

胃癌前疾病患者血清 胃液中三种肿瘤标志物的临床研究

焦 鑫,何思春,王利君(四川省达州市中心医院检验科 635000)

【摘要】 目的 研究胃癌前病变血清和胃液中糖类抗原 72-4(CA72-4)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物的水平差异。**方法** 采用胃镜获取胃癌患者、癌前病变(包括胃溃疡、萎缩性胃炎、十二指肠溃疡等)及良性病变患者的胃液和组织学标本,并经病理组织学证实,将 83 例患者分为胃癌组 12 例,癌前病变组 44 例,良性病变组(对照组,多为慢性浅表性胃炎)27 例;同时采集患者静脉血,采用电化学发光免疫测定技术(ECLIA)分别检测血清和胃液内 CEA、CA72-4 和 CA19-9 的水平。**结果** 胃癌、癌前疾病、对照组胃液中 CA72-4、CA19-9、CEA 的浓度显著高于血清($P < 0.05$);癌前病变组和良性病变组 3 种血清肿瘤标志物水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而胃液中检测结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 测定胃液中的 CA72-4、CA19-9、CEA 等肿瘤标志物较血清测定更有利于胃癌前疾病的诊断与疗效追踪。

【关键词】 癌前疾病; 肿瘤标志物; 胃液糖类抗原 72-4; 糖类抗原 19-9; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0415-03

Clinical research of CA72-4, CA19-9 and CEA in blood and gastric juice of patients with precancerous lesions of gastric cancer JIAO Xin, HE Si-chun, WANG Li-jun (Department of Laboratory, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

【Abstract】 Objective To explore the expression of CA72-4, CA19-9 and CEA in serum and gastric juice in precancerous lesions of gastric cancer. **Methods** The gastric juice and histological specimens from the patients with gastric cancer, precancerous lesion (including gastric ulcer, atrophic gastritis and duodenal ulcer) and benign diseases were collected by gastroscopy. 83 patients were divided into three groups: gastric cancer (12 cases), precancerous lesions (44 cases) and chronic superficial gastritis (27 cases). The venous blood was collected at the same time. The content of CA72-4, CA19-9 and CEA in serum and gastric juice were detected by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). **Results** In the 3 groups, the concentration of CA72-4, CA19-9 and CEA of gastric juice was much higher than that of serum ($P < 0.05$). In the precancerous lesion group and the control group, these 3 kinds of tumor markers in serum had no statistical difference ($P > 0.05$), but in gastric juice had significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Detecting the content of CA72-4, CA19-9 and CEA in gastric juice is much beneficial to the diagnosis and curative effect tracing of precancerous disease than serum.

【Key words】 precancerous lesion; tumor markers; gastric juice; CA72-4; CA19-9; CEA

胃癌是我国发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一,然而胃癌临床确诊时大都已处于晚期,因此如何早期发现、早期诊断已成胃癌治疗的关键。肿瘤标志物的测定因其简便、痛苦小、经济等特点,已广泛应用于临床,并越来越受重视。常用的胃癌肿瘤标志物为癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 72-4(CA72-4)等,临床实践中本文发现胃癌患者胃液中 CEA、CA72-4、CA19-9 的含量较血清中的含量较早升高,而且升高幅度更明显。为了进一步研究对胃癌早期及癌前病变的诊断方法,本文分别对胃癌组,癌前病变组,良性病变组(对照组)中血清和胃液中 CA72-4、CA19-9、CEA 的含量进行检测和讨论,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象均来本院 2009 年 6 至 2009 年 12 月门诊或住院患者,共 83 例。通过胃镜技术获取胃癌患者、癌前病变(包括胃溃疡、萎缩性胃炎、十二指肠溃疡等)及良性病变患者的胃液和组织学标本,并经病理组织学证实。将患者分为 3 组:胃癌组 12 例,男 8 例,女 4 例,年龄 31~76 岁,平均 57 岁。癌前病变组 44 例,男 26 例,女 18 例,年龄 23~78 岁,平

均 52 岁。良性病变组(对照组)27 例,男 15 例,女 12 例,年龄 32~76 岁,平均 51 岁。

1.2 标本采集 胃液采集,通过胃镜技术抽吸胃液 5 mL,注入干燥带盖已标记的小瓶中,并及时置-20℃冰箱保存备用。血液采集:所有患者均在清晨胃镜检查前静脉采血 3 mL,分离血清,置-20℃冰箱保存备用。

1.3 测定方法 血清和胃液中 CEA、CA72-4、CA19-9 采用 Elecsys e601 分析仪测定。血清参考值分别为 0~3.4 ng/mL、0~6.9 U/mL、0~27 U/mL,胃液参考值以健康体检者均数 95%的可信区间上限作为阳性判断标准,分别为 5.6 ng/mL、15 U/mL、88 U/mL。

1.4 病理检测 胃镜活检组织和手术标本均采用 10%甲醛固定、石蜡包埋、常规 HE 染色、光镜观察。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件,测定结果用 $\bar{x} \pm s$,标本均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素方差分析($\alpha = 0.05$) 对于各个检查指标血清中 CA19-9 组的 P 值为 0.022;CA72-4 组的 P 值为 0.004;CEA

组的 P 值为 0.000, 血清中胃癌组、癌前疾病组和良性病变(对照组)3 组之间差异有统计学意义; 胃液中 CA19-9 组的 P 值为 0.003, CA72-4 组的 P 值为 0.033, CEA 组的 P 值为 0.002, 胃液中胃癌组、癌前病变组和对照组 3 组之间差异有统计学意义。3 组数据差异均具有统计学意义, 但胃癌组、癌前病变组和对照组 3 组肿瘤标志物(TM) 检测结果胃液中含量均明显高于血清中含量。见表 1。

2.2 多重比较结果(Post Hoc 法, $\alpha=0.05$) 对于血清 CA19-9 指标, 癌前病变组和对照组差异无统计学意义($P=0.983$), 胃癌组和癌前病变组差异有统计学意义($P=0.008$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.013$); 对于血清 CA72-4 指标, 癌前病变组和对照组差异无统计学意义($P=0.840$), 胃癌组和癌前病变组差异有统计学意义($P=0.001$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.004$); 对于血清 CEA 指标, 癌前病变组和对照组差异无统计学意义($P=0.966$), 胃癌组和

癌前病变组差异有统计学意义($P=0.000$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.000$)。

对于胃液 CA19-9 指标, 癌前病变组和对照组差异有统计学意义($P=0.041$), 胃癌组和癌前病变组差异有统计学意义($P=0.002$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.001$); 对于胃液 CA72-4 指标, 癌前病变组和对照组差异有统计学意义($P=0.031$), 胃癌组和癌前病变组差异有统计学意义($P=0.036$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.011$); 对于胃液 CEA 指标, 癌前病变组和对照组差异有统计学意义($P=0.042$), 胃癌组和癌前病变组差异有统计学意义($P=0.001$), 胃癌组和对照组差异有统计学意义($P=0.003$)。癌前病变和对照组比较, 血清中的 3 种肿瘤标志物差异均无统计学意义($P>0.05$), 而胃液中检测 3 种肿瘤标志物结果差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2、3。

表 1 血清和胃液中 CA19-9、CA72-4、CEA 浓度($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA19-9(ng/mL)		CA72-4(U/mL)		CEA(U/mL)	
		血清浓度	胃液浓度	血清浓度	胃液浓度	血清浓度	胃液浓度
胃癌组	12	105.1±81.8	237.9±107.3	22.8±10.7	20.5±7.2	92.9±45.5	178.5±81.1
癌前病变组	44	11.4±1.4	53.3±18.5	5.8±1.2	11.8±3.3	2.5±0.3	26.1±25.4
对照组	27	11.9±2.2	28.9±19.4	6.6±1.6	4.3±0.6	1.9±0.2	13.5±9.4

表 2 血清标本检查结果 Post Hoc 检验

诊断状态(I)	诊断状态(J)	CA19-9(ng/mL)			CA72-4(U/mL)			CEA(U/mL)		
		均值差异(I-J)	标准差	P	均值差异(I-J)	标准差	P	均值差异(I-J)	标准差	P
胃癌组	癌前病变组	93.6	34.4	0.080	16.9	5.1	0.001	90.4	19.0	0.000
	对照组	93.1	36.6	0.130	16.2	5.4	0.004	91.1	20.3	0.000
癌前病变组	胃癌组	-93.6	34.4	0.080	-16.9	5.1	0.001	-90.4	19.0	0.000
	对照组	-0.5	25.8	0.983	-0.8	3.8	0.840	0.6	14.3	0.966
对照组	胃癌组	-93.1	36.6	0.013	-16.2	5.4	0.004	-91.1	20.3	0.000
	癌前病变组	0.5	25.8	0.983	0.8	3.8	0.840	0.6	14.3	0.966

表 3 胃液标本检查结果 Post Hoc 检验

诊断状态(I)	诊断状态(J)	CA19-9(ng/mL)			CA72-4(U/mL)			CEA(U/mL)		
		均值差异(I-J)	标准差	P	均值差异(I-J)	标准差	P	均值差异(I-J)	标准差	P
胃癌组	癌前病变组	184.6	58.8	0.002	8.7	5.8	0.036	164.9	46.1	0.001
	对照组	208.9	62.5	0.001	16.2	6.1	0.011	152.4	49.0	0.003
癌前病变组	胃癌组	-184.6	58.8	0.002	-8.7	5.8	0.036	-164.9	-46.1	0.001
	对照组	24.3	46.4	0.041	7.4	4.5	0.031	-12.5	36.4	0.042
对照组	胃癌组	-208.9	62.5	0.001	-16.2	6.1	0.011	-152.4	49.0	0.003
	癌前病变组	-24.3	46.4	0.041	-7.4	4.5	0.031	12.5	36.4	0.042

3 讨 论

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下, 局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控, 导致其克隆性异常增生而形成的新生物。肿瘤在早、中期症状不明显, 因此临床症状被发现时, 多已至晚期, 常伴肿瘤转移而难以治愈。因此,

早期发现、早期诊断、早期治疗是肿瘤诊治的基本对策, 而肿瘤标志物常常是早期发现肿瘤的重要线索。

CA19-9 是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 为细胞膜上的糖脂质, 因由鼠单克隆抗体 116NS19-9 识别而命名, 是迄今报道的对胰腺癌敏感性最高的标志物。消化道恶性肿瘤:

胰腺癌、肝胆系癌、胃癌、结直肠癌的 CA19-9 水平分别是正常均值的 683、535、279、115 倍。故 CA19-9 是胃癌较好的标志物。

CA72-4 是一种肿瘤相关糖蛋白抗原。研究表明,胃癌组 CA72-4 平均值明显高于对照组和胃良性肿瘤组及其他消化道恶性肿瘤,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。胃癌 CA72-4 水平和阳性率明显高于其他消化道恶性肿瘤,提示 CA72-4 在胃癌诊断中具有较大的意义,是胃癌诊断中理想的肿瘤标记物。

肿瘤细胞对 CEA 有强阳性细胞质染色。大肠癌组织可产生一种糖蛋白,作为抗原引起患者的免疫反应,此种抗原称为 CEA,可广泛存在于内胚叶起源的消化系统肿瘤,也存在于正常胚胎的消化管组织中,在健康者血清中也可有微量存在。CEA 是一个广谱性肿瘤标志物,它能向人们反映出多种肿瘤的存在,对大肠癌、乳腺癌和肺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后估计是一个较好的肿瘤标志物。

目前胃癌检测标本多为外周血,由于血液稀释作用,加之肿瘤早期其标志物含量甚低,分泌到外周血中就更少,故其阳性率不够高。胃液直接与胃黏膜接触,能较敏感地反映胃的病变,检测胃液的肿瘤标志物诊断胃癌的价值较检测血清为高。经试验证实胃液中 CA72-4、CA19-9、CEA 的测定值要高于血清中 CA72-4、CA19-9、CEA 的测定值,而且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),所以胃液比血液更适合用于检测胃癌肿瘤标志物;癌前疾病组与对照组比较,血清中的 3 种肿瘤标志物检测结果无统计学意义 ($P > 0.05$),而胃液中 3 种肿瘤标志物检测结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$),胃液中 CA72-4、CA19-9、CEA 的测定更有利于癌前疾病的诊断和疗效的追踪,对于胃

癌的早期诊断和治疗有重要的意义。

参考文献

[1] 夏同礼. 肿瘤实验诊断学[M]. 北京:北京科学技术出版社,2005:163.
 [2] 王海燕,姚桂芹,高佩增,等. CA72-4、CEA、CA19-9 在胃癌及癌前病变组织中表达的相关研究[J]. 临床消化病杂志,2005,17(6):279-281.
 [3] Tian XZ, Mei AN, Zhang Y. Value and significance of CA 19-9 and CEA in serum of patients with gastrointestinal cancer[J]. Cancer Res Clin, 2000 12(1):17-18.
 [4] 任绍青,牛福河,崔建军,等. CA72-4、CA19-9、CEA 联合检测在胃癌诊断中的应用[J]. 河南外科学杂志,2006,12(6):11.
 [5] Tocchi T, Costa G, Lepre L, et al. The role of serum and gastric juice levels of CEA, CA19-9, CA72-4 in patients with gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1998, 124(8):450-455.
 [6] 王怀志,郭漳生,赵玉亭,等. 胃癌患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4 联合检测[J]. 郑州大学学报:医学版, 2005,40(1):98-99.
 [7] 黄曼,李会灵,李国华. 血清肿瘤标志物在胃癌诊治中的研究进展[J]. 医药产业资讯,2006,3(9):35-36.

(收稿日期:2011-09-06)

(上接第 414 页)

Weissman. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity[J]. J Exp Med, 1991, 174(1):139-149.
 [2] 杨葳,沈志奇,王俊懿,等. 我国新型肿瘤细胞治疗方法 CIK 的研究与应用现状[J]. 科技导报,2008,26(6):73-77.
 [3] Schmidt-Wolf DW, Negrin RS, Schmidt-Wolf IGH. Activated T cells and cytokine-induced CD3+ CD56+ killer cells[J]. Ann Hematol, 1997, 74:51-56.
 [4] 任欢,邢淑贤,徐红薇,等. CIK 的体外增殖及体内外杀瘤活性的实验研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(1):17-21.

[5] 陈明水,陈强,叶韵斌,等. CIK 细胞的体外扩增及其抗肿瘤特性的研究 [J]. 福建医药杂志,2004,26(6):162-164.
 [6] 罗志刚,谢江波. CD3McAb、CD28McAb、CpGODN 刺激 PBMC 活化的研究[J]. 南华大学学报:医学版,2003,31(4):379-385.
 [7] 秦晓亮,康自珍,蔡海波,等. 不同激活方式影响细胞因子诱导杀伤细胞的扩增与活性[J]. 免疫学杂志,2003,19(6):439-442.
 [8] 黄朝晖,王丰,华东,等. 肿瘤患者自体 CIK 细胞治疗及其对患者免疫功能的影响[J]. 江南大学学报:自然科学版, 2004,3(1):100-102.

(收稿日期:2011-08-24)

总体与样本

根据研究目的确定的同质研究对象的全体(集合)称为总体,包括有限总体和无限总体。从总体中随机抽取的部分观察单位称为样本,样本包含的观察单位数量称为样本含量或样本大小。如为了解某地区 10~15 岁儿童血钙水平,随机选取该地区 3 000 名 10~15 岁儿童并进行血钙检测,则总体为该地区所有 10~15 岁儿童的血钙检测值,样本为所选取 3 000 名儿童的血钙检测值,样本含量为 3 000 例。类似的研究需满足随机抽样原则,即需要采用随机的抽样方法,保证总体中每个个体被选取的机会相同。