

北京地区血清肿瘤标志物 SCC-Ag、CA72-4、AFP 参考区间的初步建立

王 微,王懋杰,齐 军

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘 要:[目的] 初步建立适合北京地区健康人群血清肿瘤标志物鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和甲胎蛋白(AFP)的参考区间,协助肿瘤辅助诊断、疗效判断以及预后评估。[方法] 选取中国医学科学院肿瘤医院 2012 年 10 月至 2015 年 4 月的北京地区健康体检者,共计 1068 人,使用雅培 Abbott i2000SR 全自动免疫分析仪检测血清 SCC-Ag 的水平,使用罗氏 Cobas e601 全自动免疫分析仪检测血清 CA72-4 和 AFP 的水平。按照 CLSI EP28-A3c 推荐的统计学方法进行分析。[结果] 血清 SCC-Ag、CA72-4 和 AFP 的参考区间分别为 0~1.50 ng/ml、0~12.97U/ml 和 0~5.61ng/ml。SCC-Ag 男性组高于女性组,分别为 0~1.60ng/ml 和 0~1.44 ng/ml,需根据年龄和性别进行分组。AFP 无需根据性别分组,但需根据年龄分组,且 AFP 参考范围随年龄增加而呈现上升趋势。[结论] 初步确定了北京地区健康人血清肿瘤标志物 SCC-Ag、CA72-4、AFP 的参考区间。

主题词:肿瘤标志物;鳞状细胞癌相关抗原;糖类抗原 72-4;甲胎蛋白;参考区间

中图分类号:R730.43 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)04-0365-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B015

Establishment of Reference Intervals of SCC-Ag, CA72-4, and AFP in Beijing

WANG Wei, WANG Min-jie, QI Jun

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Objective] To establish reference intervals of squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag), CA724, and alpha fetal protein(AFP) for healthy individuals in Beijing so as to facilitate early diagnosis, effect evaluation, and prognosis estimation. [Methods] A total of 1068 healthy individuals were recruited from Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences in Beijing between October, 2012 and April, 2015. Serum SCC-Ag was measured using Abbott Architect i2000SR analyzer, and serum CA724 and AFP were measured using Roche Cobas e601 automatic immunity analyzer. Reference intervals were calculated according to CLSI EP28-A3c guidelines. [Results] The 95th percentile reference intervals for SCC-Ag, CA724, and AFP were 0~1.50ng/ml, 00~12.97U/ml, and 0~5.47ng/ml, respectively. Serum SCC-Ag level was significantly higher in men(0~1.60ng/ml) than that in women(0~1.44ng/ml). Reference intervals of serum SCC-Ag should be established according to age and sex. Reference intervals of AFP should be established according to age and should be elevated as with the increase in age. [Conclusions] The preliminarily reference intervals of SCC-Ag, CA724, and AFP for healthy individuals in Beijing are established.

Subject words: tumor marker; squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag); CA724; alpha fetal protein(AFP); reference interval

恶性肿瘤严重危害人类健康,已成为中国主要的公共卫生问题^[1]。肿瘤标志物(tumor marker)是一

类与恶性肿瘤发生、发展密切相关的物质,在肿瘤辅助诊断、预后评估、疗效判断及复发监测中发挥重要作用^[2]。建立合理的正常参考区间,对于肿瘤标志物在肿瘤临床诊疗中科学、规范应用至关重要。鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和甲胎蛋白(AFP)是临床常见的肿瘤标志物,所采用

基金项目:北京希望马拉松基金(LC2012A05)

通讯作者:齐 军,主任医师,学士;中国医学科学院肿瘤医院检验科,北京市朝阳区潘家园南里 17 号(100021);E-mail:qijun5610@126.com

收稿日期:2017-03-28; **修回日期:**2017-08-01

的临床参考区间多来自实验室所用试剂说明书、全国临床检验操作规程或各类教科书，而这些数据大多是基于国外人群研究所得，有时可能并不适合国内人群；因此，有必要建立本地区健康人群的参考区间。本研究结合年龄、性别和种族等信息，分别采用雅培全自动免疫分析仪检测血清 SCC-Ag 的水平，采用罗氏全自动免疫分析仪检测健康人群血清 CA72-4 和 AFP 的水平，拟建立北京地区血清 SCC-Ag、CA72-4 和 AFP 的参考区间。

1 材料与方法

1.1 样本选择

选取中国医学科学院肿瘤医院防癌科 2012 年 10 月至 2015 年 4 月的健康体检者，均明确为北京地区常住居民，填写知情同意和调查问卷；排除体格检查和心脏超声、心电图及相关实验室检查异常者，既往无心脏病及原发性肝、肾病史，女性体检者排除妊娠等，共 1068 人（男性 576 人，女性 492 人），年龄 17~70 岁。

1.2 仪器和试剂

血清鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)检测使用雅培 Abbott i2000SR 化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒；糖类抗原 72-4(CA72-4)和甲胎蛋白(AFP)检测使用罗氏 Cobas e601 型全自动免疫分析仪及其配套试剂盒。所有试剂盒均在有效期内使用。

1.3 方法

早晨空腹抽取 3~5ml 静脉血，2h 内离心得血清，-80℃储存待检，并于 2 个月内测定。检测样品前先后做质控。

参照国家卫生和计划生育委员会发布的行业标准及 CLSI EP28-A3c 文件，按照 D/R≥1/3 的原则去除血清 SCC-Ag、CA72-4 和 AFP 三组检测结果的离群值，然后进行正态性检验。采用中位数、四分位间距对偏态分布数据进行描述。血清 SCC-Ag、CA72-4 和 AFP 检测结果按性别及年龄进行分组比较。百分位数法（≤95%）测定血清 SCC-Ag、

CA72-4 和 AFP 的参考区间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。数据呈正偏态分布，根据 CLSI EP28-A3c 文件，以第 95 百分位数作为正常参考区间上限。两组间比较采用非参数的 Mann-Whitney U 检验，多组间比较采用非参数的 Kruskal-Wallis 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 SCC-Ag 的参考范围

1068 个样本，根据 CLSI EP28-A3c 的 D/R≥1/3 的原则，去除离群值 1 个，有效数据共 1067 个，正态性检验显示为正偏态分布。SCC-Ag 测定结果见表 1，总体人群 SCC-Ag 测定值的第 95 百分位数为 1.50ng/ml，参考区间为 0~1.50ng/ml。测定值按性别分组，显示男女性差异有统计学意义(P<0.001)，男性组血清 SCC-Ag 测定结果的第 95 百分位数为 1.60ng/ml，女性组为 1.44ng/ml。中位数男性组(0.8ng/ml)高于女性组(0.7ng/ml)。测定值按年龄分为 5 组，总体年龄组间比较有统计学意义(P<0.001)(Table 2)。基于不同性别健康受试者血清 SCC-Ag 测定值之间的差异分析显示，各年龄组男女性间的 SCC-Ag 表达情况差异均有统计学意义(P<0.05)(Table 3)。

2.2 血清 CA72-4 的参考范围

1068 个样本，根据 CLSI EP28-A3c 的 D/R≥1/3

Table 1 Sex-specific reference intervals of SCC-Ag for healthy individuals in Beijing (ng/ml)

Gender	n	$\bar{x}\pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
Male	576	0.88±0.35	0.80	1.60	2.00
Female	491	0.82±0.66	0.70	1.44	4.44
Total	1067	0.85±0.51	0.80	1.50	2.63

Table 2 Age-related reference intervals of SCC-Ag for healthy individuals in Beijing(ng/ml)

Age(years)	n	$\bar{x}\pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
≤30	108	0.90±0.33	0.8	1.56	2.16
30~	240	0.82±0.46	0.7	1.50	3.18
40~	240	0.81±0.52	0.7	1.30	2.29
50~	239	0.85±0.57	0.7	1.60	4.02
≥60	240	0.90±0.57	0.8	1.70	3.91

的原则,去除离群值0个,有效数据1068个,正态性检验显示为正偏态分布。CA72-4测定结果见Table 4,总体人群的第95百分位数为12.97U/ml,参考区间为0~12.97U/ml。测定结果按性别分组显示差异无统计学意义($P=0.125$)。按年龄分5组,总体组间比较差异无统计学意义($P=0.067$)(Table 5)。

2.3 血清 AFP 的参考区间

1068个样本,根据CLSI EP28-A3c的 $D/R \geq 1/3$ 的原则,去除离群值2个,有效数据共1066个,正态性检验显示为正偏态分布。AFP测定结果见Table 6~7,总体人群的第95百分位数为5.61ng/ml,参考区间为0~5.61ng/ml,测定结果按性别分组显示差异无统计学意义($P=0.708$)。按年龄分为5组,结果显示组间总体差异有统计学意义($P<0.001$)。

3 讨 论

建立合适的参考区间,规范肿瘤标志物在肿瘤临床诊疗的科学使用,是临床医师和检验医学共同关心的问题。肿瘤标志物具有重要的临床价值,其中SCC-Ag、CA72-4、AFP分别是与宫颈鳞癌、肺癌、胃癌、肝癌等常见癌症相关的肿瘤标志物,有助于肿瘤的辅助诊断、疗效观察和预后评估^[3-5]。

本研究对北京地区1068名健康体检者的血清SCC-Ag、CA72-4、AFP浓度进行检测,结果显示参考区间分别是0~1.50ng/ml、0~12.97U/ml和0~5.61ng/ml。其中SCC-Ag的第95百分位数与厂家试剂说明书推荐的参考区间和国内文献报道^[6]结果一致。但是章林华^[7]对浙江地区的研究结果显示SCC-Ag ≤ 1.7 ng/ml,比本研究结果偏高。CA72-4的第95百分位数显著高于厂家试剂说明书推荐的9.8U/ml,且与上海宝山区^[8]的0~6U/ml相

Table 3 Sex-specific reference intervals of squamous SCC-Ag in different age group(ng/ml)

Age (years)	Male				Female				P
	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95%	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95%	
≤ 40	216	0.86 $\pm$ 0.33	0.80	1.52	132	0.81 $\pm$ 0.54	0.70	1.5	0.002
40~	120	0.87 $\pm$ 0.33	0.80	1.50	120	0.75 $\pm$ 0.64	0.70	1.20	0.001
50~	120	0.87 $\pm$ 0.36	0.80	1.60	119	0.75 $\pm$ 0.64	0.70	1.20	0.004
≥ 60	120	0.93 $\pm$ 0.38	0.90	1.79	120	0.88 $\pm$ 0.71	0.70	1.59	0.005

Table 4 Sex-specific reference intervals of CA72-4 for healthy individuals in Beijing (U/ml)

Gender	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
Male	576	3.59 $\pm$ 7.16	1.84	12.12	22.48
Female	492	4.18 $\pm$ 7.73	1.99	14.19	38.10
Total	1068	3.86 $\pm$ 7.43	1.93	12.97	23.89

Table 5 Age-related reference intervals of CA72-4 for healthy individuals in Beijing(U/ml)

Age(years)	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
≤ 30	108	3.20 $\pm$ 4.21	1.75	10.22	24.09
30~	240	3.66 $\pm$ 5.72	1.88	13.33	34.09
40~	240	3.52 $\pm$ 4.28	1.96	11.24	23.88
50~	240	3.52 $\pm$ 4.28	1.96	16.50	43.74
≥ 60	240	3.92 $\pm$ 10.71	1.85	13.61	59.21

Table 6 Sex-specific reference intervals of AFP for healthy individuals in Beijing (ng/ml)

Gender	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
Male	575	2.90 $\pm$ 1.36	2.61	5.55	7.14
Female	491	2.89 $\pm$ 1.39	2.57	5.71	7.28
Total	1066	2.89 $\pm$ 1.37	2.59	5.61	7.20

Table 7 Age-related reference intervals of AFP for healthy individuals in Beijing (ng/ml)

Age	n	$\bar{x} \pm s$	Median	95% reference range	99% reference range
≤ 30	108	2.06 $\pm$ 1.04	1.79	4.36	6.26
30~	240	2.84 $\pm$ 1.29	2.57	5.54	6.91
40~	239	3.05 $\pm$ 1.33	2.79	5.63	6.96
50~	239	3.15 $\pm$ 1.52	2.79	6.70	8.83
≥ 60	240	2.91 $\pm$ 1.31	2.6	5.47	6.93

比明显偏高。根据全国临床检验操作规程第3版,化学发光检测血清AFP时推荐参考区间 ≤ 20 ng/ml,明显高于本研究的5.61ng/ml。厂家试剂说明书和国内的相关研究报道^[6,9-11]显示为 ≤ 7.0 ng/ml,一项对广西壮族自治区男性AFP参考区间的研究^[12]显示,

AFP 参考区间为 0~5.99ng/ml, 且与年龄有显著相关性, 与本研究结果相似, 但均比本研究结果高。因此有必要建立本地区的 AFP 参考区间。这些参考区间结果差异的产生, 可能是研究对象区域的差异、选择操作方法、实验仪器以及选择样本量的不同等诸多因素造成的。

参考区间在不同程度上会受到年龄、性别的影响。本研究发现 SCC-Ag 测定结果男性组明显高于女性组 ($P < 0.001$), 与国内文献^[7]报道结果一致。男性组和女性组按年龄分为 4 组, 即 ≤ 40 岁组、40~岁组、50~岁组及 ≥ 60 岁组, 结果显示在同一年龄区健康人群血清 SCC-Ag 男女性间均存在显著性差异 ($P < 0.05$)。浙江地区的研究显示健康者各年龄组间女性 SCC-Ag 测定结果差异无统计学意义^[7], 与本研究结果不同, 原因可能是所选人群、生活方式和环境等的不同造成。本研究中由于年龄 ≤ 30 岁入组人数过少, 故将年龄段 ≤ 30 岁和 30~岁合并, 以保证结果的准确性。血清 CA72-4 测定结果显示在不同年龄和性别组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 陈政君等^[13]采用间接法检测 CA72-4 的参考区间, 发现 CA72-4 在年龄间的表达无明显差异 ($r = -0.044, 0.041, P$ 均 > 0.05), 但是不同性别组间 CA72-4 有统计学差异 ($Z = -2.337, P < 0.05$), 这可能是南北人群差异所造成的, 更显示出建立不同地区参考区间的必要性。AFP 在性别之间的表达无统计学差异 ($P = 0.708$), 因此建议血清 AFP 测定不必按性别分组建立参考区间, 这与国内既往研究^[6]相似。AFP 测定结果按年龄分为 5 组, 组间总体比较显示差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 并且呈现出随年龄增长 AFP 测定结果逐渐增加的趋势。

参考区间在肿瘤早期诊断、治疗及预后中发挥重要作用。建立参考区间的过程比较繁琐, 费用较高^[14]。近几年, 国内外陆续有研究者对肿瘤标志物的参考区间展开研究, 部分研究者发现参考区间与厂家推荐的参考区间存在较大差异, 且地区、民族、生活方式的不同, 参考区间也会存在一定差别^[11]。例如, 夏长胜等^[10]对北京地区血清 AFP 和 CEA 参考区间的研究与李鼎等^[15]对上海地区的研究结果相比, 两者结果存在差异, 并且与全国临床检验操作规程所推荐的参考区间亦不同, 说明有必要依据当地健康人群建立适用于本地区肿瘤标志物的正常参考

区间。本研究对入组的健康受试者均进行了综合评估, 包括吸烟史、饮酒史、患病史、用药史、肿瘤家族史、月经史等多方位问卷调查, 务求不单纯排除肿瘤患者, 同时保证入组人群无其他疾病及不良习惯达到“正常”状态。并且入组人群规模大, 严格按照 CLIS EP28-A3c 的标准建立参考区间, 研究结果具有较高的代表性。

总之, 本研究在较大样本量基础上建立适合北京地区的 SCC-Ag、CA72-4、AFP 的参考区间, 并证实年龄、性别等因素对 SCC-Ag、CA72-4、AFP 水平的影响。结果显示 SCC-Ag、CA72-4、AFP 的参考区间分别为 0~1.50ng/ml、0~12.97U/ml、0~5.61ng/ml, 其中 SCC-Ag 需要按照性别及年龄分别建立参考区间, AFP 宜按年龄分组建立参考区间。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Chin J Lab Med, 2012, 35(2): 103-116. [中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 103-116.]
- [3] Bird TG, Dimitropoulou P, Turner RM, et al. Alpha-feto-protein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening based detection[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156801.
- [4] Chen XZ, Zhang WK, Yang K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39 (9): 9031-9039.
- [5] Wang Y, Cui T, Du L, et al. The correlation between the serum squamous carcinoma antigen and the prognosis of recurrent cervical squamous carcinoma [J]. J Clin Lab Anal, 2017 Jan. [Epub 2016 Jul 20]
- [6] Qin XZ, Liu T, Zhang RL, et al. The reference interval study of serum AFP, CEA, CA125, and SCCAg[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015, 22 (4): 326-329. [秦绪珍, 刘挺, 张瑞丽, 等. 血清 AFP、CEA、CA125 和 SCCAg 参考范围研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(4): 326-329.]
- [7] Zhang LH. Investigation on reference range of squamous cell carcinoma antigen of healthy people in Yuhuan island area of Zhejiang Province[J]. Laboratory Medicine, 2012, 27 (5): 419-420. [章林华. 浙江省玉环海岛地区健康人群鳞

- 状细胞癌抗原参考范围调查[J]. 检验医学, 2012, 27(5): 419-420.]
- [8] Yang WH, Hou HD, Sun HX, et al. Analysis of CA724 results in physical examination population in Baoshan District of Shanghai [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2016, 23(10): 1194-1196, 1211. [杨卫华, 侯海东, 孙红霞, 等. 上海市宝山区体检人群 CA724 结果回顾性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(10): 1194-1196, 1211.]
- [9] Guo XX, Li YJ, Bai SM, et al. Discussion on establishing AFP and CEA reference intervals in Jinan area based on CLISEP28-A3c [J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2015, (4): 47-50. [郭绪晓, 李英杰, 柏淑美, 等. 基于 CLISEP28-A3c 建立济南地区 AFP、CEA 参考区间的探讨[J]. 医学检验与临床, 2015, (4): 47-50.]
- [10] Xia CS, Fan CH, Yang TS, et al. Establishing reference intervals for serum alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the normal population [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(8): 1417-1421. [夏长胜, 樊春红, 杨铁生, 等. 正常人群血清甲胎蛋白和癌胚抗原参考范围的建立 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(8): 1417-1421.]
- [11] Zhang GM, Guo XX, Ma XB, et al. Reference Intervals of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the apparently healthy population [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4875-4880.
- [12] Lao X, Yang D, Mo Z, et al. Reference intervals for alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in Guangxi Zhuang Ethnic males from the famhes project [J]. Clin Lab, 2016, 62(5): 955-961.
- [13] Chen ZJ, Shen JF, Song BB, et al. Evaluation of value of indirect method in establishing reference intervals of CA72-4 [J]. Chin J Lab Med, 2014, (5): 376-378. [陈政君, 沈隽霏, 宋斌斌, 等. 评价间接法在癌抗原 CA72-4 生物参考区间建立的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, (5): 376-378.]
- [14] Xia L, Chen M, Liu M, et al. Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical analytes in China [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9): e2915.
- [15] Li D, Lu Y, Liu XD. Establishment of the reference range of multi-tumor markers for healthy people in Shanghai [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2014, 21(5): 593-595. [李鼎, 陆云, 刘兴党. 上海地区多个肿瘤标志物正常参考值的初步确定[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(5): 593-595.]