

# CH3L1、CEA 及 CA15-3 联合检测 在乳腺癌诊断中的应用价值

史苇, 蒋琰, 谭黎明, 吴意, 黎村艳

湖南省人民医院, 湖南 长沙 410002

**摘要:** 目的 探讨血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 15-3 (carbohydrate antigen 15-3, CA15-3) 单一检测及联合检测在乳腺癌诊断中的临床应用价值。方法 选取乳腺癌确诊患者 88 例, 乳腺良性病变 40 例, 30 例同期健康体检者为研究对象, 采用定量酶联免疫吸附法测定血清 CHI3L1 水平, 化学发光法测定血清 CEA、CA15-3 水平。应用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 CHI3L1、CEA、CA15-3 单一检测及联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值。结果 乳腺癌肿瘤大小分组中 T3+T4 组 CHI3L1 浓度高于 T1+T2 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 有远处转移组 CHI3L1 浓度高于无远处转移组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。乳腺癌组的血清浓度 CHI3L1、CEA、CA15-3 明显高于良性组和对照组 ( $P=0.000$ ), 差异有统计学意义。CHI3L1、CEA、CA15-3 单项指标检测时曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.879、0.708、0.778, 三项联合检测时 AUC 为 0.956, 明显高于各项单项检测指标。结论 血清 CHI3L1、CEA、CA15-3 联合检测对乳腺癌的诊断有重要参考价值, 提高了乳腺癌的诊断效能。

**关键词:** 乳腺癌; CHI3L1; CEA; CA15-3; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)08-0930-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.08.010

## Application value of combined detection of serum chitinase-3-like protein 1, carcino-embryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 in diagnosing breast cancer

SHI Wei, JIANG Yan, TAN Li-ming, WU Yi, LI Cun-yan

The People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410002, China

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical application values of serum chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) detection used alone or in combination for the diagnosis of breast cancer. **Methods** Eighty-eight patients with breast cancer, 40 patients with benign breast diseases and 30 physical examinees were selected as the research subjects. Quantitative enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum level of CHI3L1, and chemiluminescence assay to detect the serum levels of CEA and CA15-3. Receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to assess the application values of the above-mentioned indexes applied alone or in combination for the diagnosis of breast cancer. **Results** As for the breast cancer groups based on tumor size, the serum CHI3L1 level was significantly higher in the T3+T4 group than in the T1+T2 group, showing a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The serum CHI3L1 level was significantly higher in the group with distant metastasis than in the group without distant metastasis, showing a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The serum levels of CHI3L1, CEA and CA15-3 were significantly higher in the breast cancer group than in the benign breast disease group as well as the control group, with statistically significant differences ( $P=0.000$ ). The area under ROC curve (AUC) of detection of CHI3L1, CEA and CA153 used alone was 0.879, 0.708 and 0.778, respectively. The AUC of combined detection of CHI3L1, CEA and CA153 was 0.956, which was significantly higher than the AUC of detection of CHI3L1, CEA and CA153 used alone. **Conclusions** The combined detection of serum CHI3L1, CEA and CA15-3 has important reference value for the diagnosis of breast cancer; moreover, it improves the diagnostic efficiency of breast cancer.

**Key words:** breast cancer; chitinase-3-like protein 1; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 15-3; tumor marker

**基金项目:** 湖南省技术创新引导计划临床医疗技术创新引导项目 (2017SK50509)

**作者简介:** 史苇 (1981-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事临床检验诊断工作。

乳腺癌 (breast cancer) 是全球女性中最常见的癌症, 也是女性癌症死亡的主要原因<sup>[1]</sup>, 严重威胁着女性身心健康。乳腺疾病常用检测的方法为彩色多普勒超声及钼靶 X 射线<sup>[2]</sup>, 金标准为病理切片。彩色多普

勒超声不易检出小的乳腺癌,容易漏检,同时由于图像缺乏特异性,导致医生对于肿瘤良、恶性的判断相对困难。钼靶 X 线检测的患者乳腺腺体丰富时容易出现假阴性,且容易漏诊接近胸壁的小癌灶以及致密型的小癌灶。病理切片被认为是金标准,但由于其诊断时间较长、有创,比较依赖医生的工作经验,在临床上的使用受到了局限。目前临床上常用的乳腺癌血清标志物为糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3),但在乳腺癌早期诊断中的假阴性较高,易漏诊。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)是一种存在于癌细胞表面的糖蛋白,在乳腺癌患者血清中也有升高,但其特异性较差,临床上常将其作为结直肠癌的血清标志物<sup>[3-6]</sup>。有研究发现血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1,CHI3L1)在乳腺癌、肾癌、肺癌等癌症中过度表达<sup>[7-8]</sup>,但作为乳腺癌的肿瘤标志物的研究较少。临床应用提示 CHI3L1、CEA、CA15-3 作为肿瘤标志物诊断乳腺癌上都有限制性,故本研究探讨了血清 CHI3L1、CEA、CA15-3 单一检测及联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值。

# 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取湖南省人民医院 2018 年 8 月—2019 年 5 月入院的乳腺癌患者 88 例(乳腺癌组);乳腺良性病变者 40 例(良性组);30 例同期健康体检者(对照组)。性别均为女性。入选标准:乳腺癌、乳腺良性疾病的诊断按照中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 版)<sup>[9]</sup>选取。排除标准:①排除其他肿瘤患者;②合并心肾脑血管等严重原发性疾病者。乳腺癌 TNM 分期参照第七版《TNM 及病理分期系统》<sup>[10]</sup>。

1.2 标本采集 采集患者入院第 2 d 清晨空腹静脉血 5 ml 于促凝管中 30 min 内 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液于-80 ℃冻存,批量完成测试。

1.3 主要仪器与试剂 CHI3L1 采用定量酶联免疫吸附法测定,采用杭州普望生物技术有限公司的 CHI3L1 检测试剂盒和上海科华公司的酶联免疫比色仪;CEA、CA15-3 采用化学发光法,检测使用雅培化学发光仪及配套检测试剂,严格按照相关操作规程进行操作。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布采用 Kolmogorov-Smimov 法检验,Levene 法检验方差齐性;正态变量两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;分类资料以相对数描述,组间率的比较使用  $\chi^2$  检验。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic

curve,ROC)下面积(area under curve,AUC)、灵敏度和特异度评价指标的诊断价值。检验水准  $\alpha = 0.05$ (双侧)。

# 2 结果

2.1 基本资料 乳腺癌组平均年龄(42.66±12.92)岁,良性组平均年龄(43.53±11.37)岁,对照组平均年龄(42.09±17.07)岁,三组间年龄差异无统计学意义( $F=0.105,P=0.901$ ),具有可比性。

2.2 乳腺癌分组中血清 CHI3L1 浓度检测 根据 TNM 分期系统,T 表示肿瘤原发灶情况,M 表示肿瘤有无远处转移。将乳腺癌组按照肿瘤的大小分为 T1+T2 组和 T3+T4 组,按是否有远处转移分为 M0 组和 M1 组,检测各组血清 CHI3L1 浓度,进行组间比对。T3+T4 组血清 CHI3L1 浓度高于 T1+T2 组,M1 组高于 M0 组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 乳腺癌分组 CHI3L1 浓度( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CHI3L1 (ng/ml)	$t$ 值	$P$ 值
肿瘤大小		-8.46	<0.01
T1+T2 组( $n=30$ )	98.15±58.11		
T3+T4 组( $n=58$ )	215.91±82.16		
是否有远处转移		-6.97	<0.01
M0 组( $n=46$ )	128.45±66.35		
M1 组( $n=42$ )	227.57±91.48		

2.3 对照组、良性组、乳腺癌组血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 浓度比较 将对照组、良性组、乳腺癌组血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 浓度进行两两间比对发现,血清 CHI3L1 与 CEA 的浓度对照组与良性组( $P>0.05$ ),水平变化不显著,无统计学意义;而乳腺癌组的血清浓度 CHI3L1 与 CEA 明显高于良性组和对照组( $P=0.000$ ),差异有统计学意义。乳腺癌组血清 CA15-3 浓度显著高于对照组和良性组( $P=0.000$ ),且良性组血清 CA15-3 浓度也显著高于对照组( $P=0.000$ ),差异有统计学意义,见表 2。

表 2 各组血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 浓度检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CHI3L1 (ng/ml)	CEA (ng/ml)	CA15-3 (U/ml)
乳腺癌组	88	175.76±93.27	1.96±0.92	15.60±6.24
良性组	40	59.96±27.14	1.46±0.89	9.44±4.85
对照组	30	38.08±14.38	1.19±0.69	2.33±1.28
$F$ 值		60.616	10.498	74.279
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

2.4 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项及联合检测的 ROC 曲线分析 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单独检测时,AUC 分别为 0.879、0.708、0.778,95%可信区间分别为 0.694~0.861、0.612~0.803、0.773~0.908。三者联合检测时 AUC 为 0.956,95%可信区间分别为 0.924~0.987。三项联合检测时 AUC 高于 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项检测,差异有统计学意义。通过 ROC 分析将 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 诊断乳腺癌的临界值分别定为 108.59、1.73、10.59 U/ml,见图 1、表 3。

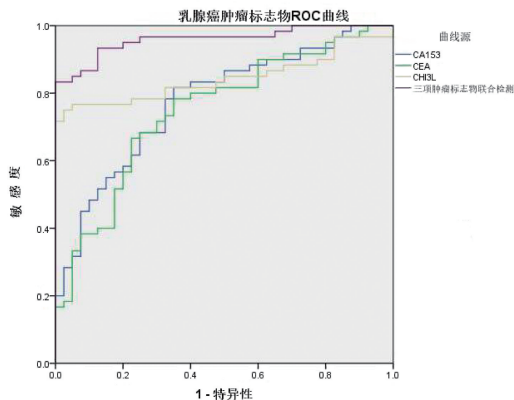


图 1 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项及联合检测 ROC 曲线

表 3 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项及联合检测 AUC 分析

指标	AUC	SE	P 值	95%CI
CA15-3	0.778	0.043	<0.001	0.694~0.861
CEA	0.708	0.049	<0.001	0.612~0.803
CHI3L1	0.879	0.034	<0.001	0.773~0.908
CHI3L1+ CEA+ CA15-3	0.956	0.016	<0.001	0.924~0.987

2.5 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项及联合检测对乳腺癌的诊断价值 单项指标检测时,CA15-3 灵敏度最高 81.80%;CHI3L1 特异性最好 97.50%,准确度最好 72.50%,但三项联合检测的灵敏度 84.10%、特异度 97.50%、准确度 81.60%都高于单项检测指标,见表 4。

表 4 血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 单项及联合检测对乳腺癌的诊断价值

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
CA15-3	81.80	65.00	46.80
CEA	60.20	72.50	32.70
CHI3L1	75.00	97.50	72.50
CHI3L1+CEA+CA15-3	84.10	97.50	81.60

### 3 讨论

近年来,乳腺疾病的发病率呈上升趋势,据 2018 年 9 月国际癌症机构发布的癌症统计数据,女性死亡率最高的癌症是乳腺癌<sup>[11]</sup>。CEA 作为一种具有胚胎抗原特异性决定簇的广谱肿瘤标志物,可在多种恶性肿瘤中过度表达,如结直肠癌、肺癌、乳腺癌等<sup>[12]</sup>,但在健康人的血清中含量极低,是临床实践中最常用的肿瘤标志物之一,虽然血清 CEA 浓度增加有助于乳腺癌的诊断,但 CEA 对乳腺癌的敏感性比较低,并不能成为乳腺癌早期诊断的指标。CA15-3 是位于肿瘤细胞表面的大分子糖蛋白抗原,当机体细胞发生癌变时,由于细胞骨架被破坏,导致细胞表面的糖蛋白脱落,最终导致血清中的 CA15-3 含量升高<sup>[13]</sup>,RECIST<sup>[14]</sup>、ASCO<sup>[15]</sup>等相关研究仍不建议将 CEA、CA15-3 作为独立的临床参考指标。大部分研究认为,CEA、CA15-3 在诊断早期乳腺癌时敏感性较低,同时缺乏特异性,因此不可用于乳腺癌的早期诊断<sup>[16]</sup>。

CHI3L1 又名 YKL-40,是存在于人体的几丁质家族中的一员<sup>[17]</sup>,由于异亮氨酸取代了催化中心的质子供体谷氨酸,所以 CHI3L1 只具有几丁质结合活性而不具有几丁质酶活性<sup>[18]</sup>。相关研究表明 CHI3L1 能促进肿瘤的增长。CHI3L1 是成纤维,滑膜和软骨细胞的生长因子,有着能加强胰岛素样生长因子 1 的作用,并可以激活促有丝分裂蛋白激酶和信使瀑布,促成细胞外信号调节激酶 1,2 和蛋白激酶 B 的磷酸化,激活这两条传导通路,从而参与细胞的有丝分裂,加快肿瘤细胞的生长分裂。同时 CHI3L1 也是血管平滑肌的黏附和迁移因子,能促进肿瘤血管的形成,为肿瘤细胞提供了生长所需的营养支持<sup>[19-20]</sup>。有研究表明,在一些恶性肿瘤例如乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,结肠癌,原发性肝癌,CNS 癌,骨癌和皮肤癌中都有血清 CHI3L1 异常升高<sup>[21-22]</sup>。本次研究根据肿瘤大小与是否有远处转移进行组间的两两比较,结果显示组间差异显著( $P=0.000$ ),差异具有统计学意义,这可能与 CHI3L1 促进肿瘤血管形成,为肿瘤生长提供相关营养支持有关。

本次研究探讨了血清 CHI3L1 浓度在乳腺疾病、乳腺良性病变和健康体检者中的变化,结果显示随着疾病的进展血清 CHI3L1 和 CEA 水平逐渐升高,乳腺癌组明显高于乳腺良性病变组和健康体检组,差异有统计学意义,而乳腺良性病变组和健康体检组无明显差异,差异无统计学意义,这对乳腺病变性质的判断有一定的作用,在乳腺癌的诊断方面有巨大的潜在价值。血清 CA15-3 则在三组间都有显著差异,差异有统计学意义。应用 ROC 曲线对三项指标进行单独检测和

联合检测,发现三项指标敏感度、特异度和准确度都是联合检测高于单独检测,由此证明检测血清 CHI3L1、CEA 和 CA15-3 对临床诊断乳腺癌具有较高价值,有助于临床医师判断乳腺癌患者病情,为临床治疗乳腺癌提供一定参考。

综上所述,CHI3L1 在诊断乳腺癌方面具有一定的潜在价值,与单项指标诊断乳腺癌相比,CHI3L1、CEA 和 CA15-3 三项联合检测能弥补单项检测的不足,提高检测效能,有助于临床乳腺癌的早期诊断,为后续治疗提供参考。

# 参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2017,3(4):524-548.
- [2] 张宗美,赵岭,王义亮,等. 超声弹性成像、彩色多普勒超声与钼靶 X 线在乳腺疾病诊断中的价值[J]. 重庆医学,2013,42(30):3604-3605,3609.
- [3] 万军. 血清肿瘤标志物 CA15-3,CA125,CEA 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 119-121.
- [4] Gao J, Zhang Q, Xu J, et al. Clinical significance of serum miR-21 in breast cancer compared with CA15-3 and CEA[J]. Chinese J Cancer Res, 2013(6):135-140.
- [5] Grajo JR, Barr RG. Strain elastography for prediction of breast CAncer tumor grades[J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(1):29-34.
- [6] Bozkurt M, Yumruae AI. Evaluation of the importance of the serum levels of CA125,CA15-3,CA199,carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(6):540-544.
- [7] Hu B,Trinh K,Figueira WF, et al. Isolation and sequence of a novel human chondrocyte protein related to mammalian members of the chitinase protein family[J]. J Biol Chem,1996,271:19415-19420.
- [8] Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer[J]. Dan Med Bull,2006,53:172-209.

- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.
- [10] Edge SB,Byrd DR,Compton CC,et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York; Springer,2010:347-346.
- [11] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [12] Chen XL, Chen XY. Significance of serum tumor marker in the diagnosis of lung cancer[J]. J Clin Lung,2004,9(6):590-592.
- [13] 冯万锐,苗立群. 乳腺癌患者血清肿瘤标志物的变化及意义[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(8):66-67.
- [14] Watanabe H,Okada M,Kaji Y,et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2009,36(13):2495-2501.
- [15] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7):961-965.
- [16] Di Gioia D, Heinemann V, Nagel D, et al. Kinetics of CEA and CA15-3 correlate with treatment response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer( MBC) [J]. Tumour Biol, 2011,32(4):777-785.
- [17] 司先科,李炜,于昆,等. 人几丁质酶-3 样蛋白-1 在人胃癌细胞中的表达及其对人胃癌细胞增殖和侵袭能力的影响研究[J]. 上海医药,2018,39(21):62-65.
- [18] 陈敏,赖天文,招轩娜. CHI3L1 基因多态性和血清 YKL-40 水平与支气管哮喘发病的关联性[J]. 吉林大学学报, 2014,40(5): 1058-1063.
- [19] 巩祖顺. 动脉粥样硬化中几丁质酶 3 样蛋白 1 的组织学表达及干预研究[D]. 济南:山东大学,2014.
- [20] Prakash M, Bodas M, Prakash D, et al. Diverse pathological implications of YKL-40: answers may lie in ‘outside-in’ signaling [J]. Cell Signal,2013,25:1567-1573.
- [21] Johansen JS, Schultz NA, Jensen BV. Plasma YKL-40: a potential new cancer biomarker[J]. Future Oncol,2009,5:1065-1082.
- [22] 毛玉环,谭黎明,李建英,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 和甲胎蛋白及铁蛋白检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 实用预防医学,2018,25(4):401-404.

收稿日期:2020-01-15