

肿瘤相关抗原在肺结核诊断及病情评估中的应用

全 斌 喻艳林

(皖南医学院附属弋矶山医院 感染性疾病科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨血清肿瘤相关抗原(TAA)在肺结核临床诊疗中的应用价值。方法: 用化学发光免疫分析法测定172例肺结核患者血清CA125、CA199、CEA、FER、SCC水平,以50例肺癌患者、50例健康体检者作为对照。并对部分有意义的TAA进行影响因素分析。结果: 肺结核组血清CA125、FER水平均较健康组升高($P < 0.017$),同时肺结核组的血清CA199、CEA、SCC水平要明显低于早期肺癌组($P < 0.017$);通过非条件Logistic回归分析,可知痰菌阳性、合并胸水或空洞与肺结核血清CA125高水平相关;FER的阳性率则主要受是否合并感染、病灶范围及活动性的影响($P < 0.05$)。结论: 正确选择和应用TAA检查不仅有助于肺结核和早期肺癌的鉴别诊断,还可作为肺结核活动性、严重性、病灶累积范围及是否合并感染判断的良好指标。

【关键词】肿瘤相关抗原; 肺结核; 诊断; 病情评估

【中图分类号】R 521 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.01.011

Tumor associated antigens for pulmonary tuberculosis diagnosis and evaluation

QUAN Bin ,YU Yanlin

Department of Infectious Diseases ,Yijishan Hospital ,Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To assess the values of serum tumor-associated antigens(TAA) in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. **Methods:** Chemiluminescence immunoassay was used to detect the serum level of serum CA125 ,CA199 ,CEA ,FER and SCC in 172 patients with pulmonary tuberculosis. Fifty healthy subjects undergone physical examination and another 50 patients with early lung cancer were included as controls. Significant TAA was analyzed in part of the subjects. **Results:** Higher serum levels of CA125 and FER were seen in tuberculosis group ($P < 0.017$), and the levels of serum CA199 ,CEA and SCC in this group were significantly lower compared to early lung cancer group ($P < 0.017$). Unconditioned Logistic regression analysis showed that positive acid-fast bacillus(AFB) occurrence of pulmonary pleural effusion or cavity were associated with high CA125 levels ,whereas positive FER rate was involved in presence of concurrent infection ,scope of lesion and positive AFB results ($P < 0.05$). **Conclusion:** Appropriate application of TAA determination can not only contribute to early differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and lung cancer ,but to estimation of active pulmonary tuberculosis and its severity ,lesion involvement and presence or absence of concurrent infection.

【Key words】 tumor associated antigen; pulmonary tuberculosis; diagnosis; evaluation

目前肺结核(pulmonary tuberculosis ,PTB)仍然是危害人类健康的主要传染性疾病之一,据WHO报道我国2012年肺结核病年发病人数约为90万,占全球发病的12%,且发病率、耐药率、病死率正日益增高^[1]。肿瘤相关抗原(tumor associated antigen ,TAA)主要是细胞癌变时表达的一类活性抗原,其水平和肿瘤分期呈正相关,但在某些特定的情况下也会由人体正常细胞合成,因此称为“相关抗原”。目前单独报道关于肺结核与TAA之间关系的文献较少,本研究选取5种常见TAA:糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、铁蛋白(FER)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)通过比较肺结核患者和健康者、早期肺癌患

者之间TAA水平差异以及分析肺结核组明显升高TAA的独立影响因素,以探讨TAA在肺结核诊疗过程中的临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料 统计2013年5~12月皖南医学院附属弋矶山医院感染性疾病科及呼吸内科收住肺结核、肺癌病人及健康体检者共272例的血清CA125、CA199、CEA、FER、SCC水平;其中肺结核组共172人,平均年龄(60±13)岁,均确诊为肺结核的住院病人。早期肺癌组共50人,平均年龄(58±15)岁,均经细胞学或组织病理学确诊,且TNM分期为M0:无远处转移;健康对照组50人,平均年龄(57±14)

收稿日期:2014-02-25

作者简介:全斌(1989-),男,2012级硕士研究生,(电话)18305539343,(电子信箱)quanbin417@126.com;

喻艳林,女,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)yuyanlin1104@sohu.com,通讯作者。

岁 经检查均无其他疾患者。

1.2 方法 所有研究对象均在清晨空腹抽取外周静脉血 3~5 mL,采用化学发光免疫分析法检测血清 5 种 TAA 的含量 操作过程严格按照仪器及试剂操作规范。TAA 正常值范围: CA125 < 35 μg/L; CA199 < 37 μg/L; CEA < 5 μg/L; FER 22~322 μg/L; SCC < 1.5 μg/L。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件,计量资料以中位数(四方位数) [M(P25 ,P75)]表示,比较采用非参数秩和检验; 阳性率% = (真阳性数/确诊患者人数) % ,各组阳性率的比较采用 χ^2 检验; TAA 水平影响因素评价采用单因素和多因素非条件 Logistic 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义(多组间秩和检验两两比较采用校正后检验水准)。

2 结果

2.1 3 组 TAA 的血清检测水平 3 组 TAA 检测水平见表 1 组间两两比较结果见表 2; 可知肺结核组 5 种 TAA 水平均高于健康组,但只有 CA125、FER 的差异具有统计学意义; 同时早期肺癌组 TAA 水平较健康组均显著升高(P < 0.017); 肺结核组和早期肺癌对比提示两组的血清 CA199、CEA、SCC 水平有明显的差异(P < 0.017)。

2.2 5 种 TAA 在肺结核和不同病理类型肺癌中阳性率对比 见表 3; CA199、CEA、SCC 在早期肺癌总体中的阳性率要高于肺结核,其中 CEA 在肺腺癌中阳性率 55.6% ,SCC 在肺鳞癌高达 57.1% 均明显高于对应的肺结核 TAA 阳性率(P < 0.05),而 CA125、FER 阳性率在肺癌总体及分型后的评价上均和肺结核之间无明显差异。

表 1 肺结核组与健康对照组、早期肺癌组 5 种 TAA 血清检测水平 [M(P25 ,P75) μg/L]

	CA125	CA199	CEA	FER	SCC
健康对照组	21.01(13.91 27.59)	9.00(6.22 17.15)	2.74(1.47 3.98)	137.45(94.22 224.45)	0.96(0.57 1.32)
肺结核组	33.95(18.50 80.09)	10.95(5.95 21.56)	2.80(1.87 4.53)	268.00(157.23 408.50)	1.00(0.72 1.37)
早期肺癌组	32.45(23.83 101.50)	26.90(14.38 69.75)	4.65(3.06 28.5)	257.10(98.28 803.00)	1.26(0.77 3.38)

表 2 3 组 TAA 检测水平的两两比较统计结果 [Z 值(P 值)]

	CA125	CA199	CEA	FER	SCC
健康组与肺结核组	4.819(0.000)	0.578(0.563)	1.759(0.079)	5.301(0.000)	0.834(0.404)
健康组与早期肺癌组	4.506(0.000)	4.947(0.000)	4.757(0.000)	2.833(0.005)	2.555(0.011)
肺结核组与早期肺癌组	0.567(0.571)	5.051(0.000)	4.607(0.000)	0.201(0.840)	2.801(0.005)

表 3 5 种 TAA 在肺结核组、不同病理分型肺癌中阳性率(%)

	肺结核组(n = 172)	早期肺癌组			共计(n = 50)
		鳞癌(n = 21)	腺癌(n = 18)	其他病理型(n = 11)	
CA125	49.4(85/172)	38.1(8/21)	44.4(8/18)	36.4(4/11)	40.0(20/50)
CA199	10.5(18/172)	28.6(6/21) #	38.9(7/18) #	27.3(3/11)	32.0(16/50) #
CEA	19.8(34/172)	23.8(5/21)	55.6(10/18) #	27.3(3/11)	36.0(18/50) #
FER	39.5(68/172)	47.6(10/21)	38.8(7/18)	36.4(4/11)	44.0(22/50)
SCC	9.3(16/172)	57.1(11/21) #	22.2(4/18)	18.2(2/11)	36.0(18/50) #

#早期肺癌组总体或不同病理分型的 TAA 阳性率对结核组差异有统计学意义(P < 0.05)

2.3 以肺结核组对健康组差异有统计学意义 2 种 TAA(CA125、FER) 为因变量(取值定义: 未超出正常值上限 = 0; 超出 = 1),各研究因素名称及赋值见表 4。对其血清检测水平超出正常上限的影响因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。

2.3.1 单因素分析 采用单因素非条件 Logistic 回归分析法分析上述 9 个影响因素与肺结核患者 CA125、FER 的关系,其中 3 个因素与 CA125 阳性率有关分别为: 痰找抗酸杆菌(OR = 2.297, P = 0.011)、合并胸水(OR = 9.459, P = 0.000)、合并空

洞(OR = 2.510, P = 0.011); FER 水平超出正常上限则与痰找抗酸杆菌(OR = 4.636, P = 0.013)、合并胸水(OR = 4.798, P = 0.039)、合并感染(OR = 4.854, P = 0.017)、肺部病灶范围(OR = 2.708, P = 0.027) 4 个因素有关。

2.3.2 多因素分析 将单因素分析与 2 种 TAA 阳性率有意义的因素引入各自 Logistic 回归方程,进行多因素非条件 Logistic 回归分析,通过最终结果可知: 血清 CA125 高水平有 3 个影响因素(表 5) 合并结核性胸水、痰菌涂片阳性、空洞型肺结核; 表 6 则

提示 FER 的阳性率主要与是否合并其他感染、结核病灶累积范围及痰菌阳性否有关(P 均 < 0.05)。

表 4 肺结核患者 CA125 及 FER 水平影响因素名称及赋值

因素	赋值	因素	赋值
性别	男性 = 1, 女性 = 2	合并胸水	无 = 1, 合并结核性胸水 = 2
年龄	实测值	胸部 CT 检查	
初治/复治	初治 = 1, 复治 = 2	肺部病灶范围	局限于单个肺叶 = 1, 累及 2~3 个肺叶 = 2, 超过 3 个肺叶 = 3
吸烟史	几乎不抽烟 = 1, 抽烟 = 2	合并空洞	无 = 1, 有空洞或肺毁损 = 2
痰找抗酸杆菌	阴性 = 1, 阳性 = 2		
合并感染	无 = 1, 合并感染 = 2		

表 5 肺结核组 CA125 的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	$S.E$	$Wald\chi^2$ 值	P 值	OR 值	$OR(95.0\% CI)$
痰找抗酸杆菌	0.949	0.358	7.014	0.008	2.583	1.280 ~ 5.215
合并胸水	2.008	0.515	15.203	0.000	7.451	2.715 ~ 20.447
合并空洞	0.909	0.350	6.720	0.010	2.481	1.248 ~ 4.931
Constant	-4.937	0.994	24.679	0.000	0.007	

表 6 肺结核组 FER 的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	$S.E$	$Wald\chi^2$ 值	P 值	OR 值	$OR(95.0\% CI)$
痰找抗酸杆菌	1.147	0.533	4.633	0.031	3.149	1.108 ~ 8.949
合并感染	1.432	0.623	5.281	0.022	4.189	1.235 ~ 14.212
肺部病灶范围	1.215	0.391	9.659	0.002	3.369	1.566 ~ 7.248
Constant	-8.917	2.061	18.711	0.000	0.000	

3 讨论

CA125 是 Bast 等在 1981 年用卵巢浆液性腺癌细胞制备的单克隆抗体所能识别的抗原, 后发现 CA125 不仅可由卵巢细胞或癌细胞产生, 也出现在正常间皮细胞、呼吸道腺体及上皮组织中。正常情况下 CA125 储存在这些细胞内, 由于细胞间的连接和基膜阻挡作用, 不能进入血液循环, 因而在健康组患者中表达不高^[2]。当呼吸系统上皮细胞、间皮细胞受到包括结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis MTB) 在内的炎性或癌性因素刺激后, CA125 基因被激活, 胞内合成的 CA125 增多, 此时细胞间的连接和基膜亦被破坏, 表达产生的大量 CA125 得以释放到胸水, 再经胸膜回吸收进入血液循环^[3], 因此在合并胸腔积液患者可见血清 CA125 水平明显升高。其次在痰抗酸杆菌涂片阳性或空洞型肺结核中 MTB 处于复制活动期、破坏刺激性强, 因此在 Logistic 回归分析可见痰检阳性、空洞型肺结核(OR 值分别为 2.583 2.481) 也和 CA125 的高水平相关。这些均提示 CA125 水平与结核病情严重度相关。虽然癌性因素对组织细胞的刺激性要高于炎性因素, 但本研究中 M0 期肺癌 CA125 水平和肺结核组不具有明显差异性($P > 0.017$), 主要是因为浆膜层间皮细胞是

肺部 CA125 最主要产生部位, 而 M0 期肺癌未能累及胸膜^[4]。

FER 是一种多功能、多亚基的糖蛋白, 主要分布于单核-巨噬细胞内, 为人体贮存铁的主要形式之一。铁除直接参与核酸相关的代谢外, 在生物化学代谢中具有促进电子转移, 诱导氧化反应, 增加活性氧产生等作用。邓光琴的研究提示肺癌患者的血清 FER 可用来观察病情的演变、肿瘤增长和转移, 其血清升高水平和肺癌分期有明显相关性, TNM 分期越低 FER 升高越不明显^[5]。可能这就是本研究中 172 例肺结核患者 FER 水平和 M0 期肺癌患者差异无统计学意义之原因。因此血清 FER 升高水平同 CA125 一样无助于肺结核和早期肺癌的鉴别诊断。

非条件 Logistic 回归分析显示活动性肺结核(痰菌阳性)、双肺结核及合并感染是 FER 升高的主要影响因素。主要原因有两个方面: ①在 MTB 或其他感染性病菌刺激下巨噬细胞内 FER 合成增加。人体感染 MTB 后首先做出反应的是巨噬细胞, 近国内学者^[6]应用 ELISA 和 Western blot 研究发现 MTB 感染能够诱导巨噬细胞转铁蛋白受体的表达, 增加细胞内游离铁含量, 从而使巨噬细胞内合成 FER 逐渐增强, 且这种细胞内的 FER 的表达量与

MTB 毒力及数量呈正相关。LI 在他的实验中表明^[7] ,在 MTB 感染的巨噬细胞内的 FER 不仅受胞内游离铁的调控 ,还受炎性因子调控。巨噬细胞的炎性信号通路被激活(TLR-Myd88-NFkappaB pathway) , FER 表达会得到增强。且感染越重 ,炎性因子越多 ,因此这条途径在合并肺部感染的肺结核患者显得更加明显。另外对于结核患者来说以 T 淋巴细胞为主导的机体免疫防御本身就减弱^[8] ,其他感染性病菌很容易趁虚侵入肺部 ,尤其是痰涂片阳性患者。② MTB、嗜肺军团菌、麻风杆菌等细胞内寄生菌在巨噬细胞内复制、繁殖的最终均会引起细胞的凋亡^[9] ,导致巨噬细胞系统内合成的 FER 得以游离至血清。结合本研究可知 FER 并不是一种特异性肺癌 TAA ,在活动性肺结核、肺部感染时亦可明显增高 ,可认为其为急性期蛋白。因此血清 FER 水平对肺部良恶性疾病的鉴别诊断意义不大 ,但可用来评估结核病的活动性、严重性及是否合并感染 ,对于抗痨疗效判断以及早期是否需要配合普通抗菌药物治疗也有一定指导意义。

另一方面 综合肺结核和早期肺癌患者表 1 的 TAA 中位数差异及表 3 的 TAA 阳性率对比可知 ,肺结核患者血清 CA199、CEA、SCC 水平及阳性率均要明显低于早期肺癌患者 ,因此可作为肺结核和肺癌很好的鉴别诊断要点 ,例如本研究中有 55.6% 肺腺癌的血清 CEA 水平超出正常上限 ,肺鳞癌的 SCC 亦达到 57.1% 的阳性率 ,而二者在肺结核组对应的阳性率分别仅有 19.8% 和 9.3% (*P* 均 < 0.05) 。同时也说明若仅凭患者的 CA125、FER 水平是不能区别肺结核和早期肺癌的。

本研究几点不足之处: ①没有随访这 172 例肺结核患者抗结核治疗后疗效及 TAA 改变情况 ,综合相关文献报道^[4,10-11] 肺结核患者在正规抗结核治疗 3 个月及 6 个月后复查 TAA 大部分均有下降 ,尤其是初治患者 ,而耐药结核或多次复治患者却改变不明显。②可能因某些因素影响作用较大(如 CA125 受合并结核性胸水影响 *OR* = 7.451 ,*P* < 0.001; FER 在合并其他感染时 *OR* 值达到 4.189) 以及统计样本量可能不足 ,导致肺结核组和肺癌组部分 TAA 数值不成正态分布或有特大值^[12] ,只可选择非参数检验 ,降低了检验效率。③考虑到对结核病敏感性、实用性差异 ,本文没有统计分析其他肺部疾病相关性 TAA 如神经原特异性烯醇化酶(NSE) 、细胞角蛋白 19(CYFRA21.1) 、多效蛋白(PTN) 、唾液酸(SA) 、血清环氧化酶-2 等。这些不足之处还有待进一步改善

研究。

血清 TAA 检测具有操作简单、无创伤、可重复性强、价格低等特点。正确选择和应用 TAA 有助于肺结核和早期肺癌的鉴别诊断 ,如肺结核患者的血清 CA199、CEA、SCC 明显升高时则需要警惕并发肺癌可能; 其次合理观察 CA125、FER 变化可作为肺结核活动性、严重性、病灶累积范围及是否合并感染的良好判断指标 ,对指导临床合理用药、病情评估有一定的实际意义。

【参考文献】

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [R]. Geneva: World Health Organization 2013.

[2] Belletti GA ,Millán AE ,López A ,et al. Pelvic tumor ,elevated CA125 level and tuberculosis [J]. Medicina (B Aires) ,2005 ,65: 181 - 182.

[3] 李珍 韩其政. CA125 在呼吸系统疾病中的应用 [J]. 医学综述 , 2012 ,18(13) :2022 - 2024.

[4] Sahin F ,Yildiz P. Serum CA-125: biomarker of pulmonary tuberculosis activity and evaluation of response to treatment [J]. Clinical & Investigative Medicine 2012 ,35(4) : 223 - 228.

[5] 邓光琴. 肺癌患者血清铁蛋白检测的临床意义 [J]. 检验医学与临床 2006 ,3(3) :130 - 131.

[6] 李微 董伟杰 刘云霞 ,等. 结核杆菌对巨噬细胞转铁蛋白受体和铁蛋白表达的影响 [J]. 中国细胞生物学学报 2013 ,35(5) : 684 - 689.

[7] LI Min ,Saren G ZHANG Shicui. Identification and expression of a ferritin homolog in amphioxus Branchiostoma belcheri: Evidence for its dual role in immune response and iron metabolism [J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology 2008 ,150(3) :263 - 270.

[8] Davoudi S ,Rasoolinegad M ,Younesian M ,et al. CD4⁺ cell counts in patients with different clinical manifestations of tuberculosis [J]. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2008 ,12(6) :483 - 486.

[9] Luque-Ramírez M ,Álvarez-Blasco F ,Alpañés M ,et al. Role of decreased circulating hepcidin concentrations in the iron excess of women with the polycystic ovary syndrome [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011 ,96(3) :846 - 852.

[10] Tasci C ,Ozkaya S ,Ozkara B ,et al. The utility of tumor markers CA 125 ,CA 15-3 and CA 19-9 in assessing the response to therapy in pulmonary and pleural tuberculosis [J]. OncoTargets and Therapy , 2011 ,5: 385 - 390.

[11] HUANG Weichang , Tseng Chihwei ,CHANG Kaiming ,et al. Usefulness of tumor marker CA-125 serum levels for the follow-up of therapeutic responses in tuberculosis patients with and without serositis [J]. Japanese Journal of Infectious Diseases 2011 ,64(5) :367 - 372.

[12] 王东萍 程红燕 王庆. CA125 升高患者联合检测 CEA 在临床鉴别诊断中的价值 [J]. 安徽医药 ,2013 ,17(3) :413 - 414.