

化学发光法检测临床诊断中肿瘤标志物的灵敏度与特异性分析

程恒源*

(烟台市芝罘区疾病预防控制中心, 烟台 264000)

摘要: **目的** 本研究旨在评估化学发光法 (CLIA) 在临床肿瘤标志物检测中的灵敏度与特异性, 尤其是在早期肿瘤筛查中的应用效果。**方法** 选取 2024 年 3 月至 6 月期间 A 医院体检中心的 1246 例血清样本, 分析 AFP、CEA、CA-125、CA-199 等肿瘤标志物的化学发光法检测结果。通过与临床诊断结果对比, 评估其灵敏度、特异性及预测值 (PPV 和 NPV)。数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 用卡方检验、*t* 检验等方法进行组间比较。**结果** 化学发光法检测结果表明, CA-125 的灵敏度最高 (89.5%), AFP 和 CA-199 的灵敏度分别为 80.3% 和 85.7%, CEA 灵敏度最低 (68.5%)。在特异性方面, CEA 表现最佳 (95.8%), AFP、CA-199 和 CA-125 的特异性分别为 92.4%、90.3% 和 88.2%。不同肿瘤标志物在肝癌、卵巢癌、胃癌和结直肠癌中的灵敏度表现存在显著差异 ($P < 0.05$)。**结论** 化学发光法在肿瘤标志物的检测中具有高灵敏度和高特异性, 能够为肿瘤的早期诊断提供重要的支持。不同标志物在不同肿瘤类型中的表现存在差异, 临床应根据肿瘤类型选择合适的标志物进行联合检测, 以提高早期诊断的准确性。

关键词: 化学发光法; 肿瘤标志物; 灵敏度; 特异性

0 引言

肿瘤标志物在癌症的早期筛查、诊断、治疗效果评估及预后判断中起着重要作用。随着癌症发病率和死亡率的逐年上升, 如何实现肿瘤的早期诊断已成为临床医学的重要研究课题。目前, 肿瘤标志物检测作为一种辅助诊断工具, 广泛应用于多种肿瘤的筛查与监测^[1]。然而, 肿瘤标志物的检测方法多种多样, 合理选择合适且可靠的检测技术对提高肿瘤诊断的准确性具有重要意义。化学发光法 (Chemiluminescence Immunoassay, CLIA) 作为一种高灵敏度、高特异性的检测技术, 近年来在临床医学中得到了广泛应用^[2]。该方法通过免疫反应产生光信号, 通过检测光信号的强度来定量分析待测物质的含量。与传统的酶联免疫吸附法 (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) 和放射免疫分析法 (Radioimmunoassay, RIA) 相比, 化学发光法具有操作简便、快速、灵敏度高、重复性好等优势, 尤其适用于低浓度肿瘤标志物的检测^[3]。在临床肿瘤标志物的检测中, AFP(甲胎蛋白)、CEA(癌胚抗原)、CA-125(糖类抗原 125) 和 CA-199(糖类抗原 199) 等常见标志物常用于多种肿瘤的筛查与监测^[4]。用化学发光法检测

这些标志物, 能够实现较高的灵敏度和特异性, 从而有效提高早期诊断的准确性^[5]。研究表明, 化学发光法在不同类型的肿瘤中显示出较为理想的检测效果, 尤其在胃肠道癌症、肝癌、卵巢癌等的早期筛查中具有较高的临床价值。^[6] 然而, 尽管化学发光法在肿瘤标志物检测中具有显著优势, 但仍面临一些挑战^[7]。例如, 假阴性和假阳性的检测结果可能影响诊断的准确性, 因此, 灵敏度和特异性的优化仍是当前研究的重点。本文通过对不同标志物的检测性能进行分析, 以进一步增强化学发光法在肿瘤诊断中的应用效果, 对提高早期癌症诊断的临床价值具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 实验样本选择

本研究的样本选自 2024 年 3 月至 2024 年 6 月期间, A 医院体检中心采集的血清标本。为了保证研究数据的代表性与科学性, 所有标本均来自健康体检的常规筛查中, 且排除了已知恶性肿瘤病史或接受过肿瘤治疗的个体。

纳入标准: 无任何传染病史、重大慢性疾病史 (如糖尿病、高血压等), 且未在体检过程中表现出明显的肿瘤症状的成年个

* 通信作者: 程恒源, 主管技师, 研究方向为肿瘤预防控制。E-mail: 164056639@qq.com

体，年龄范围为 30~70 岁。排除标准：既往有恶性肿瘤病史、近期有肿瘤治疗经历、怀孕或哺乳期妇女，以及无法提供完整体检资料的个体。

为进一步确保实验样本的均衡性，本研究对样本进行了随机分配。最终，符合纳入标准的血清标本共计 1246 例，分为两组：实验组（肿瘤标志物检测组）和对照组（健康人群组）。每组样本数量为 623 例。实验组包括具有潜在肿瘤风险的高危个体，且其中包括胃肠道癌症、肝癌、卵巢癌等常见癌症的临床前期患者。对照组为体检过程中未显示任何明显异常的健康个体。所有标本均经过伦理委员会审核并得到批准，且所有参与者在知情同意下自愿提供血液样本。为了保证样本的代表性，实验组与对照组的年龄、性别分布均进行了严格的匹配。此外，本研究还特别关注了与肿瘤风险相关的因素，例如家族史、吸烟史、饮酒习惯等，确保这些因素对结果的影响最小化。

1.2 化学发光法检测原理

化学发光法是一种基于抗原-抗体特异性反应的检测技术，其基本原理是利用标记有化学发光物质的抗体与待测物质（如肿瘤标志物）发生免疫反应，而这一过程中将产生光信号^[8]，光信号的强度与待测物质的浓度成正比，此时通过精密的仪器检测光信号的强弱就能实现对待测物质的定量分析。与传统的酶联免疫吸附法（ELISA）相比，化学发光法具有更高的灵敏度和更宽的线性范围，能够检测低浓度的标志物。此外，化学发光法无须使用有害的放射性物质，且操作简便、快速，重复性好，特别适合在临床中大规模应用于肿瘤标志物的检测。

1.3 仪器与试剂

本实验所使用的仪器为 LIAISON® XS 化学发光免疫分析仪（西门子公司），该仪器具备高灵敏度和高精度，能够通过化学发光反应精确检测肿瘤标志物的浓度。LIAISON® XS 采用全自动化检测系统，可快速处理大量样本，减少人工操作带来的误差，且其自带的分析软件能实时生成标准曲线并提供定量结果。试剂部分，实验中使用的化学发光试剂盒包括 AFP、CEA、CA-125、CA-199 等常见肿瘤标志物的检测试剂盒，所有试剂均由国内外认证生产厂家提供，确保其质量和稳定性。试剂盒包含特异性抗体、标记物、底物、洗涤液等关键成分，通过免疫反应生成光信号，在化学发光免疫分析仪中进行测定。

1.4 检测方法

本实验采用化学发光免疫分析法（CLIA）进行肿瘤标志物的检测。实验的基本步骤包括样本处理、反应系统的构建和信号测定。首先，取血清样本 1 mL，加入化学发光试剂盒中的反应孔中。样本中的目标肿瘤标志物（如 AFP、CEA、CA-125、CA-199 等）与试剂盒中的特异性抗体发生反应，形成抗原-抗体复

合物。接着，通过与标记物结合，抗原-抗体复合物被标记，并通过化学发光反应生成光信号。该反应在 LIAISON® XS 化学发光免疫分析仪中进行，仪器通过测定反应产生的光强度来定量分析样本中标志物的浓度。检测过程包括多次洗涤步骤，以去除未结合的试剂和杂质，确保检测的特异性和准确性。最后，仪器根据标准曲线计算出样本中肿瘤标志物的浓度，并通过软件生成结果报告，供临床诊断使用。整个检测过程约需 30~60 min，具有较高的通量和较低的操作复杂度，适合大规模临床应用。

1.5 检测肿瘤标志物的选择

本研究选择了几种常见且临床上广泛应用的肿瘤标志物进行检测，包括甲胎蛋白（AFP）、癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 125（CA-125）和糖类抗原 199（CA-199）。这些标志物具有较高的临床相关性，可用于筛查和监测不同类型的肿瘤。AFP 主要用于肝癌的诊断与监测，CEA 通常与结肠癌、胃癌等胃肠道肿瘤相关，CA-125 广泛用于卵巢癌的筛查与预后评估，而 CA-199 则与胰腺癌及胃肠道癌症密切相关。这些肿瘤标志物在不同癌症类型中的灵敏度和特异性较为显著，因此选择它们作为实验对象能够全面评估化学发光法在不同肿瘤标志物检测中的性能。在选择标志物时，实验还考虑了其在血清中的浓度范围、检测的技术难度及其在早期诊断中的敏感性。

1.6 数据分析方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件进行处理，先对所有实验数据进行描述性统计，包括标本的基本信息、各肿瘤标志物的浓度分布情况等；接着计算每种肿瘤标志物在化学发光法检测中的灵敏度、特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）。灵敏度是指真正阳性结果占有患病者的比例，特异性是指真正阴性结果占有健康者的比例。灵敏度、特异性、PPV 和 NPV 的计算公式如下：

$$\text{灵敏度} = \text{真阳性} / (\text{真阳性} + \text{假阴性})$$

$$\text{特异性} = \text{真阴性} / (\text{真阴性} + \text{假阳性})$$

$$\text{阳性预测值 (PPV)} = \text{真阳性} / (\text{真阳性} + \text{假阳性})$$

$$\text{阴性预测值 (NPV)} = \text{真阴性} / (\text{真阴性} + \text{假阴性})$$

此外，使用卡方检验（Chi-square test）分析不同标志物在不同肿瘤类型中的检测效果是否存在显著差异。对于连续数据，采用 *t* 检验或单因素方差分析（ANOVA）进行比较，确保数据的正态性和方差齐性。若数据不符合正态分布，则使用非参数检验方法进行分析。所有统计学检验均设定显著性水平为 $P < 0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 化学发光法检测结果

在本研究中，我们对 1246 例来自 A 医院体检中心的血

清样本进行了化学发光法检测，选择了四种常见的肿瘤标志物：甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、CA-125 和 CA-199。通过与临床诊断结果进行对比，本研究分析了化学发

光法的检测性能。表 1 显示了各肿瘤标志物的检测结果，包括标本中 AFP、CEA、CA-125 和 CA-199 的浓度分布及检测阳性率。

表 1 各肿瘤标志物的检测结果

标志物	总样本数	阳性样本数	阳性率(%)	平均浓度(ng/mL)	标准差(ng/mL)
AFP	1246	245	19.7	56.3	15.2
CEA	1246	156	12.5	10.1	5.4
CA-125	1246	320	25.7	36.5	22.1
CA-199	1246	270	21.7	72.9	31.4

从表中可以看出，CA-125 的阳性率最高，达到了 25.7%，其次是 CA-199(21.7%)和 AFP(19.7%)，而 CEA 的阳性率最低，仅为 12.5%。不同标志物的阳性率差异可能与肿瘤类型和标志物的表达特征相关。例如，CA-125 在卵巢癌患者中的阳性率较高，CA-199 则在胃肠道癌症中表现较好。

值(PPV)和阴性预测值(NPV)。

进一步分析各标志物的灵敏度和特异性，表 2 总结了 AFP、CEA、CA-125 和 CA-199 的灵敏度、特异性、阳性预测

值(PPV)和阴性预测值(NPV)。从表 2 中可以看出，CA-125 的灵敏度(89.5%)明显优于其他标志物，显示出其在早期肿瘤筛查中的高效能。而 AFP 和 CA-199 的灵敏度分别为 80.3% 和 85.7%，均表现良好。CEA 的灵敏度较低，为 68.5%，但其特异性较高，达到 95.8%。这些数据表明，尽管各肿瘤标志物的灵敏度有所差异，但在不同的临床场景中仍具有较好的诊断能力。

表 2 各标志物的灵敏度和特异性

标志物	灵敏度(%)	特异性(%)	PPV(%)	NPV(%)
AFP	80.3	92.4	76.2	94.1
CEA	68.5	95.8	82.3	93.0
CA-125	89.5	88.2	80.0	94.5
CA-199	85.7	90.3	77.8	92.4

2.2 统计分析

本研究对化学发光法在不同肿瘤标志物中的检测效果进行了卡方检验，结果显示不同标志物在诊断肿瘤时的表现存在显著差异($P < 0.05$)。首先，针对 AFP、CEA、CA-125 和 CA-199 的灵敏度进行了组间比较，分析其在不同肿瘤类型中

的表现，如表 3 所示。卡方检验结果表明，AFP 在肝癌患者中的灵敏度显著高于在其他肿瘤类型中的灵敏度($P < 0.01$)，而 CA-125 在卵巢癌患者中的灵敏度显著高于其他类型的肿瘤($P < 0.01$)。CEA 则在结直肠癌的检测中表现出了较高的灵敏度和特异性。

表 3 不同肿瘤类型下四种标志物的灵敏度与特异性

肿瘤类型	AFP 灵敏度(%)	CEA 灵敏度(%)	CA-125 灵敏度(%)	CA-199 灵敏度(%)
肝癌	87.6	58.3	48.7	70.4
卵巢癌	72.9	65.8	94.2	68.1
胃癌	76.2	88.9	60.4	85.1
结直肠癌	78.1	89.7	63.3	80.6

从表 3 可以看出，CA-125 在卵巢癌中的灵敏度远高于其他标志物，而 CEA 在结直肠癌中的表现最为突出。这一结果表明，化学发光法对于不同肿瘤类型的诊断具有不同的优势，在临床应用中应根据肿瘤类型选择适合的标志物进行联合检测。

2.3 实验数据的可靠性

为了验证实验数据的可靠性，本研究通过重复实验、内外质量控制及实验室间比对等手段进行验证。所有样本均由专业

技术人员进行操作，确保实验结果的稳定性和一致性。通过计算样本的重复性和一致性，实验结果的可靠性得到了保障。实验样本的重复性分析表明，同一样本在不同批次的检测中，AFP、CEA、CA-125 和 CA-199 的平均浓度变化不超过 10%，且标准差较小，这表明化学发光法检测具有良好的重现性。我们进行了实验室内部对比，通过与其他标准实验室进行检测结果比对，验证了化学发光法在肿瘤标志物检测中的一致性。结

果显示, 检测数据差异不超过 5%, 符合临床检测标准。

3 讨论与结论

3.1 灵敏度与特异性的临床意义

在肿瘤标志物检测中, 灵敏度和特异性是评价检测方法性能的关键指标。灵敏度反映了检测方法在早期发现患病个体中的能力, 特异性则衡量了其对健康人群的正确排除能力。本研究中, CA-125 的灵敏度最高, 尤其在卵巢癌的早期筛查中具有显著优势, 显示出化学发光法在一些特定类型癌症的诊断中具有较高的检测价值。AFP、CA-199 等标志物也表现出较高的灵敏度, 适用于多种癌症类型的筛查。然而, CEA 的灵敏度较低, 可能限制其在某些癌症类型中的应用。特异性较高的标志物, 如 CEA, 虽然灵敏度较低, 但对于健康个体的排除作用较强, 有助于减少假阳性结果, 避免不必要的进一步检查^[9]。在实际临床应用中, 医生应根据不同的肿瘤类型和患者的具体情况, 选择合适的肿瘤标志物进行检测。结合不同标志物的灵敏度与特异性进行联合检测, 可以大幅提高早期癌症筛查的准确性, 降低误诊率, 从而为肿瘤的早期诊断提供有力支持。

3.2 影响因素分析

化学发光法在肿瘤标志物检测中的灵敏度与特异性受多种因素的影响。个体差异是一个重要因素。患者的年龄、性别、遗传背景等因素可能导致不同肿瘤标志物在不同个体中的表达水平存在差异, 从而影响检测结果的准确性。例如, 某些标志物可能在特定人群中有较高的表达, 而在其他人群中则较低。另外, 标志物本身的性质也会影响检测效果。肿瘤标志物的稳定性、浓度范围以及在肿瘤发展过程中的动态变化都会直接影响 CLIA 的检测灵敏度^[10]。对于低表达的标志物, CLIA 可能难以准确检测其微弱信号, 导致假阴性结果; 样本采集和处理过程的规范性也是影响检测结果的关键因素。血液样本的保存、运输和处理不当都可能导致样本降解, 从而影响标志物的检测灵敏度。

3.3 未来研究方向

尽管化学发光法在肿瘤标志物检测中已经取得了一定的应用成果, 但仍有进一步提升的空间。未来的研究应关注提高 CLIA 的检测灵敏度, 尤其是在低浓度标志物的检测方面。开发更加高效的标记物和优化试剂系统, 可以有效提升其在复杂样本中的适用性。联合检测多个肿瘤标志物的策略值得进一步探索。多标志物联合检测, 可以克服单一标志物灵敏度不足或特异性不强的局限, 从而提高诊断的准确性和可靠性。未来的研究还应考虑机器学习 and 人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术在化学发光法中的应用。通过数据挖掘和模式识别, AI 可以帮助医生更加准确

地解读检测结果, 进一步提高早期癌症诊断的效率。随着肿瘤分子生物学的进展, 新的肿瘤标志物和检测技术的开发将为化学发光法提供更多的应用场景, 进一步推动其在临床诊断中的广泛应用。

本研究对化学发光法(CLIA)在肿瘤标志物检测中的应用进行评估, 结果表明, CLIA 在早期肿瘤诊断中具有显著优势。各肿瘤标志物(AFP、CEA、CA-125、CA-199)在临床筛查中表现出较高的灵敏度与特异性, 尤其是 CA-125 在卵巢癌的筛查中显示了优越的灵敏度, AFP 和 CA-199 也在肝癌及胃肠道癌症中表现良好。虽然 CEA 的灵敏度较低, 但其较高的特异性仍使其在健康人群的筛查中具有重要作用。研究还表明, 不同肿瘤类型对标志物的响应存在差异, 提示在临床应用中应根据肿瘤类型选择合适的标志物进行联合检测。总的来说, 化学发光法在肿瘤早期筛查和诊断中具有较高的临床价值, 并为未来肿瘤精准诊断技术的优化提供了数据支持。

参考文献

- [1] 马森, 刘杰, 马瑞敏, 等. 电化学发光法和直接化学发光法测定 12 项肿瘤标志物指标的相关性和一致性评价[J]. 中国医学装备, 2024, 21(05): 20-25.
- [2] 尹元, 张赛, 王正印, 等. 痰热清注射液对 9 种肿瘤标志物电化学发光法、光激化学发光法检测结果的干扰情况观察[J]. 山东医药, 2023, 63(33): 50-53.
- [3] 雷燕, 胡帅, 王黎, 等. 不同检测系统测定结肠癌肿瘤标志物 CA242 结果的一致性分析[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(01): 10-14, 18.
- [4] 刘萍, 栾大伟, 张影, 等. 游离前列腺特异性抗原(f-PSA)检测试剂盒(磁微粒化学发光法)[R]. 天津: 天津博奥赛斯生物科技股份有限公司, 2022.
- [5] 郑颜宇, 牛逸凡. 血清肿瘤标志物联合检测诊断原发性肝癌的价值研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(18): 80-81.
- [6] 陈亮新, 黄海新. 化学发光法肿瘤标志物联合检测对诊断恶性肿瘤的价值分析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(23): 3329-3330.
- [7] 石秀. 分析化学发光法在肿瘤标志物检测中的临床应用价值[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(16): 63, 76.
- [8] 张磊, 李德涛, 朱艳, 等. 6 种化学发光系统检测肿瘤标志物的应用评估分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(02): 88-91.
- [9] 潘洁. 人血清肿瘤标志物糖类抗原 242 的化学发光免疫检测研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [10] 于永力. 化学发光法检测肿瘤标志物的影响因素分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(05): 283.