

血清 4 项指标联合检测在结直肠癌中的临床意义*

冀天星¹, 陈波¹, 周强^{1△}, 马菲菲² (广州医科大学附属第二医院 1. 检验科; 2. VIP 产科, 广州 510260)

【摘要】目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、糖链抗原 125(CA125)和糖链抗原 724(CA724)联合检测在结直肠癌辅助诊断和临床参数的相关性。**方法** 回顾性分析结直肠癌组 164 例、结直肠良性病变组 56 例、健康对照组 49 例的血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度, 统计分析 4 种肿瘤标志物在健康对照组、结直肠良性病变组和结直肠癌组中的阳性率以及其浓度与结直肠癌临床病理资料的相关性。**结果** 结直肠癌患者血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 阳性率明显高于结直肠良性病变患者及健康者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合检测血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 可明显提高结直肠癌诊断的敏感度; 血清 CEA 与结直肠癌局部浸润程度、淋巴结转移、远处转移和临床分期相关; 血清 CA199、CA125 和 CA724 浓度与远处转移相关; 血清 CA724 在结直肠黏液腺癌中明显高于其他病理类型; 血清 CA125 和 CA724 与大肠癌解剖部位有关; 血清 CEA 和 CA199 与癌组织 Ki-67 表达水平呈负相关。**结论** 血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 对结直肠癌临床辅助诊断有一定价值, 4 者联合检测可提高结直肠癌的检出率; 血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 与结直肠癌临床病理参数有关, 可作为结直肠癌预后和预测标志物。

【关键词】 结直肠癌; 肿瘤标志物; 癌胚抗原; 糖链抗原 199; 糖链抗原 125; 糖链抗原 724

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2336-03

Clinical significance of serum 4 indexes combined detection in colorectal cancer* JI Tian-xing¹, CHEN Bo¹, ZHOU Qiang^{1△}, MA Fei-fei² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of VIP Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China)

【Abstract】Objective To explore the correlation between the combined detection of CEA, CA199, CA125 and CA724 with the assisted diagnosis of colorectal cancer and clinical parameters. **Methods** The serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA724 in 164 patients with colorectal cancer, 56 patients with benign colorectal diseases and 49 normal control subjects were performed the retrospective analysis, and furthermore the positive detection rates of these 4 kinds of tumor marker in the normal control, benign colorectal diseases and colorectal cancer and the correlation between the levels of above markers and clinical clinicopathological data of colorectal cancer were statistically analyzed. **Results** The positive rates of serum CEA, CA199, CA125 and CA724 in the patients with colorectal cancer were significantly higher than those with benign lung diseases and normal controls, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the combined detection of serum CEA, CA199, CA125 and CA724 could obviously increase the sensitivity for diagnosing colorectal cancer; the serum CEA level was related to the tumor local invasion degree, lymph node metastasis, distant metastasis and clinical staging; the serum CA199, CA125 and CA724 levels were related to the distant metastasis of colorectal carcinoma; the serum CA724 level in mucinous adenocarcinoma was higher than that in the other pathological types; the serum CA125 and CA724 levels were related to tumor anatomic location; the serum CEA and CA199 levels were negatively correlated to the Ki-67 expression level of colorectal carcinoma tissue.

Conclusion The serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA724 has certain value for the clinical assisted diagnosis of colorectal cancer, their combined detection could improve the detection rate of colorectal cancer. The serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA724 are associated with the clinicopathological parameters and can serve as the markers of prognosis and prediction of colorectal cancer.

【Key words】 colorectal carcinoma; tumor markers; CEA; CA199; CA125; CA724

近年来,随着经济的发展、生活方式改变和环境恶化等因素的影响,结直肠癌在中国发病率明显增高^[1]。据统计,2009 年结直肠癌发病率居于第三位(29.44/105),病死率居于第五位(14.23/105)^[2]。因血清肿瘤标志物检测具有低侵袭性和依

从性高特点,临床上常常利用检测多种血清肿瘤标志物用于肿瘤辅助诊断、疗效检测和预后监测。在此,本研究拟回顾性分析常用肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、糖链抗原 125(CA125)和糖链抗原 724(CA724)在结直肠癌临

* 基金项目:广州医学院科研基金项目(2012A08);广州市医药卫生科技一般引导项目(2014A010074)。

作者简介:冀天星,男,主管检验师,硕士,主要从事肿瘤分子诊断和相关分子机制方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: qiangzhou70@

床辅助诊断的价值及其浓度与结直肠癌临床病理参数的相关性,以期为临床应用提供参考,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月 1 日至 2013 年 11 月 1 日本院收治的因腹痛、腹泻、血便、肠镜示肠癌等入院并检测血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 的患者为研究对象。纳入标准:(1)术前抽血检测 CEA、CA199、CA125 和 CA724 肿瘤标志物;(2)均经肠镜筛查分析;(3)结直肠良性疾病和结直肠癌患者均经病理确诊。排除标准:(1)结直肠癌患者入院前已给予手术放化疗等治疗;(2)结直肠癌患者未经影像学技术对肺、肝、胆、脾、肾、膀胱、前列腺及子宫等评估;(3)有肿瘤病史、代谢异常、发生急性心血管疾病者;(4)肺、肝、胆、脾、肾、膀胱、前列腺及子宫等可见占位性病变者,子宫不明原因增大。共纳入结肠直癌 164 例,结直肠腺息肉良性疾病 56 例,健康对照组 49 例。记录患者的性别、年龄、病理诊断结果,术前血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 检测值以及病理类型、肿瘤大体类型、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移情况及远处脏器转移情况、临床分期等临床病理资料。

1.2 血清肿瘤标志物检测 所有患者均采用空腹抽取静脉血,使用全自动化学发光免疫测定系统(美国, Abbott)检测血清中肿瘤标志物 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度。CEA、CA199、CA125 和 CA724 正常范围为分别为小于 10 ng/mL、小于 37 U/mL、小于 35 U/mL、小于 6 U/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理及统计学分析。经统计分析表明本资料呈非正态分布,因此各个标志物浓度采用中位数(全距)描述,并采用 Mann-Whitney 检验

或 Kruskal-Wallis 检验对不同疾病组间血清肿瘤标志物浓度进行比较分析,利用卡方检验对不同疾病组间阳性率进行比较分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 在健康对照、结直肠良性疾病和不同分期结直肠癌中阳性比例 血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 在结直肠癌中浓度明显高于健康对照组和结直肠良性疾病组,差异有统计学意义。见表 1。

根据公司提供的参考范围,血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 在结直肠癌中的阳性率明显高于健康对照组和结直肠良性疾病组,4 者联合检测可明显提高结直肠癌诊断的阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$)。虽 4 者联合检测可明显提高 Dukes' B、C 和 D 结直肠癌诊断的阳性率,但对 A 期结直肠癌诊断的阳性率仍较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 不同结直肠癌病理参数血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度的比较 通过分析不同结直肠癌病理参数血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度,发现结直肠黏液性癌血清 CA724 浓度明显高于其他组织类型;血清 CA125 在除乙状结肠以外的其他结肠中浓度最高,在直肠中浓度最低;血清 CA724 浓度在除乙状结肠以外的其他结肠中浓度最高,在乙状结肠中浓度最低;血清 CEA、CA199、CA125 浓度在结肠癌 Dukes' C 和 D 期的浓度明显高于 Dukes' A 和 B 期;血清 CEA、CA199 浓度在 Ki-67 $\leq 40\%$ 的阳性情况明显高于 Ki-67 $> 40\%$ 。见表 3。

表 1 血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 在 3 组中的浓度比较[中位数(全距)]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA724(U/mL)
健康对照组	49	1.70(0.580~14.890)	5.97(2.000~33.970)	9.10(3.400~83.000)	1.30(0.512~19.840)
结直肠良性病变组	56	2.12(0.500~21.750)	7.295(2.000~58.380)	8.55(3.300~31.300)	1.735(0.785~25.280)
结直肠癌组	164	5.165(0.500~22.791.100) * #	14.375(2.000~94.374.700) * #	12.20(2.500~640.400) * #	2.425(0.603~1.148.000) * #

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

表 2 单独检测和联合检测血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 在结直肠癌不同临床分期中的阳性情况比较(n)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA724(U/mL)	CEA+CA199+CA125+CA724
健康对照组	49	1	0	1	3	4
结直肠良性病变组	56	2	1	0	5	7
结直肠癌组	164	55* #	51* #	29* #	46* #	95* #
Dukes' A	23	2	0	0	2	4
Dukes' B	38	10* #	6* #	7* #	7* #	22* #
Dukes' C	50	11* #	14* #	7* #	16* #	26* #
Dukes' D	46	30* #	27* #	14* #	20* #	37* #

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

表 3 不同结直肠癌病理参数血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度比较[中位数(全距)]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA724(U/mL)
组织类型					
腺癌	139	5.06 (0.50~15.000.00)	14.38 (2.00~94.374.70)	11.94 (2.50~640.40)	2.260(0.603~1.148.000)
黏液癌	11	9.07(0.50~169.17)	9.17(3.98~265.85)	9.50(5.70~163.50)	8.480(1.720~300.000)
其他	5	1.92 (1.84~5.41)	24.32 (2.00~48.43)	15.10(6.40~26.10)	1.370 (0.894~3.330)
P		0.456	0.676	0.498	0.009

续表 3 不同结直肠癌病理参数血清 CEA、CA199、CA125 和 CA724 浓度比较[中位数(全距)]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA724(U/mL)
解剖部位					
乙状结肠	40	5.045(0.79~15 000.00)	11.02(2.00~69 032.20)	13.20(3.60~640.40)	1.975(0.716~300.000)
直肠	74	5.275(0.50~22 791.10)	14.18(2.00~66 999.70)	10.85(2.50~301.60)	2.425 (0.603~300.000)
其他结肠	47	6.41(0.50~8 441.52)	34.48(2.00~94 374.70)	14.60(5.70~328.70)	4.000(0.808~1 148.000)
P		0.426	0.072	0.016	0.017
Dukes					
A	23	3.20(0.50~62.57)	11.78 (2.00~26.20)	10.80(3.90~26.10)	2.23(0.972~22.210)
B	38	3.475(0.79~169.17)	8.365(2.00~212.07)	12.05(4.00~100.10)	2.36(0.812~18.140)
C	50	5.145(0.50~326.41)	17.375(2.00~723.25)	11.60(2.50~163.50)	1.99(0.730~300.000)
D	46	43.745(0.84~22 791.10)	156.175(2.00~94 374.70)	17.85(6.10~640.40)	3.95(0.603~1 148.000)
P		0.000	0.000	0.006	0.138
Ki-67					
阴性	29	7.90(0.88~8 441.52)	30.69(2.00~7 610.56)	10.80(3.30~134.80)	2.49(0.972~1 148.000)
阳性	105	4.19(0.50~2 226.04)	11.03(2.00~94 374.70)	12.00(2.50~163.50)	1.99(0.716~261.100)
P		0.039	0.018	0.929	0.111

3 讨 论

为了克服单个肿瘤标志物诊断敏感性和特异性明显较低的缺点,常常联合检测多种肿瘤标志物^[3]。陈创等^[4]报道联合 CEA⁺ f-PSA⁺ CA125⁺ CA242 或 CEA⁺ CA19-9⁺ CA125⁺ f-PSA 可明显提高结直肠癌诊断的准确性。本研究证明 CEA、CA199 和 CA724 联合检测可提高其诊断结直肠癌诊断的准确性,且三者结合 CA125 可进一步提高其在结直肠癌诊断的敏感性。与其他报道一致,本研究表明血清 CEA 浓度与结直肠、局部浸润、淋巴结转移、远处转移和临床分期有关;有淋巴结转移者明显高于无转移者;有远处转移者明显高于无远处转移者^[5]。大量研究表明血清 CA199、CA125、CA724 浓度与结直肠癌预后相关,但本研究未发现与结直肠癌预后有关的血清 CA199、CA125、CA724 浓度与肿瘤局部浸润、淋巴结转移、结直肠癌远处转移相关^[6-7]。这一差异性可能与本研究样本量不足或样本选择性有关。本研究证实血清肿瘤标志物浓度与结直肠部位和病理类型相关,如 CA724 在结直肠黏液性癌血清中浓度最高;血清 CA125 在除乙状结肠以外的其他结肠中浓度最高,在直肠中浓度最低;血清 CA724 浓度在除乙状结肠以外的其他结肠中浓度最高,在乙状结肠中浓度最低。因此两者可用于预测大肠癌的解剖部位。

有关 Ki-67 与结直肠癌预后关系的文献报道并不一致。这一差异性可能与肿瘤细胞的异质性有关,如癌细胞侵袭组织边缘 Ki-67 表达水平明显低于腔缘组织,且癌细胞侵袭组织边缘组织 ki-67 表达水平较低者预后较差。最近,Fluge 等^[8]报道在结肠癌 Ki-67 \geq 40%者无复发生存率高 Ki-67 $<$ 40%者,尤其是术后经化疗进一步处理者 Ki-67 \geq 40%者明显优于 Ki-67 $<$ 40%者;但在直肠癌 Ki-67 的表达水平与其预后无关。同样在本研究表明 Ki-67 $<$ 40%者血清 CEA 和 CA19-9 浓度高于 Ki-67 \geq 40%者,基于血清 CEA、CA199 浓度越高,预后越差^[9]。由此可见 Ki-67 的预后价值与其表达部位、大肠癌解剖部位、治疗方案等有关。

总之,联合检测血清 CEA、CA199、CA125、CA724 可提高结直肠癌诊断的敏感性,而且其浓度与结直肠癌病理参数相关,可作为结直肠癌辅助诊断、预测和预后标志物。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 1989~2008 年中国恶性肿瘤发病趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(7):517-524.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(3):106-112.
- [3] 黄妩姣,郑智明,林素香,等. CEA 和 CA724 联合检测在结直肠癌诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(12):2252-2254.
- [4] 陈创,陈利琴,杨国梁,等. 肿瘤标志物在结直肠癌诊断和监测中的价值和改进策略:130 例患者的临床资料分析[J]. 癌症,2007,26(11):1221-1226.
- [5] Huh JW, Kim CH, Lim SW, et al. Factors predicting long-term survival in colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(9):1449-1455.
- [6] Dong H, Tang J, Li LH, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 as an indicator of liver metastasis in colorectal carcinoma cases[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):909-913.
- [7] Zhang D, Yu M, Xu T, et al. Predictive Value of Serum CEA, CA19-9 and CA125 in Diagnosis of Colorectal Liver Metastasis in Chinese population [J]. Hepatogastroenterol, 2013, 60(126):1301.
- [8] Fluge O, Gravdal K, Carlsen E, et al. Expression of EZH2 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis[J]. Br J Cancer, 2009, 101(8):1282-1289.
- [9] Dexiang Z, Li R, Ye W, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):2860-2868.