

维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立

赵洪刚, 焦妍, 张遵城

赵洪刚, 焦妍, 张遵城, 天津医科大学第二医院核医学科
天津市 300211

赵洪刚, 副主任技师, 主要从事肿瘤的实验室诊断研究。

作者贡献分布: 此课题由焦妍设计; 研究过程由赵洪刚操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由张遵城提供; 数据分析由焦妍完成; 本论文写作由赵洪刚、焦妍及张遵城完成。

通讯作者: 张遵城, 教授, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院核医学科。zhangzuncheng@sina.com
电话: 022-88329303

收稿日期: 2016-03-10

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang, Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zun-Cheng Zhang, Professor, Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhangzuncheng@sina.com

Received: 2016-03-10

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To identify the reference range of

carcinoembryonic antigen (CEA), α -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in patients on maintenance hemodialysis.

METHODS: A total of 397 patients (203 males and 194 females) on maintenance hemodialysis were recruited at the Second Hospital of Tianjin Medical University between January 2014 and February 2016. Meanwhile, 272 healthy adult volunteers (139 males and 133 females) were included in a control group. Serum levels of CEA, CA199 and AFP were detected by chemiluminescence assay. Serum level of CA72-4 was detected by electrochemiluminescence assay. The reference ranges of CEA, CA199, AFP and CA72-4 were evaluated by Wilcoxon Mann-Whitney test and Chi-squared test.

RESULTS: Serum levels of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). Positive rates of the above three markers were also higher in patients on maintenance hemodialysis compared to the normal control group. Serum AFP levels did not differ significantly between patients on maintenance hemodialysis and the control group. The 95th percentile for CEA, CA199 and CA72-4 was identified to be 8.1 ng/mL, 135.8 U/mL and 11.2 ng/mL, respectively.

CONCLUSION: We identified the 95th percentile values of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis,

背景资料

国内外多项研究提到, 维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。

同行评议者

田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科

■ 研发前沿

据文献分析, 影响维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度的因素较多, 导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值。

which were higher than those of the control group.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Maintenance hemodialysis; α -fetoprotein; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 72-4

Zhao HG, Jiao Y, Zhang ZC. Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2429>

摘要

目的: 确定维持性血液透析透患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物的特殊人群参考值范围。

方法: 选择天津医科大学第二医院2014-01/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 健康查体者272例, 男139例, 女133例, 采用化学发光法检测CEA、AFP、CA199, 采用电化学发光法检测CA72-4, 建立维持性血液透析患者消化道肿瘤标志物的特殊人群参考值。

结果: 维持性透析患者肿瘤标志物CEA、CA199、CA72-4检测值和阳性率均高于正常对照组。AFP的检测值和正常人群无统计学差异。维持性血液透析患者95分位检测值分别为: CEA 8.1 ng/mL、CA199 135.8 U/mL、CA72-4 11.2 ng/mL。

结论: 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考范围如下: CEA ≤ 8.1 ng/mL, CA199 ≤ 135.8 U/mL、CA72-4 ≤ 11.2 ng/mL, 均高于正常人群参考值范围。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 维持性血液透析; 甲胎蛋白; 糖类抗原199; 糖类抗原72-4

核心提示: 维持性血液透析患者应用肿瘤标志

物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 根据本研究结果, 维持性血液透析患者糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限。

赵洪刚, 焦妍, 张遵城. 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2429>

0 引言

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物已经广泛应用于临床进行肿瘤早期诊断、疗效观察和复发监测。国内外多项研究提到^[1-6], 终末期肾病维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。本研究希望建立维持性透析患者这一特殊人群消化系相关肿瘤标志物的参考值, 提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津医科大学第二医院2014-06/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 年龄57.5岁 \pm 11.4岁, 所有患者均采用每周3次, 每次4 h的透析方案。综合营养评估法(Subjective Global Assessment, SGA)评估无重度营养不良(C级), 经体检、胸片、痰涂片、部分患者经计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查、排除炎症、肿瘤占位症状, 无吸烟史, 经随访证实无慢性肝病、结核及其他消化道疾病病史。所有患者采用费森尤斯4008S血液透析机, 尼普洛130G或150G三醋酸纤维素膜, 低分子肝素抗凝。正常对照组选取天津医科大学第二医院2015年健康查体者272例, 男139例, 女133例, 年龄54.1岁 \pm 15.1岁, 两组间性别年龄无统计学差异。维持性血液透析患者肌酐(creatinine, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值

■ 相关报道

Tong等报道指出在临床工作中, 在解读维持性血液透析患者的肿瘤标志物时, 应综合考虑肾功能和营养状态可能造成的影响, 以避免对于维持性血透患者肿瘤标志物假阳性的误判。

分别为 $818.6 \mu\text{mol/L} \pm 98.4 \mu\text{mol/L}$ 和 $18.4 \text{ mmol/L} \pm 3.7 \text{ mmol/L}$, 正常对照组肌酐(crea, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值分别为 $63.5 \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$ 和 $4.6 \text{ mmol/L} \pm 2.1 \text{ mmol/L}$, 本实验室所使用的正常参考值分别为: Cr: $58-110 \mu\text{mol/L}$, BUN: $2.86-8.20 \text{ mmol/L}$. 所有入选的维持性血液透析患者和正常对照组的肝功能指标均在正常参考范围内.

1.2 方法 透析当日清晨空腹抽取肘静脉血, 3000 r/min 离心 10 min , 血清 4 h 内上机检测, CEA、AFP、CA199使用Abbott ARCHITECT i2000全自动化学发光检测仪进行检测, 采用Abbott公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. CA72-4用ROCHE cobas E411全自动电化学发光检测仪进行检测, 采用ROCHE公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. 以上厂家出品试剂盒均具备合格证书, 有质量保证. 正常人群参考范围如下: CEA $\leq 5.0 \text{ ng/mL}$ 、AFP $\leq 10.9 \text{ ng/mL}$ 、CA199 $\leq 37 \text{ U/mL}$ 、CA72-4 $\leq 6.9 \text{ U/mL}$.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件, 正态性检验采用Shapiro-Wilk法, $P < 0.05$ 表明资料不符合正态分布. 检验肿瘤标志物数据用中位数(25分位, 75分位)表示, 数据比较采用Wilcoxon Mann-Whitney秩和检验, 阳性率的比较采用卡方检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 采用百分位数法计算各项肿瘤标志物的参考范围, 以 $< 95\%$ 分位点为 95% 参考范围.

2 结果

2.1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果 如表1可知, Shapiro-Wilk法检测结果显示各项肿瘤标志物检测结果均为非正态分布, 维持性透析组和正常对照组秩和检验 P 值均 < 0.05 , 两组间差异有统计学意义, 维持性透析患者肿瘤标志物检测值高于正常对照组.

2.2 维持性透析组和正常对照组阳性率 两组患者CEA, CA199, CA72-4的阳性率比较, P 值均 < 0.05 , 阳性率差异有统计学意义(表2).

2.3 各项肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 CEA、CA199、CA72-4的95分位分别为 8.1 ng/mL 、 135.8 U/mL 、 11.2 ng/mL , 据此确定维持性血透患者肺癌肿瘤标志物参考范围如下: CEA $\leq 8.1 \text{ ng/mL}$, CA199 $\leq 135.8 \text{ U/}$

mL , CA72-4 $\leq 11.2 \text{ ng/mL}$ (表3).

3 讨论

有文献指出^[7], 联合使用CEA、CA199、CA72-4诊断胃癌具有较好的灵敏度和特异性. CA199在胰腺肿瘤筛查、诊断、预后判断和术后检测中都起重要作用^[8]. CEA为腺癌、尤其是结直肠癌的诊断标志物^[1]. AFP为诊断原发性肝癌的公认标志物^[9]. CA72-4对胃癌的诊断具有特异性^[10]. 这些肿瘤标志物在消化道恶性肿瘤的诊断和治疗过程中都起到非常重要的作用. 维持性血液透析患者由于体内炎症状态的影响, 或是免疫抑制剂的使用, 发生恶性肿瘤的风险增高^[11], 肿瘤标志物在此类人群的应用需求较高, 但据文献分析, 维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度可能受到以下三方面的影响^[2,11,12]: (1)肾小球滤过率降低可导致大多数肿瘤标志物的排泄受损; (2)终末期肾病的慢性炎症状态会影响血浆和尿中的某些肿瘤标志物水平; (3)蛋白尿可能影响体内蛋白质的代谢及排泄, 而很多肿瘤标志物本质就是蛋白质^[3]. 三者单一或共同作用导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值.

CA199是分子量为 72.2 kDa 的肿瘤相关抗原, 最初发现于结肠癌和胰腺癌的患者. 根据文献报道^[13], 胆管或肝脏的良性疾病CA199也会轻度升高, 本研究选取病例时排除了患有胆结石、肝炎、胰腺炎病史的患者. 现有研究对于维持性血液透析患者CA199浓度是否升高存在不一致的结果^[11], 推测是由于选取研究样本肾功能减低的程度不一致, 造成结果的不同. 本研究结果认为维持性血液透析患者CA199浓度高于正常人, 95分位患者测定值为 135.8 U/mL , 是正常值范围的3倍以上, 75分位患者测定浓度接近正常人群参考值, 如果维持性血液透析患者使用正常人的参考值范围会造成接近 25% 的假阳性, 大大影响该检测项目的使用价值.

CA72-4是分子量 $> 106 \text{ kDa}$ 的黏液糖蛋白抗原, 是诊断胃癌的可靠指标, 特异性达 $95\%-100\%$ ^[14]. 本研究结果说明维持性血液透析患者CA72-4浓度高于正常人, 397例患者的中位数为 6.4 U/mL , 接近半数超过正常人群参考

■创新盘点

国内外多篇文章均得出维持性血液透析患者肿瘤标志物存在假性增高, 但仅本文建立了维持性透析患者这一特殊人群消化系统相关肿瘤标志物的参考值, 可以提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性.

■应用要点

临床医师可以根据本文建立的参考值来判断是否对患者进行深入检查来判断是否存在恶性肿瘤.

■ 名词解释

维持性血液透析: 是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命, 是延长尿毒症患者生命的过渡方法。

表 1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果

标志物	正常对照组 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$	维持性透析组 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$	Z值	P值
CEA(ng/mL)	1.47(0.97, 1.88)	3.32(2.31, 5.08)	-12.4	0.00
CA199(U/mL)	7.27(4.69, 12.83)	14.36(6.37, 32.79)	-5.0	0.00
AFP(ng/mL)	2.11(1.50, 1.83)	3.08(2.07, 5.76)	-0.3	0.72
CA72-4(U/mL)	3.57(1.03, 1.73)	6.40(1.97, 8.90)	-4.9	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; AFP: 甲胎蛋白; CA72-4: 糖类抗原72-4。

表 2 维持性透析组和正常对照组阳性率

标志物	正常对照组%(阳性数/总数)	维持性透析组%(阳性数/总数)	χ^2 值	P值
CEA	2.2(6/272)	40.1(159/397)	124.420	0.00
CA199	1.8(5/272)	21.4(85/397)	53.110	0.00
CA72-4	0.7(2/272)	43.1(171/397)	216.776	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4。

表 3 肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 ($n = 397$)

项目	中位数	百分位数法		
		P_{25}	P_{75}	P_{95}
CEA(ng/mL)	3.32	2.31	5.08	8.1
CA199(U/mL)	14.36	6.37	32.79	135.8
CA72-4(U/mL)	6.40	1.97	8.90	11.2

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4。

值上限, 严重影响该标志物的使用价值。有研究认为维持性血液透析患者CA72-4浓度不高于正常人, 推测是由于标本例数较少(23例)造成的偏差^[5]。

CEA是一种分子量为180 kDa的糖蛋白, 广泛应用于肿瘤的诊断、随访和疗效观察^[15]。本研究认为维持性血液透析患者CEA浓度高于正常人群, 与文献[16]结论相同。

AFP是分子量为64-70 kDa的糖蛋白, 对诊断原发性肝癌有重要参考价值。本研究在选取病例时排除了肝炎、肝硬化的患者, 选用肝功能正常的患者, 以排除良性肝脏疾病导致的肿瘤标志物升高。最终我们得出结论维持性血液透析患者AFP浓度与正常人群差异无统计学意义, 与文献[16]结论一致, 无需建立特殊人群参考值。

本研究所选患者均进行低通量透析, 能够

通过分子量<5000的分子, 上述肿瘤标志物分子量均高于5000, 理论上无法通过透析膜, 推测本研究所选取的患者体内肿瘤标志物浓度不受透析影响。

由此可见, CA199、CEA、CA72-4使用正常人群参考值都会造成大量的假阳性, 影响该项目的使用价值, 干扰临床医师判断。所以根据本研究结果, 维持性血液透析患者CA199、CEA、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限。本研究所采用检测方法为电化学发光法和化学发光法, 为目前三级甲等医院所使用的主流检测方法, 且检测稳定, 重复性好, 批间差小, 有比较广泛的参考意义。

总之, 临床医师在解读维持性血液透析这一特殊人群肿瘤标志物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 更加有效的帮助临床医师进行正确诊断, 减少误判。每个医疗机构的检验中心也应建立本实验室的特殊人群参考值以更好的服务临床。

4 参考文献

- 1 Tong HL, Dong ZN, Wen XY, Gao J, Wang B, Tian YP. Impact of chronic kidney disease on serum tumor markers concentrations. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 274-279 [PMID: 23324276]
- 2 Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R. Increased plasma concentrations of tumour markers in the

- absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1605-1620 [PMID: 21892908 DOI: 10.1515/CCLM.2011.694]
- 3 Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, Makri A, Goulioti A, Stavropoulos T, Stamatiou K. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 50-53 [PMID: 20061692]
 - 4 Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 661-667 [PMID: 17852811 DOI: 10.1080/00365510701282326]
 - 5 陈辉乐, 金领微, 毛朝鸣. 肾功能及血透对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *山东医药* 2007; 47: 552-554
 - 6 俞小芳, 徐夏莲, 叶志斌, 吴兆龙. 肾功能及血液透析对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *上海医学* 2007; 30: 81-85
 - 7 Jing JX, Wang Y, Xu XQ, Sun T, Tian BG, Du LL, Zhao XW, Han CZ. Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10267-10272 [PMID: 25556459 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10267]
 - 8 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.1002/ijc.20037]
 - 9 王刚. 肿瘤标志物CEA、AFP、CA50、CA19-9和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. 大连: 大连医科大学, 2012
 - 10 王梦啸, 孙洁, 周云. CEA、AFP、CA50和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. *中国实验诊断学* 2015; 19: 1352-1354.
 - 11 Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 647541 [PMID: 24689048 DOI: 10.1155/2014/647541]
 - 12 Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1121-1128 [PMID: 21511834 DOI: 10.2215/CJN.09011010]
 - 13 Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, van Oijen MG, Aerts R, Sweep FC, Nevens F, Drenth JP. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver Int* 2009; 29: 1389-1395 [PMID: 19515221 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02055.x]
 - 14 刘汐盈. 测定血清CA72-4、CA19-9、CEA水平在胃癌诊治中的价值和意义. 长春: 吉林大学, 2010
 - 15 李岩. 胃癌肿瘤标志物及临床意义. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 11-15
 - 16 张家明, 王文, 姚孝明, 施建丰. 肝硬化患者血清AFP、TNF- α 、IL-6、IL-10检测的临床意义. *放射免疫学杂志* 2007; 20: 221-223

同行评价

本文比较了正常人群和维持性血透患者的消化系统肿瘤指标的差异, 并给出了维持性血透患者的具体参考值范围, 有一定的临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

