

• 论 著 •

血清胃蛋白酶原 I 及胃泌素 17 等指标在胃癌化疗疗效评价中的应用研究

张 兰

(江苏省苏州市高新区人民医院 215000)

摘 要:目的 探讨血清胃蛋白酶原 I (PG I)、癌胚抗原(CEA)、胃泌素 17(G-17)在胃癌化疗疗效评价中的应用价值。方法 随机选择 2014 年 2 月至 2016 年 6 月于本院确诊的胃癌化疗患者 90 例。所有患者均接受 2 个疗程的多西他赛/顺铂/5-氟尿嘧啶(DCF)方案化疗。参照世界卫生组织制定的化疗疗效客观评价标准,将患者分为有效组和无效组。于化疗前后检测并比较血清 CEA、PG I、G-17 水平。根据血清指标水平变化评价化疗效果。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PG I、CEA、G-17 对化疗疗效的评价效能。**结果** 血清指标变化结果显示,29 例患者化疗有效,占 32.22%。客观评价有效组患者化疗后血清 CEA 及 G-17 水平明显低于无效组,且较化疗前明显降低,无效组则较化疗前明显升高($P<0.05$)。血清 PG I 水平呈相反变化趋势($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PG I 以 $70\text{ }\mu\text{g/L}$ 为临界值,CEA 以 $7.35\text{ }\mu\text{g/L}$ 为临界值,G-17 以 14.22 pmol/L 为临界值时,三者联合检测评价胃癌患者化疗效果的 ROC 曲线下面积、灵敏度、特异度均优于三者单独检测($P<0.05$)。**结论** 血清 PG I、CEA、G-17 联合检测评价胃癌化疗疗效的准确性高、特异性强、灵敏度高,可作为胃癌化疗疗效评价的参考指标。

关键词:胃蛋白酶原 I; 癌胚抗原; 胃泌素 17; 胃癌; 化疗; 疗效评价

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1482-03

Application of serum PG I ,CEA and G-17 in assessment of chemotherapy effect in patients with gastric cancer

ZHANG Lan

(People's Hospital of Suzhou National New & Hi-Tech Industrial Development Zone ,Suzhou,Jiangsu 215000,China)

Abstract: Objective To discuss the application value of serum pepsinogen I (PG I),carcinoembryonic antigen(CEA) and gastrin-17(G-17) in assessment of chemotherapy curative effect in patients with gastric cancer. **Methods** From Feb. 2014 to Jun. 2016, a total of 90 patients with gastric cancer were selected, and treated with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil(DCF) scheme for two courses. All patients were divided into effective group and ineffective group, according to the assessment criterion, proclaimed by World Health Organization. Serum levels of CEA,PG I and G-17 were detected before and after treatment. Curative effect was also assessed according to the changes of CEA,PG I and G-17. Receiver operating characteristic curve(ROC curve) was used to analyze the performance of PG I ,CEA and G-17 in the assessment of curative effect. **Results** Chemotherapy was effective in 29 cases, accounting for 32.22%. After chemotherapy, serum CEA and G-17 level of effective group were lower than ineffective group, while PG I level was higher($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under ROC curve, sensitivity and specificity of combined detection for the assessment of curative effect were higher than single detection of serum PG I ,CEA and G-17, taking 70 g/L , 7.35 g/L and 14.22 pmol/L as cut-off value($P<0.05$). **Conclusion** Combined detection of serum PG I ,CEA and G-17 could be with high accuracy, specificity and sensitivity for the assessment of chemotherapy effect in patients with gastric cancer.

Key words: pepsinogen I; carcinoembryonic antigen; gastrin-17; gastric cancer; chemotherapy; therapeutic evaluation

胃癌是消化道常见恶性肿瘤之一,早期无明显症状,多数患者确诊时已进展至晚期^[1]。化疗是晚期胃癌主要治疗方法之一,但缺乏可用于预测化疗疗效,且敏感性高、特异性强、易于检测的理想指标^[2]。肿瘤标志物常用于评价肿瘤患者治疗效果。有研究显示,胃蛋白酶原 I (PG I)、癌胚抗原(CEA)、胃泌素 17(G-17)检测对胃癌诊断具有重要价值,但其在胃癌化疗疗效评价方面的应用价值尚未完全明确^[3-4]。因此,本研究探讨了血清 PG I、CEA、G-17 对胃癌化疗疗效评价与客观疗效评价的一致程度,旨在阐明其在疗效评价中的应用价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 2 月至 2016 年 6 月于本院接受化疗的胃癌患者 90 例。纳入标准:(1)经胃镜检查及组织病理学检查确诊,卡氏评分大于 60 分,能耐受全身静脉化疗;(2)第一次接受化疗;(3)临床资料齐全;(4)能接受 2 个疗程的化疗。排

除标准:(1)合并心脏、肾脏等脏器严重疾病;(2)治疗依从性较低。化疗疗效客观评价标准参照世界卫生组织制定的相关标准。完全缓解(CR):化疗完成 4 周后所有可见病灶均消失。部分缓解(PR):化疗完成 4 周后,各病灶最大双径乘积或单径减少超过 50%。稳定病情(SD):化疗完成 4 周后,各病灶最大双径乘积或单径增大小于 25%或减少不足 25%,无新病灶出现。病情进展(PD):化疗完成 4 周后,至少 1 个病灶最大双径乘积或单径增大超过 25%,或出现新病灶。CR 及 PR 判为有效,SD 及 PD 判为无效。根据上述标准将患者分为有效组及无效组。有效组患者 24 例,男 18 例、女 6 例,年龄 38~67 岁,平均 (56.32 ± 6.54) 岁;淋巴结转移 6 例,远处转移 5 例,其中胆囊转移 1 例、肺转移 1 例、脾脏转移 1 例、骨转移 1 例、胰腺转移 1 例。无效组患者 66 例,男 56 例、女 10 例,年龄 35~69 岁,平均 (54.98 ± 6.32) 岁;淋巴结转移 18 例,远处转移 12 例,其中胆囊转移 3 例、肺转移 2 例、脾脏转移 3 例、骨转移 2 例、

胰腺转移 2 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均按标准方法进行 2 个疗程的多西他赛/顺铂/5-氟尿嘧啶(DCF)方案化疗。

1.2.2 外周血指标检测 于患者首次化疗前 1 周内及 2 个化疗疗程后次日采集晨起空腹静脉血 4 mL,常规方法分离血清标本。采用全自动免疫分析仪检测血清 CEA 水平,参考区间 0~3.4 $\mu\text{g/L}$;采用酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 PG I、G-17 水平,PG I 参考区间为大于 70 $\mu\text{g/L}$,G-17 参考区间为 1~15 pmol/L。化疗后血清 CEA、G-17 水平较化疗前升高不超过 40%或下降超过 65%,且血清 PG I 水平降低不超过 40%或升高超过 65%,判为治疗有效;各指标水平变化幅度超过上述范围,判为治疗无效。

1.2.3 肿瘤转移及复发判断 2 个化疗疗程后,采用 CT 或 B 超等影像学检查判断肿瘤是否存在转移或复发。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理和统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 PG I、CEA、G-17 对化疗疗效的评价效能。 $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 PG I、CEA、G-17 水平组间比较 根据化疗前后血清 PG I、CEA、G-17 水平变化幅度评价化疗疗效,结果显示 29 例患者化疗有效,占 32.22%。化疗疗效客观评价有效组化疗后血清 CEA 及 G-17 水平明显低于无效组,且较化疗前明显降低,而无效组血清 CEA 及 G-17 水平较化疗前明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);化疗疗效客观评价有效组化疗后血清 PG I 水平明显高于无效组,且较化疗前明显升高,而无效组血清 PG I 水平较化疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清 PG I、CEA、G-17 水平组间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PGI($\mu\text{g/L}$)		CEA($\mu\text{g/L}$)		G-17(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
有效组	29	86.52 \pm 32.68	108.36 \pm 50.28	5.66 \pm 1.71	2.56 \pm 0.21	8.69 \pm 5.33	5.62 \pm 6.05
无效组	71	82.67 \pm 30.41	56.15 \pm 42.52	6.08 \pm 1.85	9.21 \pm 1.42	7.86 \pm 4.95	18.78 \pm 4.52
t	—	0.56	5.27	1.05	25.03	0.74	11.93
P	—	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.2 ROC 曲线分析结果 ROC 曲线分析结果显示,血清 PG I 以 70 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,CEA 以 7.35 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,G-17 以 14.22 pmol/L 为临界值时,三者联合检测评价胃癌患者化疗效果的曲线下面积、灵敏度、特异度均高于三者单独检测($P<0.05$),见表 2 及图 1。

表 2 血清 PG I、CEA、G-17 评价胃癌化疗效果比较

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	ROC 曲线下面积
PGI	70 $\mu\text{g/L}$	80.21	83.62	82.35	0.73
CEA	7.35 $\mu\text{g/L}$	81.23	83.99	83.62	0.80
G-17	14.22 pmol/L	82.56	82.65	82.88	0.83
三者联合检测	同上	94.44	95.11	92.60	0.96

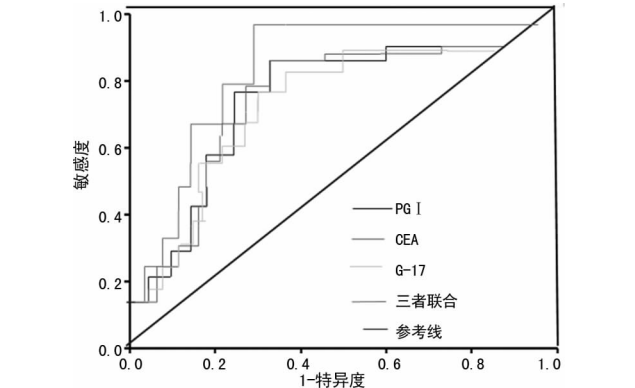


图 1 血清 PG I、CEA、G-17 评价胃癌化疗效果 ROC 曲线图

3 讨 论

胃癌是发病率和病死率较高的消化道常见恶性肿瘤^[5]。晚期胃癌主要治疗方法为化疗,标准治疗方案包括卡倍他滨联合奥沙利铂(XELOX)方案及 DCF 方案,疗效评价则主要依赖于化疗前后影像学检查结果的改变^[6]。随着研究的不断深入,血清标志物在化疗疗效评价中的应用日益受到重视。有研究显示,处于肿瘤进展期和稳定期的患者,血清标志物的表达水平存在明显差异,因此血清标志物水平的变化可有效反映患者病情及疗效^[7]。影像学检查显示处于肿瘤稳定期的患者,若血清肿瘤标志物水平降低,提示抗肿瘤治疗有效,反之则提示病变可能处于进展状态。肿瘤影像学检查特征的变化难以反映肿瘤组织功能或活性的变化,肿瘤大小的变化也难以及时反映肿瘤治疗效果,而肿瘤标志物检测能够为肿瘤疗效评价提供及时、有效的依据,从而有利于判断治疗方案有效性,以及根据疗效评价结果保持或调整治疗方案^[8-9]。但是,部分肿瘤标志物缺乏特异性,若仅进行某种肿瘤标志物的但以检测,对肿瘤诊断、疗效评价等的特异性和敏感性均欠理想。因此,通常采用多种肿瘤标志物联合检测的方式,以提高其评价特异性和准确性。

本研究重点分析了血清 PG I、CEA、G-17 检测对在胃癌化疗疗效评价中的应用价值。CEA 是大肠癌组织产生的糖蛋白之一,广泛存在于内胚叶来源的消化系统肿瘤,在健康者外周血中的水平极低。CEA 也是一种广谱的肿瘤标志物,在肿瘤诊断、疗效及患者病情评价方面具有一定的应用价值^[10]。PG I 主要由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞产生,其水平高低可反映泌酸腺细胞的功能,若胃酸分泌增多,则 PG I 水平升高,胃酸分泌减少或胃黏膜腺体萎缩,则 PG I 水平降低。此

外,PG I 检测也可用于胃癌早期诊断及患者病情评价^[11]。G-17 是胃 G 细胞合成并分泌的一种肽类,主要参与胃癌的发生、发展,影响胃肠肿瘤的调控及增殖,包括细胞恶性转化及癌细胞生长等^[12]。胃癌进展期患者可由于 PG I 基因突变导致 PG I 水平严重降低,也可因胃蛋白酶原基因突变,而失去分泌 PG I 的能力,若黏膜细胞持续更新,则 PG I 分泌水平将进一步降低。因此,进展期胃癌患者 PG I 水平降低较为明显。此外,进展期或化疗无效胃癌患者血清 G-17 水平显著升高。本研究结果显示,化疗疗效客观评价有效患者化疗后血清 CEA 及 G-17 水平较化疗前明显降低,且化疗后血清水平低于化疗无效患者,化疗无效患者血清 CEA、G-17S 水平则明显升高,PG I 水平则呈相反的变化趋势。因此,胃癌化疗患者血清 PG I、CEA、G-17 水平随化疗疗效的变化而变化。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 PG I 以 70 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,CEA 以 7.35 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,G-17 以 14.22 pmol/L 为临界值时,三者联合检测评价胃癌患者化疗效果的 ROC 曲线下面积、灵敏度、特异性均优于三则单独检测,说明三者联合检测在胃癌化疗疗效评价方面具有更为重要的意义。

综上所述,胃癌化疗无效患者血清 PG I 水平明显降低,CEA、G-17 水平明显升高,化疗有效患者呈相反变化趋势。PG I、CEA、G-17 联合检测评价胃癌化疗疗效的准确性高、特异性强、敏感度高,可作为胃癌化疗疗效评价的参考指标。

参考文献

[1] 谢津璧,万坚,张慧,等.血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义[J].世界华人消化杂志,2014,10(31):4820-4824.

[2] Jing Q,Qian Y,Jian W,et al. A clinical prognostic scoring system for resectable gastric cancer to predict survival and benefit from paclitaxel-or oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 10(1): 241-258.

[3] Kotowicz B,Fuksiewicz M,Jonska-Gmyrek JA,et al. The

assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg,CYFRA 21-1,IL-6,VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer,particularly with early stage of the disease[J]. Tumor Biology,2016,37(1):1271-1278.

[4] 马颖杰,曹邦伟,李琴.胃癌患者及其化疗后胃蛋白酶原与胃泌素变化的临床意义[J].临床和实验医学杂志,2014,13(3):186-189.

[5] 陈晓秋,刘楠楠,王树滨.晚期胃癌维持化疗的生存分析[J].肿瘤防治研究,2014,11(12):1339-1342.

[6] 杨春,潘勇,朱学强,等.FOLFOX6 方案对进展期胃癌新辅助化疗的临床疗效[J].中华肿瘤防治杂志,2015,11(2):122-124.

[7] 袁立新,陈忠.胃癌患者血清 CEA、CA19-9 及 CA72-4 联检的临床意义[J].中国误诊学杂志,2011,11(12):2868-2869.

[8] 杜宁.影像学检查和血清肿瘤标志物检测对肺癌诊断及病理分型的价值[J].中国医药科学,2013,3(20):95-97.

[9] 田荣华,查云飞.血清 Cyfra21-1、CEA 及影像学变化早期诊断肺癌复发与转移的研究进展[J].医学综述,2012,18(21):3568-3570.

[10] 张学军,吕少华,李玉震.胃癌化疗前后血清 CA19-9、CA72-4、癌胚抗原表达的变化与化疗疗效关系的分析[J].山西医药杂志,2014,4(3):264-267.

[11] 程兆明,李龙,陈琳娜.血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌的诊断价值[J].中华消化内镜杂志,2002,19(1):32-34.

[12] 蒋孟肖,肖志坚,张荣军,等.血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌诊断的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2004,11(3):131-133.

(收稿日期:2017-01-12 修回日期:2017-03-11)

(上接第 1481 页)

探讨[J].国际检验医学杂志,2010,31(12):1464-1465.

[3] Liu Y,Ye XY,Zhang H,et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2160-2162.

[4] Xin DL,Mi ZH,Han X,et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of mycoplasma pneumoniae from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2158-2159.

[5] Cao B,Zhao CJ,Yin YD,et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(2): 189-194.

[6] 钟伟明,郭静,陈俏.1206 例呼吸道感染儿童肺炎支原体 DNA 检测结果分析[J].中国医药导报,2010,7(29):60-61.

[7] Ferwerda A,Moll HA,de Groot R. Respiratory tract infections by Mycoplasma pneumoniae in children:a review

of diagnostic and therapeutic measures[J]. Eur J Pediatr, 2001,160(8):483-491.

[8] 苑鑫,刘又宁.肺炎支原体感染检测技术的研究进展[J].军事医学,2012,36(4):316-318.

[9] Ma LD,Chen B,Dong Y,et al. Rapid mycoplasma culture for the early diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection[J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24(4): 224-229.

[10] Rees B,Li WM. Development and application of a real-time quantitative PCR assay for determining CYP1A transcripts in three genera of salmonids[J]. Aquat Toxicol, 2004, 66(4): 357-368.

[11] 张立群,王云霞,姚春艳,等.高特异性基因芯片法检测结核分枝杆菌的临床应用评价[J].中华医院感染学杂志,2010,20(11):1505-1508.

[12] Fend R,Geddes R,Lesellier S,et al. Use of an electronic nose to diagnose Mycobacterium bovis infection in badgers and cattle[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4): 1745-1751.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-02-28)