

• 短篇论著 •

血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 联合检测对胃癌的诊断及预后价值分析

董晓微, 崔学强, 张俊华, 朴文花[△]

(宁夏回族自治区人民医院(西北民族大学教学合作医院)临床医学检验诊断中心, 银川 750002)

摘 要: **目的** 分析研究血清肿瘤标志物糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原 72-4(CA72-4)、癌胚抗原(CEA)、胃蛋白酶原 I(PG I)联合检测对胃癌的诊断及预后价值。**方法** 选取 2010 年 2 月至 2012 年 2 月在该院治疗的胃癌患者 65 例, 胃良性病变患者 77 例以及健康体检者 83 例作为研究对象, 采用电化学发光免疫分析法检测各组血清中 CA19-9、CA72-4、CEA 的水平, 采用乳胶增强免疫比浊法测定各组血清 PG I 水平并对比分析各组指标差异。**结果** 胃癌组患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA 水平明显高于健康对照组及胃良性病变组患者, 而血清 PG I 水平则明显低于健康对照组及胃良性病变组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌 TNM 不同分期的患者中, I、II 期患者各项血清指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。III、IV 期患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且分别与 TNM I、II 期比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清肿瘤标志物联合检测灵敏度明显高于单一指标, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而特异度之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。胃癌手术后复发患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA 水平明显高于未复发组, 而血清 PG I 水平则明显低于未复发组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清指标 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 联合检测对胃癌的诊断及预后评估具有重要的价值。

关键词: 糖类抗原; 癌胚抗原; 胃蛋白酶原; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.031

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2018)17-2185-04

文献标识码:B

胃癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 发病率呈逐年上升并伴有年轻化的趋势, 严重威胁人们特别是中老年群体的健康^[1]。胃癌发病早期缺乏特异的症状和体征, 大多数胃癌患者初次就诊时已属晚期, 导致病情延误、错失治疗时机, 因此早发现、早诊断、早治疗一直是提高胃癌治疗效果的关键措施。目前胃癌的诊断方法主要是采用胃镜下观察并取病变组织进行病理活检, 以及血清肿瘤标志物如糖类抗原 19-9(CA 19-9)、癌胚抗原 72-4(CA72-4)、癌胚抗原(CEA)、胃蛋白酶原 I(PG I)等的检测, 但是胃镜下的检查为侵入性检查, 一般不作为常规的胃癌筛查办法, 而单一的血清肿瘤标志物检测又存在着灵敏度及特异度不足等问题, 不利于胃癌的早期诊断及预后评估, 因此血清肿瘤标志物如 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 等的联合检测对于胃癌的筛查及胃癌预后的判断有着重要的意义。本研究通过联合检测血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 在不同组人群的水平, 结合胃癌患者 TNM 分期, 旨在进一步探讨联合检测各项肿瘤标志物对于胃癌早期诊断及预后评估的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 2 月至 2012 年 2 月在本院接受治疗的胃癌患者 65 例, 胃良性病变患者 77

例作为研究对象。纳入标准为: (1) 所有患者均接受胃镜、组织病理等检查明确诊断; (2) 胃部为恶性肿瘤原发病灶; (3) 所有患者均已知情同意并签署同意书。排除标准为: (1) 继发性胃癌患者; (2) 有放、化疗, 免疫治疗史; (3) 入组前 2 周内使用质子泵抑制剂或 H2 受体阻断剂等药物治疗; (4) 合并有重要脏器功能障碍患者。另选取健康体检者 83 例作为对照组。在胃癌组患者中, 男性 41 例, 女性 24 例, 平均年龄(55.0 ± 6.4) 岁。根据国际抗癌联盟胃癌 TNM 分期, 其中 I 期 18 例, II 期 15 例, III 期 20 例, IV 期 12 例。在胃良性病变组患者中, 男性 47 例, 女性 30 例, 平均年龄(48.0 ± 7.2) 岁。其中浅表性胃炎 20 例, 萎缩性胃炎 32 例, 胃溃疡 25 例。对照组中, 男性 42 例, 女性 41 例, 平均年龄(47.0 ± 6.1) 岁。三组患者性别、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 三组受试者均于清晨空腹状态下采集外周静脉血 5 mL, 静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清。采用电化学发光免疫分析法测定各组血清中 CA19-9、CA72-4、CEA 的水平, 采用乳胶增强免疫比浊法测定各组血清 PG I 水平。各项肿瘤标志物的正常参考值为: CA19-9 < 37 U/mL, CA72-4 < 6.7 kU/L, CEA < 5.0 ng/mL, PG I 在 50~130 μ g/L

[△] 通信作者, E-mail: zw18718681248@126.com。

之间。分别以血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA 各自的正常值作为临界点,大于等于临界值记为阳性,小于临界值记为阴性;PG I 临界点为其下限,低于下限值记为阳性,高于下限值记为阴性。四项指标联合检测时,其中有任一项指标或一项以上指标升高者即定为阳性。胃癌患者术后随访 5 年,每半年复查一次血清肿瘤指标。

1.3 统计学处理 所有数据分析均使用 SPSS 20.0 软件进行。连续型变量均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用 one-way ANOVA 方差分析;计数资料比较使用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平单独与联合诊断胃癌的效能,绘制 ROC 曲线图。

表 1 三组血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CA19-9(U/mL)	CA72-4(kU/L)	CEA(ng/mL)	PG I (μg/L)
胃癌组	65	39.1±10.4* [#]	11.1±5.6* [#]	9.3±4.9* [#]	49.5±17.0* [#]
良性病变组	77	21.5±10.7	3.8±1.8	3.5±1.7	70.0±17.4
对照组	83	15.2±4.8	2.0±0.4	1.8±0.3	74.7±18.0

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与胃良性病变组比较,[#] $P < 0.05$

表 2 不同 TNM 分期胃癌患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较($\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	<i>n</i>	CA19-9(U/mL)	CA72-4(kU/L)	CEA(ng/mL)	PG I (μg/L)
I 期	18	30.9±16.9	7.1±3.7	5.8±3.4	62.3±20.1
II 期	15	33.3±15.4	9.3±3.9	7.9±2.9	49.6±21.7
III 期	20	42.8±16.6* [#]	12.1±8.8* [#]	10.5±9.8* [#]	38.2±12.6* [#]
IV 期	12	52.4±21.9* [#] [△]	17.5±10.5* [#] [△]	14.3±11.2* [#] [△]	32.2±8.1* [#] [△]

注:与 TNM I 期比较,* $P < 0.05$;与 TNM II 期比较,[#] $P < 0.05$;与 TNM III 期比较,[△] $P < 0.05$

2.3 血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 指标单一及联合检测胃癌诊断效能对比 血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 四项指标检测灵敏度分别为 55.4%,50.8%,53.8%,33.1%,而四项指标联合检测时灵敏度提高至 81.5%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。四项指标联合检测特异度与单一指标检测特异度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。四项指标联合检测时曲线下面积(AUC)最大,检验效能明显高于单项检测。见图 1。

表 3 四项指标联合检测与单一指标检测比较

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	AUC
CA19-9	55.4	91.9	73.5	83.5	0.736
CA72-4	50.8	92.5	73.3	82.2	0.725
CEA	53.8	90.6	70.0	82.2	0.625
PG I	33.1	43.1	48.8	46.1	0.237
联合检测	81.5	88.8	74.6	92.2	0.821

2.4 胃癌组患者手术后复发情况 随访 5 年,65 例

2 结果

2.1 三组血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较 胃癌组患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA 水平明显高于健康对照组与胃良性病变组,而 PG I 水平则明显低于其余两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胃良性病变组各项血清肿瘤标志物水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 TNM 分期胃癌患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较 TNM I、II 期胃癌患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TNM III、IV 期与 I、II 期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TNM III 期与 TNM IV 期患者血清各指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

胃癌患者中,死亡 13 例,52 例患者进行手术,术后 5 年内复发 41 例,无复发生存 11 例,复发患者血清 CA19-9、CA72-4、CEA 水平明显高于未复发组,而血清 PG I 水平则明显低于未复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

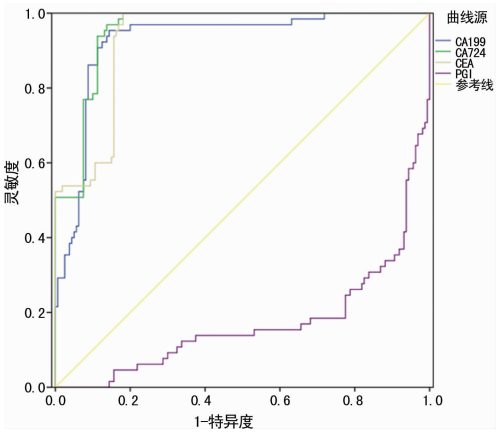


图 1 血清肿瘤标志物单项及联合检测胃癌时曲线下面积对比

表 4 胃癌组患者手术后复发情况(̄x±s)

组别	n	CA19-9(U/mL)	CA72-4(kU/L)	CEA(ng/mL)	PG I (μg/L)
复发	41	50.2±10.8*	17.9±8.8*	16.7±3.9*	49.3±13.3*
未复发	11	31.7±12.4	5.6±3.0	7.3±2.8	65.5±17.2

注: * 表示与为未复发组相比, P<0.05

3 讨 论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,也是消化系统发病率最高的恶性肿瘤,具有高发病率和高致死率等特点。在胃癌发生早期,癌细胞仅仅浸润黏膜及黏膜下层,因此患者常无明显的症状和体征,胃癌患者就诊时往往大多已经进展至中晚期阶段,严重影响患者生存时间。因此早期的诊断对于提高患者生存率具有重要的意义。

目前临床上常用的检查方法包括胃镜、消化道钡餐、肿瘤标志物等。内镜及消化道钡餐等检查方法准确率较高,尤其是内镜检查,是确诊胃癌的“金标准”,但是其安全性、便捷性等均较差,不宜用于胃癌的一般筛查。检测肿瘤标志物具有无创、简便、重复性高、患者易于接受等优点,是胃癌筛查、早期诊断及评估预后的重要方法。目前胃癌诊断常用的肿瘤标志物有 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 等,对于胃癌的诊断具有重要意义。但是在胃癌进展程度,治疗方法差异以及个体差异等因素的影响下,胃癌患者体内肿瘤标志物在血清中的水平也不一致,且灵敏度也有所不同,单一的肿瘤标志物检测往往不能达到筛查及早期诊断的目的,因此临床上多采用血清肿瘤标志物的联合检测来进行胃癌的诊断及预后的评估^[2]。

CA19-9 由腺癌细胞产生,是一种非特异性的肿瘤糖类抗原,临床上多用于胃癌、胰腺癌及卵巢癌的诊断,是目前报道的对胰腺癌灵敏度和特异度最高的肿瘤标志物^[3],对于胃癌也有一定的指示作用。有报道称血清 CA19-9 水平与胃癌的分期、有无浆膜浸润、有无淋巴结或腹膜转移密切相关^[4]。CA72-4 是一种高分子黏蛋白类癌胚抗原,其水平主要与肿瘤的大小、分期、转移有关,是胃肠道和卵巢癌的肿瘤标志物^[5]。有报道称,CA72-4 是胃癌中灵敏度及特异度最强的肿瘤标志物,其阳性表达水平与进展期胃癌及癌细胞远处转移有着密切的关系^[4,6]。此外,还有研究报道证实,CA72-4 与胃恶性肿瘤分期有关,术后血清 CA72-4 水平升高是Ⅲ期胃癌术后复发的独立影响因素^[7]。CEA 是最早发现的肿瘤标志物之一,在多数消化道恶性肿瘤中都有较高的表达,是目前研究最广泛的消化道肿瘤标志物之一。有报道称 CEA 升高对于Ⅲ期胃癌患者复发有着重要的意义^[7]。此外还有报道证实,CEA 对于胃癌手术中肿瘤切除是否彻底有重要的指示作用,且与胃部恶性肿瘤的肝转移有密切的相关性^[8]。胃蛋白酶原(PG)是胃蛋白酶的前体,可反应胃黏膜的分泌功能,主要分为 PG I 和 PG II 两

个亚型,其中,PG I 主要由胃底的主细胞和黏液细胞分泌,而 PG II 还能由幽门腺和十二指肠腺分泌。当胃黏膜发生萎缩且持续进展时,胃底和胃体腺体数量减少或被幽门腺所取代,引起 PG I 水平降低,而 PG II 水平则无明显变化。有报道证实,PG I 水平下降是胃癌高危患者的筛查指标之一,且对于胃癌的发生有着良好的预示作用^[9-10]。

在本次研究中发现,与健康对照组及胃良性疾病组比较,胃癌患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA 均有明显升高,而血清 PG I 水平则有明显降低,提示 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 对于胃癌的发生均有一定的指示作用。同时,检测胃癌 TNM 不同分期之间血清肿瘤标志物水平的差异,发现在胃癌在 TNM I、Ⅱ期时,血清肿瘤标志物水平没有太大的变化,可能是因为恶性肿瘤细胞局限在黏膜层及黏膜下层,血清中肿瘤标志物水平的检测较不敏感。而胃癌进展至 TNM Ⅲ期及Ⅳ期时,肿瘤细胞突破黏膜层及黏膜下层,侵犯肌层、浆膜层或邻近组织结构,血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA 均出现了明显的升高,且升高的趋势与 TNM 分期呈正相关性,血清 PG I 的水平则随着 TNM 分期的进展而呈逐渐下降的趋势,说明 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平变化对于胃癌进展有一定的提示作用。此外,还对比了血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 单一检测与联合检测的差异,对比结果显示,联合检测的特异度为 88.8%,灵敏度为 81.5%,阳性预测值为 74.6%,阴性预测值为 92.2%。联合检测灵敏度及阴性预测值明显高于单一检测灵敏度,而联合检测特异度及阳性预测值与单一监测无明显差异。说明血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 联合检测更适合进行胃癌的筛查,可更有效地预示胃癌的发生,同时可进行进一步的内镜、消化道钡餐等检查来确诊,减少胃癌漏诊率。这也与之前的报道相一致^[11-12]。最后,为了了解胃癌患者手术后有无复发时候血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水平的变化,检测了胃癌手术后 5 年内各项肿瘤标志物在复发与未复发患者体内的水平变化,结果显示,复发患者体内血清 CA19-9、CA72-4、CEA 水平明显升高,而 PG I 水平明显降低,表明胃癌手术后复查时,检测这些肿瘤指标可以有效地预示胃癌是否复发,从而早期做出判断,更好地评估胃癌患者的预后。

4 结 论

血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 水

平与胃癌的发生密切相关,且与胃癌进展的程度也有一定的联系,血清肿瘤标志物联合检测灵敏度更高,可更有效地进行胃癌的筛查,且能更好地判断胃癌患者手术后的复发情况,对胃癌的诊断及预后评估有很大的价值。

参考文献

[1] 邹文斌,李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(4):408-415.

[2] 孙洁,孟祥军. 血清 CA199、CEA、CA125、CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2014,18(12):1936-1939.

[3] ZHANG Y, JIANG L, SONG L. Meta-analysis of diagnostic value of serum carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer[J]. Minerva Med, 2016, 107(1):62-69.

[4] UCAR E, SEMERCI E, USTUN H, et al. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer[J]. Adv Ther, 2008, 25(10):1075-1084.

[5] CHEN X Z, ZHANG W K, YANG K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(9):9031-9039.

[6] FERNANDES L L, MARTINS L C, NAGASHIMA C A, et al. CA72-4 antigen levels in serum and peritoneal washing in gastric cancer: correlation with morphological as-

pects of neoplasia[J]. Arq Gastroenterol, 2007, 44(3):235-244.

[7] 王国栋,武爱文,李子禹,等. 联合检测术前与术后 CEACA19-9CA72-4 对不同分期胃癌根治术后复发的预测价值[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(7):324-330.

[8] WADA N, KUROKAWA Y, MIYAZAKI Y, et al. The characteristics of the serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer cases[J]. Surg Today, 2017, 47(2):227-232.

[9] 陆兴热,陈凤羽,杨德兴,等. MIC-1、G17 及 PG1 对胃癌诊断价值及感染病原菌的影响研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(24):47-50.

[10] LOMBA-VIANA R, DINIS-RIBEIRO M, FONSECA F, et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(1):37-41.

[11] 徐鑫,刘勇. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(4):431-433,462.

[12] IGUCHI M, KATO J, YOSHIDA T, et al. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of meta-chronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. Int J Cancer, 2016, 139(5):1150-1156.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-05-04)

• 短篇论著 •

机体代谢指标在肝硬化患者外周血中的变化研究

哈斯朝鲁,柳直英

(山西医科大学第一医院检验科,太原 030001)

摘要:目的 研究糖代谢、脂代谢及蛋白质氨基酸代谢状态在肝硬化患者中的变化。方法 选取 2015 年 10 月至 2017 年 1 月该院收治的 92 例肝硬化患者为观察组,配对选取 92 名体检健康者为对照组。比较两组研究对象不同 Child-pugh 分级与病因肝硬化患者的糖代谢、脂代谢及蛋白质氨基酸代谢指标。结果 观察组的糖代谢指标及酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)高于对照组($P<0.05$),脂代谢指标及丙氨酸(Ala)、亮氨酸(Leu)低于对照组($P<0.05$),不同 Child-pugh 分级肝硬化患者的检测结果差异有统计学意义($P<0.05$),而不同病因肝硬化患者的检测结果差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 糖代谢、脂代谢及蛋白质氨基酸代谢状态在肝硬化患者中呈现异常表达的状态,对于肝损伤有一定反应价值,但对病因的检测意义不明显。

关键词:糖代谢; 脂代谢; 蛋白质氨基酸代谢; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.032 **中图法分类号:**R657.3

文章编号:1673-4130(2018)17-2188-04 **文献标识码:**B

肝硬化在我国的临床发病率呈现升高趋势,其中肝炎后肝硬化占比较高^[1],与我国肝炎发病率较高有关。在机体代谢中,糖与脂质代谢是肝脏维持的主要内容,而蛋白质氨基酸代谢在肝脏疾病患者中的研究意义较高。与肝硬化相关的研究中,糖代谢、脂代谢及蛋白质氨基酸代谢的研究均可见,但是研究结果差

异显著,尤其是脂代谢指标的变化状态及蛋白质氨基酸代谢状态的研究结果差异明显,部分指标甚至存在研究结果相悖的情况^[2-3],且对于上述代谢指标对患者诊治的指导意义研究不足。因此本文就糖代谢、脂代谢及蛋白质氨基酸代谢状态在肝硬化患者中的变化情况进行研究分析,现报道如下。