

血清标志物 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 联合检测 在原发性肝癌中诊断的应用价值分析

独海玲*

(江苏徐州沛县人民医院检验科, 徐州 221600)

摘要: **目的** 分析血清细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA) 及糖类抗原 125 (CA125) 检测水平对早期原发性肝癌 (PHC) 的诊断效能, 并构建 PHC 诊断模型。 **方法** 回顾性选取 2020 年 5 月至 2023 年 6 月收治的 79 例 PHC 患者纳入 PHC 组。另选取同期收治的 104 例良性肝病患者纳入良性组。比较两组血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 检测水平、阳性率; 用 Logistic 回归检验 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 与早期 PHC 的关系; 构建早期 PHC 列线图模型; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 分析 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 对早期 PHC 诊断价值。 **结果** PHC 组血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 均高于良性组 ($P < 0.05$); PHC 组血清 CYFRA21-1、CEA、CA125 阳性率高于良性组 ($P < 0.05$); 经 Logistic 回归分析显示, CYFRA21-1、CEA、CA125 高表达是早期 PHC 危险因素 ($OR > 1$, $P < 0.05$); 使用 Bootstrap 内部验证法对列线图模型进行检验, C-index 值 0.950; 绘制 ROC 曲线显示, 血清 CYFRA21-1、CEA、CA125 单独及联合检测诊断早期 PHC 的 AUC 分别为 0.792、0.856、0.811、0.950, 95%CI 分别为 0.725-0.859、0.799-0.913、0.748-0.874、0.921-0.978, 特异度分别为 0.885、0.952、0.894、0.894, 敏感度分别为 0.646、0.671、0.608、0.873, 约登指数分别为 0.531、0.623、0.505、0.767。 **结论** 检测血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 水平在早期 PHC 鉴别诊断中具有一定价值, 联合检测诊断效能更高。

关键词: 早期原发性肝癌; 血清细胞角蛋白 19 片段; 癌胚抗原; 糖类抗原 125; 诊断效能; 联合检测

0 引言

原发性肝癌 (Primary hepatic carcinoma, PHC) 是常见的恶性肿瘤之一, 是我国第二大肿瘤致死病因, 多发于 40~50 岁人群, 严重威胁患者的生命安全^[1]。PHC 的发病机制和病因尚不明确, 目前主要认为与肝硬化、肝炎、饮酒、遗传等有关^[2]。PHC 首发症状多为肝区持续钝痛或胀痛, 食欲减退、恶心、呕吐、发热等也是典型症状^[3]。但 PHC 起病隐匿, 肝区疼痛易被误诊为胃部疾患, 且早期症状并不明显易被患者所忽视, 多数患者因出现临床症状就诊时多已是中晚期, 错失治疗的最佳时机, 病情发展迅速, 患者的生存期明显缩短^[4]。与其他的恶性肿瘤相比, PHC 的病情进展较快, 早期诊断率较低, 且死亡率也居于恶性肿瘤前列, 严重威胁患者的生命安全^[5]。有研究显示, 早期 PHC 术后 5 年生存率达 50%~70%^[6]。病理学检查是诊断鉴别 PHC 的金标准, 但其为有创性检查, 临床标本获取难度大, 未能广泛应用^[7]。因此探索简便易行的诊断方法对 PHC 早

期筛查、治疗及预后十分重要。目前临床常利用血清肿瘤标志物对 PHC 进行鉴别诊断。血清细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 是一种角蛋白肿瘤标志物、糖类抗原 125 (CA125) 是多种癌症的肿瘤标志物、癌胚抗原 (CEA) 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白, 均在宫颈癌、肺癌等恶性肿瘤的鉴别诊断等方面有重要价值^[8-9]。鉴于此, 本研究分析血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 检测水平对早期 PHC 的诊断效能, 并基于此构建诊断模型, 为早期 PHC 的诊断及治疗方案的制定提供参考和支持。现汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究, 选取 2020 年 5 月至 2023 年 6 月本院收治的 79 例 PHC 患者, 纳入 PHC 组。另选取同期医院收治的 104 例良性肝病患者, 纳入良性组。纳入标准: ① PHC 组患者符合相关指南^[10]诊断标准, 均经病理检查确诊为 PHC;

* 通信作者: 独海玲, 副主任技师, 研究方向为生化检验。E-mail: duhling@yeah.net

②良性肝病患者包括肝硬化、肝血管瘤、肝囊肿；③意识清晰，可正常沟通者；④年龄≥18岁；⑤患者的临床资料完整。排除标准：①合并其他部位恶性肿瘤者；②已接受放化疗者；③其他重要脏器严重损伤者；④存在凝血功能障碍者；⑤合并严重感染性疾病、活动性出血者；⑥认知功能障碍、精神疾病史者；⑦妊娠期、哺乳期妇女。PHC组中男49例(62.03%)，女30例(37.97%)；年龄30~72岁，平均年龄(55.51±8.51)岁；体重指数20.5~23.8 kg/m²，平均体重指数(22.67±1.21)kg/m²；临床分期：Ⅰ期17例(21.52%)，Ⅱ期41例(51.90%)，Ⅲ期21例(26.58%)。良性组中男62例(59.62%)，女42例(40.38%)；年龄32~71岁，平均年龄(54.47±8.30)岁；体重指数20.7~23.9 kg/m²，平均体重指数(22.89±1.12)kg/m²；类型：肝硬化42例(40.38%)，肝血管瘤36例(34.62%)，肝囊肿26例(25.00%)。两组一般资料比较($P>0.05$)，有可比性。

1.2 检测方法

血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 水平检测：入院次日，所有患者均采集清晨空腹静脉血 5 mL，以 3000 r/min 离心 10 min 后取血清。使用全自动化学发光免疫分析仪 Roche E602 (罗氏诊断公司，国械注进 20172221302)，检测 CYFRA21-1、CEA、CA125 水平，试剂盒均来自罗氏诊断公司，国械注进 20182402660，20182402661，20152401561。样本处理，夹心法原理，分别检测时间 18 min，分别取 10、20、20 μL 样本加入对应的 CYFRA21-1、CEA、CA125 试剂中进行第一次孵育，得到相应的夹心复合物，分别加入包被链霉亲和素微粒再次孵育，通过 ProCell/Pr CellM 被去除未与磁珠结合的物质，结合成固相，微粒吸附于电极表面后施加电压，引发化学发光反应，光电倍增器测量发光强度，全自动化学发光免疫分析仪自动通过 2 点校正的定标曲线计算，得到检测结果。

1.3 统计学方法

用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据， $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，组间比较行独立样本 t 检验； $n(\%)$ 表示计数资料，用 χ^2 检验；采用 Logistic 回归检验 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 与早期

PHC 的关系；采用 R4.1.3 语言“rms”包构建早期 PHC 的列线图模型；绘制受试者工作特征(ROC)曲线，分析 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 对早期 PHC 的诊断价值；检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 两组 CYFRA21-1、CEA、CA125 检测水平对比

PHC 组 CYFRA21-1(6.28±2.46) μg/L、CEA(7.03±1.86) μg/L、CA125(42.11±8.66) U/mL，各指标检测水平均高于良性组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 CYFRA21-1、CEA、CA125 检测水平对比 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	CYFRA21-1(μg/L)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)
PHC 组($n=79$)	6.28±2.46	7.03±1.86	42.11±8.66
良性组($n=104$)	3.84±1.67	4.57±1.23	31.59±7.64
t	7.996	10.782	8.716
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 阳性率对比

PHC 组患者的 CYFRA21-1 阳性率为 65.82%，CEA 阳性率为 58.23%，CA125 阳性率为 68.35%，均高于良性组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 阳性率对比 [$n(\%)$]			
组别	CYFRA21-1	CEA	CA125
PHC 组($n=79$)	52(65.82)	46(58.23)	54(68.35)
良性组($n=104$)	15(14.42)	12(11.54)	10(9.62)
χ^2	51.109	45.207	68.114
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 与早期 PHC 的关系

PHC 情况为因变量(“0”=PHC 组，“1”=良性组)，表 1 中差异有统计学意义的变量为自变量，经 Logistic 回归分析显示，CYFRA21-1、CEA、CA125 高表达是早期 PHC 的危险因素($OR>1$ ， $P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 与早期 PHC 的关系						
相关因素	β	标准误	Wald χ^2	P 值	OR	95% 置信区间
CYFRA21-1	0.542	0.139	15.205	< 0.001	1.720	1.310~2.259
CEA	1.262	0.240	27.772	< 0.001	3.533	2.210~5.650
CA125	0.180	0.039	21.240	< 0.001	1.197	1.109~1.293
常量	-16.565	2.654	38.957	< 0.001	—	—

2.4 早期 PHC 的列线图诊断模型构建

基于血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 构建早期 PHC 的列线图诊断模型(见图 1)。使用 Bootstrap 内部验证法对列线图模型校准，C-index 值 0.950，校准曲线接近理想曲线，表

明模型具有良好的一致性(见图 2)。绘制 ROC 曲线显示，血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 单独及联合诊断早期 PHC 的 AUC > 0.70，具有一定的诊断价值，且联合价值最高。见表 4、图 3。

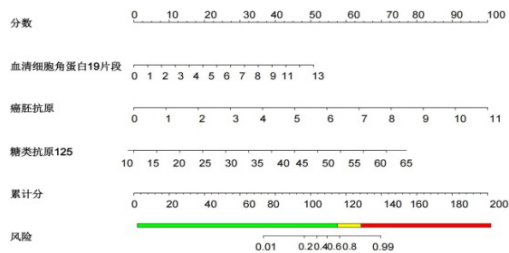


图1 早期 PHC 的列线图诊断模型

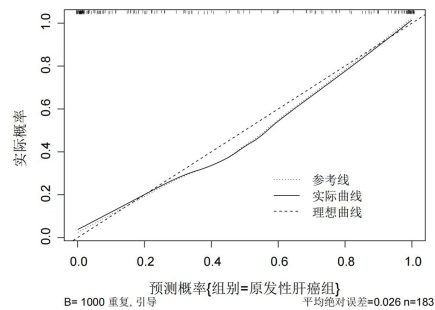


图2 早期 PHC 的列线图校准曲线

表4 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 检测水平对早期 PHC 的诊断价值

项目	AUC	cut-off 值	AUC 的 95%CI	P 值	特异度	敏感度	约登指数
CYFRA21-1	0.792	5.860 μg/L	0.725-0.859	< 0.001	0.885	0.646	0.531
CEA	0.856	6.31 μg/L	0.799-0.913	< 0.001	0.952	0.671	0.623
CA125	0.811	40.620 U/mL	0.748-0.874	< 0.001	0.894	0.608	0.505
联合检测	0.950	—	0.921-0.978	< 0.001	0.894	0.873	0.767

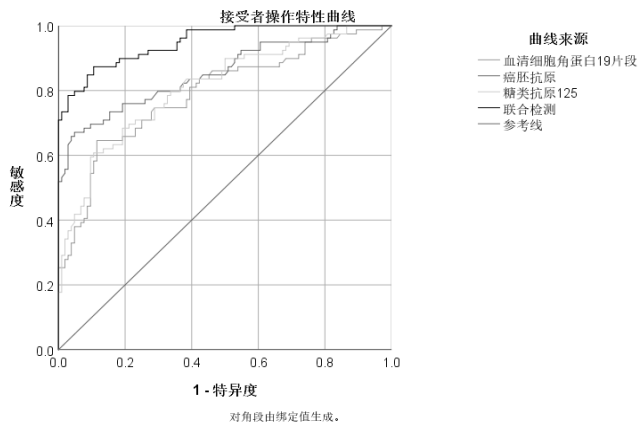


图3 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 检测水平对早期 PHC 的诊断价值

3 讨论与结论

近年来，血清肿瘤标志物检测因其便捷、无创、可靠等优势在恶性肿瘤的诊断、疗效及预后评估中广泛应用^[11]。肿瘤标志物主要受到肿瘤患者机体修复或损伤的影响，其含量与体内癌细胞数量、病理类型、转移情况均存在相关性，参与了癌症的发生发展，对于疾病诊断、病情进展和预后情况，其表达水平存在一定价值^[12]。

本研究结果显示，PHC 组血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 检测水平均高于对照组，且经 Logistic 回归分析显示，CYFRA21-1、CEA、CA125 检测水平高表达均是影响早期 PHC 的危险因素。主要是由于 CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段，属于细胞体的中间丝，是维持上皮细胞完整性的小分子蛋白，正常情况下，CYFRA21-1 存在于上皮细胞内，在外周血、骨髓、淋巴结中无表达。当细胞出现癌变时，细胞角蛋

白 19 释放增加，细胞角蛋白 19 经蛋白酶降解或细胞凋亡后，会导致 CYFRA21-1 释放入血，参与癌细胞的增殖和转移^[13]。CYFRA21-1 是主要用于肺癌诊断的肿瘤标志物，有关研究报告，其在 PHC 中也有较高的表达，近年来，在肿瘤方面应用越来越广泛。CEA 是一种富含多糖的蛋白复合物，属于广谱性肿瘤标志物，最初在结肠癌组织中发现，主要形成于胃肠道、肝、胰腺，在多种肿瘤中均有表达，在诸多癌症的诊断、疗效及预后预测中有重要意义^[14]。CEA 在胚胎期大量形成，在正常人体组织中表达较低，正常情况下 CEA 经胃肠道代谢，恶性肿瘤细胞异常合成的 CEA 会大量进入血液及淋巴液中，导致其表达异常增高^[15]。目前已有不少研究显示，在胃癌、乳腺癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤患者的中 CEA 会异常升高^[16]。CA125 是不均一的粘蛋白样糖蛋白，正常情况下，CA125 难以进入血液，在血清中含量很低，当组织发生恶性病变时，细胞内合成的 CA125 集中在细胞边缘，使局部细胞膜去极化，转运出 CA125 抗原。当肿瘤负荷增加，腹膜间皮细胞受到刺激时，肝组织结构破坏，微循环障碍，CA125 水平会异常升高^[17]。CA125 在腹水中也大量存在，腹膜间皮组织受损时，CA125 释放进入腹水，然后进入血液中，导致 PHC 患者血清中 CA125 水平升高^[18]。

临床有关 PHC 的血清肿瘤标记物较多，单一的标志物检测由于敏感度及特异度相对较低，肿瘤标志物的阳性率通常较低，易出现假阴性。为提高诊断准确度，故需要多种血清肿瘤标志物联合检核检测诊断。本研究显示 PHC 组 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 阳性率高于对照组，说明对 PHC 的筛选有一定的价值。本次研究使用 Bootstrap 内部验证法对列线图模型进行检验，C-index 值 0.950，校准曲线接近理想曲线，表明模型

具有良好的一致性。绘制 ROC 曲线显示, 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 单独及联合检测诊断早期 PHC 的 AUC > 0.70, 血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 联合检测的敏感度和特异度高于单独检测, 联合检测 AUC 最大, 说明单独检测对早期 PHC 有一定的诊断价值, 但单独检测存在一定的局限性, 联合检测可弥补其不足, 联合诊断效能更高, 可提高对早期 PHC 的诊断价值。也说明多个血清肿瘤标志物能够综合不同方面, 具有互补性, 可以为 PHC 的诊断提供更全面的信息。本研究也存在一定的不足, 样本量相对较少, 且为回顾性研究, 可能存在选择偏倚, 统计分析结果受到影响, 未来仍需要扩大样本量, 进行前瞻性、多中心研究进一步提高研究结果的可信度。

血清 CYFRA21-1、CEA 及 CA125 水平检测在早期 PHC 的鉴别诊断中具有一定的价值, 且联合检测诊断效能更高, 可为临床诊断提供一定参考依据, 指导临床尽早采取有效的治疗措施, 提高患者的生存率, 改善其预后情况。

参考文献

- [1] 林艳苹, 周永春, 张强, 等. 云南地区 2005 年至 2014 年原发性肝癌临床流行病学调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(06): 606-611.
- [2] 邸亮, 朱梓兆, 郭庆良, 等. 原发性肝癌患者血清 CXCLs、MMPs 及外周血炎症反应指标与治疗短期预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1292-1296.
- [3] 沈福杰, 高淑娜, 何丽华, 等. 1973—2017 年上海市黄浦区原发性肝癌发病情况分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(02): 158-160, F0003.
- [4] 曹晓强, 高颖瑾, 杨大千. 基于常规检验数据的原发性肝癌风险预测模型的建立与评价[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(08): 575-580.
- [5] 周浩, 刘文利, 于丽娅, 等. 2014—2019 年辽宁省朝阳市城市居民肝癌死亡率年度趋势分析及灰色模型预测[J]. 现代预防医学, 2021, 48(07): 1293-1297.
- [6] 陈倩倩, 芮法娟, 倪文婧, 等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(06): 637-642.
- [7] 邓海燕, 阮琳玲, 杨晓冬, 等. PAB, FER, AFP 及其异质体在原发性肝癌鉴别诊断及肿瘤分期中的应用价值[J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3702-3705.
- [8] 赵鑫, 刘燕子, 杨静, 等. 血清 CA125, CYFRA21-1, CEA, NSE 及 ALP 联合检测对原发性肺癌患者骨转移的预测价值[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(08): 1280-1284.
- [9] 王彰骄, 许青霞. SCCA, CA125, HE4, β -HCG 和 CYFRA21-1 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(01): 36-40.
- [10] 《原发性肝癌诊疗规范(年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(02): 277-292.
- [11] 唐亮, 郑晓东, 郑佳连. 光谱 CT, MRI 以及血清相关指标与肿瘤标志物检测在原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国医学装备, 2021, 18(09): 62-66.
- [12] 林玲, 俞善春, 刘从瑶. 凝血四项及血清肿瘤标志物联合检测在乙型肝炎相关肝癌中的诊断价值[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(06): 665-670.
- [13] 刘炼玲, 李勇. 血清 AFP-L3, CYFRA21-1 及 sB7-H3 对原发性肝癌患者近期疗效及预后的预测价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(06): 502-505.
- [14] 黄勤烽, 黄少铃, 王水良, 等. 血清 AFP、CEA 和 CA199 联合检测在丙肝相关肝硬化和肝癌鉴别诊断中的临床价值[J]. 西部医学, 2023, 35(07): 1011-1014.
- [15] 张灵芝, 刘恒. 血清癌胚抗原, 甲胎蛋白及糖类抗原 199 联合检测在原发性肝癌中的应用价值[J]. 贵州医药, 2023, 47(04): 609-611.
- [16] 王良敏, 魏红霞, 龚雪. DCE-MRI, DWI 联合血清肿瘤标志物对乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(08): 1350-1352.
- [17] 周梅, 吴菊, 郭清萍, 等. 血清 AFP, CA125, CEA 在原发性肝癌鉴别及肿瘤分期中的应用[J]. 海南医学, 2023, 34(06): 836-840.
- [18] 潘春燕, 李凤菊, 陶亚飞, 等. 磁共振扩散加权成像联合血清 AFP, CA125, CEA, CA199 检测在早期原发性肝癌中的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, (23): 4527-4553.