

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.019

血管生成素-2、血管内皮生长因子、糖类抗原 72-4 联合检测对胃癌的诊断价值

叶丽花¹, 潘慧娟¹, 黄媛媛¹, 徐书婷^{2△}

(1. 广西壮族自治区来宾市妇幼保健院检验科 546100; 2. 广西壮族自治区人民医院检验科, 南宁 530021)

摘要:目的 探讨血清血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原 72-4(CA72-4)联合检测对胃癌的诊断价值。方法 收集广西壮族自治区人民医院胃癌患者 60 例作为胃癌组, 胃良性病变患者 60 例作为胃良性病变组, 健康体检者 60 例作为健康对照组, 检测所有研究对象血清中 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平, 探讨其对胃癌诊断的临床意义。结果 3 组研究对象血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 胃癌组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平较胃良性病变组和健康对照组升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Ang-2、VEGF、CA72-4 联合检测较 3 项指标单独检测对胃癌诊断的敏感度、特异度均升高。结论 血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 检测对诊断胃癌具有临床意义, 联合检测可提高诊断效能。

关键词:血管生成素-2; 血管内皮生长因子; 糖类抗原 72-4; 胃癌

中图法分类号: R735.2; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)24-3715-03

Clinical significance of combined detection of angiopoietin-2, vascular endothelial growth factor and carbohydrate antigen 72-4 in the diagnosis of gastric cancer

YE Lihua¹, PAN Huijuan¹, HUANG Yuanyuan¹, XU Shuting^{2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Laibin in Guangxi Zhuang Autonomous Region, Laibin, Guangxi 546100, China; 2. Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum angiopoietin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) and carbohydrate antigen (CA72-4) in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 60 patients with gastric cancer, 60 patients with benign gastric lesions and 60 healthy persons who underwent physical examination in People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region were collected. The levels of serum Ang-2, VEGF and CA72-4 were detected, and their clinical diagnosis values in gastric cancer were discussed. **Results** There were significant differences in serum Ang-2, VEGF and CA72-4 levels among the three groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of Ang-2, VEGF, and CA72-4 in gastric cancer group were significantly higher than those in benign gastric disease group and healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of Ang-2, VEGF and CA72-4 were higher than those of single detection of three indicators in the diagnosis of gastric cancer. **Conclusion** The detection of serum Ang-2, VEGF and CA72-4 levels is of clinical significance in the diagnosis of gastric cancer. Combined detection can improve the diagnostic efficiency.

Key words: angiopoietin-2; vascular endothelial growth factor; carbohydrate antigen 72-4; gastric cancer

近年来,胃癌在我国人群中的发病率不断升高,中国胃癌发病人数和死亡人数分别占全球胃癌发病人数和死亡人数的 42.6% 和 45.0%, 在全球 183 个国家中发病率位于第 5 位、病死率位于第 6 位^[1]。因此,如何对胃癌患者进行及时有效的诊断及治疗是临床工作中迫切需要解决的问题。早期准确诊断胃癌是胃癌患者能够得到有效治疗的关键。近几年来消化内镜的异军突起为胃癌的诊断及治疗提供了更多的选择,但其检查费用高,对操作者的专业技术要求

较高,同时患者对消化内镜的接受性普遍偏低,这些原因使之不能成为一种对胃癌进行有效筛查的方法。特异性血清肿瘤标志物对恶性肿瘤患者的早期诊断具有重要作用,且相对于消化道内镜,血清肿瘤标志物检查取材方便、检测速度快、患者更容易接受,更适合临床对胃癌的筛查与诊断^[2]。目前作为肿瘤标志物的肿瘤抗原多为非特异性相关抗原,单项检查阳性率低,敏感度差。为此,选择适当的肿瘤标志物进行联合检测,可提高检测的敏感度、特异度及有效性,有

益于临床早期诊断和判断病情^[3]。血管生成素-2 (Ang-2)和血管内皮生长因子(VEGF)协同作用于肿瘤血管的生成^[4]。糖类抗原 72-4(CA72-4)是一种识别肿瘤的大分子糖蛋白抗原,是在胃肠道肿瘤中相对高表达的肿瘤标志物^[5]。本研究通过评估胃良性病变患者、胃癌患者及健康体检者 Ang-2、VEGF 及 CA72-4 在血清中的表达情况,探讨 3 项指标单项及联合检测对胃癌诊断的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年就诊于广西壮族自治区人民医院的胃癌患者 60 例作为胃癌组,其中男 40 例,女 20 例,平均年龄(59.35±12.41)岁,包括鳞癌 25 例,腺癌 35 例。胃良性病变患者 60 例作为胃良性病变组,男 38 例,女 32 例,平均年龄(46.25±14.32)岁,包括胃溃疡 35 例,萎缩性胃炎 25 例,胃癌及胃良性病变患者均为未经治疗的初诊患者且均经胃镜检查及病理检查确诊。同时选取同期在广西壮族自治区人民医院体检中心的体检者 60 例作为健康对照组,其中男 42 例,女 18 例,平均年龄(42.00±12.57)岁,无心、肝、肺、肾等重要器官疾病,肝肾功能正常。

1.2 方法 Ang-2 和 VEGF 采用酶联免疫吸附试验测定,Synergy H1 全自动酶标仪购自美国 BioTek 公司,试剂购自上海纪宁生物制剂公司;CA72-4 试剂为 Roche 公司产品,其测定采用电化学发光免疫分析法,仪器为 Elecsys 2010。取受试者清晨空腹静脉血 4 mL,离心后提取血清,按照检测系统操作步骤执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行处理。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用 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 曲线)分析 Ang-2、VEGF、CA72-4 的诊断效能,曲线下面积(AUC)越接近 1.0,诊断效能越高。

2 结果

2.1 各组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 检测水平比较 见表 1。胃癌组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平分别与胃良性病变组和健康对照组进行两两比较,胃癌组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平明显高于胃良性病变组和健康对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。胃良性病变组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平与健康对照组进行比较,胃良性病变组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 水平平均高于健康对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 各组血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Ang-2 (pg/mL) | VEGF (pg/mL) | CA72-4 (U/mL) |
|--------|----------|------------------|-----------------|------------------|
| 胃癌组 | 60 | 57.91±33.76 | 422.17±156.29 | 33.39±17.53 |
| 胃良性病变组 | 60 | 23.51±15.82 | 208.53±109.20 | 9.90±5.44 |
| 健康对照组 | 60 | 5.22±1.65 | 157.96±89.26 | 3.18±1.60 |

2.2 血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 单项检测的 ROC 曲线分析 采用 ROC 曲线分析 60 例确诊患者 Ang-2、VEGF、CA72-4 单项检测诊断胃癌的效能。约登指数等于敏感度与特异度之和减去 1,其最大值对应的切点为诊断最佳临界值,见图 1、表 2。

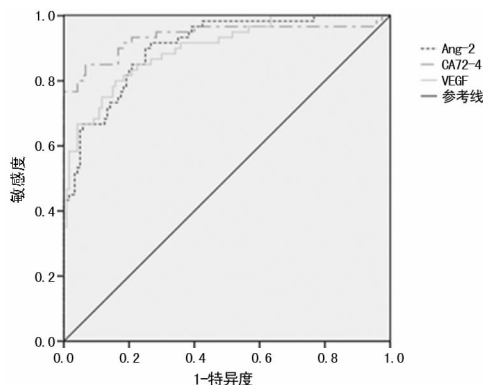


图 1 血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 诊断胃癌的 ROC 曲线

表 2 血清 VEGF、Ang-2、CA72-4 单项检测对胃癌诊断价值比较

| 指标(诊断临界值) | AUC | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|--------------------|------|------|------|------|
| Ang-2(17.30 pg/mL) | 0.90 | 0.90 | 0.75 | 0.65 |
| VEGF(283.06 pg/mL) | 0.89 | 0.80 | 0.84 | 0.64 |
| CA72-4(16.16 U/mL) | 0.93 | 0.85 | 0.93 | 0.78 |

2.3 Ang-2、VEGF、CA72-4 联合检测的诊断价值 基于血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 联合检测的 Logistic 回归分析 ROC 曲线见图 2。结果显示,AUC 为 0.98,在临界值时敏感度为 0.92,特异度为 0.94。提示 Ang-2、VEGF、CA72-4 3 项联合检测可提高胃癌诊断的敏感度与特异度。

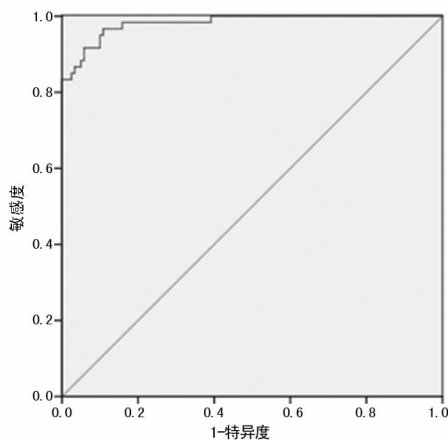


图 2 基于血清 Ang-2、VEGF、CA72-4 联合检测的 Logistic 回归分析 ROC 曲线

3 讨论

肿瘤标志物是一类反映肿瘤存在的物质^[6-8],是指从临床应用角度,在组织、血浆或其他体液中能够检测到的有关生物物质,这些物质达到一定水平时就

能揭示某种肿瘤的存在^[4]。在临床工作中,由于我国人群对疾病防范意识普遍偏低,胃癌患者往往在出现症状后才到医院就诊,此时胃癌大多已至中晚期,已错过最佳手术时间,因此,如何早期发现胃癌对胃癌患者至关重要。肿瘤标志物在临床症状出现之前已在血清中出现,这一特点使之对胃癌的早期诊断成为可能,通过对胃癌高危人群血清肿瘤标志物的筛查,可在临床症状出现之前发现胃癌的存在。癌细胞可以分泌多种血管生长因子,刺激新生血管形成,恶性肿瘤迅速增长并向远处转移、侵袭。有研究表明,Ang-2 和 VEGF 对新生血管的形成有密切协同作用^[4],VEGF 是一类作用最强、特异度最高的可溶性血管生成促进因子,与肿瘤的生长、侵袭和转移等特性密切相关^[9]。本研究结果显示,胃癌患者 Ang-2 及 VEGF 水平明显高于胃良性病变患者和健康体检者,与文献^[10]报道相一致。

CA72-4 是一种高相对分子质量糖蛋白,是目前诊断胃癌效果较好的肿瘤标志物之一,对胃癌的诊断具有较高的特异度,在其他如胃肠道癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌中也有不同程度的检出率,在消化系统恶性肿瘤中有很好的应用价值^[11]。本研究结果同样证实,胃癌患者血清 CA72-4 水平明显高于胃良性病变患者和健康体检者。

ROC 曲线可以简单直观地反映某项指标的诊断价值,约登指数可进一步对诊断试验的真实性进行评价。在本研究单项检测指标中,Ang-2 诊断敏感度最高,CA72-4 诊断特异度最高,3 项检测指标的 AUC 均大于 0.7,表明 3 项指标均有较高的诊断价值。Logistic 回归分析 ROC 曲线表明,3 项指标联合检测可提高诊断的敏感度和特异度。

综上所述,Ang-2、VEGF 和 CA72-4 联合检测可提高胃癌的诊断效能。

参考文献

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al.

Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 359-386.

[2] TSUCHIYA N, SAWADA Y U, ENDO I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10573-10583.

[3] 叶颖江, 王杉, 高志海, 等. 胃癌和大肠癌患者血清肿瘤标志物联合检测的临床意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(4): 272-274.

[4] RIGAMONTI N, KADIOGLU E, KEKLIKOGLOU I, et al. Role of angiopoietin-2 in adaptive tumor resistance to VEGF signaling blockade [J]. *Cell Rep*, 2014, 8(3): 696-706.

[5] 李立辉. 肿瘤标志物 CA72-4 对胃癌患者预后影响的系统评价 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(13): 1873-1876.

[6] HERRERO R, PARSONNET J, GREENBERG E R. Prevention of gastric cancer [J]. *JAMA*, 2014, 312(12): 1197-1198.

[7] ZHENG T H, ZHAO J L, GULENG B. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2015, 25(3): 299-305.

[8] KANDA M, KODERA Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(34): 9838-9852.

[9] HARDWICK J S, YANG Y, ZHANG C, et al. Identification of biomarkers for tumor endothelial cell proliferation through gene expression profiling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(3): 413-425.

[10] 成旭惠, 欧希龙, 颜芳, 等. Ang-2、VEGF 及 MVD 在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *现代医学*, 2008, 45(2): 86-91.

[11] WU D H, WU B Y, WANG W H. Clinical value of Serum CA19-9 and CA72-4 for malignant tumors of different organ of elderly [J]. *China J Mult Organ Dis Eldly*, 2003, 2(1): 56-59.

(收稿日期: 2018-04-29 修回日期: 2018-08-12)

(上接第 3714 页)

[8] 苏喆, 徐珂嘉, 陶伟民, 等. 快速康复外科理论指导下右美托咪定术后镇痛在腹腔镜胆囊切除术中的应用 [J]. *山东医药*, 2016, 56(34): 48-50.

[9] YOSHIMURA M, KUNISAWA T, SUNO M, et al. Intravenous dexmedetomidine for cesarean delivery and its concentration in colostrum [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2017, 32(1): 28-32.

[10] NIE Y, LIU Y, LUO Q, et al. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(4): 197-203.

[11] GAO Y, DENG X, YUAN H, et al. Patient-controlled intravenous analgesia with combination of dexmedetomidine and sufentanil on patients after abdominal operation: a prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter clinical study [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(2): 155-161.

[12] 俞红丽, 董榕, 薛庆生, 等. 瑞芬太尼对术后镇痛效果的影响 [J]. *上海医学*, 2009, 32(6): 498-502.

[13] 张耀贤, 张中军, 吴文燕, 等. 右美托咪定对瑞芬太尼引起术后痛觉过敏的影响 [J]. *广东医学*, 2017, 38(20): 3194-3196.

(收稿日期: 2018-06-14 修回日期: 2018-09-20)