

· 论 著 ·

# DKK-1、TFF3 和 CA72-4 检测在胃癌中的临床应用

谢海林, 陈芳, 李丽, 孟海华

(青海省第五人民医院/青海省肿瘤医院, 西宁 810007)

**摘要:** 目的 探讨人类分泌性蛋白 Dickkopf-1(DKK-1)、三叶因子家族蛋白 3(TFF3)、糖类抗原 72-4(CA72-4)检测在胃癌诊断和治疗中的临床应用。方法 选择 2013 年 1 月至 2015 年 5 月于该院就诊的胃癌患者 75 例(胃癌组), 随机选择良性胃病患者 70 例(良性胃病组)和健康体检者 70 例(健康对照组)作为研究对象。采用电化学发光分析仪检测各组 CA72-4 浓度, 采用酶联免疫吸附试验检测各组 DKK-1、TFF3 浓度。利用 ROC 曲线评价各指标的诊断效能, 比较治疗前 3 项指标诊断胃癌的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值。比较胃癌根治术后 4 周胃癌组各指标浓度的变化。结果 胃癌组 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度明显高于良性胃病组与健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 ROC 曲线分析, DKK-1、TFF3、CA72-4 曲线下面积分别为 0.876(95%CI 0.803~0.950)、0.944(95%CI 0.894~0.975)、0.818(95%CI 0.726~0.884)。CA72-4 诊断灵敏度和特异度分别为 78.6%、84.3%; DKK-1 诊断灵敏度和特异度分别为 93.6%、87.1%; TFF3 诊断灵敏度和特异度分别为 92.4%、90.1%。胃癌根治术后 4 周, 胃癌组 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度明显降低, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 DKK-1、TFF3、CA72-4 的检测对胃癌病情诊断有一定的临床价值, 这 3 项肿瘤标志物联合检测有助于改善胃癌诊断的特异性和敏感性。

**关键词:** 胃癌; DKK-1; 三叶因子家族蛋白 3; 糖类抗原 72-4**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.022**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2017)09-1217-03

## Clinical application of DKK-1, TFF3 and CA72-4 detection in diagnosis of gastric cancer

XIE Hailin, CHEN Fang, LI Li, MENG Haihua

(Qinghai Provincial Fifth People's Hospital/Qinghai Provincial Tumor Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical application of DKK-1, TFF3 and CA72-4 detection in the diagnosis and treatment of gastric cancer. **Methods** Seventy-five cases(gastric cancer group) of gastric cancer admitted to our hospital from January 2013 to May 2015 were selected. Seventy cases of benign gastric disease(benign gastric disease group) and 70 persons undergoing the physical examination(healthy control group) were selected as the research subjects. The concentration of CA72-4 in each group was detected by the electrochemiluminescence analyzer. The serum DKK-1 and TFF3 levels in each group were detected by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). The receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn for evaluating the diagnostic efficiency of each index in each group. The sensitivity, specificity, positive predictive rate and negative predictive rate of 3 indicators for diagnosing gastric cancer before operation were compared. The concentration change of various indexes after gastric cancer radical resection were compared. **Results** The concentrations of DKK-1, TFF3 and CA72-4 in the gastric cancer group were significantly higher than those in the benign gastric disease group and healthy control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). The area under ROC curve of DKK-1, TFF3 and CA72-4 were 0.876(95%CI 0.803~0.950), 0.944(95%CI 0.894~0.975) and 0.818(95%CI 0.726~0.884) respectively. The sensitivity of CA72-4 was 78.6% and the specificity was 84.3%, the sensitivity of DKK-1 was 93.6% and the specificity was 87.1%, the sensitivity and specificity of TFF3 was 92.4% and 90.1% respectively. The concentrations of DKK-1, TFF3 and CA72-4 after radical resection in the gastric cancer group were significantly reduced, the difference was statistically significant compared with before treatment( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The detection of DKK-1, TFF3 and CA72-4 has a certain clinical value for the diagnosis of gastric cancer. The combined detection of these 3 indicators is conducive to improve the specificity and sensitivity of gastric cancer diagnosis.

**Key words:** gastric cancer; Dickkopf-1; trefoil factor family proteins 3; carbohydrate antigen 72-4

胃癌在我国发病率居各类癌症第二位, 其病死率居各类癌症的首位。胃癌临床诊断中, 目前以病理检测作为金标准, 但由于有创性、价格昂贵等原因在患者病情检测及预后预测方面的应用受到限制。近年来, 肿瘤标志物成为基础医学和临床应用的活跃领域。人类分泌性蛋白 Dickkopf-1(DKK-1)是 Wnt 信号通路负性调节因子, 在肿瘤患者肿瘤组织和血液中异常表达, DKK-1 与肿瘤发生和进展有关, 最近发现在胃癌患者中, 血清 DKK-1 含量呈不同程度增加<sup>[1]</sup>。三叶因子家族蛋白 3

(TFF3)是主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽, TFF3 在正常胃黏膜组织不表达或少量表达, 但在发生胃癌时, 血液中 TFF3 含量明显增加, 表明 TFF3 可作为诊断胃癌一种肿瘤标志物<sup>[2]</sup>。但国内外 DKK-1、TFF3 和糖类抗原 72-4(CA72-4)肿瘤标志物联合检测在胃癌诊断和治疗中的临床应用鲜有报道。本研究通过检测并比较胃癌患者, 良性胃病患者以及健康体检者血清中 DKK-1、TFF3、CA72-4 的浓度差异, 以探讨这三种肿瘤标志物联合应用于胃癌诊断、疗效监测、预后评估中

的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 1 月至 2015 年 5 月初次来本院就诊的胃癌患者 75 例, 均经病理和(或)细胞学明确诊断, 无其他部位恶性肿瘤, 无严重肝肾功能障碍, 无血液系统等其他疾病, 并在本院进行胃癌根治术患者。另随机选择良性胃病患者 70 例和健康体检者 70 例。各组一般资料如下: 胃癌组, 男性 49 例, 女性 26 例, 年龄 31~82 岁, 平均(60.3±9.5)岁, 其中管状腺癌患者 48 例, 混合癌 16 例, 印戒癌 5 例, 鳞癌 3 例, 其他类型癌 3 例, 临床分期 I 期和 II 期 60 例, III 和 IV 期 15 例; 良性胃病组, 男性 48 例, 女性 22 例, 年龄 33~81 岁, 平均(61.6±6.9)岁; 健康对照组, 男性 39 例, 女性 11 例, 年龄 22~72 岁, 平均(56.8±7.7)岁。其性别、年龄等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 采用由德国罗氏诊断试剂公司生产的 CA72-4 诊断试剂盒及电化学发光分析仪 Cobas6000-e601。DKK-1 由美国 R&D 公司提供, TFF3 由 Boatman 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行测定。

**1.3 方法** 抽取各组受试者空腹外周静脉血标本 4 mL, 离心后取上清液保存于-20℃待检。胃癌组于治疗前和胃癌根治术后 4 周期后抽取, 良性胃病组及健康对照组于入院时抽取。采用电化学发光分析仪检测各组标本的 CA72-4 的浓度。酶联免疫吸附法测定血清 DKK-1 和 TFF3 的浓度。

**1.4 观察指标** (1) 比较各组 DKK-1、TFF3、CA72-4 的浓度; (2) 观察胃癌患者的治疗效果, 统计例数; (3) 根据 ROC 曲线确定 DKK-1、TFF3 与 CA72-4 对胃癌诊断最佳临界值。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件对本研究相关数据进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-q 检验。两组间比较, 采用 t 检验分析, 以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度的比较** 由表 1 中数据可见, 胃癌组患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度明显高于良性胃病组与健康对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 各组患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	DKK-1 (pg/mL)	TFF3 (ng/mL)	CA72-4 (μg/mL)
胃癌组	75	44.3±12.6*#	17.6±5.4*#	22.8±12.3*#
良性胃病组	70	21.0±10.5	7.2±3.9	10.3±3.1
健康对照组	70	18.7±10.4	6.1±3.1	6.6±0.4
F		18.54	20.62	23.57
P		0.000	0.000	0.000

注: 与健康对照组比较, \*  $P<0.05$ ; 与良性胃病组比较, #  $P<0.05$ 。

**2.2 DKK-1、TFF3、CA72-4 对胃癌诊断敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值比较** DKK-1 对胃癌的诊断敏感性最高, 敏感率为 93.6%。与 CA72-4 及 DKK-1 比较, TFF3 对胃癌的诊断特异性较高, 特异性为 90.1%, DKK-1、TFF3、CA72-4 任意一个阳性对胃癌诊断敏感性达到 94.3%, 阴性预测率为 94.5%, 均高于单项指标对胃癌诊断敏感性和阴性预测率, DKK-1、TFF3、CA72-4 均阳性对胃癌诊断特异性均高于

单项指标对胃癌诊断的特异性。DKK-1、TFF3、CA72-4 诊断胃癌最佳临界值分别为 26.5 pg/mL、8.8 ng/mL、10.3 μg/mL。DKK-1、TFF3、CA72-4 曲线下面积分别是 0.876 (95% CI 0.803~0.950)、0.9444 (95% CI 0.894~0.975)、0.818 (95% CI 0.726~0.884), 见表 2、图 1。

表 2 DKK-1、TFF3、CA72-4 对胃癌诊断效力的比较(%)

项目	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
CA72-4	78.6	84.3	62.3	88.9
DKK-1	93.6	87.1	79.5	87.1
TFF3	92.4	90.1	78.8	90.7
DKK-1、TFF3、CA72-4 任一个阳性	94.3	51.4	63.7	94.5
DKK-1、TFF3、CA72-4 均阳性	64.5	97.1	94.4	72.6

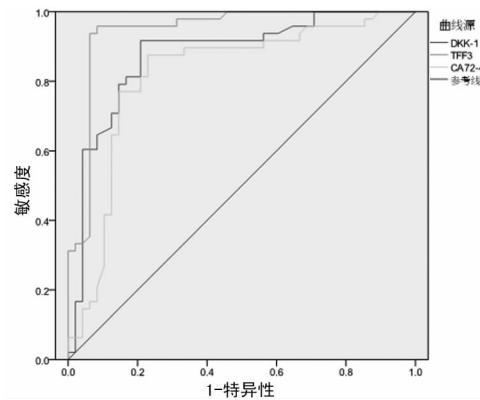


图 1 DKK-1、TFF3、CA72-4 诊断胃癌的 ROC 曲线

## 2.3 胃癌根治术后疗效与 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度的比较

由表 3 数据可见, 胃癌组胃癌根治术后患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度明显降低, 与治疗前比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 胃癌组疗效与 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	DKK-1(pg/mL)	TFF3(ng/mL)	CA72-4(μg/mL)
治疗前	44.3±12.6	17.6±5.4	22.8±12.3
治疗后	18.6±1.8	5.2±2.6	15.7±4.3
t	9.85	12.657	6.942
P	0.000	0.000	0.000

## 3 讨 论

尽管全世界胃癌发病率和病死率有下降趋势, 但是中国胃癌仍具有较高的发病率和病死率<sup>[3]</sup>。内镜和胃组织活检是确诊胃癌的金标准, 但由于内镜检查是侵袭性检查方法, 患者难以接受, 检查成本高, 操作风险高, 对于低风险人群进行筛查是不适宜的。血清肿瘤标志物属于无创性检测, 已被广泛应用于恶性肿瘤的筛查诊断和治疗效果的判断。在胃癌患者中, 糖类抗原及癌胚抗原(CEA)血清浓度均可以出现不同程度的升高<sup>[4-5]</sup>。但由于其低特异性和低敏感性, 仍难以满足临床诊断要求。寻找一种或几种具有高敏感性和特异性的肿瘤标志物对胃癌的诊断和鉴别诊断有重要意义<sup>[6-7]</sup>。

TFF3 由三叶结构和末端二聚体化结构域组成的一簇分

泌肽,它在黏膜防御、修复和肿瘤产生中起作用,是胃肠道分泌的稳定小分子,由于含有 3 环结构能避免被蛋白酶消化和热性物质降解<sup>[2]</sup>。TFF3 在胃肠道杯状细胞中表达,研究表明 TFF3 表达参与了胃癌发展。Aikou 等<sup>[2]</sup>研究发现,TFF3 对胃癌诊断的准确度优于胃蛋白酶原。国外学者发现,TFF3 对胃癌诊断具有更好的特异性<sup>[8]</sup>。人类分泌性蛋白 DKK-1 是由 Dickkopf 基因家族之一的 Dickkopf-1 基因所编码,具有 266 个氨基酸(相对分子质量  $35 \times 10^3$ )小分泌性糖蛋白,Dickkopf-1 基因仅在胎盘和间质干细胞中有限表达,但在其他正常组织中不表达。研究表明 DKK-1 是 Wnt 信号通路抑制剂,具有抑制癌症基因表达的作用,Dickkopf-1 基因的过度表达能抑制肿瘤细胞增殖、分化、凋亡和细胞死亡<sup>[9-10]</sup>。Gomceli 等<sup>[1]</sup>研究发现,DKK-1 用于胃癌诊断时,其特异性和敏感性均达 100%。但 Lee 等<sup>[11]</sup>研究发现,DKK-1 对胃癌的诊断临界值为 31.915 0 pg/mL 时,其特异性和敏感性分别为 87.6% 和 87.9%。CA72-4 是一种高分子量糖蛋白,主要存在于大多数胃肠道肿瘤中,它与胃癌早期诊断有关的血清肿瘤标志物,CA72-4 检测优于 CA19-9 和 CEA,但 CA72-4 对胃癌诊断的敏感度较低<sup>[12]</sup>。

本研究应用 DKK-1、TFF3 和 CA72-4 对胃癌进行诊断,结果显示胃癌组与健康对照组比较,胃癌患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 水平均显著升高,且胃癌患者 DKK-1、TFF3 和 CA72-4 水平明显高于胃良性病变患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示在胃癌患者中 DKK-1、TFF3 和 CA72-4 水平存在显著的升高,表明 DKK-1、TFF3 和 CA72-4 检测有助于胃癌的鉴别诊断。

本研究结果显示,DKK-1、TFF3、CA72-4 对胃癌诊断的 ROC 曲线下面积分别是 0.876(95% CI 0.803 ~ 0.950)、0.944 4(95% CI 0.894 ~ 0.975)、0.818(95% CI 0.726 ~ 0.884)。根据 ROC 曲线确定的 DKK-1、TFF3、CA72-4 对胃癌诊断的最佳临界值,DKK-1、TFF3、CA72-4 联合检测对胃癌诊断的敏感性和特异性均高于单项指标对胃癌诊断的敏感性和特异性,提示 DKK-1、TFF3、CA72-4 联合检测可弥补单项指标对胃癌诊断的局限性。胃癌组胃癌根治术后患者 DKK-1、TFF3、CA72-4 浓度明显降低,由此可见,DKK-1、TFF3、CA72-4 可应用于胃癌患者疗效检测。

总之,DKK-1、TFF3 具有巨大的潜力与价值,DKK-1 和 TFF3 与常用的胃癌标志物 CA72-4 联合检测,可提高对胃癌诊断的敏感性、特异性,有助于胃癌的鉴别诊断。DKK-1、TFF3 浓度变化与胃癌组织学类型、临床分期、淋巴结受累是否有关,有待于进一步研究。

## 参考文献

- [1] Gomceli I,Bostanci EB,Ozer I,et al. A novel screening bi-
- (上接第 1216 页)
- [11] 徐建华,何敏,黄宪章,等.强生干化学检测系统方法学性能验证实验结果分析[J].中国现代医学杂志,2010,20(23):3571-3575.
- [12] 魏有仁.参考值的几个基本问题[J].中国实验诊断学,1997,1(1):44-46.
- [13] 张传宝,赵海建,张天娇,等.评价一种以 CLSIEP15-A2

- omarker in gastric cancer; serum dickkopf-1[J]. Hepatogastroenterology,2012,59(117):1661-1664.
- [2] Aikou S,Ohmoto Y, Gunji T, et al. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening[J]. Gastroenterology,2011,141(3):837-845.
- [3] Chen WQ,Zheng RS,Zhang SW, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. Chin J Cancer Res, 2014,26(1):48-58.
- [4] 朱勇.血清 TSGF、CEA、AFP、CA72-4、CA199 联合检测在胃癌诊断中的价值[J].山东医药,2011,51(14):45-46.
- [5] 邵建平,李迪华.胃癌患者血清 CA72-4 的参比值及临床意义[J].放射免疫学杂志,2013,26(3):333-336.
- [6] Wang Z,Tian YP.Clinical value of serum tumor markers CA19-9,CA125 and CA72-4 in the diagnosis of pancreatic carcinoma[J]. Mol Clin Oncol,2014,2(2):265-268.
- [7] Chen XZ,Zhang WK,Yang K, et al. Correlation between serum CA72-4 and gastice cancer;multiple analyses based on Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39 (9): 9031-9039.
- [8] Jin EH,Lee SI,Kim J, et al. Association between promoter polymorphisms of TFF1,TFF2, and TFF3 and the risk of gastric and diffuse gastric cancers in a Korean population[J]. J Korean Med Sci,2015,30(8):1035-1041.
- [9] Tao YM,Liu Z,Liu HL.Dickkopf-1(Dkk-1)promotes invasion and metastasis of hepato cellula carcinorna[J]. Dig Liver Dis,2013,45(3):251-257.
- [10] Rachner TD,Thiele S,Göbel A, et al. High serum levels of Dickkopf-1 are associated with a poor prognosis in prostate cancer patients[J]. BMC Cancer,2014,14 (1): 614-649.
- [11] Lee HS,Lee HE,Park DJ, et al. Clinical significance of serum and tissue Dickkopf-1 levels in patients with gastric cancer[J]. Clinica Chimica Acta,2012,413(21/22): 1753-1760.
- [12] Kim DH,Oh SJ,Oh CA, et al. The relationship between perioperative CEA,CA19-9 and CA72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy [J]. J Surg Oncol,2011,104(6):585-591.

(收稿日期:2016-12-13 修回日期:2017-02-07)

- 文件验证生化分析系统精密度和正确度方法的应用价值[J].中华临床实验室管理电子杂志,2013,1(1):41-45.
- [14] 冯仁丰.临床检验质量管理技术基础[M].上海:上海科学技术文献出版社,2003:36.

(收稿日期:2016-12-12 修回日期:2017-02-06)