

· 论 著 ·

肿瘤异常糖链糖蛋白在结直肠癌诊断中的应用价值

袁仁顺^{1,2}, 施海华^{1,2}

1. 南京医科大学姑苏学院, 江苏 苏州 215001;

2. 南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院胃肠外科, 江苏 苏州 215001

摘要: **目的** 探讨肿瘤异常糖链糖蛋白(TAP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA)19-9对结直肠癌诊断的价值。**方法** 选取2018年12月至2021年12月苏州市立医院121例经手术切除的结直肠癌患者为试验组,同期124例健康体检者为对照组,比较两组患者外周血中TAP、CEA、CA19-9的水平,按肿瘤TNM分期分类统计试验组中三者的阳性率,绘制受试者工作特征曲线(ROC)比较TAP、CEA、CA19-9单独及联合检测对结直肠癌的诊断价值。**结果** 试验组TAP、CEA、CA19-9阳性率及水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);试验组TAP总阳性率(76.03%)高于CEA(46.28%)及CA19-9(21.49%)($P<0.01$);不同分期患者TAP阳性率分别明显高于相应分期的CEA及CA19-9的阳性率,同时,Ⅱ期患者CEA阳性率高于CA19-9阳性率($P<0.05$);TAP的ROC曲线下面积(AUC)[0.930(95%CI:0.897~0.964)]分别高于CEA[0.795(95%CI:0.740~0.850)]及CA19-9[0.642(95%CI:0.572~0.711)];TAP+CEA两者联合检测与TAP+CEA+CA19-9三者联合检测时AUC最高,均为0.953(95%CI:0.926~0.981)。**结论** 三者对结直肠癌诊断价值由高至低依次为TAP>CEA>CA19-9,TAP联合CEA、CA19-9检测能提高检测效能。

关键词: 肿瘤异常糖链蛋白; 癌胚抗原; 糖链抗原19-9; 结直肠癌; 临床诊断

中图分类号: R735.3⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0797-04

Application of tumor abnormal protein in the diagnosis of colorectal cancer

YUAN Ren-shun, SHI Hai-hua

Gusu School of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215001, China

Corresponding author: SHI Hai-hua, E-mail: doctorhaihua0309@163.com

Abstract: Objective To investigate the value of tumor abnormal protein (TAP), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA) 19-9 in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** A total of 121 patients with colorectal cancer hospitalized in Suzhou Municipal Hospital from December 2018 to December 2021 were selected as experimental group, and 124 healthy people in the same period as control group. The levels of TAP, CEA and CA19-9 in peripheral blood of the two groups were compared. The positive rates of the three indexes in the experimental group were classified and counted according to tumor TNM stage. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to compare the diagnostic value of TAP, CEA and CA19-9 alone and in combination in colorectal cancer. **Results** The positive rates and levels of TAP, CEA and CA19-9 in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). The total positive rate of TAP in the experimental group (76.03%) was higher than that of CEA (46.28%) and CA19-9 (21.49%) ($P<0.01$). The positive rates of TAP in patients with different stages were significantly higher than those of CEA and CA19-9 in corresponding stages, and the positive rates of CEA in patients with stage II were higher than that of CA19-9. The area under ROC curve (AUC) of TAP [0.930 (95%CI: 0.897-0.964)] was significantly higher than that of CEA [0.795 (95%CI: 0.740-0.850)] and CA19-9 [0.642 (95%CI: 0.572-0.711)], respectively. The AUC of TAP+CEA and TAP+CEA+CA19-9 was the highest, both of which were 0.953 (95%CI: 0.926-0.981). **Conclusion** The diagnostic value for colorectal cancer is TAP>CEA>CA19-9. TAP combined with CEA and CA19-9 can improve the detection efficiency.

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.012

通信作者: 施海华, E-mail: doctorhaihua0309@163.com

出版日期: 2022-06-20

Keywords: Tumor abnormal protein; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 19-9; Colorectal cancer; Clinical diagnosis

据2020年全球癌症统计报告显示,世界范围内结直肠癌发病率及死亡率分别居恶性肿瘤的第三位、第二位^[1]。结直肠癌预后与疾病分期密切相关,I期结直肠癌死亡率约10%,而IV期的死亡率高达75%~80%^[2]。结直肠癌的确诊依赖于纤维结肠镜检查及病理活检,但肠镜检查相对价格昂贵、且为侵袭性,在肿瘤筛查中难以大规模普及^[3],因此寻找灵敏度高的无创检测指标、提高疾病早期诊断率一直是医学研究热点,癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、糖链抗原(carbohydrate antigen,CA)19-9为公认且运用最广泛的结直肠癌肿瘤标志物,但敏感性有待提高^[4]。肿瘤异常糖链糖蛋白(tumor abnormal protein,TAP)是由恶性增殖的肿瘤细胞表达的糖蛋白和组蛋白形成的异常聚合物,临床可通过外周血TAP含量检测辅助多种肿瘤早期诊断^[5],在乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌等都具备较好的诊断价值^[6-9]。本研究通过对这3种血清肿瘤标志物的分析,探讨其对结直肠癌诊疗中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 一般资料 随机选取2018年12月至2021年12月就诊于苏州市立医院东区胃肠外科的121例结直肠癌患者,设置为试验组,纳入标准:均行外科手术治疗(包括R0切除+姑息切除)、术后病理证实,且术前未接受新辅助化疗;其中男73例,女48例,年龄33~89(65.83±10.579)岁;术后大体标本分期参照国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准(2017年第8版)^[10],其中I期18例(14.88%),II期34例(28.10%),III期51例(42.15%),IV期18例(14.88%)。对照组为苏州市立医院同期的124例健康体检者,其中男70例,女54例,年龄30~89(64.18±10.95)岁,入院检查排除结肠及其他部位恶性肿瘤,既往无恶性肿瘤病史。两组资料的性别构成($\chi^2=0.379,P=0.538$)、年龄

($t=1.204,P=0.230$)差异均无统计学意义。本研究经医院伦理委员会审核通过。患者及体检者对本研究内容知情同意。

1.2 仪器及试剂 TAP检测试剂盒采自浙江瑞生医疗科技,结果判读采用相应的TAP图像分析仪;CEA检测使用贝克曼库尔特UniCel DxI 800全自动免疫分析仪;CA19-9检测使用罗氏Cobas e 801全自动化学发光免疫分析仪。

1.3 TAP检测及结果判读 取外周静脉血,滴至载玻片并推制成均匀血片,室温自然放置晾干,参照试剂盒操作流程,将试剂滴至干燥血片促使凝聚成特殊形状的一类晶体凝聚物,使用TAP图像分析仪观察并测量凝集物面积大小,操作由该院中心实验室专人负责。TAP检测阳性:凝聚物颗粒面积>121 μm^2 ,TAP检测阴性:凝聚物颗粒面积0~121 μm^2 。

1.4 CEA和CA19-9检测及临界值 取外周静脉血参照试剂盒操作流程,使用相应全自动免疫分析仪自动分析得出数据,操作由该院检验科专人负责。临界值设定:CEA>5 ng/ml,CA19-9>27 u/ml。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理。计量资料先行正态性检测,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验及分割 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,用 χ^2 检验分割法时,校正为 $\alpha'=0.017$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估TAP、CEA、CA19-9单独及联合检测对结直肠癌的诊断价值。

2 结果

2.1 两组TAP、CEA、CA19-9阳性率及水平比较 试验组TAP、CEA、CA19-9阳性率及水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 两组TAP、CEA、CA19-9阳性率及水平比较

Tab. 1 Comparison of positive rates and levels of TAP, CEA and CA19-9 between the two groups

组别	例数	TAP		CEA		CA19-9	
		阳性[例(%)]	水平(μm^2) ^a	阳性[例(%)]	水平(ng/ml) ^a	阳性[例(%)]	水平(ng/ml) ^a
试验组	121	92(76.03)	139.66(123.28,147.27)	56(46.28)	4.30(2.13,14.56)	26(21.49)	12.99(7.00,24.59)
对照组	124	0	72.54(57.92,87.48)	6(4.84)	1.70(1.10,2.61)	6(4.84)	8.22(5.76,13.75)
χ^2/u 值		150.973	13.961	55.644	11.931	14.949	9.629
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a为以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。

2.2 试验组 TAP、CEA、CA19-9 总阳性率及不同临床分期的阳性率比较 试验组 TAP 总阳性率 (76.03%) 高于 CEA (46.28%) 及 CA19-9 (21.49%); 不同分期的结直肠患者 TAP 阳性率均明显高于相应分期的 CEA 及 CA19-9 的阳性率, 同时, II 期患者 CEA 阳性率高于 CA19-9 阳性率。见表 2。

2.3 ROC 曲线评估 TAP、CEA、CA19-9 单独及联合检测对结直肠的诊断价值 绘制 TAP、CEA、

CA19-9 单独及联合检测诊断结直肠癌的 ROC 曲线, 结果显示, 单独检测时, TAP 的曲线下面积 (AUC) [0.930 (95% CI: 0.897 ~ 0.964)] 明显高于 CEA [0.795 (95% CI: 0.740 ~ 0.850)] 及 CA19-9 [0.642 (95% CI: 0.572 ~ 0.711)]; TAP+CEA 两者联合检测与 TAP+CEA+CA19-9 三者联合检测时 AUC 最高, 均为 0.953 (95% CI: 0.926 ~ 0.981)。见表 3、图 1。

表 2 试验组不同临床分期的 TAP、CEA、CA19-9 阳性率比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of the positive rates of tap, CEA and CA19-9 in different clinical stages of the experimental group [case(%)]

分期	例数	TAP		CEA		CA19-9	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
I 期	18	13 (72.22)	5 (27.78)	3 (16.67) ^a	15 (83.33)	1 (5.56) ^a	17 (94.44)
II 期	34	25 (73.53)	9 (26.47)	16 (47.06) ^a	18 (52.94)	3 (8.82) ^{ab}	31 (91.18)
III 期	51	36 (70.59)	15 (29.41)	22 (43.14) ^a	29 (56.86)	12 (23.53) ^a	39 (76.47)
IV 期	18	18 (100.00)	0	15 (83.33)	3 (16.67)	10 (55.56) ^a	8 (44.44)
合计	121	92 (76.03)	29 (23.97)	56 (46.28) ^a	65 (53.72)	26 (21.49) ^{ab}	95 (78.51)

注: 与 TAP 比较, ^aP<0.017; 与 CEA 比较, ^bP<0.017。

表 3 不同指标单独和联合检测对结直肠癌的诊断效能

Tab. 3 Diagnostic efficacy of separate and combined detection of different indexes in colorectal cancer

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
TAP	0.930	0.897~0.964	90.9	70.2	0.611
CEA	0.795	0.740~0.850	71.9	71.8	0.437
CA19-9	0.642	0.572~0.711	66.1	58.9	0.250
TAP+CEA	0.953	0.926~0.981	95.0	75.8	0.708
TAP+CA19-9	0.932	0.900~0.965	90.1	71.0	0.611
CEA+CA19-9	0.797	0.742~0.852	80.2	58.1	0.383
TAP+CEA+CA19-9	0.953	0.926~0.981	95.0	75.8	0.708

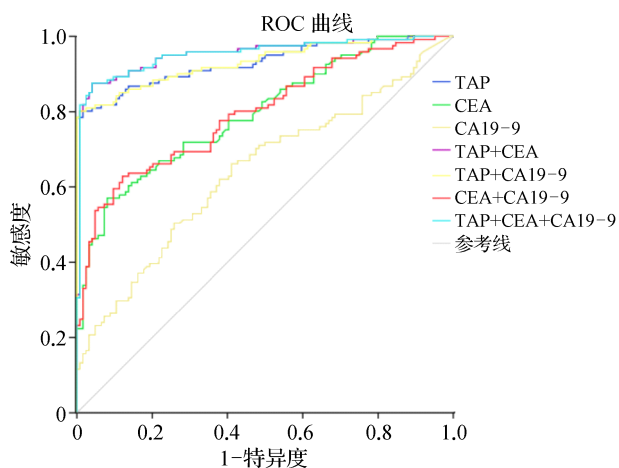


图 1 TAP、CEA、CA19-9 单独及联合检测诊断结直肠癌 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of single and combined detection of TAP, CEA and CA19-9 in the diagnosis of colorectal cancer

3 讨论

结直肠癌为可预防的癌症之一, 发病遵循腺瘤性

息肉-癌前病变-癌变的演变过程, 95% 以上结直肠癌源于腺瘤性息肉恶变, 历时约 10~15 年, 早期诊断是获得良好预后的关键^[11]。肿瘤标志物检测具有侵袭性小、经济快捷等优点, 适合于肿瘤的早期筛查, CEA 最早由 Gold 和 Freedman 发现, 是最早、最广泛被应用于结直肠的肿瘤标志物, 文献报告, CEA 整体阳性率约 45%, 而相应 I、II 阳性率仅分别为 25%、45%。CA19-9 在结直肠癌诊断中的价值类似于 CEA, 仅约 30% 患者中升高, 两者对结直肠诊断价值不高^[2]。TAP 近年来临床推广应用广泛, 越来越多文献报告其在多种肿瘤中的阳性率较高, 约 80% 上下, 但缺乏肿瘤特异性, TAP 联合相应肿瘤中的传统肿瘤标志物能进一步提高对应肿瘤的诊断效能。姚梦醒等^[12] 报告肺癌三项单独诊断肺癌的灵敏度为 80.3%, 肺癌三项联合 TAP 将诊断肺癌的灵敏度提高至 94.3%。李梦华等^[13] 报道甲胎蛋白 (AFP) 与 TAP 联合检测诊断肝癌的 AUC 为 0.893 (95% CI: 0.843 ~ 0.932), 大于 AFP 单独检测的 AUC 的 0.772 (95% CI: 0.709 ~ 0.827), 关宁等^[14] 报道, 传统卵巢癌肿瘤指标血清蛋白-4 (HE-4) 及 CA-125 单独诊断卵巢癌的灵敏度分别为 78.85%、68.18%, TAP 联合两者诊断的灵敏度提高至 92.73%。吴万文等^[15] 报道角蛋白-19 (cytokeratin-19, CK-19) 联合 TAP 能进一步提高对膀胱癌的诊断价值。

本研究数据显示, 121 例结直肠患者 TAP 总阳性率明显高于 CEA 及 CA19-9。进一步对试验组按肿瘤分期分类统计阳性率, I 期患者 TAP 阳性率明显

高于CEA和CA19-9,Ⅱ期患者TAP阳性率也明显高于CEA和CA19-9,表明TAP对结直肠早期诊断价值优于CEA及CA19-9。同时绘制TAP、CEA、CA19-9单独及联合检测诊断结直肠癌的ROC曲线,比较三者的诊断价值,结果显示,单个指标检测时,三者单独检测效能依次为TAP>CEA>CA19-9;联合检测中,当TAP+CEA或TAP+CEA+CA19-9组合时,诊断结直肠的ROC曲线下面积最大,诊断效能最高。

综上所述,TAP在结直肠早期诊断的价值优于CEA及CA19-9,三者联合检测能进一步提高诊断效能,可弥补传统指标的不足。

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
Liu ZC, Li ZX, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of global cancer statistics 2020[J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.
Chen XP, Wang JP, Zhao JZ. Surgery[M]. 9th eds. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [3] 房静远,郑树,姜泊,等.中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(二)[J].胃肠病学,2011,16(12):735-744.
Fang JY, Zheng S, Jiang B, et al. Consensus on colorectal cancer screening, early diagnosis and treatment and comprehensive prevention in China (2) [J]. Chin J Gastroenterol, 2011, 16(12): 735-744.
- [4] 江经斌.结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(8):860-864.
Jiang JB. Clinical application of tumor markers in colorectal cancer [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2020, 19(8): 860-864.
- [5] 王彦人,罗毅,田雅军.异常糖链糖蛋白检测在肿瘤早期筛查中的应用进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(1):79-81.
Wang YR, Luo Y, Tian YJ. The application progress of abnormal glycoprotein detection in early screening for tumors [J]. J Qiqihar Med Univ, 2018, 39(1): 79-81.
- [6] 祁洁,邹士涛,李晓庆.肿瘤异常糖链糖蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].中华内分泌外科杂志,2019,13(2):103-106.
Qi J, Zou ST, Li XQ. Expression and clinical significance of tumor abnormal protein in breast cancer [J]. Chin J Endocr Surg, 2019, 13(2): 103-106.
- [7] 刘哲,郝媛媛,卢畅.肺癌患者TAP表达水平与其预后相关性[J].中国实验诊断学,2020,24(8):1263-1265.
Liu Z, Hao YY, Lu C. Correlation between TAP expression and prognosis in patients with lung cancer [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(8): 1263-1265.
- [8] 徐阳.异常糖链糖蛋白检测对甲状腺癌诊断意义的研究[J].实用医药杂志,2019,36(8):706-708.
Xu Y. Significance of abnormal glycoprotein in the diagnosis of thyroid cancer [J]. Pract J Med Pharm, 2019, 36(8): 706-708.
- [9] 董丰铭,阳凯,乾孝园,等.外周血中肿瘤异常糖链蛋白对膀胱癌的诊断价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(12):1186-1188.
Dong FM, Yang K, Qian XY, et al. Value of tumor abnormal protein in peripheral blood to the diagnosis of bladder cancer [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2018, 32(12): 1186-1188.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J].中华消化外科杂志,2020,19(6):563-588.
National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition) [J]. Chin J Surg, 2020, 58(8): 561-585.
- [11] 陈宏达,代敏.中国结直肠癌预防和控制的思考[J].中华流行病学杂志,2020,41(10):1627-1632.
Chen HD, Dai M. On prevention and control strategy of colorectal cancer in China [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(10): 1627-1632.
- [12] 姚梦醒,赵卉,陆友金.TAP及联合肺癌三项肿瘤标志物检测对肺癌的诊断价值[J].临床肺科杂志,2017,22(6):988-991.
Yao MX, Zhao H, Lu YJ. Diagnostic significance of separate and joint detection of TAP and three tumor biomarkers in lung cancer [J]. J Clin Pulm Med, 2017, 22(6): 988-991.
- [13] 李梦华,王映,都小哈,等.AFP与TAP联合检测在肝细胞癌中的临床应用研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(11):1313-1316.
Li MH, Wang Y, Du XH, et al. Study on the clinical application of combined detection of AFP and TAP in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Lab Med, 2021, 42(11): 1313-1316.
- [14] 关宁,崔晓利,张丰韬.外周血TAP联合血清HE4和CA125在卵巢癌筛查中的应用[J].贵州医药,2019,43(6):963-965.
Guan N, Cui XL, Zhang FT. Application of peripheral blood TAP combined with serum HE4 and CA125 in ovarian cancer screening [J]. Guizhou Med J, 2019, 43(6): 963-965.
- [15] 吴万文,吕蔡,刘振湘,等.血清异常糖链糖蛋白联合尿细胞角蛋白-19检测对膀胱癌早期诊断的价值[J].天津医药,2019,47(10):1085-1088.
Wu WW, Lyu C, Liu ZX, et al. Study on the application value of serum tumor abnormal protein combined with urine cytokeratin-19 detection in the early diagnosis of bladder cancer [J]. Tianjin Med J, 2019, 47(10): 1085-1088.

收稿日期:2021-12-28 修回日期:2022-01-20 编辑:王娜娜