

腹水/血清肿瘤标志物对良恶性腹水的鉴别价值

黄家淼, 杨剑, 周仁荣, 胡健

黄家淼, 杨剑, 周仁荣, 胡健, 中国人民解放军81医院消化科
江苏省南京市 210002
通讯作者: 黄家淼, 210002, 江苏省南京市太平南路34标34号,
中国人民解放军81医院消化科. hjm@sohu.com
电话: 025-80864047 传真: 025-86648090
收稿日期: 2006-03-28 接受日期: 2006-04-13

Values of simultaneous determination of 5 tumor markers in fluid and serum and their ratio in differential diagnosis of benign and malignant ascites

Jia-Miao Huang, Jian Yang, Ren-Rong Zhou, Jian Hu

Jia-Miao Huang, Jian Yang, Ren-Rong Zhou, Jian Hu,
Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jia-Miao Huang, Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of Chinese PLA, 34-34 Taiping South Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. hjm@sohu.com
Received: 2006-03-28 Accepted: 2006-04-13

Abstract

AIM: To evaluate the values of the simultaneous determination of tumor markers AFP, CEA, CA19-9, CA50 and CA125 in fluid and serum, and their ratio (F/S) in the differential diagnosis of benign and malignant ascites.

METHODS: Serum and ascites fluid specimens were simultaneously collected from 105 patients with ascites (benign 57, malignant 48). The tumor markers AFP, CEA were determined by electrochemoluminescence. The tumor markers CA19-9, CA50 and CA125 were measured with radioimmunoassay (RIA).

RESULTS: The F/S ratios were all lower than 1.2 in benign ascites fluid and higher than 1.2 in the majority of malignant fluid when the tumor marker content in fluid was higher than the normal cut-off of serum (AFP > 25 µg/L, CEA > 5 µg/L, CA19-9 > 37 kU/L and CA50 > 20 mg/L). The combination of a F/S ratio greater than 1.2 and a cut-off stated above showed sensitivities

of 18.8%, 62.5%, 58.3% and 72.9%, respectively for AFP, CEA, CA19-9 and CA50, with a specificity of 100%. These sensitivities were significantly higher than those of a single determination of concentration in fluid or F/S ratio (16.7%, 37.5%, 29.2% and 47.9%)($P < 0.01$) besides AFP. The combined sensitivity of 4 tumor markers and their F/S ratios was 91.7% with a specificity of 100%.

CONCLUSION: In comparison with either single determination of concentration in serum or fluid, the sensitivity and specificity of tumor markers AFP, CEA, CA19-9 and CA50 can be significantly increased by simultaneous determination of the concentration in fluid and their F/S ratio.

Key Words: Ascites; Benign; Malignant; Differential diagnosis; Tumor Markers

Huang JM, Yang J, Zhou RR, Hu J. Values of simultaneous determination of 5 tumor markers in fluid and serum and their ratio in differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(15):1533-1536

摘要

目的: 评价同时测定腹水和血清中5种肿瘤标志物AFP, CEA, CA19-9, CA50, CA125水平及其腹水/血清(F/S)比值对良恶性腹水鉴别诊断的价值。

方法: 对明确诊断的腹水患者105例(良性57例, 恶性48例)同时采血和抽取腹水, 采用化学发光法测定AFP和CEA, 免疫放射分析法测定CA19-9, CA50和CA125。

结果: 腹水中肿瘤标志物的水平高于血清正常上限值(AFP>25 µg/L, CEA>5 µg/L, CA19-9>37 kU/L和CA50>20 mg/L)时, 良性腹水的F/S比值都小于1.2, 而恶性腹水的绝大多数F/S比值大于1.2。腹水AFP, CEA, CA19-9, CA50的上述上限值结合F/S比值大于1.2, 诊断敏感性分别为18.8%, 62.5%, 58.3%和72.9%, 除AFP外, 皆显著高于单纯的腹水浓

■背景资料

良恶性腹水的鉴别诊断是消化内科医师经常要面对的挑战。血清和腹水肿瘤标志物检测是鉴别良恶性腹水的重要方法之一, 但敏感性和特异性较低。腹水和血清肿瘤标志物及比值同时测定用于良恶性腹水的鉴别诊断, 值得探索。

■研发前沿

引起恶性腹水的病因复杂, 分原发和转移两类。腹膜转移癌可来自不同组织和器官。至今尚无一种理想的肿瘤标志物能兼有高度敏感性和特异性。选择几种特异性高的标志物联合检测, 能提高诊断的敏感性。

■相关报道

Trape *et al* 2004年在以胸水为主的研究中, 引进肿瘤标志物液体/血清(F/S)比值用于良恶性胸、腹水的鉴别诊断, 认为CEA, CA19-9和CA153的F/S比值在特异性100%时的诊断敏感性显著高于单纯的体液浓度测定。

度和F/S比值的敏感性(16.7%, 37.5%, 29.2%和47.9%)($P<0.01$)。四项联合诊断敏感性达91.7%, 特异性100%。

结论: 与单纯血清或腹水中浓度测定相比, 同时测定肿瘤标志物AFP, CEA, CA19-9和CA50的腹水浓度和F/S比值能显著提高诊断的敏感性和特异性, 对良恶性腹水的鉴别诊断具有较大的价值。

关键词: 腹水; 良性; 恶性; 鉴别诊断; 肿瘤标志物

黄家淼, 杨剑, 周仁荣, 胡健. 腹水/血清肿瘤标志物对良恶性腹水的鉴别价值. 世界华人消化杂志 2006;14(15):1533-1536
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1533.asp>

0 引言

通常将腹水分分为良性和恶性, 后者约占腹水的10%-30%^[1-2]。细胞学检查仍为恶性腹水确诊的金标准, 但其敏感性仅为30%-50%^[1]。近年来染色体检测、单抗免疫细胞化学染色和端粒酶活性检测的应用使细胞学检查法敏感性增加, 但仍不理想。研究表明, 检测腹水中IL-2, IL-6, TNF- α , 钙黏附素及VEGF等有助于良、恶性腹水的鉴别诊断^[3-4], 但离临床广泛使用尚需时日。检测血清和腹水中的肿瘤标志物已普遍用于恶性腹水的诊断^[5-11], 然而, 已有一些研究结果显示, 在某些良性腹水如结核、肝硬化并自发性腹膜炎等患者的血清和腹水中肿瘤标志物的水平显著升高^[12-14], 对鉴别诊断造成困难。我院2002-01-01/2005-11-30同时测定腹水患者血清和腹水中AFP, CEA, CA19-9, CA50和CA125 5种肿瘤标志物, 目的在于探讨联合检测能否提高诊断的敏感性和特异性。

1 材料和方法

1.1 材料 2002-01-01/2005-11-30明确腹水性质的患者105例, 男72例, 女33例, 平均50.5岁。恶性腹水48例, 病因: 肝细胞癌12例, 胆囊癌2例, 胰腺癌6例, 胃癌10例, 结肠癌6例, 十二指肠癌1例, 卵巢癌6例, 恶性腹膜间皮瘤2例, 原发病灶不明的转移性腺癌3例。均经腹水细胞学、多功能腹膜检查针活检^[15]或腹腔镜、手术病理证实。良性腹水57例, 病因: 肝硬化40例(其中并自发性腹膜炎者10例), 结核性12例, 类风湿(Felty综合征)1例, Budd-Chiari综合征3例, 脾包膜下出血反应性腹膜炎1例。均符合相关疾病诊断标准和治疗有效证实。入院次日清晨空腹采血, 同日上午抽取腹

水(距采血时间4 h内)。

1.2 方法 AFP和CEA测定采用化学发光法, 美国Beckman Coulter公司仪器; CA19-9和CA125采用免疫放射分析法, 美国Centocor公司试剂盒; CA50采用免疫放射分析法, 天津市协和医药科技有限公司试剂盒。血清AFP $<25\text{ }\mu\text{g/L}$, CEA $<5\text{ }\mu\text{g/L}$, CA19-9 $<37\text{ kU/L}$ 和CA50 $<20\text{ mg/L}$ 为正常上限值。

统计学处理 良恶性腹水肿瘤标志物浓度和腹水/血清(F/S)比值均值的比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

除CA125血清含量良恶性组比较无显著性差异外, 其余4种标志物腹水和血清中含量及F/S比值, 恶性腹水组均高于良性腹水组, 差异有显著性意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$, 表1)。以良性腹水中肿瘤标志物的最高浓度或最大F/S比值作为上限值(即特异性100%时), AFP, CEA, CA19-9和CA50四种肿瘤标志物的F/S比值的诊断敏感性与腹水浓度的诊断敏感性相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。CA125的F/S比值的诊断敏感性低于腹水浓度的诊断敏感性(表2)。当腹水中AFP $>25\text{ }\mu\text{g/L}$, CEA $>5\text{ }\mu\text{g/L}$, CA19-9 $>37\text{ kU/L}$ 和CA50 $>20\text{ mg/L}$ 时, 良性腹水的F/S比值均小于1.2; 而恶性腹水的F/S比值绝大多数大于1.2。也即良性腹水F/S比值大于1.2的情况均发生于四种肿瘤标志物腹水浓度低于上述上限值时。因此, 如表3所示: F/S >1.2 结合AFP $>25\text{ }\mu\text{g/L}$, CEA $>5\text{ }\mu\text{g/L}$, CA19-9 $>37\text{ kU/L}$ 和CA50 $>20\text{ mg/L}$ (即血清正常上限值)联合诊断, 在特异性100%时, 诊断敏感性分别为18.8%, 62.5%, 58.3%和72.9%, 除AFP外, 各项与单纯腹水浓度和单纯F/S比值的诊断敏感性比较, 有显著提高($P<0.01$)。四项联合诊断敏感性达91.7%, 特异性100%。良恶性腹水间CA125的腹水浓度与F/S比值间无上述规律性, 增加CA125的五项联合与四项联合比较, 在特异性100%时, 诊断敏感性无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

腹水是临床常见病症, 肝硬化、腹膜结核、腹膜转移癌和腹膜原发肿瘤是引起腹水的最常见病因^[1-2]。临床上为治疗和判断预后常需先区分腹水的良恶性, 细胞学是最常用的诊断方法, 但其敏感性常低于50%^[1]。因此, 非常需要有其他技

表 1 良恶性腹水患者腹水和血清肿瘤标志物检测结果mean (range)

肿瘤标志物		良性	恶性
AFP (μg/L)	腹水	18.2 (0.5–389)	381 (2.8–376 670) ^b
	血清	16.1 (1.7–480.1)	216 (1.8–300 000) ^b
	F/S比值	0.87 (0.04–2.05)	1.6 (1.0–2.76) ^a
CEA (μg/L)	腹水	2.5 (0.2–36.1)	25.1 (3.2–465.9) ^b
	血清	3.8 (0.7–42.2)	19.1 (1.3–365.0) ^b
	F/S比值	0.31 (0.06–1.42)	4.13 (1.63–58.85) ^b
CA19-9 (kU/L)	腹水	17.4 (1.0–239.1)	184.5 (9.0–1050.8) ^b
	血清	27.9 (3.5–584.5)	55.2 (9.0–733.8) ^a
	F/S比值	0.34 (0.02–1.42)	1.43 (0.61–9.04) ^b
CA50 (mg/L)	腹水	5.2 (1.0–30.2)	60.5 (7.2–684.7) ^b
	血清	6.1 (1.5–34.6)	22.4 (3.7–464.4) ^b
	F/S比值	0.78 (0.32–2.07)	2.36 (1.47–18.05) ^b
CA125 (kU/L)	腹水	421 (18–1122)	896 (21–2359) ^b
	血清	155 (11–2265)	161 (20–2431)
	F/S比值	1.76 (0.52–11.37)	5.21 (0.38–21.40) ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 良性腹水组.

■创新盘点

本研究结果表明, 肿瘤标志物F/S比值在特异性100%时的诊断敏感性并不优于单纯的腹水浓度测定. 但F/S>1.2联合腹水中肿瘤标志物浓度高于正常血清上限值, 能显著提高诊断敏感性.

表 2 腹水中肿瘤标志物及其F/S比值在特异性100%时的诊断敏感性

肿瘤标志物		上限值	敏感性 (%)
AFP	腹水	400 μg/L	14.6
	F/S比值	2.1	16.7
CEA	腹水	37 μg/L	41.7
	F/S比值	1.45	37.5
CA19-9	腹水	240 kU/L	39.6
	F/S比值	1.45	29.2
CA50	腹水	31 mg/L	43.8
	F/S比值	2.1	47.9
CA125	腹水	1130 kU/L	29.2 ^a
	F/S比值	11.5	10.4

^a $P < 0.05$ vs F/S比值.

表 3 腹水中肿瘤标志物联合其F/S比值在特异性100%时的诊断敏感性

肿瘤标志物	敏感性 (%)
AFP (>25 μg/L+F/S>1.2)	18.8
CEA (>5 μg/L+F/S>1.2)	62.5 ^b
CA19-9 (>37 kU/L+F/S>1.2)	58.3 ^b
CA50 (>20 mg/L+F/S>1.2)	72.9 ^b
CA125 (>1130 kU/L+F/S>11.5)	31.3
4项联合 (任一阳性)	91.7
5项联合 (任一阳性)	93.8

^b $P < 0.01$ vs 表2中各自腹水浓度和F/S比值的诊断敏感性.

术来进一步提高诊断的敏感性和特异性. 检测腹水中肿瘤标志物是鉴别良恶性腹水的方法之一, 国内、外已有较多报道^[5-11]. 本研究的结果与之前的报道基本一致, 即恶性腹水中肿瘤标志物浓度显著高于良性腹水. 但诊断的敏感性、特异性报道各异. 可能与标志物的上限值不一有关. 已有研究表明, 一些疾病如肾衰、肝硬化、结核等所致的良性腹水中肿瘤标志物浓度明显升高^[12-14]. 此外, 良性腹水患者如伴有一些已知的其他脏器的原发或转移癌(paraneoplastic effusion)^[13], 都会造成上限值的明显升高, 因而降低诊断的敏感性. 相反, 如不考虑良性腹水中肿瘤标志物浓度使用较低的上限值, 则产生高的假阳性, 降低了诊断的特异性.

腹水中肿瘤标志物的水平是腹膜上皮局部产生/释放和/或自血液中渗透的结果. Trape *et al*^[13]将肿瘤标志物分为二类: 一类是可由正常间皮细胞, 特别是当间皮受到炎症等刺激时产生

/释放的肿瘤标志物, 如CA125和细胞角质蛋白19(CYFRA21-1), 另一类是正常间皮细胞不能或低产生/释放的肿瘤标志物如CEA, CA19-9和CA15-3等. 在第2类肿瘤标志物, 腹水中有比血清更高的水平提示有局部的产生, 表示有上皮转移; 相反, 腹水中肿瘤标志物浓度正常或低于血清, 很可能提示, 血清是这些肿瘤标志物的来源. Trape *et al*^[13]于2004年报道胸、腹水患者CEA, CA19-9, CA153的F/S比值较单纯的胸、腹水中肿瘤标志物浓度有更高的诊断敏感性. 本研究显示, AFP, CEA, CA19-9和CA50的F/S比值对良恶性腹水的诊断敏感性并不优于单纯的腹水中浓度测定. 造成上述差异的主要原因, 可能是由于我们测定的部分良性腹水中, 当肿瘤标志物低于正常血清上限值时, 有部分患者的F/S比值>1.2, 降低了F/S比值的诊断敏感性. 当腹水中AFP, CEA, CA19-9和CA50高于血清上限值时, 良性腹水的F/S比值均小于1.2; 而恶性腹水的F/S比值绝大多数大于1.2. 腹水中AFP,

■同行评价

腹水和血清肿瘤标志物对良恶性腹水的鉴别诊断,国内外已有很多报道,但是腹水和血清肿瘤标志物及比值同时测定的报道鲜见,本文有较高的临床指导价值。采用几种肿瘤标志物腹水浓度结合F/S比值联合诊断,显著提高诊断敏感性和特异性,方法简便易行,应用前景广阔。

CEA, CA19-9和CA50高于正常血清上限值结合F/S>1.2联合诊断,诊断敏感性显著提高。

腹水中肿瘤标志物对鉴别诊断的敏感性各家报道不一,既与使用上限值不一有关,也与肿瘤原发器官和使用肿瘤标志物的数量有关。恶性腹水常见于胃肠、肝、胆、胰等脏器的肿瘤转移,因而测定CEA, CA19-9和CA50有较高的阳性率。AFP对恶性腹水的诊断敏感性不高,但因我国肝细胞癌发病率较高,AFP对肝癌所致腹水的诊断有不可替代的作用。本研究结果显示,联合检测腹水中AFP, CEA, CA19-9和CA50四种肿瘤标志物的水平和其F/S比值(>1.2),在特异性100%时,诊断恶性腹水的敏感性为91.7%。高于先前的报道。增加测定CA125及其F/S比值并不能提高诊断的敏感性。总之,在良恶性腹水的鉴别诊断中,肿瘤标志物是有诊断意义的检测方法之一,同时测定肿瘤标志物AFP, CEA, CA19-9和CA50及它们的F/S比值可能提高诊断的敏感性和特异性。

4 参考文献

- 1 Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-342
- 2 陈凤英, 李新华, 袁伟建. 以腹水为主要表现的61例病因分析. *中日友好医院学报* 2001; 15: 147-149
- 3 Schofield K, D'Aquila T, Rimm DL. E-cadherin expression is a sensitive and specific method for detection of carcinoma cells in fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 263-267
- 4 Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, Unger C, Marme D, Gastl G. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-187
- 5 朱焕兴, 杨永清. 血清、腹水中AFP、CEA及CA125水平对良恶性腹水的诊断价值. *放射免疫学杂志* 2003; 16: 329-331
- 6 Alexandrakis MG, Moschandrea JA, Koulocheri SA, Kouroumalis E, Eliopoulos GD. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 500-508
- 7 Miedouge M, Salama G, Barange K, Vincent C, Vinel JP, Serre G. Evaluation of alpha-fetoprotein assay in ascitic fluid for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 1999; 280: 161-171
- 8 Gulyas M, Kaposi AD, Elek G, Szollar LG, Hjerpe A. Value of carcinoembryonic antigen (CEA) and cholesterol assays of ascitic fluid in cases of inconclusive cytology. *J Clin Pathol* 2001; 54: 831-835
- 9 黄中伟, 孟宪镛, 堵浩荣, 葛政举, 成晔. 腹水四项指标检测对消化系统恶性腹水的诊断价值. *医学临床研究* 2004; 21: 1286-1288
- 10 王磊, 钟英强. 腹水与血清的癌胚抗原比值对恶性腹水的诊断意义. *现代消化及介入诊疗* 2004; 9: 104-105
- 11 刘军, 鄢斌, 付千钧. 血清-腹水白蛋白梯度、腹水/血清CEA、腹水/血清LDH对腹水性质的鉴别价值. *现代检验医学杂志* 2004; 19: 25-26
- 12 马灵筠, 杨五彪, 万学东, 陈群力. CA125、CEA、AFP检测在结核性腹水及恶性腹水鉴别诊断中的价值. *陕西医学杂志* 2004; 33: 995-997
- 13 Trape J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol* 2004; 25: 276-281
- 14 陈伟忠, 谢谓芳, 林勇, 周玉坤. CA125在恶性及结核性腹水中的鉴别诊断意义. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 243-244
- 15 张忠兵, 朱梁, 马述春, 张兴荣, 胡和平, 陈伟忠, 刘苏, 林勇. 多功能腹膜活检针的研制及临床应用研究. *中华消化杂志* 1999; 19: 114-116

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会

本刊讯 全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会将于2006年秋季在重庆举行,现将征文通知如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文及摘要800字(附软盘),2006-07-15截稿。

2 联系方式

重庆市第三军医大学西南医院消化科赵晶京收(邮编:400038); E-mail: zhaojingjing-1@sina.com.