0.620	15.208	0.000	5.349

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，据有关调查显示其死亡率占肿瘤总死亡人数的 14.2%[4]，约 40%～50%乳腺癌患者在 4～5 年内转移复发或死亡，而乳腺癌治疗失败或预后不良的主要原因是其局部复发或远处转移。而提高疗效，延长乳腺癌患者生存期的关键是早期发现复发转移灶并及时治疗[5]。

血清肿瘤标志物是机体对肿瘤的生长产生反应而分泌或者由肿瘤细胞分泌的物质，虽然肿瘤标志物不是恶性肿瘤的特异产物，但它在恶性肿瘤中表达显著提高[6]。目前，能达到理想的生物标志物标准的肿瘤标志物还没在乳腺癌中找到，因此多种标志物联合检测对提高肿瘤的诊断率有着重要的意义。CA125 最先发现于卵巢癌患者的外周血液之中，其高表达与卵巢癌的发生有着密切的关系，但随着研究的进一步深入，发现 CA125 是一种广谱的标志物，多种肿瘤的发生也与其相关。CA153 由乳腺癌细胞产生，在乳腺癌中的阳性表达率为 22.6%～40.3%[7-9]。Dowling 等[10]的研究结果表明，CA153 水平与乳腺癌患者临床分期、癌组织有无淋巴结转移等存在一定关系。CA153 水平异常增高的乳腺癌患者其数值在术后均明显下降，趋近于正常参考范围；而术后复发患者多再度升高。CEA 是具有人类胚胎抗原决定族的酸性糖蛋白，在乳腺癌诊断和预后评估方面已应用了近 30 年[11]，其阳性率在乳腺癌中为 15.1% ～ 57.9%[12-13]，除此之外，CEA 在反映乳腺癌进展程度方面也有重要作用。

有研究指出，乳腺癌患者筛查特异性和敏感性最好的指标是 miR-598-3p[14-15]，但是本研究中并未纳入该项指标，需要在后续研究中加以完善。血清铁蛋白是广泛存在多种组织细胞中的一种物质，主要参与铁离子的合成与代谢。近年发现许多恶性肿瘤都可合成和分泌铁蛋白，导致血清铁蛋白水平异常升高[16-17]。同时 CEA 还可以作为一种经久不衰的肿瘤标志物，最先在附睾组织中发现，是具有免疫保护作用的蛋白酶抑制剂家族，多项研究表明其是乳腺癌的肿瘤标志物及预后监测指标[18]。血清降钙素是哺乳动物甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌的一种激素，乳腺癌引起的内分泌综合征可导致其异常升高。乳腺癌在发生骨转移时，降钙素升高尤为明显[18]。

本次研究显示，CA125、CA153、铁蛋白在乳腺癌患者中有高表达，明显差异于正常组，这与国内学者报道基本一致，差异有统计学意义；乳腺癌患者复发情况 CA125、CA153、铁蛋白指标的差异有统计学意义；转移情况患者 CA125、CA153、CEA、铁蛋白指标的差异有统计学意义；在血清多项生化指标联合检测对疾病的鉴别诊断和血清多项生化指标联合检测对乳腺癌疾病复发和转移情况两项研究中，CA125、CA153、铁蛋白、降钙素差异均具有统计学意义。综上，本次研究结果表明 CA125、CA153、CEA、铁蛋白、降钙素联合检测对乳腺癌的鉴别诊断和预后评估有重要的意义，值得临床普遍推广。

参考文献

[1] Györffy B，Bottai G，Fleischer T，et al. Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancersubtypes [J]. Int J Cancer，2016，138：87－97.

[2] Masood S. Breast cancer subtypes：morphologic and biologic characterization[J]. Womens Health (Lond Engl)，2016，12：103－119.

[3] Hein A，Lambrechts D，von Minckwitz G，et al. Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patientsreceiving bevacizumab：Results from the randomized phase III GeparQuinto study[J]. Int J Cancer，2015，137：2981－2988.

[4] Sestak I，Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence[J]. Breast Cancer Res，2015，17：516.

[5] 贾举闻，付峥，葛麟，等. 血清半乳凝素-3、糖类抗原 153 和肿瘤特异生长因子结合乳腺钼靶 X 线对乳腺癌的早期诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复，2017，24(2)：135－138.

[6] Soady KJ，Kendrick H，Gao Q，et al. Mouse mammary stem cells express prognostic markers for triple-negative breastcancer[J]. Breast Cancer Res，2015，17：31.

[7] 张美玲，董恒进. 乳腺癌基因分型与血清肿瘤标志物表达的相关性分析[J]. 中国现代应用药学，2017，34(1)：111－115.

[8] 王英，李佩章，黄玲莎，等. HE4 和 CA153 联合表达在预测早期乳腺癌淋巴结转移中的意义[J]. 现代肿瘤医学，2017，25(3)：390－392.

[9] 陈龙舟，唐静，刘娟，等. 淋巴结阴性乳腺癌血清 TRACP5b 和 CEA、CA-153 在预测骨转移价值方面的对比研究[J]. 中国妇幼保健，2016，31(24)：5278－5280.

[10] Dowling RJ，Niraula S，Chang MC，et al. Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant metformin administration in breast cancer：a prospective window of opportunity neoadjuvant study[J]. Breast Cancer Res，2015，17：32.

[11] Hongchao P，Zhilan P，Jiediao L，et al. Forkhead box C1 boosts triple-negative breast cancer metastasis through activating the transcription of chemokine receptor-4[J]. Cancer Sci，2018，109：3794－3804.

[12] 杨泽安. CEA、CA125 及 CA153 在乳腺癌中的检测价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版)，2016，13(3)：83－85.

[13] Millis SZ，Gatalica Z，Winkler J，et al. Predictive Biomarker Profiling of ＞6000 Breast Cancer Patients Shows Heterogeneity in TNBC，With Treatment Implications[J]. Clin Breast Cancer，2015，15：473－481.

[14] Danja S，Helena S，Theron J，et al. Receptor activator of nuclear factor kB ligand，osteoprotegerin，and risk of death following a breast cancer diagnosis：results from the EPIC cohort[J]. BMC Cancer，2018，18：1010.

不同种类血浆在儿童急性肝衰竭患者血浆置换中疗效的比较

王雅茹[1]　王星[1]　王晓卫[1]　李萌[1]

［摘要］ **目的**：通过比较普通冰冻血浆(FP)、新鲜冰冻血浆(FFP)、普通冰冻血浆和新鲜冰冻血浆混合(FP＋FFP)在儿童急性肝功能衰竭血浆置换(PE)中的凝血功能和生化指标，评价 FP 在急性肝功能衰竭患儿血浆置换中的应用价值。**方法**：回顾分析 59 例因急性肝功能衰竭进行 PE 治疗的患儿临床资料，分为 FP 置换组(9 例)，FFP 置换组(26 例)，FP＋FFP 置换组(24 例)，比较 3 组患儿 PE 治疗前和治疗后的凝血功能和生化指标的差异。**结果**：3 组患儿在 PE 治疗前凝血功能和生化指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)；3 组患者在 PE 治疗后凝血功能和生化指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)；患者治疗前后效果组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)，而组间治疗效果差异无统计学意义。**结论**：在 FFP 短缺时，FP 可以部分或全部代替 FFP 对急性肝功能衰竭患者进行 PE 治疗。

［关键词］ 普通冰冻血浆；新鲜冰冻血浆；急性肝功能衰竭；血浆置换

doi：10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.12.006

［中图分类号］ R575.3　［文献标志码］ A

Comparison of effects of different plasma types on plasma exchange in children with acute liver failure

WANG Yaru　WANG Xing　WANG Xiaowei　LI Meng

(Department of Blood Transfusion, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: WANG Xing, E-mail: 1792453083@qq.com

Abstract　**Objective**: To compare the coagulation function and biochemical indicators of normal frozen plasma (FP), fresh frozen plasma(FFP), normal frozen plasma and fresh frozen plasma(FP＋FFP) in children with acute liver failure plasma exchange(PE), and evaluate the value of FP in plasma exchange in children with liver failure. **Method**: The clinical data of 59 patients with PE due to liver failure were retrospectively analyzed. They were divided into FP replacement group($n=9$), FFP replacement group($n=26$), FP＋FFP replacement group($n=24$), and three groups of children. The differences in coagulation function and biochemical parameters between before PE treatment and after PE treatment were compared. **Result**: There were no significant differences between the three groups in the coagulation function and biochemical index before PE treatment($P>0.05$). There was no significant difference between the three groups in the coagulation function and biochemical index after PE treatment($P>0.05$), the patients in the effect group before and after treatment were statistically significant($P<0.05$), so the difference in treatment effect was not statistically significant. **Conclusion**: In the absence of FFP, FP can partially or completely replace FFP for PE treatment in patients with liver failure.

Key words　ordinary frozen plasma; fresh frozen plasma; acute liver failure; plasma exchange

肝衰竭是由物理、化学等各种因素引起大量的肝细胞损伤，导致肝脏的合成、代谢、凝血以及生物转化等功能急剧恶化，出现以黄疸、肝肾综合征、肝性脑病等临床表现[1-3]。在我国，肝衰竭患者多由肝炎病毒、药物等肝毒性物质引起，儿童肝衰竭也可见于遗传代谢性疾病，病情通常危重，死亡率也

[1] 南京医科大学附属儿童医院输血科(南京，210008)
通信作者：王星，E-mail：1792453083@qq.com

[15] Marous M, Bièche I, Paoletti X, et al. Designs of preoperative biomarkers trials in oncology: a systematic review of the literature [J]. Ann Oncol, 2015, 26: 2419－2428.

[16] 王军梅，朱李茹. 乳腺癌患者血清糖类抗原 15-3、癌胚抗原、铁蛋白、降钙素水平的变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志，2018，28(13)：1605－1607，1610.

[17] 王娇洋. 用于检测糖蛋白的荧光印迹纳米材料的制备与应用研究[D]. 山东师范大学，2017.

[18] Manuel PR, Cynthia MT, Janeiro JVG, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 378－397.

(收稿日期：2019-03-28)