

• 临床探讨 •

# 联合检测血清 PGR、HIF-1 $\alpha$ 和 CEA 在胃癌诊断中的价值

冷雪梅, 李元宽

(重庆市垫江县中医院检验科 408300)

**摘要:**目的 检测血清胃蛋白酶原比值(PGR)、血清低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和癌胚抗原(CEA)在胃癌中的表达水平,并探讨其单独或联合检测在胃癌中的诊断价值。方法 采用回顾性研究方法,抽取2015年1月至2016年4月在该院收治的100例胃癌患者为观察组,选择同期体检的100例健康者为对照组,分别抽取两组对象的空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测PGR和HIF-1 $\alpha$ ,采用化学发光法检测CEA的表达水平。结果 观察组PGR水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组HIF-1 $\alpha$ 及CEA水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PGR和HIF-1 $\alpha$ 诊断胃癌的灵敏度较高,两者均显著高于CEA,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );HIF-1 $\alpha$ 和CEA诊断特异度较高,均明显高于PGR,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );HIF-1 $\alpha$ 的诊断准确度高于PGR和CEA,但各指标间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PGR、CEA和HIF-1 $\alpha$ 3项标志物联合检测的灵敏度最高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );PGR、CEA和HIF-1 $\alpha$ 3项标志物联合检测的特异度最高,其明显高于PGR+CEA、HIF-1 $\alpha$ +PGR,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但与CEA+HIF-1 $\alpha$ 相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PGR、CEA和HIF-1 $\alpha$ 3项标志物联合检测的准确度最高,与各组间相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 联合检测PGR、HIF-1 $\alpha$ 和CEA具有高敏感度、特异度和准确度的特点,能有效提高胃癌的诊断效率,有助于胃癌的筛查和早期诊断。

**关键词:**血清胃蛋白酶原比值; 癌胚抗原; 血清低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 胃癌; 联合检测

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.048 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)09-1331-02

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率居恶性肿瘤第4位,病死率居恶性肿瘤第2位,然而其早期诊断率却很低<sup>[1]</sup>。因早期胃癌治疗预后较好,故早期筛查和诊断是改善胃癌预后的关键。研究表明,肿瘤标志物常常早于临床症状在血清中表达,对于肿瘤的筛查及早期诊断起到重要作用;且血清肿瘤标志物检测具有简单、定性、定量、无创、有效等特点,使其成为近年来的研究热点<sup>[2]</sup>。研究报道,临床上被广泛用来筛查和诊断胃癌的肿瘤标志物,主要包括糖类抗原199(CA199)、CA125、CA724、CA50、CA153、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、及新近研究发现的低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血清胃蛋白酶原比值(PGR)等<sup>[3-5]</sup>。因单一肿瘤标志物的假阴性率和假阳性率较高,单独用以上标志物来诊断胃癌的特异度和敏感度均有限,故联合检测肿瘤标志物可早期诊断胃癌以及判断预后<sup>[6]</sup>。本研究通过单独和联合检测胃癌患者血清中HIF-1 $\alpha$ 、PGR和CEA的表达水平,分析上述3项肿瘤标志物联合检测在胃癌中的临床应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 观察组抽取2015年1月至2016年4月在本院收治的胃癌患者100例(均经病理活检检查确诊),其中男48例,女52例;年龄35~65岁,平均54.6岁。对照组抽取同时期本院的健康体检者100例,其中男53例,女47例;年龄30~69岁,平均53.5岁。两组检测对象年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测HIF-1 $\alpha$ 和PGR(芬兰百得有限公司),采用酶标仪(奥地利TECAN SUNRISE)判读结果;采用罗氏e601电化学发光分析仪和配套试剂化学发光法检测CEA。

**1.3 方法** 所有对象均抽取5 mL空腹静脉血,以3 500 r/min转速离心5 min后收集上层血清置于-20℃冰箱保存待测,需排除黄疸、溶血、脂血等血清标本。复融后采用ELISA方法检测PGR及HIF-1 $\alpha$ ,化学发光法检测CEA;所有肿瘤标志物检测的操作流程均严格按照相应试剂盒说明书以及仪器所规定的标准操作流程进行,且参考值范围按照试剂盒推荐的标准执行。

**1.4 判定标准**<sup>[7]</sup> 检测指标阳性界定值:PGR<4,CEA>5  $\mu$ g/L,HIF-1 $\alpha$ >55 pg/L;特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times$ 100%,敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times$ 100%,准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数 $\times$ 100%。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清中PGR、CEA和HIF-1 $\alpha$ 表达水平比较** 观察组与对照组相比,观察组PGR值降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CEA和HIF-1 $\alpha$ 检测值均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清肿瘤标志物表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	PGR	CEA ( $\mu$ g/L)	HIF-1 $\alpha$ (pg/L)
观察组	100	2.98 $\pm$ 0.48*	18.24 $\pm$ 3.32*	172.42 $\pm$ 32.12*
对照组	100	6.79 $\pm$ 1.08	2.24 $\pm$ 0.27	41.37 $\pm$ 8.97

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ 。

**2.2 单独检测各项标志物对胃癌的诊断效率比较** 本研究中单一标志物诊断胃癌灵敏度由高到低分别为PGR、HIF-1 $\alpha$ 、CEA,其中PGR诊断胃癌的灵敏度显著高于CEA、HIF-1 $\alpha$ ,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );特异度由高到低分别为CEA、HIF-1 $\alpha$ 、PGR,其中HIF-1 $\alpha$ 、CEA特异度均显著高于PGR,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );准确度由高到低分别为HIF-1 $\alpha$ 、PGR、CEA,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 肿瘤标志物单项检测对胃癌诊断效率比较(%)

检测指标	灵敏度	特异度	准确度
PGR	77.0*	62.0	69.5
CEA	42.0	90.0#	66.0
HIF-1 $\alpha$	64.0*	82.0#	73.0

注:与CEA比较,\* $P < 0.05$ ;与PGR比较,# $P < 0.05$ 。

**2.3 联合检测各项肿瘤标志物对胃癌的诊断效率比较**  
 PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的灵敏度最高 ( $P < 0.05$ ); PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的特异度最高, 其显著高于 PGR+CEA、HIF-1 $\alpha$ +PGR, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但与 CEA+HIF-1 $\alpha$  相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的准确度最高, 与各组合间相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). 见表 3。

**表 3 联合检测肿瘤标志物对胃癌诊断效率比较 (%)**

检测指标	灵敏度	特异度	准确度
PGR+CEA	79.0	81.0	80.0
CEA+HIF-1 $\alpha$	72.0	90.0	81.0
HIF-1 $\alpha$ +PGR	80.0	84.0	82.0
PGR+CEA+HIF-1 $\alpha$	87.0	91.0	89.0

### 3 讨论

近年来研究表明, PGR 对胃癌有较高的诊断价值。PGR 按其免疫原性和生化性质可分为两个亚群, 即 PGR I 和 PGR II。PGR 主要由胃底腺主细胞和黏液颈细胞分泌, 还可通过贲门腺、幽门腺和十二指肠上段的 Brunner 腺分泌。研究表明, 一般情况下血清 PGR 常维持在稳定水平, 一方面血清 PGR 不仅可反映胃黏膜细胞和腺体的数量, 还可反映不同部位胃黏膜的状态以及分泌功能; 另一方面当胃黏膜病变时, PGR 分泌细胞病变, 血清 PGR 水平也随之发生相应变化, 进而血清也发生相应的变化<sup>[8]</sup>。大量研究表明 PGR 水平降低与胃黏膜细胞腺体萎缩进展密切相关, 故 PGR 对筛查早期胃癌及胃癌诊断具有重要作用<sup>[9]</sup>。研究表明, 低氧(血氧分压  $\leq 10$  mm Hg) 是恶性实体肿瘤内的特殊微环境, 是实体瘤的重要特征之一。一方面, 低氧诱导因子 HIF-1 通过结合低氧反应元件(HRE)参与调控肿瘤的增殖凋亡、血管新生、转移及耐药等多种生物学行为相关关键靶基因, 这是促进恶性肿瘤进展、远处转移、导致化疗抵抗的重要原因。另一方面, 关键调节效应因子 HIF-1 通过参与调控包括血管内皮生长因子(VEGF)在内的与肿瘤恶性生物学行为相关的多种关键靶基因, 因此 HIF-1 成为近年来肿瘤领域研究的热点与难点<sup>[10-11]</sup>。CEA 属蛋白多糖复合物, 主要存在于胃、胰腺、结肠、肺及卵巢等恶性肿瘤中, 是临床常见的一种广谱肿瘤标志物。研究认为 CEA 与胃癌增殖、浸润转移具有相关性。因其具有良好的特异度和准确度, 在临床已成为诊断胃癌及随访的重要肿瘤标志物之一<sup>[11]</sup>。

前期研究提示 PGR 和 HIF-1 对胃癌的诊断以及预后判断有重要意义, 但是它们的诊断效率是否优于 CEA 这些传统的肿瘤标志物, 联合检测是否有助于提高胃癌的诊断效率尚处于探索阶段。因此, 本研究对胃癌患者血清中 PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  表达水平进行检测, 与健康对照者进行比较分析, 单项和联合检测上述肿瘤标志物并比较其诊断效率指标结果, 从而判断各项标志物单独和联合检测在胃癌诊断中的应用价值。

本研究结果显示, 胃癌组血清 PGR 值降低, CEA 和 HIF-1 $\alpha$  检测值均明显升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示上述 3 项指标不仅是筛查胃癌的可靠标志物, 而且可以有助于胃癌的诊断和鉴别诊断, 这与其他学者的前期研究结果是一致的<sup>[7, 11]</sup>。本研究中单项标志物检测时, PGR 和 HIF-1 $\alpha$  诊断胃癌的灵敏度虽明显高于 CEA, 但其诊断灵敏度均不高, 这与既往的研究结果一致<sup>[5, 7]</sup>。CEA 和 HIF-1 $\alpha$  诊断特异度较高, 且均显著高于 PGR, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3 项指标的

准确度检测中, HIF-1 $\alpha$  的诊断准确度相对较高, 但各指标间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。因此本研究认为传统胃癌标志物 CEA 特异度虽高, 但和 PGR 和 HIF-1 $\alpha$  相比, 灵敏度和准确度均较低, 较低的灵敏度和准确度可能会限制其临床应用价值。本研究将 PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测, 结果发现, PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的灵敏度最高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的特异度最高, 显著高于 PGR+CEA、HIF-1 $\alpha$ +PGR, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  3 项标志物联合检测的准确度最高, 且与各组合相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。这一结果提示联合检测 PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  对诊断胃癌具有良好灵敏度、特异度和准确度。

综上所述, 本研究认为联合检测 PGR、CEA 和 HIF-1 $\alpha$  不仅能有效提高上述标志物单独检测时对胃癌的灵敏度、特异度和准确度, 而且可以弥补单项检测胃癌时的不足, 从而更有助于胃癌的筛查和早期诊断, 此外对胃癌术后随访或化疗后动态监控及判断预后具有一定的临床价值, 需要进一步扩大样本量和增加临床资料等方面进行深入研究。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 397-402.
- [3] 徐明星, 李曼, 彭波, 等. 肿瘤标志物联检在胃癌早期诊断临床应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 899-902.
- [4] 卢灿荣, 张士武, 张勇, 等. 癌胚抗原、糖链抗原 72-4 和胃蛋白酶原联合检测评价胃癌的诊断价值[J]. 检验医学, 2012, 27(6): 442-444.
- [5] 孙景洲, 金光玉, 陈友权, 等. TWIST、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 在胃癌中的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(8): 748-751.
- [6] 黄中华, 江立千. 肿瘤标志物联检在胃癌早期诊断的应用价值分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(33): 4995-4997.
- [7] 卢旬. 血清 PGR、CA724 和 CA50 联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1347-1348.
- [8] 黄道桂, 任传路, 虞红艳, 等. 血清 PG I, PG II, TK1, TS-GF, CEA 与 CA724 联合检测在胃癌诊断中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 101-104.
- [9] 付小国, 周明辉, 王燕华, 等. 联合检测胃蛋白酶原原型、CEA、CA724 在胃癌诊断中的临床意义[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(3): 307-308, 313.
- [10] Maslennikova AV, Orlova AG, Priyanikova TI, et al. Clinical significance of and diagnostic methods for tumoral hypoxia[J]. Vopr Onkol, 2011, 57(4): 413-420.
- [11] 韩雅琳, 肖小意, 吴倩, 等. 血清 HIF-1、VEGF-A、CEA 和 CA199 表达水平对胃癌根治术后患者复发转移的预测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(3): 37-40.