



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1525-1529.

• 甲状腺肿瘤专题研究 •

甲状腺癌患者外周血 CEACAM1 水平及其临床意义

赵丹¹, 张宇²

(1. 河南省南阳医学高等专科学校第一附属医院 重症医学科, 河南 南阳 473000; 2. 河南省郑州市人民医院 普外五科, 河南 郑州 450003)

摘要

目的: 探讨癌胚抗原黏附分子1(CEACAM1)在甲状腺癌患者外周血中水平及其对甲状腺癌的诊断价值。
方法: 用ELISA法检测76例甲状腺癌患者、48例甲状腺良性肿瘤患者和38例健康体检者外周血中CEACAM1水平,同时检测所有入组样本的癌胚抗原(CEA)及甲状腺球蛋白(TG)水平,分析外周血CEACAM1水平与甲状腺癌临床病理特征的关系,制作ROC曲线,比较CEACAM1、CEA、TG对甲状腺癌的诊断价值。

结果: 甲状腺癌患者血清CEACAM1水平明显高于甲状腺良性肿瘤患者及健康对照者(547.11 ng/mL vs. 469.77 ng/mL、369.04 ng/mL, 均 $P<0.05$)。血清CEACAM1水平与甲状腺癌的TNM分期和淋巴结转移有关(均 $P<0.05$)。血清CEACAM1水平诊断甲状腺癌的ROC曲线下面积为0.94,敏感性97.4%,特异性80.3%,CEACAM1对甲状腺癌的诊断价值优于CEA和TG。

结论: 血清CEACAM1检测对甲状腺癌的诊断及其病情评估有一定意义。

关键词

甲状腺肿瘤; 生物学标记; 细胞黏附分子
中图分类号: R653.2

Peripheral blood level of CEACAM1 in patients with thyroid cancer and its clinical significance

ZHAO Dan¹, ZHANG Yu²

(1. Department of Critical Care Medicine, the First Hospital, Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China; 2. The Fifth Department of General Surgery, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract

Objective: To investigate the peripheral blood level of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecular 1 (CEACAM1) in patients with thyroid cancer and its diagnostic value for thyroid cancer.

Methods: Using ELISA assay, the serum CEACAM1 levels in 76 thyroid cancer patients, 48 patient with benign thyroid tumor and 38 healthy subjects were determined, and meanwhile, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and thyroglobulin (TG) were also measured. The relations of CEACAM1 level with clinicopathologic characteristics of thyroid cancer were analyzed. Through drawing ROC curves, the diagnostic values for thyroid cancer among CEACAM1, CEA and TG were compared.

Results: The serum CEACAM1 level in thyroid cancer patients was significantly higher than that in patients with benign thyroid tumor or healthy control individuals (547.11 ng/mL vs. 469.77 ng/mL and 369.04 ng/mL, both

收稿日期: 2015-06-14; 修订日期: 2015-10-20。

作者简介: 赵丹, 河南省南阳医学高等专科学校第一附属医院主治医师, 主要从事外科危重医学方面的研究。

通信作者: 赵丹, Email: 55782272@qq.com

$P < 0.05$). The serum CEACAM1 level was significantly associated with TNM stage and lymph node metastasis of thyroid cancer patients (both $P < 0.05$). The area under the ROC curve of CEACAM1 for diagnosis of thyroid cancer was 0.94, with sensitivity of 97.4% and specificity of 80.3%, and the diagnostic value of CEACAM1 for thyroid cancer was superior to that of CEA or TG.

Conclusion: Serum CEACAM1 detection has certain value for diagnosis and disease assessment of thyroid cancer.

Key words Thyroid Neoplasms; Biological Markers; Cell Adhesion Molecules

CLC number: R653.2

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤，近年甲状腺癌在全球发病率有逐年上升趋势，每年增长约4%，且发病年龄趋向年轻化^[1-3]。随着肿瘤分子生物学技术的发展，多种与甲状腺癌发生进展相关的分子被用来作为诊断肿瘤标志物，如血清甲状腺球蛋白（thyroglobulin, TG）、乳糖凝集素3（galectin 3）、细胞周期素D1（cyclin D1）等^[4]，然而，其特异性、敏感性均不尽满意。因此，寻找特异性高、敏感性强、可信度高及稳定性强的新肿瘤标志物十分必要。癌胚抗原黏附分子1（carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecular 1, CEACAM1）是癌胚抗原（CEA）家族成员之一，在包括甲状腺癌在内的多种常见恶性肿瘤中表达异常^[5]。本研究应用ELISA法检测了CEACAM1在甲状腺癌患者外周血中的表达水平，并评价其作为一种新的肿瘤标志物的可能性。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集河南省南阳医学高等专科学校第一附属医院普外科和郑州市人民医院普外科2012年5月1日—2014年3月1日收治住院并手术治疗的甲状腺癌患者共76例，入选患者术前未进行放化疗及免疫治疗，排除合并其他肿瘤、炎症及自身免疫性疾病。所有患者经术后病理证实为甲状腺癌，其中乳头状癌36例，滤泡状癌17例，髓样癌5例，未分化癌8例，混合型癌10例；男30例，女46例；年龄（18~79）岁，中位年龄为46岁；同期良性甲状腺肿瘤48例（其中甲状腺腺瘤28例，结节性甲状腺肿20例，均经术后病理诊断证实，排除标准同上）。纳入研究的正常对照组为同期进行体检的健康者38例。3组间年龄、性别无统计学差异（均 $P < 0.05$ ）。

1.2 血清样本采集

所有实验者均签署知情同意书，采集其空腹外周血样本5 mL，室温放置约30 min后，4 ℃，3 500 r/min离心5 min后收集血清，分装后-80 ℃保存备测。

1.3 酶联免疫吸附法（ELISA）检测CEACAM1水平

应用人CEACAM1 ELISA检测试剂盒（Raybio, Atlanta, USA）检测血清CEACAM1表达水平。实验开始前先将所有试剂及血清标本室温融化，用含有1% BSA的PBS溶液稀释标准品制作标准曲线。分别将血清样本或不同浓度的标准品加入含有捕获抗体96板对应的孔中，室温孵育2 h。洗涤3次后加入稀释后的检测抗体，室温孵育2 h。再次洗涤后加入抗生物素蛋白链霉菌素工作液，室温避光孵育45 min。洗涤后加入酶底物工作液孵育20 min后终止反应，并在酶标仪（Thermo labsystems, Fanland）检测450 nm波长下各孔吸光度，根据标准曲线计算血清CEACAM1的浓度。

1.4 血清CEA和TG水平测定

本研究同时测定所有入组样本血清CEA和TG水平，测量仪器采用全自动电化学发光免疫分析仪（cobas e601, Roche, Germany），检测试剂盒均由Roche公司提供。根据试剂说明CEA和TG的参考临界值分别设定为5 μg/L和78 μg/L，高于此临界值认为异常。

1.5 统计学处理

统计分析应用SPSS 13.0软件，采用 χ^2 检验分析不同组别性别及年龄差异，非参数Mann-Whitney检验分析不同组别间血清CEACAM1水平差异，制作受试者工作曲线（receiver operating characteristic curves, ROC）根据约登指数计算临界值（cut-off point），确定曲线下面积（AUC）值，分析肿瘤标志物的诊断价值。所有检验均以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 CEACAM1 水平

甲状腺癌组血清 CEACAM1 水平明显高于甲状腺良性疾病组 ($P < 0.01$) 和正常对照组 ($P < 0.001$)。在甲状腺癌组血清 CEACAM1 水平的中位数为 547.11 (393.06~1 002.40) ng/mL, 良性疾病者血清 CEACAM1 水平的中位数为 469.77 (378.25~699.70) ng/mL, 正常健康者为 369.04 (223.60~463.5) ng/mL, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 1)。

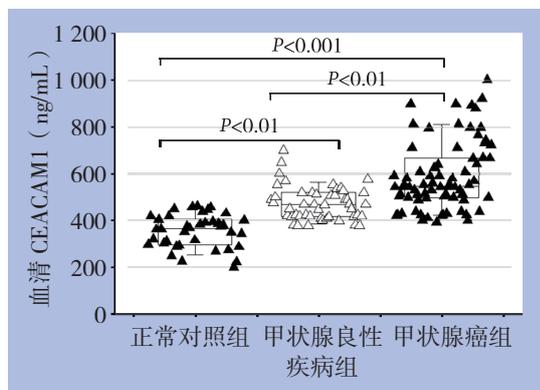


图 1 不同组间血清 CEACAM1 水平比较

Figure 1 Comparison of the serum CEACAM1 levels among groups

2.2 甲状腺癌患者血 CEACAM1 水平与临床病理参数之间的关系

通过分析甲状腺癌术后病理资料, 发现血清 CEACAM1 水平与淋巴结转移、临床病理分期相关, 在淋巴结转移组甲状腺癌患者血清 CEACAM1 水平明显高于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义 ($P = 0.039$); III/IV 患者血清 CEACAM1 明显高于 I/II 患者, 差异有统计学意义 ($P = 0.012$), 而在性别、年龄、病理类型等组间无明显差异 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

2.3 血清 CEACAM1 水平诊断甲状腺癌的效能及其与 CEA、TG 的比较

根据约登指数, 选取灵敏度和特异度之和最高点为截断值, 制定本研究 CEACAM1 的临界值为 461.93 ng/mL, $<$ 临界值为阴性, \geq 临界值为阳性。应用 SPSS 13.0 软件对检测结果处理, 绘制出 CEACAM1 的 ROC 曲线, 并计算 ROC 曲

线下面积 AUC 为 0.941, 面积的 95% 可信区间为 0.840~0.982, CEACAM1 用于甲状腺腺癌的诊断价值有统计学意义 ($P = 0.000$), 血清 CEACAM1 诊断甲状腺癌的敏感性 97.4%, 特异性 80.3%, 阳性预测值 (PPV): 91.4%; 阴性预测值 (NPV): 93.9%。

与 CEA 和 TG 的 ROC 曲线比较, CEACAM1 的 AUC 值明显高于 CEA (0.632) 和 TG (0.484)。另外, CEACAM1 的敏感度, PPV、NPV 均优于 CEA 和 TG, 但是 CEACAM1 的特异度与后两者相比没有明显优势 (图 2) (表 2)。

表 1 血清 CEACAM1 水平与甲状腺癌患者临床病理参数的关系

Table 1 Relations of serum CEACAM1 level with clinicopathologic parameters of thyroid cancer patients

因素	n	血清 CEACAM1 水平 (ng/mL)		Z	P
		中位数	范围		
性别					
男	32	544.27	422.94~1 002.40	-0.298	0.617
女	44	540.98	393.06~898.91		
年龄 (岁)					
> 45	48	540.20	393.06~921.50	-0.141	0.556
≤ 45	28	552.06	402.17~1 002.40		
淋巴结转移					
无	46	530.78	401.17~898.91	-1.762	0.039
有	30	595.61	393.06~1 002.40		
病理类型					
乳头状癌	36	534.80	393.06~1 002.40	-1.433	0.076
其他	40	547.70	422.94~876.80		
TNM 分期					
I/II	51	534.50	393.06~811.80	-2.257	0.012
III/IV	26	629.60	425.67~1 002.40		

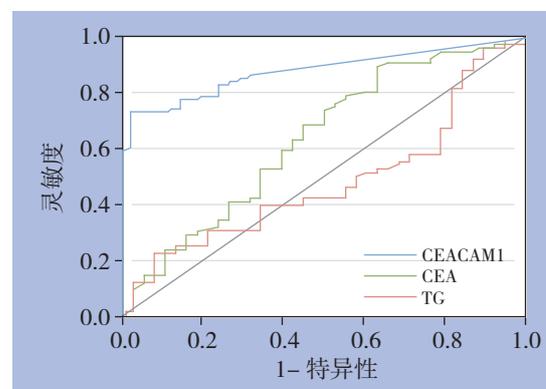


图 2 血清 CEACAM1、CEA 和 TG 诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of serum levels of CEACAM1, CEA and TG for diagnosis of thyroid cancer

表2 不同标志物在甲状腺癌诊断中的效能比较(%)
Table 2 Comparison of the diagnostic efficacies for thyroid cancer among different markers (%)

标志物	敏感度	特异度	PPV	NPV
CEACAM1	97.4	80.3	91.4	93.9
CEA	21.1	86.8	76.2	35.5
TG	23.7	92.1	85.7	37.6

3 讨论

CEACAM1又名胆汁糖蛋白(BGP)、CD66a,是一种跨膜糖蛋白,属于CEA家族^[5]。近来研究^[6-7]发现CEACAM1在肿瘤发生发展过程中发挥着重要的作用。早期的相关研究发现CEACAM1在多种恶性肿瘤中表达下调或缺失,如大肠癌^[8]、前列腺癌^[9]、乳腺癌^[10]等,因此普遍认为CEACAM1是一个抑癌分子,CEACAM1下调缺失是肿瘤发生的一个早期事件。然而,随后的研究发现在恶性黑色素瘤^[11]、肺癌^[12]等部分肿瘤中CEACAM1表达上调,与上述观点明显冲突,具体原因仍待进一步研究。最近文献报道,在胰腺癌^[13]、恶性黑色素瘤^[14]、非小细胞肺癌^[15]及乳腺癌^[16]患者外周血中有明显升高的CEACAM1表达,并显示出其作为新一代标志物的良好潜能。在诊断胰腺癌时,其敏感性特异性均明显优于目前临床常用的肿瘤标志物CA19-9^[13]。关于甲状腺癌患者血清CEACAM1表达水平及其潜在临床应用价值目前尚未见相关报道。

本研究应用ELISA检测了甲状腺癌患者、甲状腺良性肿瘤患者以及健康体检者外周血中CEACAM1表达水平,结果显示甲状腺癌患者外周血CEACAM1水平明显升高,通过ROC曲线发现,血清CEACAM1有诊断甲状腺的良好效能,能很好区分甲状腺癌患者和甲状腺良性肿瘤者及正常健康者。此外,本研究还测定了甲状腺癌患者血清CEA和TG水平,通过比较发现,CEACAM1的敏感性、阳性预测值和阴性预测值均明显优于上述两者。因此,血清CEACAM1测定为临床上甲状腺癌诊断提供了一种新的参考指标。通常认为CEACAM1在健康者外周血有少量表达,在疾病状态其表达升高,罹患肿瘤是其中一个重要原因,肿瘤细胞可产生并分泌CEACAM1到体液中^[17]。Markel等^[14]通过检测恶性黑色素瘤细胞培养上清CEACAM1,发现黑色素瘤细胞可分泌CEACAM1,为肿瘤血清CEACAM1升高提供了细胞水平的证据。此外,有研究^[15]报道肿瘤细

胞膜型CEACAM1降解和脱落也是血清中分泌型CEACAM1增多的一个重要原因。

Liu等^[18]通过免疫组化染色发现甲状腺癌组织CEACAM1表达明显升高,在细胞水平研究发现CEACAM1能促进甲状腺癌细胞侵袭转移。本研究发现血清CEACAM1与甲状腺淋巴结转移和临床病理分期呈正相关,这与Liu等^[18]的研究相一致。因此,CEACAM1不但有一定的诊断价值,而且可以用来评估甲状腺癌恶性程度。Sivan等^[19]研究亦发现血清CEACAM1与恶性黑色素瘤的进展及预后不良相关。

数项关于血清CEACAM1的研究^[13-17]中均表明健康体检者外周血存在一定量的CEACAM1,但发现不同研究中正常健康者外周血CEACAM1水平差异较大,Simeone等^[13]的研究中健康对照组血清CEACAM1在0~15 ng/mL之间,而在Zhou等^[15]研究中,健康者外周血CEACAM1水平在226.80~490.11 ng/mL之间。笔者推测可能有两方面原因所致,第一,纳入研究的健康者种族差异,本研究和Zhou等^[15]的研究同为中国大陆健康体检者,所得结果近似;第二,两者虽然都是应用ELISA法检测外周血CEACAM1,但所用抗体不同,CEACAM1分子有多达12个亚型,而且是高度糖基化的分子^[20],不同抗体针对的抗原表位不同,故可能造成差异。这也提示未来血清CEACAM1的临床应用需要一个明确的检测标准。

总之,本结果表明甲状腺癌患者外周血血清CEACAM1水平测定有助于甲状腺癌的诊断及其病情评估,具有一种新的肿瘤标志物的潜能,但其最终临床应用价值需要大样本多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer[J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(11):1459-1463.
- [2] 曾繁余, 张显岚. 分化型甲状腺癌诊治现状及后指南时代的展望[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):638-643.
- [3] 张清华, 王瑞华, 卓宜盟, 等. 甲状腺癌的诊断治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(11), 1169-1172.
- [4] Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, et al. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer[J]. *World J Surg*, 2014, 38(11):2845-2854.
- [5] Fiori V, Magnani M, Cianfriglia M. The expression and modulation

- of CEACAM1 and tumor cell transformation[J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2012, 48(2):161-171.
- [6] Ling Y, Wang J, Wang L, et al. Roles of CEACAM1 in cell communication and signaling of lung cancer and other diseases[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(2):347-357.
- [7] Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*. 2013, 32(3/4):643-671.
- [8] Song JH, Cao Z, Yoon JH, et al. Genetic alterations and expression pattern of CEACAM1 in colorectal adenomas and cancers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(1):67-74.
- [9] Zhang H, Eisenried A, Zimmermann W, et al. Role of CEACAM1 and CEACAM20 in an in vitro model of prostate morphogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53359. doi: 10.1371/journal.pone.0053359.
- [10] Gencheva M, Chen CJ, Nguyen T, et al. Regulation of CEACAM1 transcription in human breast epithelial cells[J]. *BMC Mol Biol*, 2010, 11:79. doi: 10.1186/1471-2199-11-79.
- [11] Ullrich N, Heinemann A, Nilewski E, et al. CEACAM1-3S Drives Melanoma Cells into NK Cell-Mediated Cytolysis and Enhances Patient Survival[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9):1897-1907.
- [12] Dangoa S, Sienela W, Schreiber M, et al. Elevated expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM-1) is associated with increased angiogenic potential in non-small-cell lung cancer[J]. *Lung cancer*, 2008, 60(3):426-433.
- [13] Simeone DM, Ji B, Banerjee M, et al. CEACAM1, a novel serum biomarker for pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2007, 34(4):436-443.
- [14] Markel G, Ortenberg R, Seidman R, et al. Systemic dysregulation of CEACAM1 in melanoma patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(2):215-230.
- [15] Zhou MQ, Du Y, Liu YW, et al. Clinical and experimental studies regarding the expression and diagnostic value of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule1 in non- small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:359. doi: 10.1186/1471-2407-13-359.
- [16] Yang C, He P, Liu Y, et al. Assay of serum CEACAM1 as a potential biomarker for breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 450:277-281. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.005.
- [17] Kondo Y, Hinoda Y, Akashi H, et al. Measurement of circulating biliary glycoprotein (CD66a) in liver diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(7):470-475.
- [18] Liu W, Wei W, Winer D, et al. CEACAM1 impedes thyroid cancer growth but promotes invasiveness: a putative mechanism for early metastases[J]. *Oncogene*, 2007, 26(19):2747-2758.
- [19] Sivan S, Suzan F, Rona O, et al. Serum CEACAM1 Correlates with Disease Progression and Survival in Malignant Melanoma Patients[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012:290536. doi: 10.1155/2012/290536.
- [20] Nguyen T, Chen CJ, Shively JE. Phosphorylation of CEACAM1 molecule by calmodulin kinase IID in a three-dimensional model of mammary gland lumen formation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(5):2934-2945.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 赵丹, 张宇. 甲状腺癌患者外周血CEACAM1水平及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1525-1529. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006

Cite this article as: ZHAO D, ZHANG Y. Peripheral blood level of CEACAM1 in patients with thyroid cancer and its clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1525-1529. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006

《中国普通外科杂志》网站全新上线!

2015年6月1日,《中国普通外科杂志》网站改版并全新上线,改版后网站网址为:pw.amegroups.com。同时,杂志编辑部的邮箱更改为:pw@amegroups.com。

改版后的网站采用了全新的理念,版面布局合理,架构简洁明了,导航清晰便捷,网站访问速度得到了全面提升,能让用户高效地查找到所需信息,便捷地查询稿件审稿状态。

2015年6月1日起,作者请一律通过新网站投稿;在此之前投稿的作者,可以通过网站导航条上的“旧版网站”,进入旧网站查询之前投递的稿件状态。

有任何疑问,欢迎联系编辑部,电话(传真):0731-84327400 Email:pw@amegroups.com;pw4327400@126.com
编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码:410008

中国普通外科杂志编辑部