

肿瘤标志物在体检人群恶性肿瘤机会性筛查的应用管理路径专家建议

黄佳琴 孙萍 赵晓崑 刘炬 毕晓峰 王年昌 张凯 赵玉达 徐志坚

【摘要】 癌症的筛查和早诊早治已被公认为是癌症防控最有效的途径之一。肿瘤标志物具有方便、无创、经济等优势，且在筛查过程中非常重要的辅助诊断工具，目前被广泛的用于肿瘤筛查。由于癌种的多样性、异质性和肿瘤学科的专业性特点，肿瘤标志物在筛查过程中的应用存在极大的不规范，如何正确理解并运用肿瘤标志物，通过传统筛查手段联合肿瘤标志物对高危人群进行规范化路径管理，从而发挥其在肿瘤机会筛查中作用，具有重要的现实意义。

【关键词】 肿瘤标志物；筛查；路径

【中图分类号】 R195.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-9449(2023)03-0239-13

1 引言

肿瘤细胞在生长和增殖过程中能合成、分泌、脱落某些特殊的物质，或刺激机体产生一些反应性物质，这两类物质提示肿瘤的存在，统称为肿瘤标志物。

理想的肿瘤标志物应具备以下几点：

①特异性，即只能由肿瘤细胞产生或对肿瘤应答的物质；②敏感性，在肿瘤早期即可检测到；③能反映肿瘤的大小、疾病进程和对治疗的反应等信息；④能被精确和准确的测定。目前，肿瘤标志物在临床上主要用于良性和恶性肿瘤的鉴别诊断、肿瘤发展程度的判断、肿瘤治疗效果的观察和评价以及肿瘤复发和预后的预测等。受敏感性和特异性的限制，肿瘤标志物在肿瘤筛查中单独应用的证据不足，但其具有方便、无创、经济等优势，且是非常重要的辅助诊断工具，目前也被广泛的用于肿瘤机会

筛查中。随着对肿瘤发病机理的深入研究和分子生物学技术的不断发展、各类组学研究新发现分子标志物的不断出现，有望在临床应用中更多更特异的肿瘤标志物。肿瘤标志物将在肿瘤筛查发挥更大的作用^[1]。

2 筛查对象建议

具有一种或多种明确的癌症危险因素、且(或)危险因素的叠加效应或时间和剂量效应高于普通人患癌几率的机会筛查受检人或人群，均可以进行筛查。需要注意的是，肿瘤标志物在用于肿瘤筛查时通常不能仅依据它的阳性或升高进行确诊，必须结合家族史、现病史、个人史、体征、生化检查，以及影像学检查进行综合分析，且动态观察。

3 流行病学调查及风险评估

通过癌症防治健康宣教，提高人群对机会筛查的认识和依从性；针对受检人群进行问卷调查、采集和评估，包括基础信息：姓名、身份证号、籍贯、手机号码、职业、常住地址等，流调信息：年龄、性别、吸烟饮酒史、肿瘤家族史、地域性、疾病史、手术史、婚育史、不良生活方式(如吸烟、酗酒)等信息，针对以上信息筛查目标人群进行综合评估。

基金项目 北京协和医学院肿瘤预防及筛查人才培养学科建设项目(201920200303)

作者单位 国家癌症中心·国家肿瘤临床医学研究中心·中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院防癌科，北京100021

作者简介 黄佳琴，医学博士，主治医师，研究方向为肿瘤筛查及早诊

通信作者 徐志坚，Email: xuzj678@aliyun.com

4 肿瘤标志物的选择

随着检测手段的提升以及大量的临床研究,目前已经筛选出许多有较好特异性和敏感性的肿瘤标志物,如:CA125、PSA、AFP、CA199等等。

由于同一肿瘤可产生一种或多种肿瘤标志物,而不同或同种肿瘤的不同组织类型既可有共同的肿瘤标志物,也可有不同的肿瘤标志物。因此,联合检测有利于提高检出的阳性率。下面是一些常用可选用的肿瘤标志物:①肺癌:NSE、CEA、CYFRA21-1;②肝癌:AFP、AFU;③卵巢癌:HE4、CA125、ROMA;④结直肠癌:CEA、CA242、CA199;⑤胃癌:CEA、CA199;⑥胰腺癌:CA199、CEA;⑦鼻咽癌:EB。

5 肿瘤标志物筛查应用及随访管理路径

5.1 癌胚抗原(CEA) CEA是目前应用最为广泛的肿瘤标志物之一,是由人的胚胎组织所产生的一种正常成分,一般存在于胎儿的胰腺、肝脏、消化道上皮等组织,在胎儿出生后CEA含量会逐渐降低,到成人后血清中可含有极低量水平的CEA^[2]。作为一种广谱的肿瘤生物标志物,CEA在食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、肺癌、淋巴瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌和甲状腺髓样癌等多种恶性肿瘤中均可能升高^[3-5]。由于受多种生理因素及疾病的影响,血清CEA特异性不高,吸烟、饮酒、妊娠期、代谢综合征、部分消化道及呼吸道疾病、肝肾功能不全、慢性肝炎,以及结肠息肉等疾病也可导致CEA水平出现升高或者一过性升高^[6-7]。

在筛查过程中如果遇到受检人血清CEA水平升高的情况,应密切结合血清CEA水平升高的程度、持续时间、患者的既往史、肿瘤家族史、烟酒史、基础疾病等情况综合分析进行仔细鉴别。由于CEA升高的分级、分度目前尚无专家共识,临床多以CEA数值翻倍程度来判断肿瘤存在的可能性大小。因此,对CEA异常人群健康管理可参考以下方案进行:

(1)CEA比正常升高5倍以上(>25 ng/mL):多

种恶性肿瘤均可能导致CEA的明显升高,高水平CEA>15倍者可视为肿瘤转移的标志^[8-9]。CEA比正常升高5倍以上提示肿瘤风险明显升高,该类人群推荐进入临床。

(2)CEA比正常升高2~5倍之间(≥ 10 ng/mL且 ≤ 25 ng/mL):《健康体检重要异常结果管理专家共识》(2019)中将CEA ≥ 2 倍参考值定为示警值。良性疾病导致的CEA升高通常情况下小于10ng/mL^[10],一些CEA表达于多种器官,胃、大肠、胰腺和肺等器官的炎症或坏死也可以释放可观数量的CEA^[11]。同时,肝、肾是CEA的代谢器官,在肝肾功能明显受损时,如肾功能不全时也可见到CEA的明显升高,并与肌酐的浓度呈正相关^[12]。因此,CEA升高2~5倍时,需要结合疾病史、肝肾功能,以及其他血清学指标综合判断。在没有相关疾病史、肝肾功能等其他血清学指标正常情况下,首先需要除外肿瘤相关性升高。如有相关病史或者肝肾功能等血清学指标的异常,则需要综合考量,积极治疗原发病并密切随访。

(3)CEA比正常升高1~2倍之间(>5 ng/mL且<10 ng/mL):筛查过程中,人群CEA轻度升高情况非常常见,CEA在5~10 ng/mL时,良恶性疾病组间CEA平无明显差异^[10]。CEA轻度升高患者的后续随访和检查则存在不确定性,长期的CEA轻度升高也有可能进展为恶性肿瘤^[13],同样也需要引起主检医师的重视。因此,CEA升高1~2倍时,一方面需要结合受检者年龄、性别、疾病史、生活方式、肝肾功能等血清学指标、其他生物标志物,以及影像学、病理检查结果,制订个性化的随访和检查方案,以发现早期肿瘤;另一方面,也要减轻患者的恐惧心理,避免过度检查。建议在改善生活方式(如戒烟)、积极治疗原发病的基础上动态随访。

5.2 糖类抗原125(CA125) CA125是一种高分子糖蛋白,分泌于胚胎期上皮细胞,心包膜、胸腹膜、输卵管、宫颈上皮、子宫内膜、卵巢等部位均有分布。

CA125是目前应用最广泛的卵巢上皮恶性肿瘤标志物,约60%的早期患者即可出现CA125的升高^[14]。在其他妇科肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、

胃癌、肺癌、结肠直肠癌等疾病中也有一定的阳性率。同时, 在一些肺肿瘤性疾病, 如盆腔炎、卵巢囊肿、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、肝炎、肝硬化、肺结核、腹腔结核、胸膜炎、慢性心力衰竭血清CA125水平有可能也会有不同程度的升高。此外, 早期妊娠、经期等生理情况下, 也可能出现CA125的轻度升高^[15]。

由于CA125升高的分级、分度目前也无专家共识, CA125异常人群健康管理可参考以下进行:

(1)CA125明显升高(>300 U/mL): 目前研究证实, 恶性肿瘤患者血清CA125水平明显高于其他良性疾病^[16]。因此, 筛查发现CA125>300 U/mL时均推荐进入临床进一步筛查。

(2)CA125升高(>35 U/mL且≤300 U/mL): CA125在35~300 U/mL时, 需要根据患者的既往史、肿瘤家族史、烟酒史、基础疾病等情况综合分析进行仔细鉴别。如有CA125升高相关病史, 则需要在积极治疗基础上, 动态随访。如无相关疾病史, 但有肝肾功能异常者, CA125不确定性升高风险较大, 需要积极治疗后复查指标并进行重新评估。

无相关病史, 并且肝肾功能等其他血清学指标正常者, 需警惕恶性肿瘤风险, 建议至咨询门诊进一步排查。

5.3 甲胎蛋白(AFP) AFP是目前临床上诊断原发性肝癌最常用、最重要的标志物之一, 它来源于胚胎内胚层组织细胞, 胎儿血清中AFP含量较高, 出生后逐渐降低, 成人血清中AFP水平一般低于10 ng/L。一般成熟的肝细胞不表达AFP, 肝细胞恶变后, 合成AFP的能力恢复, 因此, 大多数肝细胞癌患者体内的AFP呈现高表达。由于肝脏的特殊解剖位置及双重供血, 多种恶性肿瘤均易发生肝转移而形成转移性肝癌。此外, 来自胃、胰腺和生殖系统的恶性肿瘤也可能伴有少量AFP升高。同时病毒性肝炎、肝硬化患者肝细胞大量受损并过度增生有关, 血清中AFP浓度也可出现升高^[17]。在筛查过程中, 发现AFP升高可参考以下方案进行:

(1)AFP明显升高(>75 ng/mL): 原发性肝癌

患者AFP水平明显高于其他疾病。AFP≥400 ng/L, 在排除慢性或活动性肝炎、肝硬化、睾丸或卵巢胚胎源性肿瘤及怀孕等情况下可以诊断为原发性肝癌。AFP≥200 ng/L时, 需要警惕原发性肝癌的可能。AFP>75 ng/mL时, 需要警惕其他部位恶性肿瘤或者转移性肝癌的可能, 这类人群均推荐进入临床。

(2)AFP升高(>10 ng/mL且≤75 ng/mL): 成人在没有疾病的情况下, AFP终生维持极低水平。因此, AFP在10~75 ng/mL之间时, 需要结合受检者基础疾病等情况综合判断, 如有急慢性肝炎、肝硬化等疾病史, 需要积极治疗后, 进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病史及妊娠等情况, 可以进入咨询门诊进一步进行风险排查。

5.4 鳞状上皮细胞癌抗原(SCC) SCC是一种丝氨酸蛋白酶抑制物, 存在于鳞状上皮细胞的胞浆之中。SCC作为一种肿瘤标志物, 与各种器官发生的鳞状上皮癌相关, 食道、肺、头颈、肛门和子宫颈等鳞癌患者外周血中均可检测到不同程度的SCC^[18]。此外, 一些良性疾病, 如皮肤病、肾功能衰竭、肝病、子宫疾病、肺部感染、肺结核、支气管囊肿、肺部嗜酸细胞浸润、成人呼吸窘迫综合征、睡眠呼吸暂停综合征、结节病、血液透析和非肿瘤胸腔积液也能导致SCC的升高^[19]。在筛查过程中, 发现SCC升高可参考以下方案进行:

(1)SCC明显升高(>3.99 ng/mL): 血清中的SCC浓度和鳞状细胞癌的分化程度、肿瘤的浸润性生长等因素有关。在宫颈癌患者中, SCC>4 ng/mL时, 其淋巴结转移的危险性较SCC<4 ng/mL者增加了8倍, 血清水平高于4 ng/mL的患者中, 近三分之二出现盆腔淋巴结转移^[20]。在子宫疾病中, 宫颈上皮内瘤变、宫颈癌、子宫内膜癌患者的血清SCC水平和阳性率均显著高于其他良性病变^[21]。因此, 推荐SCC>3.99 ng/mL的人群进入临床进一步排查肿瘤风险。

(2)SCC升高(>2 ng/mL且<3.99 ng/mL): SCC在健康人血浆中浓度很低, 一般小于1.5 ng/mL。在筛查过程中, 发现SCC升高时, 需要结合受检者基础疾病等情况综合判断, 如有肝肾功能不

全、消化道疾病、皮肤病、子宫良性病变等疾病史,需要积极治疗后,进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病史,可以进入咨询门诊进一步进行风险排查。

由于SCC水平与病情发展存在相关性,在早期具有较低的阳性率。

同时,阻塞性肺病、银屑病、湿疹、红皮病、泛发性神经性皮炎、嗜酸性粒细胞增多性皮肤病、毛发红糠疹等皮肤病由于鳞状上皮增生明显且皮肤受累面积大,血清中SCC值升高也非常明显,甚至能达到医学决定水平的10倍以上^[22]。因此,更好地理解SCC的特性,正确解释和利用SCC检测结果对临床实践意义重大。

5.5 神经元特异性烯醇化酶(NSE) NSE是细胞能量代谢活动中参与糖酵解过程的关键酶,是以二聚体形式存在于胞质中的特异性蛋白,其存在于神经元细胞和神经内分泌细胞内。

NSE主要作为中枢神经系统损害的标志物,脑损伤时神经细胞受损,血脑屏障破坏,该酶进入脑脊液和血循环中,脑脊液和血清中NSE水平的动态变化可预示神经系统损害的程度及预后^[23]。同时,一些起源于神经内分泌的肿瘤细胞,如小细胞肺癌、神经母细胞瘤、精原细胞瘤等神经内分泌肿瘤等也能异常高表达和分泌NSE。在筛查过程中,发现NSE升高可参考以下方案进行:

(1)NSE明显升高($>30 \mu\text{g/mL}$):血清NSE水平在小细胞肺癌患者体内呈现高表达,检测浓度均值普遍报道在 $20.4 \sim 88 \mu\text{g/mL}$ 之间,多数集中在 $30 \mu\text{g/mL}$ 左右,并与病情程度及转移情况密切相关^[24-26]。据报道,在神经母细胞瘤患者中,NSE检测浓度均值为 $45 \mu\text{g/mL}$ ^[26]。因此,推荐NSE $>30 \mu\text{g/mL}$ 的人群进入临床进一步排查肿瘤风险。

(2)NSE升高($>15 \mu\text{g/mL}$ 且 $\leq 30 \mu\text{g/mL}$):正常情况下脑脊液和血清中只含有微量NSE($<15 \mu\text{g/mL}$)。在筛查过程中,发现NSE升高时,需要结合受检者基础疾病等情况综合判断,如有脑外伤、脑血管病、中枢神经系统炎症、癫痫、Greutzfeldt-Jakob病、脊髓小脑变性、帕金森病、精神分裂症等疾病史,需要积极治疗后,进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病

史,可以进入咨询门诊进一步进行风险排查。

5.6 糖类抗原242(CA242) CA242是一种唾液酸化的鞘糖脂类抗原,其抗原决定簇的表达有较好的特异性,在健康机体或良性肿瘤患者血清中的水平较低,在恶性消化道肿瘤患者血清中水平明显增高,在肺腺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌等恶性肿瘤中也有不同程度的升高。在糖尿病、消化道炎症及消化道溃疡等疾病中,CA242也可有不同程度升高^[27]。在筛查过程中,发现CA242升高可参考以下方案进行:

(1)CA242明显升高($>75 \text{ U/mL}$):CA242是结直肠癌、胰腺癌和胆囊癌等相关的肿瘤标志物,在诊断胰腺和胆道肿瘤方面的特异性高于CA19-9和CA50。据文献报道,结直肠癌患者血清CA242浓度均值可达 73.24 U/mL ^[28],胰腺癌患者血清CA242浓度均值可达 98.23 U/mL ^[29],胆囊癌患者血清CA242浓度均值可高达 166.24 U/mL ^[30]。因此,推荐CA242 $>75 \text{ U/mL}$ 的人群进入临床进一步排查肿瘤风险。

(2)CA242升高($>20 \text{ U/mL}$ 且 $\leq 75 \text{ U/mL}$):成人生理状况下CA242含量极低,通常 $<20 \text{ U/mL}$ 。筛查过程中,CA242升高在 $20 \sim 75 \text{ U/mL}$ 之间时,需要结合受检者基础疾病等情况综合判断,如有糖尿病、消化道炎症及消化道溃疡等疾病,需要积极治疗后,进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病史等情况,可以进入咨询门诊进一步进行风险排查。

5.7 胃泌素释放肽前体(Pro-GRP) Pro-GRP是胃泌素释放肽(GRP)的前体,成人体的GRP主要由胃肠道、呼吸道和中枢神经系统中的神经内分泌细胞合成与分泌,参与刺激胃泌素等胃肠激素的释放。小细胞肺癌患者的肿瘤细胞能合成和释放GRP,并通过自分泌或细胞间的相互作用参与肿瘤的生长、转移过程,Pro-GRP目前已经成为鉴别小细胞肺癌与其他肺癌及良性肺部疾病的主要标志物之一。除小细胞肺癌的其他肺癌、部分甲状腺髓样癌、前列腺癌、神经内分泌癌、卵巢癌等患者的血清Pro-GRP水平也会出现升高,但其敏感性和升高幅度存在差异。同时,小部分的非肿瘤疾病患者,如肾功

能不全、良性肺部疾病等血清Pro-GRP水平也可能出现升高^[31]。在筛查过程中,发现Pro-GRP升高可参考以下方案进行:

(1)Pro-GRP明显升高(>300 pg/mL): Pro-GRP对小细胞肺癌具有较高的敏感性及特异性。大量临床资料显示,血清Pro-GRP浓度在小细胞肺癌患者血清中明显升高,其水平与分期相关,广泛期明显高于局限期,检测浓度均值集中在180~1 836 pg/mL之间,多数>300 pg/mL^[32-35]。另有文献报道,血清Pro-GRP浓度在>300 pg/mL,诊断SCLC的特异度为99%^[33]。因此,筛查过程中,发现Pro-GRP浓度>300 pg/mL时,需要高度警惕肿瘤风险,这类人群均需要临床进一步排查。

(2)Pro-GRP升高(>150 pg/mL且≤300 pg/mL): 肾功能不全是良性疾病中,造成血清Pro-GRP升高的主要原因。大多数肾功能不全患者血清Pro-GRP水平升高均不超过300 pg/mL^[35-36]。因此,Pro-GRP在150~300 pg/mL时,需要进一步结合肾功能进行综合判断,如有肾功能不全等病史,需要积极治疗后,进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病史,仍然需要考虑肿瘤风险性升高,建议进入临床进一步排查。

(3)Pro-GRP升高(51~100 pg/mL): Pro-GRP是人体正常生理活动的参与者,每个机体中均能检测到它的存在,大多数机体中血Pro-GRP值稳定在一个正常范围之内,但有小部分的非肿瘤疾病患者血Pro-GRP水平超过50 pg/mL。除肾功能不全外,多数患者胃泌素释放肽前体水平<80 pg/mL。筛查过程中,Pro-GRP升高在51~100 pg/mL之间时,需要结合受检者基础疾病等情况综合判断,如有相关病史,需要积极治疗后,进一步复查该指标并重新评估。如无相关疾病史等情况,可以进入咨询门诊进一步进行风险排查。

6 筛查的质量控制

为保证筛查的顺利实施并达到筛查目的,必须对筛查过程中的每一环节采取严格的质量控制措施,包括检前质量控制、检中质量控制,以及检后质量控制等。

6.1 检前质量控制 主要包括肿瘤标志物的选择、标本类型、采样时间和标本处理等。实施筛查前,需要筛查医师完成流行病学调查及身体健康状态评估,并根据患者个人情况、疾病史及筛查目的,合理地选择适当的肿瘤标志物。同时告知受检人群筛查前注意排除饮食、药物等因素影响,选择合理的采样时间。

6.2 检中质量控制 标本采集时需要严格按照实验室操作规程进行,避免发生采样时间不当、标本溶血、样本量不足或信息输入错误等标本处理错误。标本采集后应及时离心,保存于4℃冰箱中,24小时内测定,如短期内测定,则应-20℃保存,长期保存应置于-70℃冰箱。进行检测的实验室必须使用国家有关机构批准的仪器和试剂,并做好室内质控和参加室间质评,以保证分析仪器和检测方法被正确的使用。

使用不同方法、不同试剂检测同一项肿瘤标志物时,其结果可能出现差异。为保证多次测定的可比性,尽可能采用同一种方法和试剂进行检测,如更换检测方法和试剂,需要进行比对。

6.3 检后质量控制 主检医师应对肿瘤标志物报告进行合理的分析和解释,并提出具体的意见及建议。包括对医学、流行病学等的风险评估常规错误进行勘察、纠正,避免评估报告的错误。同时应与实验室进行积极沟通。如遇到更换检测方法和试剂时,应重新设定患者的基线水平。

7 总体建议

针对机会筛查过程中应用肿瘤标志物出现检后异常升高的情况,可根据相关肿瘤标志物检测数据的异常程度,结合相关危险因素和临床检查的其他结果,进行综合分析判断该肿瘤标志物或多个肿瘤标志物异常的原因。若在肿瘤基线机会筛查(即针对某个器官或组织开展的肿瘤学评价的第一次检查)结果无其他异常发现的基础上,出现单一肿瘤标志物异常升高,需按照文中提到的综合影响因素进行分析,得出“肿瘤相关性”评价(请详见各个肿瘤标志物异常管理路径流程图,图1~11)并进行干预及随访。“肿瘤相关性”评价包括“不确定增

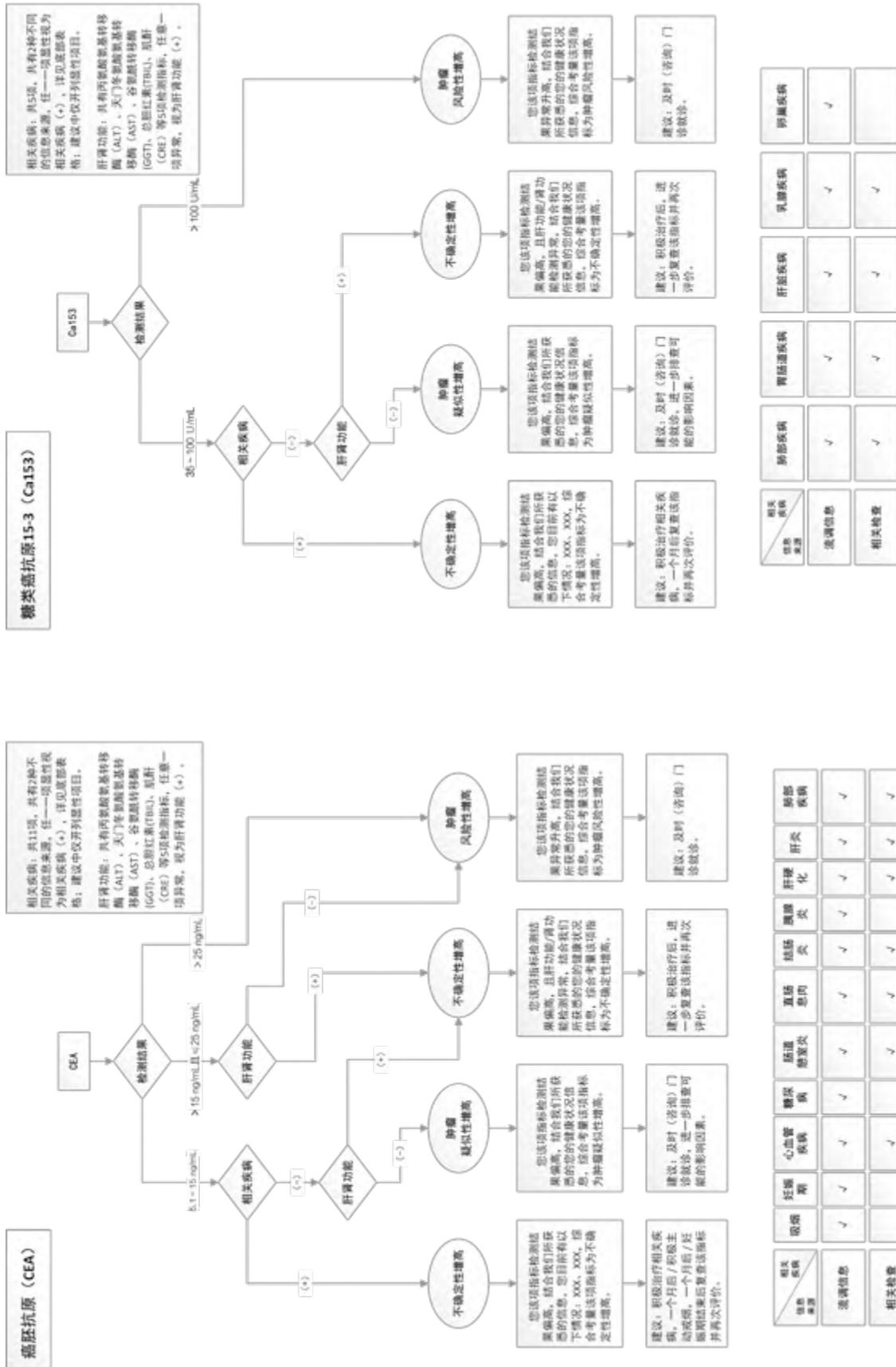


图2 糖类癌抗原15-3(Ca153)肿瘤标志物检测后测量值异常升高管理路径建议

图1 癌胚抗原(CEA)肿瘤标志物检测后测量值异常升高管理路径建议

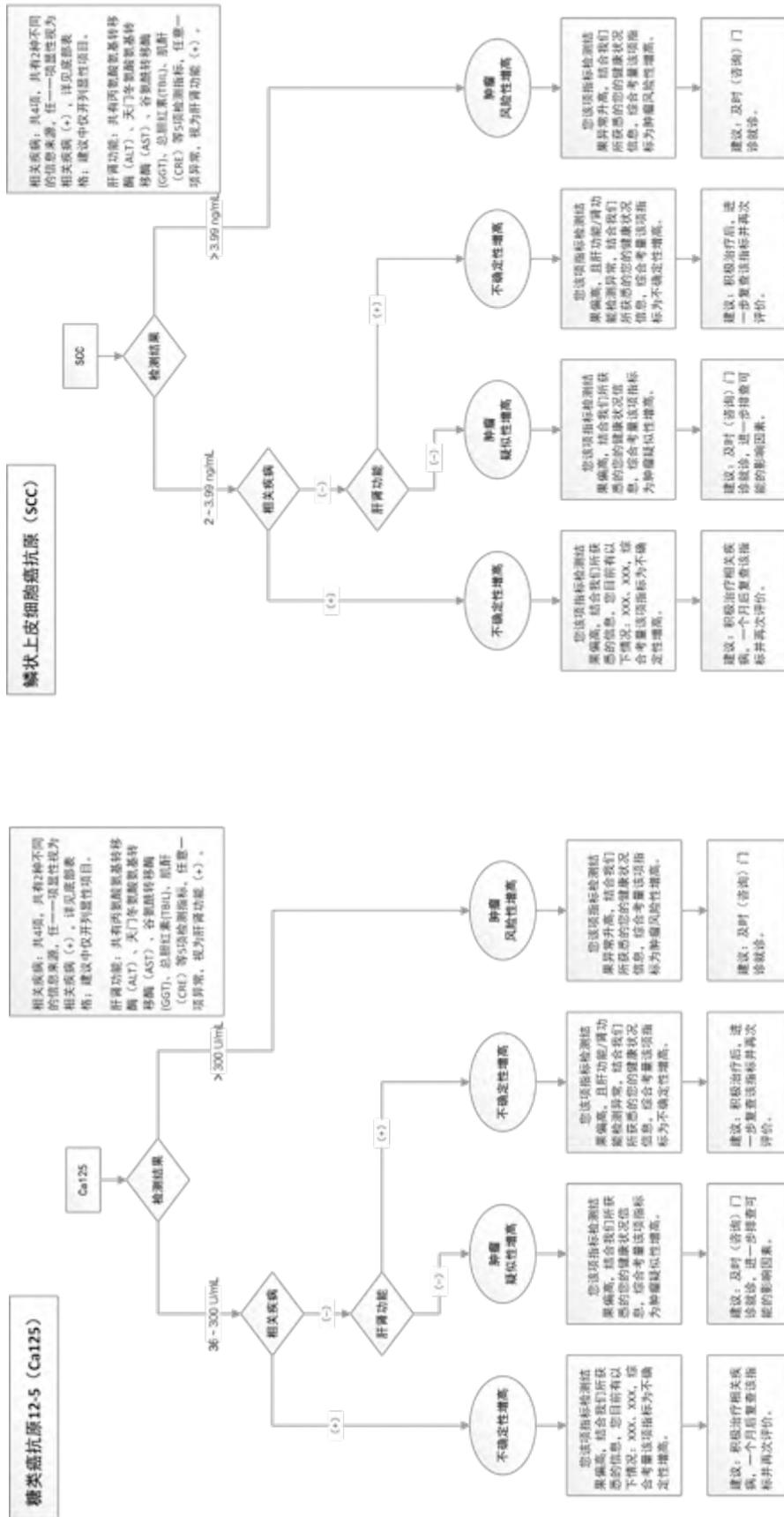


图4 鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)肿瘤标志物检后测量值异常升高管理路径建议

相关疾病	肺部疾病	食管疾病	胃部疾病	妇科疾病	泌尿系统
血液信息	√	√	√	√	√
相关检查	√	√	√	√	√

图3 糖类癌抗原12-5(Ca125)肿瘤标志物检后测量值异常升高管理路径建议

相关疾病	肺部疾病	食管疾病	胃部疾病	妇科疾病	泌尿系统
血液信息	√	√	√	√	√
相关检查	√	√	√	√	√

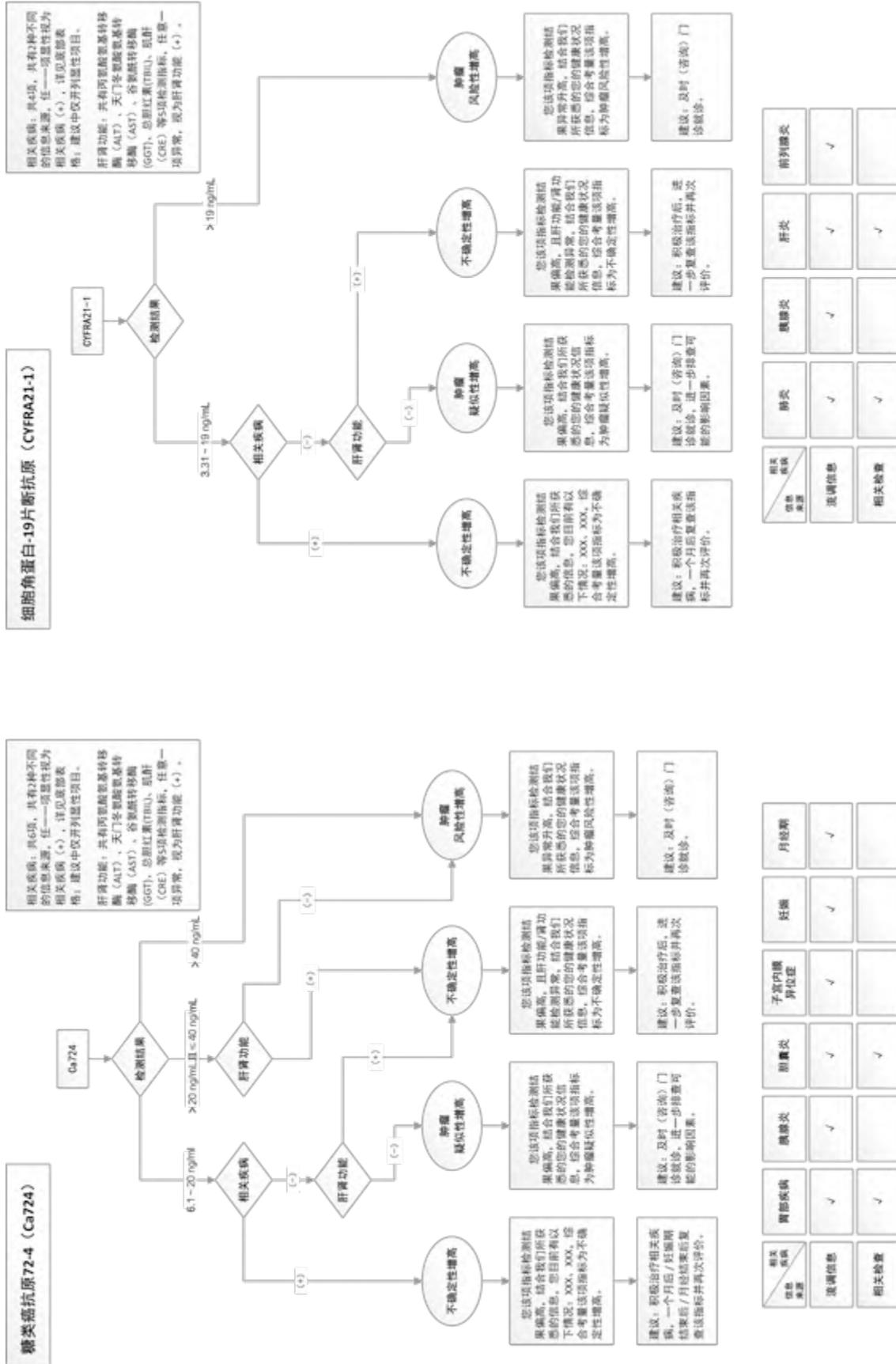


图9 糖类癌抗原72-4(Ca724)肿瘤标志物检后测量值异常升高管理路径建议

图10 细胞角蛋白-19片断抗原(CYFRA21-1)肿瘤标志物检后测量值异常升高管理路径建议

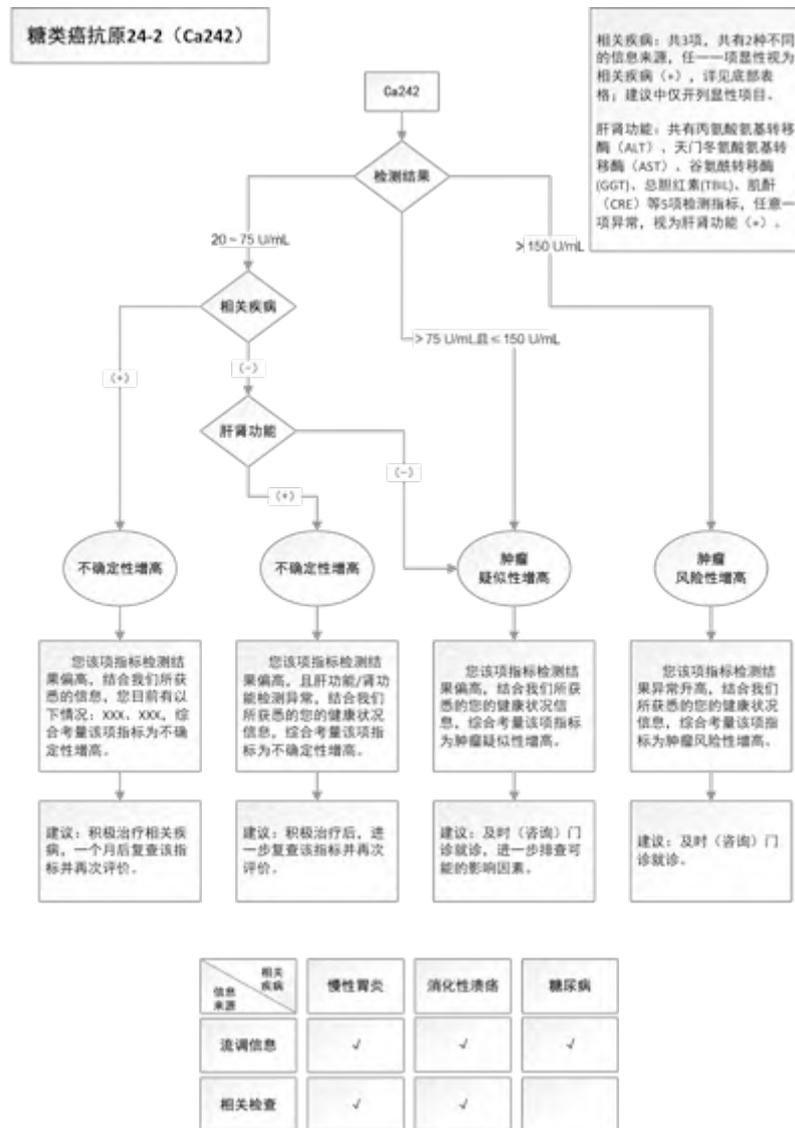


图11 糖类癌抗原24-2(Ca242)肿瘤标志物检后测量值异常升高管理路径建议

高”“肿瘤疑似性增高”“肿瘤风险性增高”三个梯度。单一肿瘤标志物的“不确定增高”一般是良性增高，由于某些良性或非肿瘤性疾病引起的肿瘤标志物异常；单一肿瘤标志物的“肿瘤风险性增高”一般是指该单项肿瘤标志物的异常增高与恶性肿瘤的关系出现不可否认性的关联；“肿瘤疑似性增高”一般是指介于上述两个梯度之间的增高情况。当然，在检查结果出现多项(两项及两项以上)肿瘤标志物升高的情况下，即使没有所谓的“肿瘤风险性增高”，也需要首先考虑受检人体内存在肿瘤的情况，其评价随访及干预应首先按照“肿瘤疑似性增高”“肿瘤风险性增

高”的路径进行处理。单一肿瘤标志物随访内容可对该肿瘤标志物单一复诊检查或联合其他肿瘤标志物检查或配合第一次分析得出的原因和结论进行针对性影像学、腔镜等手段的验证性复查，并在获取上述随访性检查结果后，针对第一次基线筛查结果分析得出的肿瘤标志物异常原因，进行诊断性验证并在做出二次评价后，提出后续的干预处理意见。随访的间期，可根据分析得出的疾病或原因，对这些疾病或原因的病理生理过程进行干预，以及获得的改善时间进行评估，给出受检人随访时间间隔的建议。上述针对肿瘤标志物的检查或复诊，应注意应用场景和质量控制。

参考文献

- [1] 徐志坚. 探讨癌症机会筛查和“防癌体检”对当前肿瘤防控的重要意义[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(5): 369-375.
- [2] 汤钊猷, 主编. 现代肿瘤学(第1版)[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993. 266.
- [3] Abdul-Wahid A, Cydzik M, Fischer NW, et al. Serum-derived carcinoembryonic antigen (CEA) activates fibroblasts to induce a local re-modeling of the extracellular matrix that favors the engraftment of CEA-expressing tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(8): 1963-1977.
- [4] Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin[J]. *Semin Surg Oncol*, 1991, 7(3): 162-166.
- [5] 屈占东, 迟明远, 姚丽, 等. 肿瘤标志物CEA、CA19-9在消化系统恶性肿瘤中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(5): 728-731.
- [6] Yasui W, Oue N, Aung PP, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review[J]. *Gastric Cancer*, 2005, 8(2): 86-94.
- [7] 史芸, 王振军, 王斌. 癌胚抗原与临床疾病的关系研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2005, (S1): 434-437.
- [8] Moreno Carretero G, Cerdán Miguel FJ, Maestro de las Casas ML, et al. Serum and tissue CEA in colorectal cancer: clinical relevance[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 1998, 90(6): 391-401.
- [9] 陈国为. 胃肠道肿瘤. 见王德柄译: 哈里森内科学(第15版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 735-746.
- [10] 董振南, 董静肖, 田亚平. 癌胚抗原升高在良恶性疾病中的辅助诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2011, 18(1): 1-4.
- [11] 兰雅恭. 血清CEA升高396例回顾性分析[J]. *放射免疫学杂志*, 1997, 10(2): 104-105.
- [12] Chang YJ, Ha J H, Kim K Y, et al. Tumor Markers in Patients with Chronic Renal Failure[J]. *Brazilian Journal of Infectious Diseases An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 1997, 51(3): 954-954.
- [13] 夏娟, 关华, 李倩, 等. 健康体检人群血清癌胚抗原轻度升高在肿瘤预测中的应用价值[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(6): 355-359.
- [14] Cohen JG, White M, Cruz A, et al. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? [J]. *World J Biol Chem*, 2014, 5(3): 286-300.
- [15] Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature[J]. *Hum Reprod*, 1989, 4(1): 1-12.
- [16] 陆俊钢. 血清糖类抗原CA125在良、恶性疾病诊断中的价值和意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2011, 18(6): 427-428.
- [17] 刘成桂, 张瑞珍, 丁少川, 等. 联合检测AFP和CEA肿瘤标志物对原发性肝癌与转移性肝癌的鉴别诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2009, 24(6): 117-120.
- [18] 王英. 血清鳞状上皮细胞癌抗原与肿瘤的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(7): 1389-1391.
- [19] 张蓉, 甘洁民, 陈微雅, 等. 非肿瘤患者血浆鳞状上皮细胞癌抗原升高的研究进展[J]. *检验医学*, 2019, 34(6): 567-570.
- [20] Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68(3): 263-266.
- [21] 王智凤, 马秀娥, 马燕燕. CA125和SCC-Ag检测诊断子宫良恶性疾病的临床价值[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(12): 2702-2704.
- [22] 廖勇梅, 熊霞. 鳞状细胞癌抗原在皮肤良性病变患者血清中的表达[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(6): 622-624.
- [23] 王琨, 李彦敏. NSE、S-100蛋白与脑损伤关系的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2009, 17(5): 396.
- [24] 沈迪, 韩彬彬, 陈锋, 等. 血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临界参考值建立及诊断价值评估[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(34): 2657-2662.
- [25] 米哲涛, 陈明晓, 田保国. 血清胃泌素释放肽前体与神经元特异性烯醇化酶水平在小细胞肺癌同步化疗中的变化及其意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(1): 38-41.
- [26] 郭广宏, 王建柱, 丁慧, 等. ELISA法检测肿瘤相关抗原神经元特异性烯醇化酶的方法学评价[J]. *标记免疫分析与临床*, 2009, 16(4): 247-249.
- [27] 黄学文, 赵琪, 安仙园, 等. 2型糖尿病患者CA242水平与唾液酸及Lewis血型物质的关系[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(12): 1384-1388.
- [28] 王科学. 血清CEA、CA199、CA242及CA724联合检测对结直肠癌诊断的临床价值[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(3): 422-424.
- [29] 张乐之, 龚燕芳, 沈茜, 等. 胰腺癌患者血清十二种肿瘤标志物的变化[J]. *胰腺病学*, 2002, 2(3): 151-154.
- [30] 张永东. 血清CA199、CA242、CA125联合检测对胆囊癌患者诊断的临床价值研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2016, 24(2): 106-110.
- [31] Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new

- 管理学杂志, 2014, 8(2): 81-90.
- [3] 《中国高血压防治批发南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [4] 杜兵. 健康体检操作常规(2012年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014. 3.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [6] 贾伟平, 陆菊明. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)编写说明[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 2-3.
- [7] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科学杂志, 2017, 56(3): 235-248
- [8] 宋宇, 周芸竹, 薛培丽, 等. 某医疗机构健康体检人群幽门螺杆菌感染情况及影响因素分析[J]. 华西医学杂志, 2021, 36(4): 493-498.
- [9] 韩怡, 闫静静, 方新鑫, 等. 幽门螺杆菌现症感染与代谢综合征的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(20): 47-41.
- [10] 李聪丽, 李海苹, 翟学敏. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与代谢综合征相关指标关系研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(11): 1410-1412, 1416.
- [11] 郑延松, 陈志来, 赛晓勇, 等. 体检人群胃幽门螺杆菌感染的横断面分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10044-10047.
- [12] 李玲, 姜树强, 龙丽娟, 等. 健康人群幽门螺杆菌感染情况调查分析[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(10): 98-99.
- [13] 陈利, 贾雪梅, 王书学. 北京密云地区8809例健康体检人员幽门螺杆菌检测结果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(2): 263-265.
- [14] 崔文伟, 王凯, 梁璐, 等. 体检人群幽门螺杆菌感染状况及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2020, 46(6): 613-616.
- [15] 周辉, 陈志恒, 王雅琴, 等. 健康体检人群中幽门螺杆菌感染影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(11): 1660-1661.
- [16] 王雪, 李异玲, 吕晓辉. 我国幽门螺杆菌感染的现状分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 640-643.
- [17] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.
- [18] 肖一峰, 曹微. 2100例中青年人群幽门螺杆菌感染流行病学调查及相关因素研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(8): 1256-1257.
- [19] Xu C, Yan M, Sun Y, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its relation with body mass index in a Chinese population[J]. Helicobacter, 2014, 19(6): 437-442.
- [20] Moulin CM, Marguti I, Peron JP, et al. Impact of adiposity on immunological parameters [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2009, 53(2): 183-189.
- [21] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 520-525.
- [22] 吕彦伟, 丁松泽, 蔡全才, 等. 幽门螺杆菌感染传播途径的研究进展[J]. 健康体检与管理, 2022, 3(3): 275-280.
- 【引用格式】刘国英, 姚浪, 邓宁, 等. 31764例健康体检人群幽门螺杆菌感染影响因素分析[J]. 健康体检与管理, 2023, 4(3): 251-257.

(上接第250页)

- biomarker for small cell lung cancer[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7): 505-511.
- [32] 张家祺, 王迎难, 李强. 胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断及预后的临床价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(3): 216-218.
- [33] 聂婷婷, 王迎难. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(19): 71-73.
- [34] 余秉翔, 刘庆锋, 陈良安. 胃泌素释放肽前体作为小细胞肺癌标记物的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(3): 209-210.
- [35] Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction[J]. Nephrol Dial Transplant[J]. 1996, 11(7): 1267-1270.
- [36] 朱琼, 凌芸. ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr联合检测在肾功能不全患者中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3003-3006.

【引用格式】黄佳琴, 孙萍, 赵晓菟, 等. 肿瘤标志物在体检人群恶性肿瘤机会性筛查的应用管理路径专家建议[J]. 健康体检与管理, 2023, 4(3): 239-250, 257.