

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 24. 015

围术期 CEA 及 CA19-9 检测水平对结直肠癌术前分期及术后预后的影响

张成熙,李启刚[△]

(重庆医科大学附属永川医院胃肠外科,重庆 402160)

摘要:目的 探讨围术期癌胚抗原(CEA)及糖类抗原 19-9(CA19-9)检测水平对结直肠癌的术前分期及术后预后的价值。**方法** 回顾性分析该院 2013 年 1 月至 2014 年 6 月收治的病理检查结果为结直肠腺癌的患者 275 例的临床资料,包括术前和术后血清 CEA 和 CA19-9 水平及临床病理检查资料和预后情况。**结果** 术前血清 CEA 和 CA19-9 水平与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度相关。术前及术后 CEA 水平与患者 3 年无进展生存期、总生存期相关。**结论** 术前 CEA 及 CA19-9 可辅助诊断结直肠癌,血清 CEA 水平对结直肠癌患者的预后有一定预测价值,且对病理分期有一定参考价值。

关键词:癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 结直肠癌; 围术期
中图法分类号:R735. 3;R446. 1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)24-3698-05

Effect of perioperative CEA and CA19-9 on preoperative staging and prognosis of colorectal cancer ZHANG Chengxi, LI Qigang[△]

(Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To discuss the value of perioperative carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in preoperative staging and prognosis of colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 275 patients with colorectal adenocarcinoma admitted to this Hospital from January 2013 to June 2014 were retrospectively analyzed, including preoperative and postoperative serum CEA and CA19-9 levels, clinicopathological data and prognosis. **Results** Preoperative serum CEA and CA19-9 levels were correlated with TNM staging, lymph node metastasis, depth and degree of invasion. Preoperative and postoperative CEA levels were correlated with 3-year progression-free survival and overall survival. **Conclusion** Preoperative CEA and CA19-9 can assist in the diagnosis of colorectal cancer. Serum CEA level can predict the prognosis of patients with colorectal cancer, and has a certain reference value for pathological staging.

Key words: carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 19-9; colorectal cancer; perioperative

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率逐年上升,尽管结直肠癌在诊断和治疗上已经取得很大进步,但总体预后仍不能令人满意。结直肠癌的诊断目前临床上主要依靠症状及查体、影像学、肠镜、血生化及病理检查等,病理学检查作为诊断结直肠癌的金标准是最重要的检查,但也存在无法取病检及病检未取到癌组织的情况,那么就要依靠其他检查方法来辅助诊断,其最重要的就是血生化检查,肿瘤标志物是一种可靠的血生化检查,有较高的敏感度。在众多标志物中,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)是最常用于诊断结直肠癌的肿瘤标志物,其对诊断、治疗、检测肿瘤转移或复发,以及判断肿瘤预后等有重要意义^[1-3]。目前治疗结直肠癌主要有手术、放疗、化疗、靶向治疗等综合治疗方式,对于有手术指征的结直肠癌患者根治性手术仍是最主要的治疗方式。本研究回顾性分析本院 2013 年 1 月至 2014 年 6 月收治的 275 例结直肠腺癌患者临床资料,分析

CEA、CA19-9 检测水平与结直肠癌分期及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2013 年 1 月至 2014 年 6 月收治的病检结果为结直肠腺癌患者 275 例的临床资料,所有患者完整病理参数见表 1。收集患者术前 1 周内及术后 3 周第 1 次化疗前肿瘤标志物 CEA 及 CA19-9 检测结果。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 术后病理诊断明确,肿瘤部位、大小、病理类型、浸润深度明确的腺癌患者;术前、术后 CEA、CA19-9 数据完整的患者;临床病理参数及随访资料完整的患者。

1.2.2 排除标准 术后病理提示良性肿瘤,有其他恶性肿瘤病史者,术后失访者,病理临床资料缺失者。

1.3 肿瘤分期 根据美国癌症联合委员会第 7 版进行分期。

表 1 275 例患者一般情况比较(n)					
参数	I 期	II 期	III 期	IV 期	P
年龄(岁)					0.769
≥65	5	27	68	8	
<65	8	51	95	13	
性别					0.521
男	7	48	85	13	
女	6	30	78	8	
肿瘤部位					0.378
结肠	10	40	93	12	
直肠	3	38	70	9	
分化程度					0.004
低	0	3	24	1	
中	13	75	127	20	
高	0	0	12	0	

1.4 方法 收集患者临床资料,包括年龄、性别、肿瘤病理分期,随访患者术后生存情况等数据,随访方式主要通过门诊随访和电话随访,随访时间为3~4

年,排除失访的患者,随访截止日期为 2017 年 10 月 1 日。失访 19 例,随访率为 93.1%。CEA 参考范围 0~5 ng/mL,CA19-9 0~27 U/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学分析,采用 χ^2 检验分析 CEA、CA19-9 与各临床参数之间的相关性,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 CEA、CA19-9 与预后的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CEA、CA19-9 与临床病理特征之间的关系 见表 2。术前血清 CEA 阳性与 TNM 分期($P<0.01$)、淋巴结转移($P<0.01$),N 分期($P=0.008$)、肿瘤位置($P=0.011$)差异均有统计学意义;术前血清 CA19-9 阳性与 TNM 分期($P<0.01$)、淋巴结转移($P<0.009$),N 分期($P=0.003$)差异有统计学意义。

表 2 术前血清 CEA 及 CA19-9 与临床病理参数的关系(n)						
参数	CEA			CA19-9		
	低(n=162)	高(n=113)	P	低(n=205)	高(n=70)	P
年龄(岁)			0.197			0.066
≥65	69	39		87	21	
<65	93	74		118	49	
性别			0.340			0.412
男	94	59		117	36	
女	68	54		88	34	
肿瘤位置			0.011			0.205
结肠	81	74		111	44	
直肠	81	39		94	26	
分化程度			0.05			0.094
低	12	16		22	6	
中	140	95		171	64	
高	10	2		12	0	
TNM 分期			<0.01			<0.01
I 期	13	0		13	0	
II 期	60	18		69	9	
III 期	86	77		120	43	
IV 期	3	18		3	18	
N 分期			<0.01			0.009
有淋巴结转移	88	90		122	56	
无淋巴结转移	74	23		83	14	
T 分期			0.008			0.003
I 期	0	0		0	0	
II 期	18	3		21	0	
III 期	25	11		31	5	
IV 期	119	99		153	65	

2.2 II/III期结直肠癌患者术前血清 CEA、CA19-9 与临床病理的关系及术前 CEA 与 CA19-9 水平对结直肠癌预后的影响 275 例患者中病理检查提示为 II/III期中分化肿瘤患者 202 例,随访其 3 年无进展

生存期(DFS)及总生存期(OS)见表 3。术前血清 CEA 阳性与 TNM 分期($P<0.01$)、淋巴结转移($P<0.01$)、T 分期($P=0.459$),3 年 DFS($P=0.026$)及 OS($P=0.020$)差异均有统计学意义;术前血清

CA19-9 阳性与 TNM 分期($P<0.01$)、淋巴结转移($P<0.009$)、性别($P=0.040$)、3 年 DFS($P=0.002$)及 OS($P=0.001$)差异均有统计学意义。

表 3 Ⅱ/Ⅲ期结直肠癌患者术前血清 CEA、CA199 与预后的关系

参数	n	3 年 DFS		3 年 OS	
		[n(%)]	P	[n(%)]	P
年龄(岁)			0.069		0.278
≥65	81	37(45.7)		44(45.7)	
<65	121	71(58.7)		75(58.7)	
性别			0.12		0.04
男	117	68(58.1)		76(64.9)	
女	85	40(47.1)		43(50.6)	
肿瘤位置			0.639		0.644
结肠	111	61(54.9)		67(60.4)	
直肠	91	47(51.6)		52(57.1)	
TNM 分期			<0.001		<0.001
Ⅱ期	75	56(74.7)		58(77.3)	
Ⅲ期	127	52(41.0)		61(48.0)	
N 分期			<0.001		<0.001
有淋巴结转移	125	51(40.8)		60(48.0)	
无淋巴结转移	77	57(74.0)		59(76.6)	
T 分期			0.459		0.629
Ⅱ期	8	6(75.0)		6(75.0)	
Ⅲ期	25	13(52.0)		15(60.0)	
Ⅳ期	169	89(52.7)		98(60.0)	
术前 CEA			0.026		0.020
正常	124	74(59.7)		81(65.3)	
升高	78	34(43.6)		38(48.7)	
术前 CA19-9			0.002		0.001
正常	155	92(59.3)		101(65.2)	
升高	47	16(34.0)		18(38.3)	

2.3 术后 CEA 水平对结直肠癌患者预后的影响
见表 4。202 例患者中术前 CEA 增高,CA19-9 正常 49 例,随访其术后 3 周第 1 次化疗前患者 CEA 水平。若患者术后 CEA 水平仍高,则纳入为 CEA 升高组,若术后 CEA 水平正常,则纳入为 CEA 正常组,分析术前 CEA 水平升高的患者,术后 CEA 水平对其预后的影响。由表 4 可见,术后 CEA 水平对患者 3 年 DFS 率($P=0.038$)及 OS 率($P=0.024$)差异均有统计学意义。

表 4 术后 CEA 水平对结直肠癌患者预后的影响[n=49,n(%)]

术后 CEA	n	3 年 DFS	3 年 OS
正常	34	20(58.8)	21(61.8)
升高	15	4(26.7)	4(26.7)

2.4 新辅助放疗和化疗后 CEA 与预后的关系 见

表 5。表 5 结果显示,CEA、CA19-9 与结直肠癌的分期有关,术前 CEA 和 CA199 水平可影响结直肠癌的预后(DFS 及 OS)。中国结直肠癌诊疗规范提出,对于中低位结直肠癌,T 分期若为Ⅲ/Ⅳ和(或)有淋巴结转移的可切除的直肠癌患者,可行术前新辅助放疗和化疗,那么对于术前 CEA 升高且行新辅助放疗和化疗后再行手术的患者,CEA 水平对预后是否有影响。针对这个问题,本研究再次纳入 202 例Ⅱ/Ⅲ期结直肠癌患者中所有中、低位直肠癌患者(依据肠镜及指检结果,距肛门 12 cm 以下的中低位直肠癌),筛选出所有首诊 CEA 增高且行新辅助放疗和化疗的患者,研究新辅助化疗后 CEA 水平与预后的关系,见表 5。

表 5 新辅助放疗和化疗后 CEA 与预后的关系

参数	n	3 年 DFS[n(%)]	P
年龄(岁)			0.838
≥65	7	2(28.5)	
<65	9	3(33.3)	
性别			0.106
男	8	4(50.0)	
女	8	1(12.5)	
新辅助放疗和化疗后 CEA			0.018
升高	10	1(10.0)	
正常	6	4(66.7)	

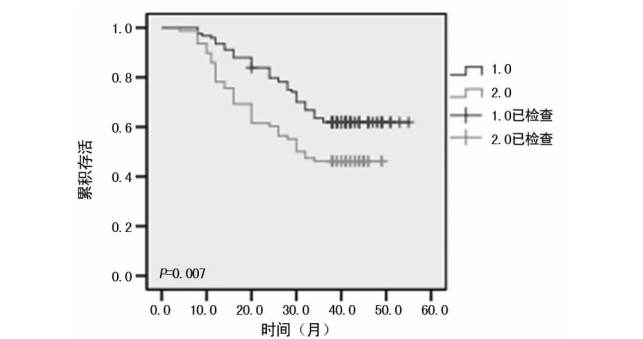


图 1 术前 CEA 升高与 CEA 正常患者的 DFS 曲线

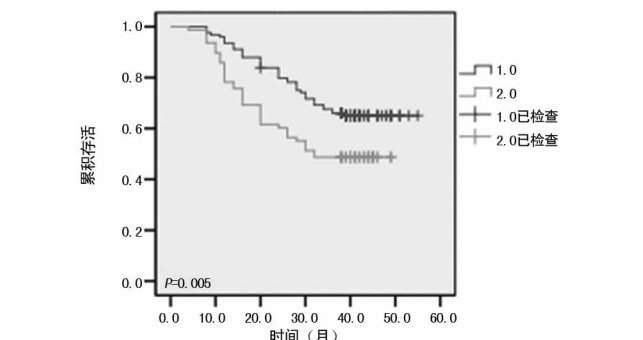


图 2 术前 CEA 升高与 CEA 正常患者的 OS 曲线

2.5 术前 CEA、CA19-9 升高、正常及术后 CEA 升高、正常患者的 DFS、OS 曲线
术前 CEA 升高与 CEA 正常患者的 DFS、OS 曲线见图 1、2;术前 CA19-9 升高与 CA19-9 正常患者的 DFS、OS 曲线见图 3、4;

术后 CEA 升高与术后 CEA 正常患者的 DFS 曲线见图 5。

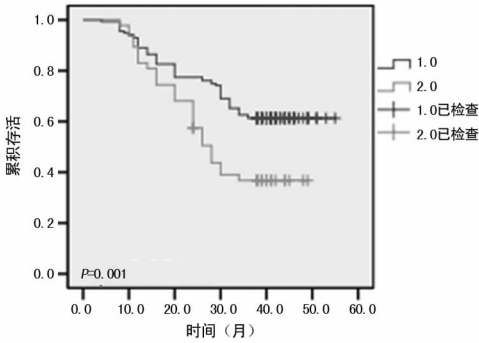


图 3 术前 CA19-9 升高与 CA19-9 正常患者的 DFS 曲线

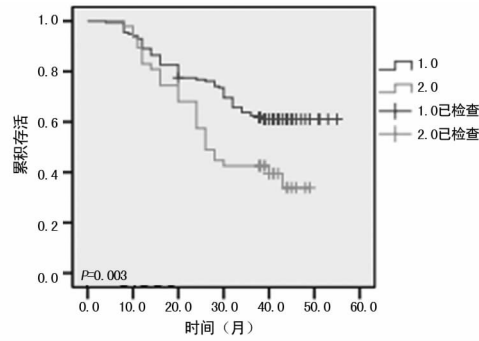


图 4 术前 CA19-9 升高与 CA19-9 正常患者的 OS 曲线

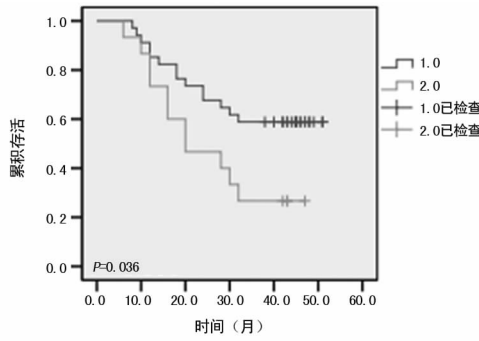


图 5 术后 CEA 升高与术后 CEA 正常患者的 DFS 曲线

3 讨 论

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤。尽管我国在结直肠癌的诊断和治疗上取得了很大进步,但 5 年生存率仍不令人满意。CEA 和 CA19-9 是结直肠癌常用的肿瘤标志物,CEA 和 CA19-9 有助于结直肠癌的诊断、术后检测,也有助于尽早发现转移和复发^[4-5]。CEA 和 CA19-9 是目前临床上对于结直肠癌运用最广泛的肿瘤标志物。CEA 是一类相对分子质量为 $18\sim 20\times 10^3$ 的多糖蛋白复合物,在健康人血清中表达水平极低,主要在胚胎发育阶段和肿瘤组织中表达。结直肠血清中术前 CEA 阳性表达率为 38%~56%,本研究中术前 CEA 阳性率为 41.1%,研究结果表明仍有大多数结直肠癌术前 CEA 阴性,对于这类患者也应加强术后 CEA 随访,根据其水平来随访影像学协助诊断。CA19-9 是一种糖类抗原,在结直肠癌等消化道肿瘤中表达上调,有研究指出,CA19-9 阳

性率为 25.4%^[6-8]。虽然术前及术后 CEA、CA19-9 水平对于结直肠癌的预后价值已有许多临床研究,但其研究结果仍有争议。

本研究对患者临床病理学参数与术前 CEA、CA19-9 间的关系进行分析,结果显示,术前血清 CEA 及 CA19-9 与 TNM 分期、淋巴结转移、N 分期差异有统计学意义($P<0.05$)。以上研究结果表明,CEA 和 CA19-9 升高可能提示肿瘤分期更晚及淋巴结转移阳性^[9]。由此证明了 CEA 及 CA19-9 对于肿瘤分期的价值,了解 CEA 及 CA19-9 水平有助于判断结直肠癌患者的临床分期及疾病进展^[10]。对于Ⅱ/Ⅲ期中分化结直肠癌,术前血清 CEA、CA19-9 与 TNM 分期、淋巴结转移、N 分期、3 年 DFS 及 OS 率差异均有统计学意义($P<0.05$)。以上研究结果表明,术前 CEA 及 CA19-9 水平可能与结直肠癌的预后有关。本研究中,对于术前 CEA 升高的患者,经手术治疗后 CEA 水平对患者 3 年 DFS 及 OS 率差异均有统计学意义($P<0.05$)。本研究表明,术后 CEA 恢复正常的患者较术后 CEA 水平仍升高的患者预后更好。在中国结直肠癌规范指南中提到,对于中低位直肠癌,T 分期若为Ⅲ/Ⅳ和(或)有淋巴结转移的可切除的直肠癌患者,可行术前新辅助放疗和化疗^[11-12]。为研究新辅助放疗和化疗后 CEA 水平和预后的关系,本研究纳入的所有有首诊 CEA 升高且有辅助放疗和化疗指征的患者,辅助放疗和化疗后 CEA 水平对患者 3 年 DFS 率差异有统计学意义($P<0.05$),CEA 高水平的直肠癌患者是否也需做术前新辅助放疗和化疗还需进一步研究。

当然,本研究也存在一些不足。(1)这是一个回顾性的单中心研究,患者总数相对较少,结果有一定局限性。(2)标本数量太少,没有进行亚组分析,研究纳入了一些行新辅助放疗和化疗的患者,这可能会对结果产生偏倚。鉴于以上原因,本文认为,需要多中心研究及更多的前瞻性研究来进一步探索 CEA、CA19-9 的临床价值。

总之,CEA 及 CA19-9 在结直肠癌中均起重要作用,本研究确定了 CEA 及 CA19-9 可辅助明确结直肠癌患者的临床分期,动态检测 CEA 及 CA19-9 可判断患者预后^[13]。肿瘤标志物是实验室易得的指标,应进行个体化、动态监测,从而可更加准确地评估结直肠癌患者,以便实现个体化治疗和改善预后。

参考文献

[1] 尹江燕,陈道荣.CEA 和 CA19-9 阳性与结直肠癌临床病理分期相关性研究[J]. 重庆医学,2014,43(14):1710-1712.
[2] 俞雷来.CEA、CA19-9 水平与晚期结直肠癌化疗预后的关系[J]. 中华全科医学,2017,15(5):905-907.
[3] 杨华,肖刚,吴国举.CEA 和 CA19-9 在(下转第 3706 页)

力较好的适配子 Apt-A22 进行后续试验的亲合力计算。

BEATTY 等^[7]建立的测定抗原-抗体 KA 测定方法已被广泛应用,适合测定抗体和包被抗原之间的 KA,且随后他们从理论到实践均进行了验证,严格控制 ELISA 时,其质量作用定律仍然适用。本研究利用非竞争 ELISA 进行 TcdA 与适配子 KA 测定和计算,Apt-A22 的 KA 均值为 $2.25 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$,对应的解离常数值为 44.5 nM,KA 均到达 10^7 级,解离常数达到了 nM 级别。与 OCHSNER 等^[11]筛选出的 TcdA 适配子和目前唯一被美国食品药品监督管理局批准用于临床治疗的适配子比较,KA 和解离常数相当^[12],由此说明本试验所筛选的适配子有一定应用前景。

综上所述,本研究成功利用 SELEX 技术筛选获得了特异结合 TcdA 的高亲和力的 ssDNA 适配子,有利于进一步研究各适配子与 TcdA 的亲合力和结合位点,为后续适配子的应用研究奠定了基础。

参考文献

- HERNANDEZ L D, KROH H K, HSIEH E, et al. Epitopes and mechanism of action of the clostridium difficile toxin a-neutralizing antibody actoxumab[J]. J Mol Biol, 2017, 429(7): 1030-1044.
- GELINAS A D, DAVIES D R, JANJIC N. Embracing proteins: structural themes in aptamer- protein complexes [J]. Curr Opin Struct Biol, 2016, 36(1): 122-132.
- Park K S. Nucleic acid aptamer-based methods for diagnosis of infections[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 102(1): 179-188.
- 吴爱武,唐海先,王丽斯,等. 广州地区艰难梭菌耐药检测与耐药机制分析[J]. 广东医学, 2015, 36(12): 1859-1863.
- 刘红菊,吴爱武. 艰难梭菌毒素 A 原核表达及重组蛋白纯化[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4): 400-404.
- LI H, DING X, PENG Z, et al. Aptamer selection for the detection of Escherichia coli K88 [J]. Can J Microbiol, 2011, 57(6): 453-459.
- BEATTY J D, BEATTY B G, VLAHOS W G. Measurement of monoclonal antibody affinity by non-competitive enzyme immunoassay[J]. J Immunol Methods, 1987, 100(1/2): 173-179.
- DAVIES D R, GELINAS A D, ZHANG C, et al. Unique motifs and hydrophobic interactions shape the binding of modified DNA ligands to protein targets[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(49): 19971-19976.
- ROHLOFF J C, GELINAS A D, JARVIS T C, et al. Nucleic acid ligands with protein-like side chains: modified aptamers and their use as diagnostic and therapeutic agents[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2014, 3(7): e201.
- WANG Z W, WU H B, MAO Z F, et al. In vitro selection and identification of ssDNA aptamers recognizing the Ras protein[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3): 1481-1488.
- OCHSNER U A, KATILIUS E, JANJIC N. Detection of Clostridium difficile toxins A, B and binary toxin with slow off-rate modified aptamers[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(3): 278-285.
- NG E W, SHIMA D T, CALIAS P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(2): 123-132.
- HERNANDEZ L D, KROH H K, HSIEH E, et al. Epitopes and mechanism of action of the clostridium difficile toxin a-neutralizing antibody actoxumab[J]. J Mol Biol, 2017, 429(7): 1030-1044.
- GELINAS A D, DAVIES D R, JANJIC N. Embracing proteins: structural themes in aptamer- protein complexes [J]. Curr Opin Struct Biol, 2016, 36(1): 122-132.
- Park K S. Nucleic acid aptamer-based methods for diagnosis of infections[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 102(1): 179-188.
- 结直肠癌患者中的诊断及预后价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(7): 518-521.
- 乔峰妮,曹哲剑,杨向东. 结直肠癌血清癌胚抗原、糖类抗原 19-9 表达水平及其临床价值探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(9): 1255-1258.
- 许昕,常金,张国庆,等. Kaplan-Meier 生存曲线分析 CEA、CA19-9 在结直肠癌中的临床价值[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(8): 865-867.
- TSAI P L, SU W J, LEUNG W H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2): 582-589.
- WANG J, WANG X, YU F, et al. Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14853-14863.
- YU Z, CHEN Z, WU J, et al. Prognostic value of pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 level in patients with colorectal cancer: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188139.
- 张丽华,顾思萌,叶丁,等. 结直肠癌患者临床分期与 CEA 和 CA19-9 的相关性分析[J]. 预防医学, 2018, 30(1): 22-25.
- GAO Y F, WANG J P, ZHOU Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2732-2736.
- 周旭军,关秀军,包艳春. 联合检测血清 CEA、CA125、CA19-9 和 CA72-4 对大肠癌临床价值的探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2938-2940.
- 朱磊,赵阳,韩仕峰,等. 术前血清 CEA 和 CA19-9 水平检测对结肠癌术后早期复发转移的预测价值[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(8): 1170-1174.
- 陈蕾,姜北海,邸佳柏,等. 术前检测癌胚抗原和糖链抗原 199 对结直肠癌 II ~ III 期患者预后的判断价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(9): 914-919.

(收稿日期:2018-06-04 修回日期:2018-09-10)

(收稿日期:2018-06-18 修回日期:2018-09-24)