·临床检验研究论著·

3 项肿瘤特异性抗原联合检测对胃癌的诊断价值

李芳芹[1]，韩　笑[2]

（1. 延安大学附属医院检验科，陕西延安 760000；2. 延安市人民医院检验科，陕西延安 760000）

摘　要：目的　探讨血清癌胚抗原（CEA）、糖类抗原（CA）724 和 CA199 联合检测对胃癌的诊断价值。**方法**　应用电化学发光法对胃癌患者 95 例、胃良性病变患者 63 例、健康对照者 101 例进行血清 CEA、CA199 及 CA724 三项肿瘤标志物的检测。**结果**　胃癌组 CEA、CA199、CA724 单项检测水平及阳性率均显著高于健康对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），CEA、CA724 单项检测水平及阳性率也明显高于胃良性病变组，差异有统计学意义（$P<0.05$），胃癌组 CA199 单项检测水平及阳性率与胃良性病变组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），3 项肿瘤标志物联合检测的敏感度最高，高于 2 项联合检测及单项检测。**结论**　联合检测 3 种肿瘤标志物有助于提高胃癌诊断的敏感性，对胃癌的辅助诊断具有临床价值。

关键词：胃癌；　癌胚抗原；　CA724；　CA199

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.010　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2014)12-1545-03

Combined detection of serum CEA, CA199 and CA724 in the diagnosis of gastric cancer

Li Fangqin[1], *Han Xiao*[2]

(1. *Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi* 760000, *China*;
2. *Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi* 760000, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the diagnostic value of combined detection of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 724 (CA724) for the diagnosis of gastric cancer. **Methods**　Plasma levels of CEA, CA199 and CA724 were detected by using electrochemiluminescence in 95 patients with gastric cancer, 63 patients with benign gastric diseases and 101 healthy subjects. **Results**　Levels and positive rates of CEA, CA199 and CA724 in gastric cancer group were significantly higher than healthy control group ($P<0.05$). Levels and positive rates of CEA and CA724 in gastric cancer group were significantly higher than benign gastric diseases group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference of level and positive rate of CA199 between gastric cancer group and benign gastric diseases group($P>0.05$). The sensitivity of combined detection was obviously higher than any single detection or combined detection of two indexes**Conclusion**　Combined detection of the three tumor markers could improve the diagnostic sensitivity and coincidence rate, which have practical diagnostic value for gastric cancer.

Key words: gastric cancer;　carcinoembryonic antigen;　CA724;　CA199

胃癌在我国陕北地区发病率高，其发病早期多无临床症状，常被忽视，确诊时多为晚期，且常伴转移难以治愈，因此胃癌的病死率较高，目前胃癌诊断主要依靠钡餐及胃镜。寻找肿瘤特异性抗原一直是肿瘤研究的热点，但目前尚未发现胃癌的特异性肿瘤标志物，而肿瘤标志物联合检测是提高胃癌诊断准确性的较为有效的方法[1-2]。癌胚抗原（CEA）、糖类抗原（CA）199、CA724 是目前临床上常用的肿瘤标志物，对胃癌的诊断具有一定的临床价值，但它们均为非特异性指标，单一项目检测的敏感性和准确性不够理想[3-4]。本研究应用 CEA、CA199、CA724 这 3 种标志物联合检测胃癌患者的血清，并与良性病患者和健康对照者进行比较，以探讨和评价 3 种肿瘤标志物联合检测对胃癌的诊断价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　病例来自 2012 年 1～12 月在延安大学附属医院住院的消化道疾病患者。胃癌组 95 例，均经 B 超、CT 与术后病理检查证实为胃癌患者，其中男 55 例，女 40 例，年龄 32～87 岁，平均（61.05±11.05）岁。胃良性病变组有 63 例，均经术后病理检查排除消化道恶性肿瘤，其中男 35 例，女 28 例，年龄 31～86 岁，平均（60.17±13.73）岁，包括胃炎 26 例和胃溃疡 37 例。健康对照组为随机抽取的 101 例同期本院健康体检者，均排除消化道疾病和其他恶性疾病，其中男 57 例，女 44 例，年龄 30～89 岁，平均（60.41±13.41）岁。

1.2　方法　采集空腹静脉血 3 mL 于促凝管，经 3 000 r/min 离心 5 min，分离血清。采用德国罗氏 Cobas e 601 全自动电化学发光免疫分析仪及罗氏公司配套原装试剂盒。样本均在室内质控在控、定标正常的情况下进行检测，阳性判断：根据试剂盒确立的各项指标检测正常值，样品检测值超过正常值上限为阳性，低于正常值上限为阴性。各项指标检测正常范围分别为：CEA 0～5 ng/mL；CA199 0～39 U/mL；CA724 0～6.9 U/mL。

1.3　统计学处理　采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用 F 检验和 LSD-t 检验；计数资料用阳性率描述，采用行×列表的 χ^2 检验和 χ^2 分割检验，检验水准 $\alpha=0.05$，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。以病理诊断为“金标准”分别计算各指标的灵敏度和特异度。

2　结　　果

2.1　各组血清 CEA、CA199、CA724 水平比较　胃癌组血清 CEA、CA724 水平较胃良性病变组和健康对照组明显升高，差异有统计学意义（$P<0.05$），胃癌组和胃良性病变组患者血清 CA199 水平均明显高于健康对照组，差异有统计学意义（$P<$

作者简介：李芳芹，女，主任检验技师，主要从事临床微生物工作和微生物教学工作。

0.05)，胃癌患者血清 CA199 水平与胃良性病变组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

表 1　3 组单项肿瘤标志物水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA724(U/mL)
胃癌组	95	59.03±154.73#*	192.87±309.88*	67.39±219.37#*
胃良性病变组	63	16.73±55.34	118.21±273.78*	17.40±50.66
健康对照组	101	12.80±12.94	22.12±18.76	13.81±11.37
F	—	5.503	7.986	3.618
P	—	<0.05	<0.05	<0.05

#：$P<0.05$，与胃良性病变组比较；*：$P<0.05$，与健康对照组比较；—：无数据。

2.2　各组血清 CEA、CA199、CA724 检测的阳性率比较　胃癌组 CEA、CA724 阳性率均高于胃良性病变组和健康对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；胃癌组和胃良性病变组 CA199 阳性率均高于健康对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；胃癌组 CA199 阳性率与胃良性病变组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2　3 组血清肿瘤标志物单项检测阳性率结果比较[n(%)]

组别	n	CEA	CA199	CA724
胃癌组	95	30(31.58)#*	49(51.58)#	55(57.89)#*
胃良性病变组	63	6(9.52)	27(42.86)#	5(7.94)
健康对照组	101	4(3.96)	4(3.96)	3(2.97)
F	—	30.829	57.586	92.373
P	—	<0.05	<0.05	<0.05

#：$P<0.05$，与胃良性病变组比较；*：$P<0.05$，与健康对照组比较；—：无数据。

2.3　肿瘤标志物单项检测和联合检测在胃癌诊断中的价值比较　CEA、CA199、CA724 单项检测时，CEA 特异度(90.48%)和约登指数(22.06%)最高，CA724 敏感度最高(57.89%)。当多项肿瘤标志物联合检测时，以 CEA＋CA724 的约登指数(22.37%)最高，CEA＋CA199＋CA724 的敏感度(89.47%)最高，见表 3。

表 3　肿瘤标志物单项检测和联合检测在胃癌诊断中的价值比较(%)

检测项目	敏感度	特异度	约登指数
CEA	31.58	90.48	22.06
CA199	51.58	57.14	8.72
CA724	57.89	55.56	13.45
CEA＋CA199	65.26	52.38	17.64
CEA＋CA724	71.58	50.79	22.37
CA199＋CA724	83.16	25.40	8.56
CEA＋CA199＋CA724	89.47	22.22	11.69

3　讨　论

从 1 个肿瘤细胞增殖到含 10^9 个细胞的实体瘤需 8～18 年的时间，物理仪器的最低检测限为 1 cm 直径(10^9 个肿瘤细胞)。生化标志物最低检测限为 10^8 个肿瘤细胞，理论上，利用生化标志物能在亚临床期较早地发现肿瘤。因此，血清肿瘤标志物的检测被认为是早期发现肿瘤的最有价值的指标[5]。

肿瘤的发生、发展是一个非常复杂的过程，在同一种肿瘤的患者体内可表达多种肿瘤标志物，并且在肿瘤发展的不同时期，患者表达的标志物有所不同，这些标志物绝大多数是非特异性的。另外，肿瘤标志物在不同患者体内质和量的变化很大，具有异质性，即不同患者患同一种肿瘤时，表达的肿瘤标志物也不尽相同。鉴于目前尚无一种肿瘤标志物在敏感性、特异性方面均理想的状况，进行 2 种或 2 种以上肿瘤标志物联合检测是提高恶性肿瘤诊断效率的重要方法[6]。

CA724 是一种高相对分子质量的糖蛋白抗原，是胃肠道和卵巢肿瘤的标志，它存在于 85%～95%的胃、结肠、胰腺、肺和卵巢肿瘤中。有研究表明，CA724 对胃癌诊断的敏感性比以前任何一种肿瘤标志物更具价值，本研究结果显示，胃癌患者单项肿瘤标志物检测中 CA724 的敏感度最高(57.89%)，且胃癌患者血清 CA724 水平以及 CA724 阳性率均显著高于胃良性病变组和健康对照组，说明血清 CA724 检测在胃癌诊断上有一定的临床价值。

CA199 主要是唾液糖脂和唾液糖蛋白组成，并沿腺腔分布，尤其在胃肠腺癌、胆管腺癌、乳腺癌中呈高度表达，正常腺上皮中水平极低。有文献报道 CA199 单项检测的敏感度范围在 32.5%～54.54%[7]，本研究中，CA199 的敏感度(51.58%)与文献报道一致。本研究中，胃癌组患者血清 CA199 水平以及阳性率与胃良性病变组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，说明单纯的血清 CA199 升高或显示阳性并不能给临床鉴别诊断胃癌带来可靠的依据。因此，当 CA199 无法鉴别胃癌和胃良性病变时，CA724 却有较高的鉴别诊断价值。

CEA 作为较早的肿瘤标志物已被广泛应用，CEA 最初发现于成人结肠癌组织中，是一种结构复杂的可溶性糖蛋白，主要存在于胎儿胃肠管、肝脏和胰腺，胎儿出生后 CEA 组织水平降低，而在消化道肿瘤患者血清中异常升高。本研究中，胃癌患者血清 CEA 水平及阳性率均显著高于胃良性病变组和健康对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，且单项肿瘤标志物检测中 CEA 的特异度(90.48%)和约登指数(22.06%)均为最高，提示在进行单项肿瘤标志物检测时，选择检测 CEA 可降低误诊率和漏诊率。

本研究结果还显示，血清 CEA、CA199、CA724 联合检测的敏感度(89.47%)最高，高于 2 项肿瘤标志物联合检测和单项检测，虽然特异度较单项检测和 2 项联合检测略有下降，但能有效防止漏诊，约登指数数值比较低，说明 3 项联合检测仍可提高诊断的敏感性，减少漏诊和误诊，在胃癌诊断上更具临床价值。

综上所述，单项肿瘤标志物检测敏感性或特异性偏低，不能满足肿瘤诊断的需要，血清 CEA、CA199、CA724 联合检测极大地提高了胃癌诊断的灵敏度，弥补了单项检测的不足，且对胃癌的良恶性辅助诊断及鉴别诊断有一定的应用价值，从而为临床早诊断、早治疗提供了试验依据，肿瘤标志物联合检测可以提高检测的敏感性，因此诊断胃癌仍应优先考虑 CEA、CA199、CA724 联合检测。

参考文献

[1] 苟兰琼，陈艳才，宋高平，等. 血清和胃液中多种肿瘤标志物检测在胃癌中的临床价值[J]. 中国当代医药，2010，17(17)：12-13.

[2] 刘美芹，丁艳涛，赵慧红. 肿瘤标志物联检在胃(下转第 1549 页)

与病理机制相争相抗局面，提示严重应激反应，激发下丘脑-垂体-肾上腺轴系统，造成神经-内分泌系统紊乱，β-EP 效应可能是触发机制之一。

EV71 感染后，普通病例和大多数重症病例可痊愈，但部分病例会在短时间内由重型转为危重型，进而危及生命。本研究中，普通型组和重型组经积极治疗后，4 项指标都显著下降，患儿康复较快，而危重型组的 4 项指标却不断上升，病情险恶。因此，诊疗 HFMD 的关键在于及时、准确地甄别 HFMD 重型期和危重型期。目前认为由重型进展为危重型的过程可能与脑干炎症后自主神经功能失调或交感神经功能亢进，造成神经-内分泌功能紊乱有关，这点正与本研究所观察到的 β-EP 和 COR 这 2 个指标的异常增高相吻合。

亦有观点认为，EV71 感染引起的免疫性损伤是 HFMD 的发病机制之一。HFMD 患儿的免疫损伤主要是由于细胞免疫反应释放的细胞因子作用所致，细胞因子的水平与疾病的严重程度有关[11-12]。正常情况下，体内细胞因子间相互制约，共同维护免疫平衡，且各种细胞因子的水平都很低。病毒侵入机体，免疫细胞被激活而分泌细胞因子，细胞因子一方面参与机体免疫防护，另一方面也参与机体免疫病理损伤。IFN-γ 主要是由 Th1 细胞和单核巨噬细胞分泌的，介导细胞免疫反应，而细胞免疫在抗病毒反应中起着主要作用；IL-13 主要由 Th2 细胞分泌，抑制 Th1 细胞和单核-巨噬细胞增殖、活化，促进 B 淋巴细胞的增殖、活化，介导体液免疫反应。本研究结果显示，感染 EV71 的 HFMD 患儿血清中细胞因子 IFN-γ、IL-13 均升高，提示机体存在炎性反应。重型组治疗后 IFN-γ、IL-13 水平显著下降，说明炎症得到了有效控制，而危重型组经过治疗 IFN-γ、IL-13 水平还是不断上升，说明炎性反应持续存在，机体一直保持在高代偿状态，使患儿免疫状态紊乱，不利于病毒清除，病情险恶甚至死亡，而且细胞因子间的相互刺激和拮抗作用可能对机体细胞和组织造成损伤。有报道认为，在感染状态下，会有过量的炎性细胞因子产生。IL-13、IFN-γ 等细胞因子能改变肺血管通透性、加重肺毛细血管渗漏，可能与肺水肿有关[13-15]。本研究在追踪调查了 HFMD 患儿治疗 7 d 后的情况，发现 2 例出现神经源性肺水肿的死亡患儿有 2 项指标异常增高，均出现 IL-13＞340.71 ng/L 和 IFN-γ＞785.92 ng/L 的情况。以上情况提示，观察 HFMD 患儿 IL-13、IFN-γ 水平对 HFMD 病情判断和治疗有一定的参考价值。

EV71 感染所致的 HFMD 是由神经系统、免疫系统与内分泌系统改变共同影响的结果。EV71 感染损伤脑干，使机体出现应激反应，干扰免疫与内分泌系统，从而引起重型和危重型病例，而危重型 HFMD 患儿病情进展迅速，很容易引起死亡，因此早期监测敏感指标，发现危重病例，争取早期干预极为重要。本研究所探讨的 4 项指标在 HFMD 的进程中变化明显，对病情判断和治疗有一定的参考价值。在临床观察中，如果发现 HFMD 患儿的 4 项指标一开始就非常高或经过治疗后不降反升，说明该患儿发展为危重型的可能性非常大，应该断然采取措施，积极地干预治疗，减少死亡病例的发生。

参考文献

[1] 张利勇，杜立新，刘鹏，等. 颅脑损伤病人血皮质醇水平与伤情轻重及预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志，2006，9(1)：63-64.

[2] 苏宏正. 重症手足口病临床特征早期识别的临床意义[J]. 中国医药指南，2013，11(3)：10-11.

[3] 刘立，周吉坤，焦丁琦，等. 重症手足口病并发神经源性肺水肿预后因素的研究[J]. 中国妇幼保健，2013，28(2)：241-244.

[4] 石庆生. 重症手足口病早期诊断和治疗[J]. 临床荟萃，2012，27(5)：457-459.

[5] 李梅，党双锁，高宁，等. 468 例手足口病临床特点及轻重型病例比较[J]. 中华实验和临床感染病杂志，2012，6(1)：34-38.

[6] 付海燕，王晓明，赵欣，等. 手足口病心肺衰竭危险因素分析及其风险评分模型的建立[J]. 临床儿科杂志，2012，30(6)：519-524.

[7] Fink G. Encyclopedia of stress[M]. Salt Lake City, UT, USA: Academic Press, 2000: 321.

[8] Pennock RL, Hentges ST. Differential expression and sensitivity of presynaptic and postsynaptic opioid receptors regulating hypothalamic proopiomelanocortin neurons[J]. J Neurosci, 2011, 31(1): 281-288.

[9] 李梅，周东元，闫丽，等. 新生儿呼吸衰竭时血浆 β-内啡肽水平的变化[J]. 中华儿科杂志，2009，38(6)：355-357.

[10] 周筑安，斯·圣蒂阿格，汤健. 内啡肽与呼吸系统[J]. 生理科学进展，1982，13(4)：311-314.

[11] 张艳梅，戴红，李武. 白细胞介素类及肿瘤坏死因子 α 在重症手足口病患者中表达及其意义[J]. 临床荟萃，2011，26(2)：144-145.

[12] 吕园园，徐家丽. 手足口病引起免疫学变化及实验室诊断[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2012，28(10)：1114-1116.

[13] Martin S, Maruta K, Burkart V, et al. IL-1 and IFN-gamma increase vascular permeability[J]. Immunology, 1988, 64(2): 301-305.

[14] Diao H, Kohanawa M. Endogenous interleukin-6 plays a crucial protective role in streptococcal toxic shock syndrome via suppression of tumor necrosis factor alpha production[J]. Infect Immun, 2005, 73(6): 3745-3748.

[15] Khong WX, Foo DGW, Trasti SL, et al. Sustained high levels of interleukin-6 contribute to the pathogenesis of enterovirus 71 in a neonate mouse model[J]. J Virol, 2011, 85(7): 3067-3076.

（收稿日期：2014-01-16）

（上接第 1546 页）

癌中的应用价值[J]. 医学信息：下旬刊，2009，1(7)：18-19.

[3] 甘晓协，张达荣，刘预. CEA、CA199、TSGF 在部分肿瘤诊断中的意义[J]. 国外医学临床生物化学与检测学分册，2005，26(6)：380-381.

[4] 王晶晶，陈自平，徐昌青. 胃癌患者血清 CA199，CA724，CA242 联合检测及其临床意义[J]. 山东医药，2008，48(16)：8-9.

[5] 王轶. 胃癌病程分期与血清 CA724，CA242 及 CEA 水平关系探讨[J]. 放射免疫学杂志，2006，19(3)：225-226.

[6] 何思春，庞红全，焦鑫，等. 胃癌患者血清 CA724，CA199，CEA 检测的临床意义[J]. 检验医学与临床，2010，7(19)：2058-2059.

[7] 李春英，邹金海，郑国启，等. 胃癌患者联合检测血清 CA724，CEA，CA199 的临床价值[J]. 现代中西医结合杂志，2012，21(2)：157-158.

（收稿日期：2014-01-15）