·临床研究·

血清CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1联合检测对食管恶性肿瘤的临床诊断价值

杨利萍 李登云 陈秀花

[摘要] **目的** 探讨联合检测血清糖类抗原72-4(CA72-4)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、细胞角蛋白19片段(CYFRA 21-1)在食管癌诊断中的意义。**方法** 收集144例食管癌患者为食管癌组,143例健康体检者作为对照组,同时检测比较两组的血清CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1水平差异,绘制CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1以及联合检测的受试者工作特征曲线(ROC),并评价各指标对食管癌的诊断效能。**结果** 食管癌组的血清CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1水平均高于对照组,差异均有统计学意义(t分别=2.81、3.40、3.98、4.20,P均<0.05),并且随着病情的恶性程度发展,CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1指标逐步升高(F分别=18.35、10.83、24.58、9.57,P均<0.05)。CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1诊断食管癌的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.74、0.75、0.71、0.70,均不能达到很好的诊断效果,四项指标联合检测的AUC提高到0.86,诊断灵敏度、准确度也得到明显提高,诊断效能优于单项检测(χ^2分别=14.48、22.47、9.40、33.01;13.65、9.54、11.23、13.65,P均<0.05)。**结论** 在食管癌诊断中,联合检测CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1可以提高检测的准确度、灵敏度,并且各指标可作为病情评估的参考指标。

[关键词] 糖类抗原72-4; 鳞状细胞癌抗原; 胰岛素样生长因子1; 细胞角蛋白19片段; 食管癌

Clinical diagnostic value of combined detection of serum CA72-4,SCC,IGF-1,and CYFRA21-1 in esophageal cancer YANG Liping,LI Dengyun,CHEN Xiuhua.Department of Laboratory,Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University,Quzhou People's Hospital,Quzhou 324000,China.

[Abstract] **Objective** To explore the significance of combined detection of serum CA72-4, SCC, IGF-1, and CYFRA21-1 in the diagnosis of esophageal cancer. **Methods** Totally 144 patients with esophageal cancer were selected as malignant group and 143 healthy people were enrolled as control group.The serum levels of CA72-4,SCC,IGF-1,and CYFRA21-1 were detected and compared between the two groups.The receiver operating characteristic curve (ROC) of CA72-4,SCC,IGF-1,CYFRA21-1 and combined detection were drew to evaluate the diagnostic efficacy of each index for esophageal cancer. **Results** The levels of serum CA72-4,SCC,IGF-1,and CYFRA21-1 in the esophageal cancer group were higher than those in the control group(t=2.81,3.40,3.98,4.20,P<0.05).The indexes of CA72-4,SCC,IGF-1, and CYFRA21-1 increased gradually with the severity of the disease(F=18.35,10.83,24.58,9.57,P<0.05). The area under the ROC curve of CA72-4,SCC,IGF-1,and CYFRA21-1 in the diagnosis of esophageal cancer were 0.74,0.75, 0.71, and 0.70, respectively. The AUC of the combined detection of the four indexes increased to 0.86. The diagnostic sensitivity and accuracy were significantly improved,and the diagnostic efficiency was better than that of single detection (χ^2=14.48,22.47,9.40,33.01,13.65,9.54,11.23,13.65,P<0.05). **Conclusion** In the diagnosis of esophageal cancer, combined detection of CA72-4, SCC, IGF-1, and CYFRA21-1 can improve the accuracy and sensitivity of detection, which can be as a reference index for disease assessment.

[Key words] carbohydrate antigen 72-4; squamous cell carcinoma antigen; insulin-like growth factor receptor 1; cytokeratin 19 fragments; esophageal cancer

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.006.009

基金项目:衢州市科技计划项目(2019042)

作者单位:324000 浙江衢州,温州医科大学附属衢州医院、衢州市人民医院检验科(杨利萍、陈秀花);浙江衢化医院检验科(李登云)

食管癌是全球所有癌症中第六大最常见的死亡原因，也是全球第七大常见癌症[1]。如今食管癌的诊断方法主要还是喉镜及手术病理检查，喉镜在某种程度上给患者带来一定的生理及心理创伤，并且食管癌早期临床症状不典型，易与咽喉炎、感冒等疾病混淆，患者就诊时已属于中晚期，5年生存率较低，预后较差[2]。食管癌的早诊断早治疗能有效提高患者治愈率和降低死亡率。目前有部分血清标志物在食管癌的诊断中有一定的应用价值，但各标志物单独的诊断效能均不能达到较理想的水平，极易造成漏诊甚至误诊。本次研究联合检测血清糖类抗原72-4（carbohydrate antigen 72-4，CA72-4）、鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCC）、胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor receptor 1，IGF-1）、细胞角蛋白19片段（cytokeratin 19 fragments，CYFRA 21-1），以期提高其对食管癌的诊断效能。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年6月至2020年6月于衢州市人民医院和浙江衢化医院就诊的食管癌患者144例作为食管癌组，其中男性122例、女性22例；年龄45~82岁，平均（68.07±8.92）岁；食管癌TNM分期：Ⅰ期20例、Ⅱ期60例、Ⅲ期40例、Ⅳ期24例；均通过内镜、手术、病理确诊的初诊患者，标本为患者未经采用任何抗肿瘤治疗之前的原始标本，排除高血压、糖尿病、血液病等基础性疾病，所有患者均以食管癌为原发癌。选择同期143例健康体检者为对照组，其中男性118例、女性25例；年龄43~89岁，平均年龄（69.76±11.92）岁。两组的性别、年龄比较，差异均无统计学意义（P均>0.05）。

1.2 方法 采集受检者的空腹静脉血4～5 ml后送检，常规静置20～30 min，血液凝固后3 000 r/min离心10 min获取上层血清完成CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1水平的检测，具体操作严格按试剂盒说明书及科室标准操作程序进行。CA72-4、SCC、CYFRA21-1检测使用仪器为美国雅培全自动化学发光分析仪i 2000，试剂购自美国雅培公司。IGF-1检测采用ELISA法，试剂盒购自罗氏检测公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。计量资料比较采用t检验，多组间比较采用F检验；计数资料比较采用χ^2检验；利用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic cruve，ROC）分析各指标单独及联合检测的诊断效能。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组各期和对照组的CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1水平比较见表1

表1 食管癌组各期和对照组的CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1水平比较

组别	CA72-4/kU/L	SCC/μg/L	IGF-1/ ng/ml	CYFRA21-1/ng/ml
食管癌组	8.79 ± 24.49*	2.81 ± 6.81*	204.02 ± 55.70*	7.01 ± 14.45*
Ⅰ期	4.99 ± 5.15	1.03 ± 1.66	120.05 ± 78.68	6.49 ± 18.53
Ⅱ期	5.86 ± 7.62	1.04 ± 0.69	139.76 ± 58.85	6.66 ± 16.13
Ⅲ期	7.80 ± 22.74	3.80 ± 10.89	252.66 ± 91.70	7.41 ± 16.87
Ⅳ期	31.68 ± 75.95	6.46 ± 7.23	361.45 ± 62.83	10.54 ± 15.48
对照组	1.75 ± 1.46	0.86 ± 0.42	97.01 ± 61.12	1.93 ± 0.85

注：*：与对照组比较，P<0.05。

由表1可见，食管癌组患者的CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1水平均高于对照组，差异均有统计学意义（t分别=2.81、3.40、3.98、4.20，P均<0.05），随着疾病的进展，指标CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1水平呈持续性的上升（F分别=18.35、10.83、24.58、9.57，P均<0.05）。

2.2 CA72-4、SCC、IGF-1和CYFRA21-1以及联合检测对食管癌的诊断效能结果见表2

由表2可见，联合检测对食管癌的诊断灵敏度和准确度均高于单项检测，差异均有统计学意义（χ^2分别=14.48、22.47、9.40、33.01；13.65、9.54、11.23、13.65，P均<0.05）。

3 讨论

近年来，随着生活饮食习惯及环境的变化，食管癌的发病率及死亡率呈上升趋势，在2018年的癌症死亡率中排名第六[1]。食管癌的预后较差，我国的5年生存率为20.9%[2]，如果食管癌在早期阶段发现治疗，生存率可以高达80%[3]，而现实情况是，大

表 2　CA72-4、SCC、IGF-1 和 CYFRA21-1 以及联合检测对食管癌的诊断效能分析

项目	AUC	*SE*	95%*CI*	最佳截断值	约登指数	灵敏度/%	特异度/%	准确度/%
CA72-4	0.74	0.03	0.68 ~ 0.80	2.04	0.29	68.30	60.80	64.45
SCC	0.75	0.03	0.69 ~ 0.80	1.05	0.34	62.50	71.30	66.90
IGF-1	0.71	0.03	0.65 ~ 0.77	195.97	0.32	72.20	59.40	65.85
CYFRA21-1	0.70	0.03	0.64 ~ 0.76	2.47	0.29	56.25	72.70	64.45
联合检测	0.86	0.02	0.81 ~ 0.90	/	0.57	86.81	69.93	78.10

多数食管癌患者发现确诊时已处于晚期，这是食管癌预后不良的主要原因，因此，早诊断是保证患者治疗时机、提高临床疗效的关键。

目前，食管癌的早期诊断主要依靠有创且昂贵的内窥镜检查和组织病理学检查，运用高诊断效能的非侵入性方法如血清标志物等也是提高食管癌的早期诊断率和预后的有效途径。目前，血清标志 CYFRA 21-1、SCC-Ag、CA72-4 是食管癌诊断、病情初进展和预后评估中比较有用的生物标记，在肿瘤发生及增生过程中可出现于体液、组织以及细胞中，可对肿瘤细胞生长做出准确反映[4]，但单项检测的灵敏度和特异度均不高，容易造成误诊或漏诊。

CA72-4 是一种黏蛋白样的高分子量糖蛋白，临床上多用于胃肠道肿瘤的辅助诊断[5]。SCC 是鳞状上皮细胞抗原，其主要表达于鳞状上皮细胞膜糖蛋白结构中，在鳞状上皮癌细胞异常增殖的过程中，部分凋亡分解的鳞状上皮细胞能够明显促进 SCC 的释放，其对于食管癌具有一定的诊断效能[6]；CYFRA 21-1 是形成上皮细胞的结构蛋白之一，广泛分布在鳞状上皮中，在肺癌诊断时常呈现为高表达，消化道肿瘤中均有一定的阳性表达率[7]。在中国，超过 90% 的食管癌是鳞状癌[8]，因此血清 SCC、CYFRA 21-1 对我国的食管癌具有一定的诊断效能。IGF-1 是由人体内肝细胞、肾细胞、脾细胞等十几种细胞自分泌和旁分泌的一种活性蛋白多肽物质，有研究显示 IGF-1 可促进癌症发生和进展[9]，Park 等[10]还证实 IGF-1 是肿瘤微环境中的关键信号，可在许多人类癌症中促进细胞生长和存活，这是由于 Ser-202 的 PKM2 的新型磷酸化是在 IGF-1 刺激下由 AKT 激活诱导的，这种磷酸化对于丙酮酸激酶 2 型肌肉蛋白的核易位至关重要，使其能够在 IGF-1 刺激下促进癌细胞生长。 在本次研究结果中，食管癌患者的血清 CA72-4、SCC、IGF-1 和 CYFRA21-1 水平均高于健康体检者（P均<0.05），提示在食管癌细胞的增殖过程中，恶性肿瘤细胞释放的 CA72-4、SCC、IGF-1 和 CYFRA21-1 均增加，导致释放入血的量上升，从而血清中的浓度也出现上升，由此可对肿瘤细胞生长做出准确反映；并且四种指标均与肿瘤的恶性程度高度相关，随着疾病的进展，这些指标呈持续性的上升（P均<0.05），这也说明 CA72-4、SCC、IGF-1 和 CYFRA21-1 指标可作为疾病情况监测的良好指标，与杜昌芮等[11]报道相符。

本次研究还显示单独检测 CA72-4、SCC、IGF-1 和 CYFRA21-1 对食管癌诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.74、0.75、0.71、0.70，均不能达到很好的诊断效果，联合检测四项指标得到 ROC 曲线下面积为 0.86，相比较单项检测，其诊断效能明显提高，灵敏度略高于此前报道的 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、CA19-9、CA72-4 五项血清肿瘤标志物联合检测[12]。

综上所述，在食管癌诊断中，联合检测 CA72-4、SCC、IGF-1、CYFRA21-1 可以提高检测的准确度、灵敏度，并且各指标可作为病情评估的参考指标，联合检测可提高对恶性肿瘤的诊断效能，为临床提供更优质的实验诊断支持，当然恶性肿瘤的诊断主要还是依赖于病理检查，肿瘤标志对恶性肿瘤的诊断只能起辅助作用。

参考文献

1　Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

2　吴斌，马骏，陈帅，等.循环肿瘤细胞在食管癌诊疗中的研究进展[J].肿瘤研究与临床，2019，31(11)：786-789.

3　Wang J, Wu N, Zheng QF, et al.Evaluation of the 7th edition of the TNM classification in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma[J].World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18397-18403.

4　Yang Y, Huang X, Zhou L, et al.Clinical use of tumor biomarkers in prediction for prognosis and chem othera-

peutic effect in esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer,2019,19(1):526.
5 杨莉,李晓南,杨晓雪.血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA724联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(4):387-391.
6 华星,李从进,荆成宝.食管癌患者的SCC、CEA、CYFRA21-1水平及其临床意义研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(3):233-236.
7 李洋,林家茂,许晓群.食管鳞状细胞癌118 例肿瘤标志物HSP90α联合Cyfra21-1和CEA检测临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(3):202-208.
8 Wu LL,Liu X,Huang W,et al.Preoperative squamous cell carcinoma antigen and albumin serum levels predict the survival of patients with stage T1-3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma:A retrospective observational study[J].J Cardiothorac Surg,2020,15(1):115.
9 Giovannucci E.Insulin,insulin-like growth factors and colon cancer: A review of the evidence[J].J Nutrit,2001,131(11 Suppl):3109S-3120S.
10 Park YS,Kim DJ,Koo H,et al.AKT-induced PKM2 phosphorylation signals for IGF-1-stimulated cancer cell growth[J].Oncotarget,2016,7(30):48155-48167.
11 杜昌芮,谭何易,曾文兵.4 项血清肿瘤标志物水平与食管癌TNM分期的相关性分析[J].检验医学与临床,2021,18(5):658-660.
12 张静.多项肿瘤标志物联合检测在食管癌诊断中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2020,30(3):313-315.

(收稿日期 2021-03-29)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第511页)

3 Shah P,Hall R,Catmur C,et al.Alexithymia,not autism,is associated with impaired interoception[J].Cortex,2016,81(8):215-220.
4 徐凤麟,孙建萍.老年慢性病患者述情障碍的研究进展[J].中华护理杂志,2018,53(1):105-109.
5 袁勇贵,沈鑫华,张向荣,等.多伦多述情障碍量表(TAS—20)的信度和效度研究[J].四川精神卫生,2003,16(1):25-27.
6 李菲,刘慧松,查龙肖,等.中文版老年人衰弱评估量表的修订和信效度评价[J].护理学杂志,2017,32(7):18-20.
7 林一荻,杨智辉.不确定性忍受力,强迫,焦虑在大学生神经质人格与失眠间的多重中介作用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(3):255-259.
8 Tang HS,Chen PF,Lung FW.Personality and alexithymic disparity in obsessive-compulsive disorder based on washing and checking[J].Psychiatr Q,2017,89(2):1-11.
9 Correro Ii AN,Paitel ER,Byers SJ,et al.The role of alexithymia in memory and executive functioning across the lifespan[J].Cogn Emot,2019,28(8):1-16.
10 Scarpazza C,Ladavas E,Cattaneo L.Invisible side of emotions: somato-motor responses to affective facial displays in alexithymia[J].Exp Brain Res,2018,236(1):195-206.
11 Cecchetto C,Korb S,Rumiati RI,et al.Emotional reactions in moral decision-making are influenced by empathy and alexithymia[J].Soc Neurosci,2018,13(2):226-240.
12 毛旭,马艳梅,常潇匀,等.老年恶性肿瘤住院患者衰弱现状及其影响因素分析[J].中国继续医学教育,2019,11(17):154-157.
13 张国龙,李映红,翁慧雯.老年肺癌化疗患者衰弱情况及影响因素分析[J].现代医院,2018,18(12):1773-1775.
14 库敏,周巧学,周建荣,等.社区空巢老人述情障碍现状及其影响因素分析[J].解放军护理杂志,2020,37(4):19-22.

(收稿日期 2021-03-26)
(本文编辑 蔡华波)