

## · 论著 ·

# 血清肿瘤标记物 $\beta_2$ 微球蛋白、癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌临床实践的意义探讨

华彬 阿合提别克·塔布斯 陆旭 肖文政 韩靖云 李波

**【摘要】 目的** 检测乳腺癌患者外周血中  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、癌胚抗原(CEA)、CA153、CA125 水平,以探讨外周血  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153、CA125 在乳腺癌临床实践中的作用。**方法** 对 140 例乳腺癌患者及 144 例健康体检者应用免疫散射比浊法检测外周血  $\beta_2$ -MG,用化学发光法检测外周血 CEA、CA153、CA125 的水平,数据统计用 Kruskal-Wallis 检验、Chi-square 检验和 Wilcoxon 秩和检验。**结果** 乳腺癌患者外周血  $\beta_2$ -MG 和 CEA 的检测值分别为 1.8 (1.5 ~ 2.2) mg/L 和 1.7 (1.2 ~ 2.4) ng/ml,高于健康对照组 [1.5 (1.3 ~ 1.8) mg/L, 1.2 (0.9 ~ 1.9) ng/ml,  $P < 0.05$ ], 且阳性率高于健康人群 ( $P < 0.05$ ); 以  $\beta_2$ -MG 检测为基础,联合检测未增加诊断的敏感性 ( $P > 0.05$ ); 以临床分期为参照指标, CA153 在 III 期患者的检测值明显高于 I 期和 II 期患者 ( $P < 0.05$ )。乳腺癌患者术后  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 检测均有下降,与术前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 以  $\beta_2$ -MG 为基础的联合诊断对乳腺癌诊断敏感性未见明显增加; 血清 CA153 检测水平对乳腺癌预后有一定的预测作用;  $\beta_2$ -MG、CEA 和 CA153 对乳腺癌术后随访有一定临床意义。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 诊断; 预后;  $\beta_2$ -微球蛋白; 癌胚抗原; CA153; CA125

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**Significance of tumor markers including  $\beta_2$ -microglobulin, carcino-embryonic antigen, CA153 and CA125 in clinical practice for breast cancer** HUA Bin, Ahetibeki · Tabusi, LU Xu, XIAO Wen-zheng, HAN Jing-yun, LI Bo. Breast disease center, Beijing hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Bo, E-mail: libolxl@sina.com

**【Abstract】 Objective** To detect the levels of serum tumor marker  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), CEA, CA153 and CA125 so as to evaluate their clinical significance in clinical treatment of breast cancer. **Methods** The  $\beta_2$ -MG level in peripheral blood was detected by nephelometry and the CEA, CA153 and CA125 levels in peripheral blood were determined by chemiluminescence method. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis test, Chi-square test or Wilcoxon test. **Results** The  $\beta_2$ -MG and CEA levels in peripheral blood

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.03.003

作者单位:100730 北京,北京医院乳腺疾病中心(华彬,陆旭,肖文政,李波);北京医院检验科(韩靖云);830063 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院普外科(阿合提别克·塔布斯)

通信作者:李波, E-mail: libolxl@sina.com

were 1.8 (1.5-2.2) mg/L and 1.7 (1.2-2.4) ng/ml in breast cancer patients respectively, which were higher than those of healthy controls [ (1.5(1.3-1.8) mg/L, 1.2(0.9-1.9) ng/ml,  $P < 0.05$  ]. The positive rate in breast cancer patients was higher than that in healthy control. On the basis of  $\beta_2$ -MG test, combined tests of more than one tumor marker could not increase the sensitivity ( $P > 0.05$ ). According to clinical-pathologic stage, the CA153 level was statistically higher in stage III patients than that in stage I or II ( $P < 0.05$ ); After operation, the  $\beta_2$ -MG, CEA and CA153 levels in peripheral blood in breast cancer patients were significantly lower than the preoperative levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Based on the level of  $\beta_2$ -MG in peripheral blood, combined test cannot increase the sensitivity of diagnosis. The CA153 level may be useful in predicting the prognosis. There are significant differences in the levels of tumor markers between preoperative and postoperative breast cancer patients, which imply the importance of tumor markers in follow-up.

**【Key words】** breast neoplasms; diagnosis; prognosis;  $\beta_2$ -microglobulin; carcino-embryonic antigen; CA153; CA125

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。全球发病率逐年增加,而亚洲国家的增长率居于全球之首;在中国,其发病率也逐年上升,尤其在大城市如北京、上海等,乳腺癌超过宫颈癌跃居女性恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。乳腺癌肿瘤标记物种类繁多,本文对乳腺癌患者进行了血清  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 和糖类抗原 CA153、CA125 的联合检测,以观察它们对乳腺癌的诊断价值及其临床意义。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选取北京医院乳腺中心 2010 年 9 月至 2011 年 9 月收治的 140 例乳腺癌患者,中位年龄 55 岁 (45 ~ 69 岁);所有乳腺癌患者均经病理组织学诊断,包括浸润性导管癌 94 例,黏液癌 5 例,髓样癌 3 例,小叶癌 4 例,基底细胞癌 3 例,神经内分泌癌 2 例,透明细胞癌 1 例,混合癌 28 例;临床分期: I 期 60 例, II 期 54 例, III-IV 期 26 例 (其中 IV 期 2 例)。健康对照组来自同期在北京医院体检中心体检年龄匹配的健康女性 144 例,中位年龄 51 岁 (45 ~ 61 岁);两组肝肾功能均正常。

### 1.2 研究方法

采集空腹静脉血 2 ml,离心后取血清。 $\beta_2$ -MG 采用免疫散射比浊法,仪器是德国都灵 BN2 散射比浊仪,试剂是都灵公司配套试剂;CEA、CA153 和 CA125 采用化学发光法,仪器是美国雅培公司 i4000 发光免疫仪,试剂是雅培

公司的配套试剂盒, 操作程序遵照说明书执行。各肿瘤标记物阳性值分别为:  $\beta_2$ -MG > 1.8 mg/L、CEA > 5 ng/ml、CA153 > 31.3 U/ml、CA125 > 35 U/ml。

### 1.3 统计学分析

使用 SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) 统计分析软件进行分析, 对不符合正态分布的计量资料采用  $M(Q_R)$  描述, 进行 Wilcoxon 秩和检验或 Kruskal-Wallis 检验; 对分类频数资料进行 Chi-square 检验或 Fisher 精确检验; 对分类有序资料采用 Wilcoxon 秩和检验或 Kruskal-Wallis 检验。  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

血清各肿瘤标记物在 2 组中的测定值及阳性率见表 1 和表 2。其中  $\beta_2$ -MG 和 CEA 浓度和阳性率在乳腺癌组明显高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ), CA153 和 CA125 在 2 组中测定值及阳性率, 差异无统计学意义。从表 3 可见, 血清 CA153 在 III 期乳腺癌患者中明显高于 I 期和 II 期患者 ( $P < 0.05$ ), CEA、 $\beta_2$ -MG 和 CA125 的测定值与临床分期未见相关性;  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 在乳腺癌患者术后检测值均有下降, 与术前检测差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 4)。 $\beta_2$ -MG 对乳腺癌的诊断敏感性及特异性分别为 46.43% 和 79.17%, 其他 3 种肿瘤标记物单独检测诊断乳腺癌的敏感性均低于 5%; 以  $\beta_2$ -MG 检测为基础, 联合检测对乳腺癌的敏感性未见明显升高 ( $\chi^2 = 0.44$ ,  $P = 1.00$ , 表 5)。

表 1 肿瘤标记物在乳腺癌和健康人群中的浓度差异

肿瘤标记物	乳腺癌组 [ $M(Q_R)$ ]	健康对照组 [ $M(Q_R)$ ]	统计量 <sup>a</sup>	P 值
$\beta_2$ -MG (mg/L)	1.8 (1.5 ~ 2.2)	1.5 (1.3 ~ 1.8)	5.42	0.00
CEA (ng/ml)	1.7 (1.2 ~ 2.4)	1.2 (0.9 ~ 1.9)	4.41	0.00
CA153 (U/ml)	7.8 (6.0 ~ 12.5)	7.3 (5.6 ~ 10.6)	1.61	0.11
CA125 (U/ml)	10.5 (7.8 ~ 15.0)	11.1 (7.7 ~ 14.4)	0.22	0.82

a: Z 值, 为 Wilcoxon 秩和检验结果

表 2 肿瘤标记物在乳腺癌组和健康对照组的阳性率

肿瘤标记物	乳腺癌组 (%)	健康对照组 (%)	统计量	P 值	诊断敏感性 (%)	诊断特异性 (%)
$\beta_2$ -MG	46.43 (65/140)	20.83 (30/144)	20.89 <sup>a</sup>	0.00	46.43	79.17
CEA	3.75 (5/140)	0.00 (0/144)		0.03 <sup>b</sup>	3.75	100.00
CA153	1.43 (2/140)	0.69 (1/144)		0.62 <sup>b</sup>	1.43	99.31
CA125	3.75 (5/140)	1.39 (2/144)		0.23 <sup>b</sup>	3.75	98.61

a:  $\chi^2$  值, 为 Chi-square 检验; b 为 Fisher 精确检验的结果

表 3 肿瘤标记物与临床分期的关系

肿瘤标记物	临床分期[ $M(Q_R)$ ]			统计量 <sup>a</sup>	P 值
	I	II	III		
$\beta_2$ -MG(mg/L)	1.9(1.6~2.2)	1.8(1.5~2.2)	1.8(1.5~2.0)	1.69	0.43
CEA(ng/ml)	1.7(1.3~2.2)	1.7(1.2~2.4)	1.8(1.2~2.9)	0.99	0.61
CA125(U/ml)	10.8(8.2~14.1)	9.6(7.1~15.7)	11.1(7.9~18.7)	0.67	0.71
CA153(U/ml)	6.8(5.5~10.2)	8.5(6.1~13.4)	9.2(6.7~14.4)	7.34	0.03

a:  $\chi^2$  值, 为 Kruskal-Wallis 检验结果

表 4 乳腺癌患者术前术后血清肿瘤标记物浓度变化的比较

肿瘤标记物	术前[ $M(Q_R)$ ]	术后[ $M(Q_R)$ ]	术前术后差值[ $M(Q_R)$ ]	统计量 <sup>a</sup>	P 值
$\beta_2$ -MG(mg/L)	1.8(1.5~2.2)	1.7(1.5~2.0)	-0.1(-0.3~0.1)	-1743	0.00
CEA(ng/ml)	1.7(1.2~2.4)	1.4(0.9~1.9)	-0.3(-0.6~0.0)	-2847	0.00
CA153(U/ml)	7.8(6.0~12.5)	6.5(5.0~10.7)	-1.1(-2.2~-0.1)	-3036	0.00
CA125(U/ml)	10.3(7.7~15.0)	10.0(7.0~15.0)	-0.7(-2.4~1.8)	-720	0.13

a: Z 值, 为 Wilcoxon 秩和检验结果

表 5  $\beta_2$ -MG 为基础联合检验对乳腺癌诊断结果

检验指标	乳腺癌组 [例(%)]	健康对照组 [例(%)]	诊断敏感性 (%)	诊断特异性 (%)	统计量 <sup>a</sup>	P 值
$\beta_2$ -MG	65(46.43)	30(20.83)	46.43	79.17	0.44	1.00
$\beta_2$ -MG+CEA	65(46.43)	30(20.83)	46.43	79.17		
$\beta_2$ -MG+CA125	68(48.57)	32(22.22)	48.57	77.78		
$\beta_2$ -MG+CA153	66(47.14)	31(21.53)	47.14	78.47		
$\beta_2$ -MG+CEA+CA125	68(48.57)	32(22.22)	48.57	77.78		
$\beta_2$ -MG+CEA+CA153	66(47.14)	31(21.53)	47.14	78.47		
$\beta_2$ -MG+CA153+CA125	69(49.29)	33(22.92)	49.29	77.08		
$\beta_2$ -MG+CEA+CA153+CA125	69(49.29)	33(22.92)	49.29	77.08		

a:  $\chi^2$  值, 为 Chi-square 检验结果

### 3 讨论

目前肿瘤标记物在乳腺癌诊断、预后判断、复发转移预测以及治疗效果的评估方面发挥广泛的作用<sup>[2]</sup>。肿瘤标记物是一种肿瘤组织产生并可以反映肿瘤细胞存在于宿主体内的化学分子。一种标记物可出现在多种肿瘤内,一种肿瘤也可有多种标记物<sup>[3]</sup>。对肿瘤标记物如何使用以及使用时机的准确把握不但可以降低检测费用、减少患者痛苦,而且可以最大程度的发挥肿瘤标记物在乳腺癌诊断、随访中的价值。 $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 和 CA125 是目前乳腺癌中应用最广泛的肿瘤标记物。 $\beta_2$ -MG 可以出现在肾功能不全、免疫疾病和恶性肿瘤中;CEA 可以出现在胃肠道肿瘤、胎儿体内以及其他一些炎症性疾病中;糖类抗原 CA153 和 CA125 在乳腺癌和卵巢癌中特异性升高。文献报道,上述肿瘤标记物单独检测在乳腺癌中诊断敏感性可达 18%~45%<sup>[3-5]</sup>;CA153



和 CEA 随着临床分期的增加,浓度增加,对乳腺癌的预后有一定的指示作用<sup>[6-8]</sup>;在随访过程中,肿瘤标记物浓度的波动往往预示着疾病的反复;对于复发转移患者而言,肿瘤标记物浓度的变化与治疗效果和疾病状态有明显的相关性<sup>[9]</sup>。

本研究中发现  $\beta_2$ -MG 和 CEA 浓度及阳性率在乳腺癌组明显高于健康对照组,但是  $\beta_2$ -MG 的中位浓度与阳性检测值相同,CEA 的中位浓度则低于阳性检测值,75% 分位浓度只有 2.35 ng/ml,因此其在乳腺癌临床诊断中的意义相对较小;血清 CA153 在Ⅲ期乳腺癌患者中明显高于Ⅰ期和Ⅱ期患者,这与以往的文献报道相同<sup>[7]</sup>,而且  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 在乳腺癌患者中术后检测值均有下降,与术前检测相比差异有统计学意义。笔者对术前上述肿瘤标记物高于阳性值的患者进行了随访,发现随着患者接受手术和综合治疗,肿瘤标记物会随着治疗的效果有相应的变化,即治疗有效,肿瘤标记物检测值降低,治疗无效或疾病进展,肿瘤标记物测定值徘徊不变或进一步增高,这一点与既往的研究结果相符<sup>[8]</sup>。

$\beta_2$ -MG 对乳腺癌的诊断敏感性及特异性分别为 46.43% 和 79.17%,其他 3 种肿瘤标记物单独检测诊断乳腺癌的敏感性均低于 5%;以  $\beta_2$ -MG 检测为基础,联合检测对乳腺癌诊断敏感性未见有统计学意义的升高,而以往的研究结果则显示了相反的结果<sup>[10]</sup>,这可能与病例组成中晚期病例较少有关,但尚需进一步研究验证。

综上,虽然肿瘤标记物在乳腺癌诊断治疗的过程中被广泛使用,但是  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 和 CA125 对中早期乳腺癌诊断帮助较小;因为肿瘤标记物有随着瘤负荷变化而变化的特点,结合以往文献学习和本文的检验结果,笔者认为  $\beta_2$ -MG、CEA、CA153 和 CA125 在乳腺癌随访和复发转移治疗过程中的作用值得肯定。

## 参考文献

- [1] Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? [J]. World J Surg, 2010,34(10):2308-2324.
- [2] Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(6):1865-1878.
- [3] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海:上海医科大学出版社,2000;350-356.
- [4] Arslan N, Serdar M, Deveci S, et al. Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis[J]. Ann Nucl Med, 2000(5), 14:395-399.

- [5] Kokko R, Holli K, Hakama M. CA15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(9): 1189-1193.
- [6] Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value [J]. Clin Chem, 2006, 52(3): 345-351.
- [7] Pentheroudakis G, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, et al. The neutrophil, not the tumor, serum CA15-3 elevation as a result of granulocyte-colony-stimulating factor-induced neutrophil MUC1 overexpression and neutrophilia in patients with breast carcinoma receiving adjuvant chemotherapy [J]. Cancer, 2004, 101(8): 1767-1775.
- [8] Martinez-Trufero J, de Lobera AR, Lao J, et al. Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer [J]. Tumori, 2005, 91(6): 522-530.
- [9] 张丽, 佟仲生, 郝春芳, 等. 血清 CA15-3 和 CEA 对转移性乳腺癌化疗疗效的预测作用[J]. 实用肿瘤杂志, 2010(1), 25: 27-31.
- [10] Molina R, Barak V, van Dalen A, et al. Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations [J]. Tumor Biol, 2005, 26(6): 281-293.

(收稿日期: 2012-02-27)

(本文编辑: 刘军兰)

华彬, 阿合提别克·塔布斯, 陆旭, 等. 血清肿瘤标记物  $\beta_2$  微球蛋白、癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌临床实践的意义探讨[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(3): 253-258.

中华医学会