

# 多肿瘤标志物蛋白芯片在老年人健康筛查中的应用

严海燕 钟日辉 李竞 罗晓红 陈瑞

**【摘要】** 目的 评估多肿瘤标志物蛋白芯片(C12芯片)在老年人健康筛查中的应用。方法 C12芯片包含甲胎蛋白(AFP)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、前列腺特异抗原(PSA)、游离前列腺特异抗原(f-PSA)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原242(CA242)、β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、人类生长激素(HGH)、铁蛋白(ferritin),利用C12芯片对399例体检老年人及对照组1791例成人体检者血清进行检测,以超出正常范围为阳性结果。结果 老年人组与对照组均检测到AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA153及CA199有阳性结果,其阳性率差异有统计学意义( $P<0.05$ );老年人组与对照组中AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA199、CA242及ferritin的正常检测值差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 C12芯片中AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA153及CA199肿瘤标志物可用于老年人的健康筛查,有助于发现早期肿瘤。

**【关键词】** 蛋白芯片;多肿瘤标志物;老年人;健康体检

**Application of multiple tumor markers' s protein chip in the screen program of the elderly** YAN Hai-yan, ZHONG Ri-hui, LI Jing, LUO Xiao-hong, CHEN Rui. Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510520, China  
Corresponding author: CHEN Rui, Email: gzchenrui@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the application of the multiple tumor markers' s protein chip (C12 chip) in the screen program of the elderly. **Methods** The C12 chip included alpha-fetoprotein (AFP), neuron-specific enolase (NSE), prostate special antigen (PSA), free-PSA (f-PSA), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125(CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 242 (CA242), human chorionic gonadotropin-beta ( $\beta$ -HCG), human growth hormone (HGH) and ferritin. The sera of the 399 healthy elderly under the screening program and 1791 adults were detected by the C12 chip. Definition of positive was set as: one or more tumor markers higher than or equal to the reference value. **Results** The positive rates of AFP, PSA, f-PSA, CEA, CA125, CA153 and CA199 between the elderly group and the adult group were significantly different ( $P<0.05$ ). The normal test value of AFP, PSA, f-PSA, CEA, CA125, CA199, CA242 and ferritin between the elderly group and the adult group were significantly different ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AFP, PSA, f-PSA, CEA, CA125, CA153 and CA199 of the C12 chip were useful in the screening program of the elderly to discover the sign of tumor at an early stage.

**【Key words】** Protein chip; Multiple tumor markers; Old people; Healthy screening

肿瘤标志物检测是肿瘤血清学诊断的主要方法之一,本研究所用的多肿瘤标志物蛋白芯片(C12芯片)在蛋白芯片的固相基质上预置12种肿瘤标志物单克隆抗体,用于俘获被测血清中对应的肿瘤标志物,在免疫反应中形成抗原抗体复合物,通过光化学反应产生光信号,测光系统根据光信号强度对各项肿瘤标志物进行定量分析,一次检测可以获得12种

肿瘤标志物含量(C12芯片)。12种肿瘤标志物包括甲胎蛋白(AFP),主要用于原发性肝癌的诊断和分类;神经特异性烯醇化酶(NSE),小细胞肺癌检查首选指标;前列腺特异抗原(PSA)及游离前列腺特异抗原(f-PSA),用于前列腺癌的诊断;癌胚抗原(CEA),升高可见于结肠癌、直肠癌、胃癌和肺癌;糖类抗原125(CA125),上皮性卵巢癌和子宫内膜癌标志物;糖类抗原153(CA153),在乳腺癌患者血清中明显升高;糖类抗原199(CA199),胰腺癌和结、直肠癌标志物;糖类抗原242(CA242),胰腺癌

和直结肠癌标志物;  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG), 是绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎标志物; 人类生长激素(HGH), 有利于肾癌、肺癌及垂体瘤的联合诊断; 铁蛋白(ferritin), 升高一般与白血病、肺癌、乳腺癌有关<sup>[1]</sup>。C12 芯片自 2003 年起开始在临床应用<sup>[1,2]</sup>, 而国内外的报道多集中于胃肠肿瘤、胰腺肿瘤<sup>[1]</sup>、肝脏肿瘤<sup>[2]</sup>、卵巢癌<sup>[3]</sup>、肺癌<sup>[4]</sup>等。本研究将其用于老年人健康筛查。

### 材料和方法

1. 标本来源: 病例均为 2009 年 3 月至 2010 年 8 月在中山大学孙逸仙纪念医院进行健康体检的人群, 体检前均无肿瘤病史。老年人组: 男性 260 人, 年龄 60~86 岁, 平均 68 岁; 女性 139 人, 年龄 60~91 岁, 平均 65 岁。对照组: 男性 1132 人, 年龄 15~59 岁, 平均 44 岁; 女性 659 人, 20~59 岁, 平均 45 岁。早晨空腹采血 2 ml, 待检标本置 4℃ 冰箱保存并于 1 周内进行检测。

2. 方法: 对老年人组及对照组血清进行 12 个肿瘤标志物的检测, 检测方法按照上海数康公司多种肿瘤标志物蛋白芯片检测系统的说明书进行, 对出现阳性结果的临床病例进行随访以确定是否有肿瘤的发生(超出正常范围为阳性结果)。为保持检测结果的一致性, 将老年人组与对照组的标本在每块芯片上均匀分布(每块芯片上均有相同的标准品及质控品进行质量控制)。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 11.5 软件对 C12 芯片各项检测阳性率进行  $\chi^2$  检验, 对除去阳性结果后正常检测值的比较采用 2 个独立样本的  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 阳性检出率: 老年人组及对照组 12 种肿瘤标志物中 AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA153 及 CA199 有阳性结果, 老年人组中的总阳性数为 58 例, 总阳性率 14.50%; 其中多指标联合阳性的有 6 例, 占 1.50%, 这 6 例在随后的半年随访中经过病理证实患恶性肿瘤(AFP 及 CEA 阳性的 2 例为肝癌; CEA 及 CA199 阳性的 1 例为胃癌; PSA 及 f-PSA 阳性的 1 例为前列腺癌; CEA、ferritin、NSE 及 CA125 阳性的 2 例为肺癌)。对照组总阳性数 21 例, 总阳性率 1.17%, 多指标联合阳性的有 4 例, 占 0.22%, 随访中也证实为恶性肿瘤(AFP 及 CEA 阳性的 1 例为肝癌; CEA、CA125 及 CA153 阳性的 1 例为乳腺癌;

CEA 及 CA199 阳性的 1 例为食管癌; CEA 及  $\beta$ -HCG 阳性的 1 例为子宫癌), 见表 1。

表 1 C12 芯片检测标志物在 2 组人群中的阳性检测率及肿瘤确诊率

标志物	老年人组(n=399)	对照组(n=1791)
AFP(ng/ml)	0.75(3)	0.06(1)
PSA(ng/ml)	7.69(20)	0.06(1)
f-PSA(ng/ml)	7.69(20)	0.06(1)
CEA(ng/ml)	2.01(8)	0.23(4)
CA125(KU/L)	0.77(2)	0.39(7)
CA153(KU/L)	0.25(1)	0.11(2)
CA199(KU/L)	1.00(4)	0.28(5)
肿瘤确诊率	1.50(6)	0.22(4)

注: 各检测标志物老年人组与对照组之间经  $\chi^2$  检验, 均  $P < 0.05$ ; 括号外数据为各种肿瘤标志物阳性率(%)或者肿瘤确诊率(%), 括号内数据为人数

2. 肿瘤标志物正常检测值在老年人组及对照组中的比较: 为了解在老年人组中 C12 芯片的正常检测值在老年人组与对照组之间是否有差异, 将结果中超出正常范围的阳性结果除去后对 2 个独立样本进行  $t$  检验, 结果显示, 老年人组中 AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA199、CA242、ferritin 的检测值高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 去除阳性值后两组 C12 芯片的检测结果

标志物	正常范围	老年人组(n=362)	对照组(n=1773)
AFP(ng/ml)	<20.00	3.39±2.34*	3.15±2.35
NSE(ng/ml)	<13.00	2.77±1.19	2.56±1.20
PSA(ng/ml)	<5.00	1.68±1.16*	0.47±0.45
f-PSA(ng/ml)	<1.00	0.39±0.25*	0.11±0.10
CEA(ng/ml)	<5.00	2.14±1.07*	1.69±0.89
CA125(KU/L)	<35.00	13.21±6.63*	12.85±6.68
CA153(KU/L)	<35.00	0.83±0.67	0.57±0.48
CA199(KU/L)	<35.00	11.98±7.97*	8.91±6.01
CA242(KU/L)	<20.00	4.99±2.73*	4.55±2.83
$\beta$ -HCG(ng/ml)	<3.00	0.51±0.33	0.48±0.34
HGH(ng/ml)	<7.50	7.91±5.05	7.44±5.91
ferritin(ng/ml)	<322.00	132.04±67.15*	117.38±77.55

注: \*老年人组与对照组之间肿瘤标志物含量经  $t$  检验,  $P < 0.05$

### 讨 论

C12 芯片基于抗原抗体特异性反应的原理, 能同时对 12 种肿瘤标志物进行检测, 多应用于肿瘤患者的早期筛查及诊断<sup>[2,5,6]</sup>, 尤其是多指标的联合应用可以提高肿瘤诊断的敏感性和特异性<sup>[7,8]</sup>, 减少漏检率和误诊率, 提供相对全面和客观的临床信息, 是其他肿瘤诊断技术的理想补充。本研究在老年人组

及对照组中共发现 10 例恶性肿瘤。

在应用 C12 芯片对老年人群进行健康筛查时显示,只有 AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA153、CA199 有阳性结果,总阳性率 14.5%,明显高于陆汉魁等<sup>[7]</sup>在医院职工健康检查中的总阳性率(1.5%),而对照组的总阳性率与之很接近;低于张露等<sup>[2]</sup>在肝癌病例研究中的 77.5%及 Caron 等<sup>[9]</sup>在黑色素瘤病例研究中的 96.7%,这是因为后者以“已确诊为肿瘤的病例”为研究对象。C12 芯片中单项标志物阳性的有 AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA153 及 CA199,与已有研究结果<sup>[7,8,10]</sup>基本一致,提示这几个标志物可用于老年人群的健康筛查中。在老年人组除去阳性结果后的正常结果发现,AFP、PSA、f-PSA、CEA、CA125、CA199 明显高于对照组,除此之外,CA242 和 ferritin 在老年人群和对照组中的差异有统计学意义,提示应设置针对老年人肿瘤标志物的正常检测范围,降低假阳性率,必要时可以考虑扩大样本量对 C12 芯片的临床应用进行深入研究。

参 考 文 献

[1] Balachandra K, Laisupasin P, Dhepakson P, et al. Preliminary clinical evaluation of a protein chip for tumor marker serodiagnosis of various cancers. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2003, 21(3):171-178.

[2] Zhang L, Cong GN, Yang XL, et al. Preliminary evaluation of multi-tumor marker bio-chip combined with artificial intelligence in hepatic cancer diagnosis study. *Chin J Med Guide*, 2003, (1): 35-37. (in Chinese)

张露,丛冠宁,杨小丽,等. 多肿瘤标志物蛋白质芯片检测系统结合人工智能在肝癌诊断研究中的初步评价. *中国医药导刊*, 2003, (1):35-37.

[3] Sun Z, Fu X, Zhang L, et al. A protein chip system for parallel analysis of multi-tumor markers and its application in cancer

detection. *Anti cancer Res*, 2004, 24(2C):1159-1165.

[4] Yang X, Wang D, Yang Z, et al. CEA is an independent prognostic indicator that is associated with reduced survival and liver metastases in SCLC. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 59(2): 113-119.

[5] Yin CH, Wen Y, Ren JB, et al. Combined different tumor markers in detecting 50 primary hepatic carcinoma cases. *Cancer Res Prev Treat*, 2005, 32(8):502-504. (in Chinese)

阴赫宏,文艳,任江波,等. 50 例原发性肝癌血清多肿瘤标志物的联合检测研究. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(8):502-504.

[6] Lu HK, Ji H, Zhu RS, et al. Comparative study between bio-chip detection and chemiluminescent immunoassay for multi-tumor markers. *Label Immunoassays Clin Med*, 2005, 12(2): 93-96. (in Chinese)

陆汉魁,季红,朱瑞森,等. 多项肿瘤标志物芯片检测法与化学发光分析法的对比实验研究. *标记免疫分析与临床*, 2005, 12(2):93-96.

[7] Lu HK, Ji H, Gu JY, et al. Preliminary clinical application of bio-chip detection for multi-tumor markers. *Label Immunoassays Clin Med*, 2005, 12(4): 196-199. (in Chinese)

陆汉魁,季红,顾建英,等. 多项肿瘤标志物生物芯片检测系统的初步临床应用. *标记免疫分析与临床*, 2005, 12(4): 196-199.

[8] Yang XQ, Yan L, Chen C, et al. Application of C12 multi-tumor marker protein chip in the diagnosis of gastrointestinal cancer: results of 329 surgical patients and suggestions for improvement. *Hepatogastroenterol*, 2009, 56(94-95): 1388-1394.

[9] Caron J, Mangé A, Guillot B, et al. Highly sensitive detection of melanoma based on serum proteomic profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(9): 1257-1264.

[10] Wilson MS, Nie W. Multiplex measurement of seven tumor markers using an electrochemical protein chip. *Ann Chem*, 2006, 78(18): 6476-6483.

(收稿日期:2011-03-24)

(本文编辑:万玉立)