口腔医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001129

血清肿瘤标志物 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 对口腔/口咽鳞癌的诊断价值

袁川淑，杨　凯，唐　洪，陈　丹，陈　睿
（重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：探讨血清肿瘤标志物细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment，Cyfra 21-1）、鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCCAg）、铁蛋白（Ferritin）、癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）、糖类抗原 19-9（Carbohydrate antigen，CA19-9）和甲胎蛋白（α-fetoprotein，AFP）对口腔/口咽鳞癌的诊断价值。**方法**：169 例口腔/口咽鳞癌患者为实验组，86 例口腔良性肿瘤患者为良性肿瘤对照组，30 例健康人为健康人对照组，用电化学发光免疫测定法（electro chemiluminescence immunoassay，ECLIA）检测各组血清 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9、AFP 的水平，数据经 SPSS 21.0 统计软件处理，并行 ROC（receiver operator characteristic）曲线分析。**结果**：实验组血清 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 水平分别明显高于良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 $P<0.05$），CA19-9 和 AFP 水平在实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组之间无统计学差异（均 $P>0.05$）；早期（Ⅰ期+Ⅱ期）口腔/口咽鳞癌患者血清 Cyfra 21-1 水平明显高于良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 $P<0.05$），但血清 SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9、AFP 水平分别与良性肿瘤对照组和健康人对照组无统计学差异（均 $P>0.05$）；中晚期（Ⅲ期+Ⅳ期）口腔/口咽鳞癌患者血清 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 水平分别明显高于早期口腔/口咽鳞癌患者、良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 $P<0.05$）；Cyfra 21-1 的 ROC 曲线下面积最大（AUC=0.748，95%*CI*=0.692~0.805），SCCAg、CEA 和 Ferritin 的 ROC 曲线下面积依次减小（AUC 分别为 0.708，0.669，0.627，95%*CI* 分别为 0.647~0.768，0.605~0.733，0.561~0.692）；Cyfra 21-1 的诊断临界点为 2.17 ng/mL，敏感性为 60.36%，特异性为 81.03%；口腔/口咽鳞癌的分化程度越高，Cyfra 21-1 的血清水平越低（$r_s=-0.223$，$P=0.004$）。**结论**：在 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 6 种血清肿瘤标志物中，Cyfra 21-1 和 SCCAg 对口腔/口咽鳞癌的诊断优于其他标志物，同时 Cyfra 21-1 对口腔/口咽鳞癌具有较好的早期诊断价值，而 CA19-9 和 AFP 对口腔/口咽鳞癌没有诊断价值。

【关键词】口腔；口咽；鳞状细胞癌；肿瘤标志物；诊断
【中图分类号】R739.8　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-03-14

Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra 21-1, SCCAg, Ferritin, CEA, CA19-9 and AFP for oral/oropharyngeal squamous cell carcinomas

Yuan Chuanshu, Yang Kai, Tang Hong, Chen Dan, Chen Rui
(*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the diagnosis value of serum tumor markers cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCCAg), Ferritin, carcino-embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA19-9) and α-fetoprotein (AFP) for patients with oral/oropharyngeal squamous cell carcinomas (OSCC/OPSCC). ***Methods***: This study had involved in 169 patients with OSCC/OPSCC as experimental group, 86 patients with oral benign tumor as control group, and 30 healthy people as normal control group. The pre-treatment serum levels of Cyfra 21-1, SCCAg, Ferritin, CEA, CA19-9, and AFP were detected by electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA), and then calculated with a receiver operating characteristic (ROC) curve. ***Results***: The serum Cyfra 21-1, SCCAg, Ferritin and CEA levels of OSCC/OPSCC group were significantly higher than those of control group and healthy group (all $P<0.05$), while there was no significant difference in serum CA19-9 and AFP levels among the three groups (all $P>0.05$). The serum Cyfra 21-1 level of patients with early stage OSCC/OPSCC (Ⅰ+Ⅱ phase) was significantly higher than that of control group and healthy group (all $P<0.05$), but there was no significant difference in serum SCCAg, Ferritin, CEA, CA19-9 and AFP levels among the three groups (all $P>0.05$). Serum Cyfra

作者介绍：袁川淑，Email：649922383@qq.com，
研究方向：口腔颌面部肿瘤的防治。
通信作者：杨　凯，Email：cqfyyk@aliyun.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170103.1605.010.html（2017-01-03）

21-1, SCCAg, Ferritin and CEA levels of patients with middle-late OSCC/OPSCC (Ⅲ+Ⅳphase) were significantly higher than that of early OSCC/OPSCC, control group and healthy group (all $P<0.05$). The area under the ROC curve of Cyfra 21-1 was the largest, while areas under the ROC curve of SCCAg, CEA and Ferritin decreased in turn (the AUC were 0.748, 0.708, 0.669, 0.627 respectively, and the 95%*CI* were 0.692 to 0.805, 0.647 to 0.768, 0.605 to 0.733, 0.561 to 0.692 respectively); the diagnostic cut-off level of Cyfra 21-1 was 2.17 ng/mL, and the sensitivity and specificity was 60.36% and 81.03%. The higher the differentiation degree of oral/oropharyngeal squamous cell carcinomas, the lower the serum level of Cyfra 21-1 (r_s=-0.223, P=0.004). ***Conclusion***: In the six kinds of serum tumor markers above, serum Cyfra 21-1 and SCCAg are superior to other markers in diagnosing OSCC/OPSCC. At the same time Cyfra 21-1 had better diagnosis value for OSCC/OPSCC at early stage, whlie CA19-9 and AFP don't.

【Key words】oral cavity; oropharynx; squamous cell carcinoma; tumor marker; diagnosis

口腔/口咽癌约占全身恶性肿瘤的 2%[1]，其中鳞状细胞癌占 80%以上[2]，预后较差，总体 5 年生存率仅 50%~60%[3]。其中，中晚期患者 5 年生存率为 20%~40%[1]，但早期患者 5 年生存率可高达 80%左右[4-5]。因此，早期诊断和早期治疗是提高口腔/口咽鳞癌患者生存率和生存质量的关键所在。近年来血清肿瘤标志物对恶性肿瘤早期诊断的研究已引起广泛关注[6]。肿瘤标志物（tumor marker，TM）是指在恶性肿瘤的发生和增殖过程中，因肿瘤细胞的相关基因表达或机体对肿瘤产生反应而发生异常变化的一类物质[7]。目前报道血清肿瘤标志物对部分恶性肿瘤表现出较好的诊断价值，如甲胎蛋白（α-fetoprotein，AFP）和前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen，PSA）已分别成为肝癌和前列腺癌的特异性肿瘤标志物[8-9]。目前研究发现：鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCCAg）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment，Cyfra 21-1）和癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）分别在宫颈鳞癌、小细胞肺癌和结肠直肠癌中显著升高[10-12]，部分口腔鳞癌和头颈鳞癌患者血清 Cyfra 21-1、SCCAg、铁蛋白（Ferritin）和糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen，CA19-9）等血清肿瘤标志物水平也明显升高[5,11,13-16]，提示这些血清肿瘤标志物在癌症的筛查诊断中可能具有较好的临床价值。但由于不同血清肿瘤标志物在不同类型恶性肿瘤患者血清中的水平差别较大，目前同时检测多种血清肿瘤标志物并比较它们对口腔/口咽鳞癌诊断价值的研究很少。因此，仍缺乏公认用于对口腔/口咽鳞癌筛查诊断的血清肿瘤标志物。本研究选择以上 6 种血清肿瘤标志物（Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP），首次通过同时检测初诊口腔/口咽鳞癌患者血清中 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 的水平，并与口腔良性肿瘤和健康人进行比较，分析各个肿瘤标志物血清水平对口腔/口咽鳞癌诊断的敏感性、特异性及准确性，探讨并比较这些血清肿瘤标志物对口腔/口咽鳞癌的诊断价值，以指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者来源 2013 年 1 月至 2015 年 1 月，重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科收治的 169 例口腔/口咽部鳞状细胞癌初诊患者，其中男 116 例，女 53 例，平均年龄为（53.95±10.29）岁。所有病例均经病理学检查证实，术前均未接受过放疗和化疗等任何治疗，也无合并全身其他部位的恶性肿瘤。患者资料见表 1。

1.1.2 对照组来源 良性肿瘤对照组：在同一时间段收治的口腔良性肿瘤患者 86 例，其中男 56 例，女 30 例，平均年龄为（51.35±12.80）岁。其中牙龈瘤 31 例、脉管瘤 26 例、成釉细胞瘤 10 例、牙源性囊肿 19 例。健康人对照组：健康人对照组为常规体检患者 30 例，男 19 例，女 11 例，平均年龄为（51.83±11.41）岁，无全身系统疾病。

1.2 方法

所有患者均于清晨 7:00 至 8:00 在空腹下采集静脉血 2 mL，立即置于 5 mL 抗凝、抗溶剂的无菌试管中（CDRICH 瑞琦科技，中国）。室温下离心（离心力为 2 390 g）10 min，分离出上层血清，用电化学发光免疫分析仪（Roche Elecsys 2010，ROCHE 公司，德国）行电化学发光免疫测定（electro chemiluminescence immunoassay，ECLIA）。

1.3 统计学处理

数据经 SPSS 21.0 统计软件处理。用 Shapiro-Wilk 法检

表 1 口腔/口咽鳞癌患者的临床情况

Tab.1 Clinical conditions of patients with oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma

部位	临床分期				例数（n,%）	平均年龄（岁）
	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期		
舌癌	10	18	16	11	55（32.54）	54.67 ± 10.85
颊癌	3	5	20	11	39（23.08）	52.13 ± 11.38
口咽癌	1	6	11	13	31（18.34）	53.61 ± 11.10
口底癌	2	2	7	6	17（10.06）	57.82 ± 5.69
牙龈癌	0	5	2	7	14（8.28）	54.29 ± 8.55
腭癌	0	2	2	3	7（4.14）	53.29 ± 9.27
唇癌	1	2	3	0	6（3.56）	49.83 ± 7.78
合计	17	40	61	51	169（100.00）	53.95 ± 10.29

验数据符合非正态分布，计量资料用中位数（median，M）和四分位数（P_{25}，P_{75}）表示，采用 Kruskal Wallis 非参数秩和检验，组间比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率表示，采用卡方检验。并行 ROC（receiver operator characteristic）曲线分析，计算各肿瘤标志物诊断患癌与非患癌的诊断临界点及敏感性、特异性和准确性。采用 Spearman 秩相关行各个指标与发病时间、发病年龄、病例级别的相关性分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组的基本情况比较

3组年龄及性别比较见表 2。3 组平均年龄及性别之间无统计学差异（均 P>0.05），具有可比性。

表 2 3 组年龄及性别比较

Tab.2 Comparison of age and sex in those three groups

组别	年龄	性别	
		男	女
实验组（n=169）	53.95 ± 10.29	116	53
良性肿瘤对照组（n=86）	51.35 ± 12.80	56	30
健康人对照组（n=30）	51.83 ± 11.41	19	11
F/χ^2 值	1.692	0.526	
P 值	0.186	0.769	

2.2 各组 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 血清水平

Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 血清水平在各组患者中的情况见表 3。Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 的血清水平在实验组中分别明显高于良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 P<0.05），而良性肿瘤对照组和健康人对照组之间无统计学差异（均 P>0.05）；CA19-9 和 AFP 的血清水平在实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组 3 组间无统计学差异（均 P>0.05）。

将实验组进一步分为早期（Ⅰ期+Ⅱ期）实验组和中晚期（Ⅲ期+Ⅳ期）实验组进行分析比较显示：在中晚期实验组中，Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 的血清水平分别明显高于早期实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 P<0.05）；而在早期实验组中，只有 Cyfra 21-1 血清水平明显高于良性肿瘤对照组和健康人对照组（均 P<0.05），而 SCCAg、Ferritin 和 CEA 血清水平分别与良性肿瘤对照组和健康人对照组无统计学差异（均 P>0.05）；CA19-9 和 AFP 的血清水平在早期实验组、中晚期实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组 4 组间无统计学差异（均 P>0.05），以上提示 CA19-9 和 AFP 对口腔/口咽鳞癌无诊断意义。

2.3 各血清肿瘤标志物对口腔/口咽鳞癌的诊断临界点、敏感性、特异性和准确性

口腔/口咽鳞癌患者血清中 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 水平的 ROC 曲线如图 1 所示，各血清标志物对口腔/口咽鳞癌的 ROC 曲线下面积（the areas under the ROC curve，AUC）、95%可信区间（95% confidence interval，95%CI）、诊断临界点、敏感性、特异性和准确性见表 4。结果证明：Cyfra 21-1 的 ROC 曲线下面积最大（AUC=0.748，95%CI=0.692~0.805），SCCAg 的 ROC 曲线下面积仅次于 Cyfra 21-1（AUC=0.708，95%CI=0.647~0.768），CEA 的 ROC 曲线下面积小于 Cyfra 21-1 和 SCCAg（AUC=0.669，95%CI=0.605~0.733），Ferritin 的 ROC 曲线下面积最小（AUC=0.627，95%CI=0.561~0.692）；Cyfra 21-1 的特异性最高，明显高于 SCCAg、Ferritin 和 CEA 的特异性（P 值分别为 0.024，0.000，0.001），Ferritin 的特异性最低，明显低于 Cyfra 21-1、SCCAg 和 CEA 的特异性（P 值分别为 0.000，0.000，0.002），而SCCAg 和 CEA 之间的特异性无统计学差异（P=0.272）；SCCAg 和 Ferritin 的敏感性分别明显高于 Cyfra 21-1 和 CEA（P 值分别为 0.011，0.045，0.000，0.001，均小于 0.05），但 SCCAg 与 Ferritin 之间、Cyfra 21-1 与 CEA 之间的敏感性没有统计学差异（P 值分别为 0.068，0.259）。Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 的准确性无统计学差异（P=0.236）。

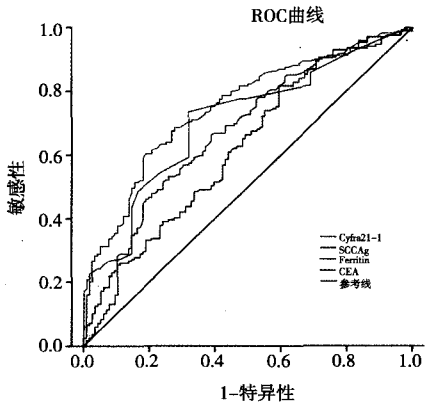


图 1 口腔/口咽鳞癌患者血清中 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC of serum Cyfra 21-1, SCCAg, Ferritin and CEA for patients with OSCC/OPSCC

2.4 各血清肿瘤标志物与口腔/口咽鳞癌患者的发病时间、发病年龄、病理分级和癌颈淋巴转移的相关性

分析表明：口腔/口咽鳞癌患者发病时间与 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 血清水平无相关性（均 $P>0.05$）；口腔/口咽鳞癌患者发病年龄与 CA19-9 血清水平呈正相关（$r_s=0.163$，$P=0.035$），与 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA 和 AFP 血清水平无相关性（均 $P>0.05$）；口腔/口咽鳞癌患者的病理分级与 SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 的水平无相关性（均 $P>0.05$），但与 Cyfra 21-1 血清水平呈负相关（$r_s=-0.223$，$P=0.004$），即分化程度越高，Cyfra 21-1 的血清水平越低，见表 5；口腔/口咽鳞癌颈淋巴转移组血清Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 的水平显著高于未转移组（均 $P<0.05$），而 AFP 水平在转移组与未转移组之间不存在统计学差异（$P>0.05$），见表 6。

表 3 各肿瘤标志物在实验组、良性肿瘤对照组和健康人对照组的血清水平[$M(P_{25},P_{75})$]

Tab.3 Levels of tumor markers in patients with oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma, benign tumor and healthy control group[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	Cyfra 21-1(ng/mL)	SCCAg(ng/mL)	Ferritin(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	AFP(ng/mL)
实验组	2.39(1.75,3.41)	0.90(0.70,1.40)	200.80(121.40,374.65)	6.79(1.73,3.76)	10.36(6.79,16.98)	3.01(2.06,3.89)
早期	2.14(1.64,3.00)	0.73(0.57,0.73)	150.10(112.15,225.80)	2.10(1.53,2.73)	9.74(6.59,16.96)	2.89(1.94,3.76)
中晚期	2.54(1.83,3.49)	1.06(0.90,2.85)	234.85(136.70,411.80)	2.94(1.91,3.93)	10.52(6.89,16.99)	3.03(2.11,4.03)
良性肿瘤对照组	1.61^{ab}(1.23,2.09)	0.61^{b}(0.50,0.90)	154.65^{b}(72.77,306.93)	1.87^{b}(1.20,2.55)	8.72(5.59,13.07)	2.79(2.09,3.65)
健康人对照组	1.39^{ab}(1.08,1.89)	0.60^{b}(0.60,0.80)	113.49^{b}(72.41,197.73)	1.48^{b}(1.09,2.23)	10.33(7.55,13.48)	2.73(1.73,3.45)
χ^2_1 值	52.320	35.633	16.779	25.292	4.997	1.072
χ^2_2 值	55.668	80.223	25.915	38.059	5.327	1.723
P_1 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.082	0.585
P_2 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.149	0.632

注：χ^2_1 为实验组与良性肿瘤对照组、健康人对照组 3 组间比较的值；χ^2_2 为早期口腔/口咽鳞癌（Ⅰ+Ⅱ期）组、中晚期口腔/口咽鳞癌（Ⅲ+Ⅳ期）组、良性肿瘤对照组、健康人对照组四组间比较的值；P_1 为实验组与良性肿瘤对照组、健康人对照组 3 组间比较的结果；P_2 为早期口腔/口咽鳞癌（Ⅰ+Ⅱ期）组、中晚期口腔/口咽鳞癌（Ⅲ+Ⅳ期）组、良性肿瘤对照组、健康人对照组四组间比较的结果；a 为与早期口腔/口咽鳞癌（Ⅰ+Ⅱ期）组相比，$P<0.05$；b 为与中晚期口腔/口咽鳞癌（Ⅲ+Ⅳ期）组相比，$P<0.05$

表 4 血清 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA 对口腔/口咽鳞癌诊断的 ROC 曲线下面积、95%*CI*、诊断临界点、敏感性、特异性及准确性

Tab.4 The areas under the ROC curve, 95% confidence intervals, diagnostic cut-off levels, sensitivities, specificities and accuracies of Cyfra 21-1, SCCAg, Ferritin, CEA in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma

项目	AUC	95%*CI*		诊断临界点	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)
		下限	上限				
Cyfra 21-1	0.748	0.692	0.805	2.17	60.36	81.03	68.77
SCCAg	0.708	0.647	0.768	0.72	73.37	68.10	71.23
Ferritin	0.627	0.561	0.692	109.95	81.66	40.52	64.91
CEA	0.669	0.605	0.733	1.99	66.27	61.21	64.21
P 值	–	–	–	–	0.000	0.000	0.236

注：划横线处代表此空格内没有对应的值

表 5 各肿瘤标志物水平与发病时间、发病年龄、病理分级的 Spearman 秩相关分析

Tab.5 The Spearman correlation analysis between levels of tumour makers and the occurrence time, episode age, pathological degree

组别（n）	Cyfra 21-1	SCCAg	Ferritin	CEA	CA19-9	AFP
发病时间（n=169）	-0.043（0.577）	0.007（0.930）	0.039（0.613）	-0.045（0.565）	0.029（0.712）	-0.148（0.056）
发病年龄（n=169）	0.026（0.733）	-0.012（0.877）	0.075（0.332）	0.098（0.204）	0.163（0.035）	-0.123（0.110）
病理分级（n=169）	-0.223（0.004）	0.062（0.421）	0.120（0.121）	-0.122（0.114）	-0.026（0.740）	-0.097（0.208）

注：表中数字为 Spearman 相关系数（r_s），括号内为 P 值

表 6 口腔/口咽鳞癌转移组与未转移组各个指标的水平（M，P_{25} 和 P_{75}）

Tab.6 Levels of tumor markers of metastasis group and non-metastasis group in patients with oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma（M，P_{25} 和 P_{75}）

组别（n）	Cyfra 21-1（ng/mL）	SCCAg（ng/mL）	Ferritin（ng/mL）	CEA（ng/mL）	CA19-9（U/mL）	AFP（ng/mL）
转移组（n=53）	2.83（2.03，4.02）	1.30（0.80，4.19）	271.10（125.35，523.05）	3.27（2.19，4.30）	11.95（7.30，20.59）	3.13（2.33，4.35）
未转移组（n=116）	2.25（1.64，3.07）	0.73（0.60，1.06）	190.20（120.45，299.05）	2.19（1.59，3.21）	9.88（6.14，15.52）	2.89（1.93，3.73）
Z 值	-2.613	-4.804	-2.172	-3.763	-2.196	-1.413
P 值	0.009	0.000	0.030	0.000	0.028	0.158

注：采用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验进行比较

3 讨 论

血清肿瘤标志物对恶性肿瘤的筛查诊断已显示出巨大的发展前景[6]。针对目前缺乏公认用于对口腔/口咽鳞癌筛查诊断的血清肿瘤标志物。本研究首次通过同时检测目前临床上常用的 6 种血清肿瘤标志物，分析对口腔/口咽鳞癌的诊断价值。总体结果表明：在口腔/口咽鳞癌中，CA19-9 和 AFP 的血清水平与良性肿瘤对照组和健康人对照组之间无明显差异，因而 CA19-9 和 AFP 对口腔/口咽鳞癌无诊断意义，而 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin 和 CEA 的血清水平在口腔/口咽鳞癌中明显升高，提示对口腔/口咽鳞癌均具有不同程度的诊断价值。

理想的血清肿瘤标志物应同时具有较高的敏感性和特异性，但敏感性越高常常导致特异性降低，反之亦然。因此，合理确定肿瘤标志物的诊断临界点具有重要作用。本研究通过 ROC 曲线分析，获得各肿瘤标志物最佳的诊断临界点及相应的敏感性和特异性。本研究结果证明：SCCAg 和 Ferritin 的敏感性最高，两者之间无明显差异，但 SCCAg 和 Ferritin 的特异性分别为 68.10%和 40.52%，SCCAg 的特异性显著高于 Ferritin，因此 SCCAg 对口腔/口咽鳞癌的诊断比 Ferritin 更具有价值；在本研究中 Cyfra 21-1 的特异性最高（81.03%），敏感性为 60.36%，与 CEA 的敏感性无统计学差异。总体来看，Cyfra 21-1 和 SCCAg 均具有较高的敏感性和特异性，因此，Cyfra 21-1 和 SCCAg 对口腔/口咽鳞癌的诊断价值优于本研究中其他标志物。

Cyfra 21-1 是细胞角蛋白 19（cytokeratin 19，CK19）的可溶性片段，正常情况下 CK19 片段以寡聚体形式存在，含量极低，当细胞发生癌变时，癌细胞可以释放 Cyfra 21-1 可溶性片段进入血液循环[15]。Zhong 等[16]通过 ELISA（enzyme-linked immuno sorbent assay）检测发现 Cyfra 21-1 对口腔鳞癌患者诊断的敏感性和特异性分别为 57%和 96.4%。本研究采用 ECLIA 检测表明，Cyfra 21-1 对口腔/口咽鳞癌诊断的敏感性和特异性分别为 60.36%和 81.03%，其差异可能是检测方法不同所导致，Wang 等[17]报道：用 ELISA 检测血清 Cyfra 21-1 的准确性优于 ECLIA 检测方法。Liu 等[15]研究发现口咽鳞癌患者血清 Cyfra 21-1 水平明显增高，且 Cyfra 21-1 的水平与口咽鳞癌的临床病理分级呈显著正相关，与本文的研究结果一致。Alkotyfan 等[18]对 50 例口咽鳞癌患者血清 Cyfra 21-1 的水平研究表明：血清 Cyfra21-1 的水平不适用于口咽鳞癌的早期诊断。但本研究将 169 例口腔/口咽鳞癌分为早期组和中晚期组进行分析证明：在早期口腔/口咽鳞癌中 Cyfra 21-1 血清水平显著高于良性肿瘤对照组和健康人对照组，提示 Cyfra 21-1 对早期口腔/口咽鳞癌的筛查诊断具有较好的临床价值。

SCCAg是从子宫颈鳞状上皮细胞中分离出的鳞状上皮细胞相关抗原 TA-4 的亚单位，是鳞状上皮细胞的相关抗原[13]。Kimura 等[19]研究表明：食管鳞癌、肛管鳞癌、肺鳞癌和头颈鳞癌等患者血清中SCCAg含量升高，对肿瘤可能有辅助诊断价值。Feng 等[20]研究发现口腔鳞癌患者血清 SCCAg 浓度明显高于健康对照组，SCCAg 对口腔鳞癌诊断的敏感性和特异性分别为 51.40%和 73.60%。在本研究结果表明，SCCAg 对口腔/口咽鳞癌诊断的敏感性和特异性分别为 73.37%和 68.10%。进一步分析显示：虽然实验组血清 SCCAg 水平明显高于良性肿瘤对照组和健康人对照组，但早期口腔/口咽鳞癌血清 SCCAg 水平与良性肿瘤对照组和健康人对照组无差异，提示 SCCAg 对早期口腔/口咽鳞癌的诊断价值较差。

综上所述，在 Cyfra 21-1、SCCAg、Ferritin、CEA、CA19-9 和 AFP 6 种血清肿瘤标志物中，由于 Cyfra 21-1 和 SCCAg 同时具有较高的敏感性和特异性，对口腔/口咽鳞癌的诊断优于其他标志物，并且Cyfra 21-1 对口腔/口咽鳞癌的早期诊断具有较好的临床价值，而 CA19-9 和 AFP 对口腔/口咽鳞癌没有辅助诊断价值。

参 考 文 献

[1] van der Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer;some considerations[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013,18(1):e33-e37.

[2] Katz J,Jakymiw A,Ducksworth MK,et al. CIP2A expression and localization in oral carcinoma and dysplasia[J]. Cancer Biol Ther,2010, 10(7):694-699.

[3] Francisco AL,Correr WR,Pinto CA,et al. Analysis of surgical margins in oral cancer using in situ fluorescence spectroscopy[J]. Oral Oncol,2014,50(6):593-599.

[4] 周曾同,刘 伟. 口腔癌前病变的癌变风险预测[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(1):4-7.

[5] 李金忠,李 鑫,郑家伟. 早期口腔癌检查及诊断方法的研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2012,10(6):516-521.

[6] Yonezawa K,Nishiumi S,Kitamoto-Matsuda J,et al. Serum and tissue metabolomics of head and neck cancer[J]. Cancer Genomics Proteomics,2013,10(5):233-238.

[7] Rai NP,Anekar J,Shivaraja Shankara YM,et al. Comparison of serum fucose levels in leukoplakia and oral cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(17):7497-7500.

[8] Wang M,Devarajan K,Singal AG,et al. The doylestown algorithm: a test to improve the performance of AFP in the detection of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Prev Res(Phila),2016,9(2):172-179.

[9] Felgueiras J,Silva JV,Fardilha M. Prostate cancer:the need for biomarkers and new therapeutic targets[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2014, 15(1):16-42.

[10] Gadducci A,Tana R,Cosio S,et al. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation,treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer:a review of the literature[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2008,66(1):10-20.

[11] Xu RH,Liao CZ,Luo Y,et al. Optimal cut-off values for CYFRA 21-1 expression in NSCLC patients depend on the presence of benign pulmonary diseases[J]. Clin Chim Acta,2015,440:188-192.

[12] Huang C,Zhan T,Liu Y,et al. Glycomic profiling of carcinoembryonic antigen isolated from human tumor tissue[J]. Clin Proteomics, 2015,12(1):17.

[13] Kulpa J,Stasik K,Skolyszewski J,et al. Predictive value of SCCAg,CYFRA 21-1 and selected acute phase proteins in radiotherapy of pharyngeal and laryngeal cancer.A preliminary report[J]. Neoplasma, 2004,51(2):103-109.

[14] Gui JC,Yan WL,Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer:a meta-analysis[J]. Clin Exp Med, 2014,14(2):225-233.

[15] Liu L,Liu B,Zhu LL,et al. CYFRA21-1 as a serum tumor marker for follow-up patients with squamous cell lung carcinoma and oropharynx squamous cell carcinoma[J]. Biomark Med,2013,7(4):591-599.

[16] Zhong LP,Zhu HG,Zhang CP,et al. Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Oral Maxillofac Surg,2007,36(3):230-234.

[17] Wang YX,Hu D,Yan X. Diagnostic accuracy of Cyfra 21-1 for head and neck squamous cell carcinoma:a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2013,17(17):2383-2389.

[18] Alkotyfan K,Wiegand S,Müller HH,et al. Cyfra 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx[J]. Anticancer Res,2010,30(6):2291-2296.

[19] Kimura Y,Fujieda S,Takabayashi T,et al. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett,2000,155(2):163-168.

[20] Feng XY,Li JH,Li JZ,et al. Serum SCCA,yfra 21-1,EGFR and Cyclin D1 levels in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Biol Markers,2010,25(2):93-98.

（责任编辑：张辉洁）