

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.019

D-二聚体和肿瘤标记物在胃癌中的诊断价值

沙宗美, 鲍扬漪[△]

安徽医科大学第三附属医院肿瘤科, 安徽合肥 230061

摘要:目的 研究血清中凝血 5 项[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)]与肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 724(CA724)、糖类抗原 199(CA199)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)以及神经元特异性烯醇化酶(NSE)]联合检测在胃癌诊断中的价值。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2019 年 4 月安徽医科大学第三附属医院肿瘤科收治的 126 例胃癌患者为 A 组, 124 例良性胃病者为 B 组, 同期 134 例健康体检者为 C 组。检测并比较 3 组受试者的凝血 5 项(PT、APTT、TT、FIB、D-D)与肿瘤标志物(CEA、AFP、CA724、CA199、CYFRA21-1)水平。**结果** A 组中 D-D、CEA、CA724、CYFRA21-1 水平高于 B 组和 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组的 AFP、CA199、NSE、PT、APTT、FIB、TT 与 B 组和 C 组相比, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随着肿瘤分期的延长, 胃癌患者血清中的 D-D、CEA、CA724、CYFRA21-1 表达水平均显著升高, 进行联合检测可提高诊断的灵敏度和特异度。**结论** D-D、CEA、CA724、CYFRA21-1 联合检测可提高诊断的灵敏度和特异度, 对胃癌的诊断具有一定的价值。

关键词:凝血指标; 肿瘤标志物; 胃癌

中图法分类号:R446.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)10-1380-04

Diagnostic value of D-dimer and tumor markers in gastric cancer

SHA Zongmei, BAO Yangyi[△]

Department of Oncology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China

Abstract: Objective To investigate the values of combined detection of five coagulation items of PT, APTT, TT, FIB and D-D, serum tumor markers such as CEA, AFP, CA724, CA199, CYFRA21-1 and NSE in the diagnosis of gastric cancer. **Methods** One hundred and twenty-six patients with gastric cancer treated in the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University from August 2017 to April 2019 were selected as the group A, 124 patients with benign gastric diseases were selected as the group B, and 134 contemporaneous subjects undergoing healthy physical examinations served as the group C. The levels of five coagulation items (PT, APTT, TT, FIB, D-D) and tumor markers (CEA, AFP, CA724, CA199, CYFRA21-1) were detected and compared among the three groups. **Results** The levels of D-D, CEA, CA724 and CYFRA21-1 in the group A were higher than those in the group B and C, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of AFP, CA199, NSE, PT, APTT, FIB and TT has no statistical differences among the group A between the group B and C ($P > 0.05$). With the prolongation of tumor stage, the expression levels of serum D-D and CEA, CA724 and CYFRA21-1 in the patients with gastric cancer were significantly increased. Conducting the combined detection could increase the sensitivity and specificity of diagnosis. **Conclusion** The combined detection of D-D, CEA, CA724, and CYFRA21-1 can increase the sensitivity and specificity of diagnosis, and has a certain value for the diagnosis of gastric cancer.

Key words: coagulation indicator; tumor marker; gastric cancer

胃癌是导致全球癌症患者直接死亡的主要原因之一, 在东亚、东欧和南美洲发病率很高^[1-2]。针对胃癌, 早期患者缺乏典型症状, 如果未及时发现, 随着病情不断发展, 可出现乏力、食欲不佳、疼痛等症状。直接浸润、腹膜转移、淋巴结转移及血行转移是胃癌转移的主要途径, 疾病若诊治不及时, 便可转移到其他

器官组织, 对预后产生不良影响。因此, 尽早诊断、治疗胃癌, 至关重要^[3]。肿瘤标志物可能是癌细胞的产物, 也可能是机体其他细胞对癌症的反应而产生的物质, 主要存在于血液或尿液中。这些标志物可用于预测原发性或继发性肿瘤风险。有时, 非癌性疾病也会导致一些肿瘤标志物水平升高而高于正常值。此外,

并非每个癌症患者肿瘤标志物水平都会升高。因此,提高对癌症和肿瘤标志物的认识,提高检测效率和治疗效率,为改善癌症患者的预后提供了巨大的机会^[4]。由于肿瘤的多态性,肿瘤通常同时表达多种肿瘤标志物^[5]。由于肿瘤的快速生长,可以浸润破坏周围的器官和组织,从而破坏血管,进一步破坏血液凝固系统与体内抗凝血系统之间的动态平衡^[6]。凝血障碍是癌症患者最常见的并发症之一^[7]。因此,患者的血液通常表现出高凝状态及高纤维蛋白溶解状态。本文将凝血 5 项[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)]与肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 724(CA724)、糖类抗原 199(CA199)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)以及神经元特异性烯醇化酶(NSE)]进行联合检测,探讨这些指标在胃癌诊断中的价值和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2019 年 4 月安徽医科大学第三附属医院收治的胃癌患者 126 例(A 组),其中男 86 例、女 40 例,年龄 36~78 岁,Ⅰ期 16 例、Ⅱ期 18 例、Ⅲ期 55 例、Ⅳ期 37 例;124 例良性胃病患者(B 组),其中男 70 例、女 54 例,年龄 22~86 岁,慢性胃炎 48 例、胃溃疡 23 例、胃息肉 37 例、胃间质瘤 16 例,无恶性病史。同期 134 例健康体检者为 C 组,其中男 83 例、女 51 例,年龄 21~83 岁。3 组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。A、B 两组患者纳入标准:(1)均经胃镜检查及 CT 等确诊;(2)检测前均无合并血栓性疾病者;(3)未行静脉置换者;(4)无合并其他恶性疾病者。3 组受试者排除标准:(1)合并心、肺等功能不全者;(2)合并其他器官、部位肿瘤者;(3)妊娠或哺乳期女性患者。

1.2 仪器与试剂 凝血 5 项采用 Sysmex CA-7000 自动凝固分析仪检测,配套试剂及质控品来源于德国西门子公司。AFP、CEA、CA724、CA199、CYFRA21-1 以及 NSE 采用 Dxi800 自动化学发光免疫测定分析仪检测,试剂为仪器配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和处理 凝血 5 项的检测:收集 3 组受试者清晨空腹静脉血并置于枸橼酸钠抗凝管(0.109 mol/L 枸橼酸钠 0.2 mL+血液 1.8 mL)中,3 000 r/min 离心 10 min 后,获得血浆进行检测。肿瘤标志物的检测:收集 3 组受试者清晨空腹静脉血 4 mL,置于分离胶促凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清进行检测。

1.3.2 结果判定 各指标正常参考值:PT 8.0~12.0 s,APTT 23.0~39.0 s,TT 12.0~18.0 s,FIB 1.8~4.4 g/L,D-D<0.23 mg/L,AFP<20 ng/mL,CEA<4.7 ng/mL,CA724<6.9 U/mL,CA199<39 U/mL,CYFRA21-1<3.3 ng/mL,NSE<16.3 ng/mL,检测结果超出正常参考值范围上限为阳性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用方差分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线确定各指标的诊断界点,并进行 ROC 曲线分析,判断其预测价值。采用 Binary Logistic 和 ROC 曲线进行多项检测指标的 ROC 曲线分析,确定联合检测的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清中肿瘤标志物和凝血 5 项的水平对比 结果显示,A 组的 AFP、CA199、NSE、PT、APTT、FIB、TT 水平与 B 组和 C 组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A 组的 CEA、CA724、CYFRA21-1 及 D-D 水平均高于 B 组和 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组与 C 组的 AFP、CA199、NSE、CEA、CA724、CYFRA21-1、PT、APTT、FIB、TT、D-D 之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。选择表达水平差异有统计学意义的 CEA、CA724、CYFRA21-1 及 D-D 做进一步的分析。

2.2 胃癌不同分期患者 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 水平比较 A 组中Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者的血清 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 水平均明显高于Ⅰ、Ⅱ期胃癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组受试者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP (ng/mL)	CEA (ng/mL)	CA199 (U/mL)	CA724 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)	NSE (ng/mL)
A 组	126	17.36±1.49	18.73±2.31 ^{△#}	62.10±1.45	15.63±3.31 ^{△#}	8.51±1.53 ^{△#}	22.06±3.88
B 组	124	3.22±0.78	2.29±0.68	20.38±3.71	3.81±0.69	1.98±0.25	20.37±3.60
C 组	136	2.83±0.59	2.11±0.52	12.83±1.46	3.80±0.85	1.67±0.19	18.73±1.33

注:与 B 组比较,△ $P < 0.05$;与 C 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 单项检测在胃癌诊断中的效能 D-D、CEA、CA724、CYFRA21-1 的 ROC 曲线下面积分别为 0.872、0.648、0.594、

0.816,在胃癌的诊断中均具有一定的价值。D-D 的最佳截断值为 0.795 mg/L,其诊断胃癌的灵敏度为 50.0%,特异度为 94.2%;CEA 的最佳截断值为 2.145

ng/mL,其诊断胃癌的灵敏度为 54.0%,特异度为 62.0%;CA724 的最佳截断值为 2.99 U/mL,其诊断胃癌的灵敏度为 47.6%,特异度为 63.6%;CYFRA21-1

的最佳截断值为 2.375 ng/mL,其诊断胃癌的灵敏度为 69.8%,特异度为 74.8%。各指标 ROC 曲线分析见图 1。

表 2 3组受试者凝血5项水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	D-D(mg/mL)
A组	126	12.25±1.21	1.11±0.37	27.22±3.18	3.09±0.55	17.55±1.74	1.97±0.64 ^{△#}
B组	124	11.77±0.62	1.03±0.06	28.37±1.95	2.63±0.59	18.35±0.70	0.35±0.04
C组	136	11.69±1.06	2.25±0.21	28.25±1.73	2.65±0.68	18.68±1.09	0.25±0.03

注:INR 为国际标准化比值;与 B 组比较,△P<0.05;与 C 组比较,#P<0.05。

表 3 不同分期的胃癌患者 D-D 及肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

胃癌分期	n	CEA(ng/mL)	CA724(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	D-D(mg/mL)
I期	16	3.07±0.68	3.14±0.72	5.12±1.60	1.85±0.60
II期	18	2.58±0.51	3.23±0.75	5.01±1.33	1.60±0.47
III期	55	16.75±5.22 ^{△#}	17.67±5.73 ^{△#}	6.11±0.56 ^{△#}	2.13±0.36 ^{△#}
IV期	37	36.29±1.91 ^{△#}	24.05±7.28 ^{△#}	9.91±1.82 ^{△#}	2.40±0.62 ^{△#}

注:与胃癌 I 期比较,△P<0.05;与胃癌 II 期比较,#P<0.05。

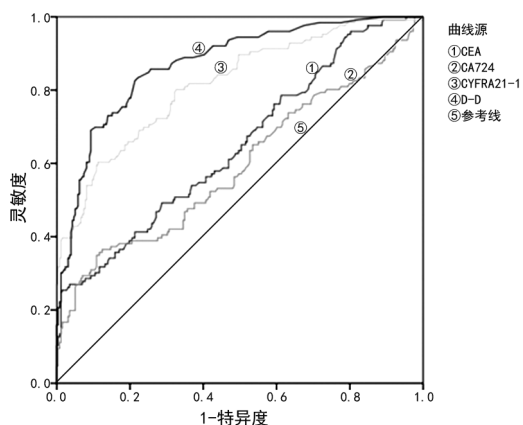


图 1 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 单项诊断胃癌的 ROC 曲线

D-D + CYFRA21-1、D-D+ CEA + CYFRA21-1、D-D+CA724+CYFRA21-1 和 D-D+CEA+CA724 +CYFRA21-1 组合检测胃癌的 ROC 曲线下面积均大于 0.9,说明以上组合检测均具有较高的准确性,其中 D-D+CEA+CA724+CYFRA21-1 准确性最高,CA724+CYFRA21-1 检测准确性最低。见表 4。

3 讨论

胃癌是全球癌症相关死亡的第二大原因,尽管在预防、早期检测和各种治疗选择方面有所改进,但预后仍然很差。胃癌被诊断时常常为晚期,存活期不到 1 年^[8]。因此,早期诊断对于改善胃癌的预后至关重要。对涉及胃癌进展的生物标志物的探索可以促进其早期诊断,并改善其预后。

以往研究表明,癌症患者存在凝血异常^[9]。肿瘤细胞可以通过多种方式直接或间接参与并促进血液凝固,从而使患者血液处于易于血栓形成的状态。一旦血栓形成,不仅对人体健康构成威胁,而且还有利于肿瘤细胞避开人体免疫系统的攻击,在这种恶性循环下,肿瘤细胞不断扩散,导致病情恶化,此时机体出现异常的凝血及纤溶变化,加上肿瘤的生长、血管再生及转移都伴随着凝血纤溶系统的激活,这些变化都可以通过 D-D 水平体现出来^[10]。D-D 是末端纤维蛋白分解产物之一,可以影响细胞信号系统,促进细胞增殖,刺激肿瘤细胞与内皮细胞的细胞黏附,影响血小板和细胞外基质,诱导肿瘤的生长和扩散^[11]。D-D 是影响胃癌患者预后的独立因素,可为胃癌转移的诊断和胃癌患者预后评估提供一定的参考价值^[12]。

血清肿瘤标志物是与肿瘤相关的抗原,而非肿瘤的特异性抗原,在一定程度上能够反映肿瘤的发生和发展,肿瘤标志物可以在肿瘤组织、血液和排泄物中

表 4 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 不同组合检测在胃癌诊断中的效能

联合检测指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	ROC 曲线下面积
D-D+CEA	67.2	89.1	0.823
D-D+CA724	49.4	80.4	0.871
D-D+CYFRA21-1	68.1	88.3	0.902
CEA+CA724	52.1	65.1	0.862
CEA+CYFRA21-1	65.7	81.7	0.826
CA724+CYFRA21-1	70.2	82.6	0.799
D-D+CEA+CA724	72.3	90.4	0.890
D-D+CEA+CYFRA21-1	75.3	89.7	0.905
CEA+CA724+CYFRA21-1	69.7	90.2	0.882
D-D+CA724+CYFRA21-1	80.5	91.1	0.910
D-D+CEA+CA724+CYFRA21-1	85.4	92.4	0.934

2.4 D-D、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 不同组合检测在胃癌诊断中的效能 D-D 与肿瘤标志物 CEA、CA724 及 CYFRA21-1 进行不同组合检测,结果发现

检测到。但到目前为止还没有找到真正意义上的胃癌诊断标志物,大部分仅仅是表达量上的差异而已,因此不同肿瘤标志物的联合检测对胃癌的诊断和预后的判断具有重要意义^[13]。

CEA 是一种在结肠癌中发现的糖蛋白,在细胞黏附中起作用,同时是胃癌诊断中最常用的血清肿瘤标志物之一,在肿瘤转移中起重要作用,可能与胃癌的预后有一定关系^[14]。CA724 是一种相对分子质量较高的糖蛋白,在以往一些研究中,血清 CA724 在预测胃癌中的作用明显优于其他血清肿瘤标志物,是中国人群中与胃癌相关的最重要的血清肿瘤标志物^[15]。CYFRA21-1 是肿瘤细胞坏死或溶解时释放到血液中的细胞角蛋白,其灵敏度和水平随着肿瘤的进展而增加^[16]。在 1 篇个案报道中,1 例被诊断为不可切除的晚期胃癌患者其血清 CYFRA21-1 水平显著增高,CEA 和 CA199 水平均在正常范围内;化疗 1 个疗程后,血清 CYFRA21-1 水平随肿瘤缩小而显著降低;第 2 个疗程后,在影像学检查发现癌症进展之前,CYFRA21-1 水平会敏感地增加;该病例提示,CYFRA21-1 可能对于晚期胃癌的诊断具有重要意义^[17]。

本研究结果显示,胃癌患者中的 D-D、CEA、CA72-4、CYFRA21-1 水平与 B 组和 C 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果说明 D-D、CEA、CA72-4、CYFRA21-1 对胃癌具有较高的特异性,与李文杰^[18]、廖新辉等^[19]的研究结果相符。本研究结果还显示,I、II 期胃癌患者的血清 D-D、CEA、CA72-4、CYFRA21-1 水平均显著低于 III、IV 期胃癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时通过对 D-D、CEA、CA72-4、CYFRA21-1 进行 ROC 曲线分析,说明以上指标联合检测均具有较高的准确性,其中 D-D+CEA+CA724+CYFRA21-1 检测准确性最高。

综上所述,凝血 5 项中的 D-D 与肿瘤标记物 CEA、CA72-4、CYFRA21-1 联合检测,能进一步提高胃癌的早期检出率,进而提升确诊率,有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] ILSON D H. Advances in the treatment of gastric cancer [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(6): 465-468.
 [2] DE MANZONI G, YANG H K. Gastric cancer surgery [J]. *Updates Surg*, 2018, 70(2): 155-159.
 [3] 贺阿青,张成武. 探讨胃癌的诊断及治疗[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(14): 62.
 [4] NAGPAL M, SINGH S, SINGH P, et al. Tumor markers: a diagnostic tool [J]. *Natl J Maxillofac Surg*, 2016, 7(1): 17-20.
 [5] 阳卫立,杨荣萍,罗永胜,等. 七种肿瘤标志物联合检测在

胃癌临床诊断中的应用[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(6): 887-891.
 [6] 周艺燕,王冰斌. 肿瘤患者血浆 D-二聚体、FDP、抗凝血酶 III 活性的测定及其临床意义[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(15): 35.
 [7] DAI H, ZHOU H X, SUN Y X, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer [J]. *Biomed Rep*, 2018, 9(5): 453-457.
 [8] AFSHARI F, SOLEYMAN-JAHI S, KESHAVARZ-FATHI M, et al. The promising role of monoclonal antibodies for gastric cancer treatment [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(4): 347-364.
 [9] TAS F, KILIC L, SERILMEZ M, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer [J]. *Respir Med*, 2012, 44(3): 285-292.
 [10] 李佳乐,刘旭. D-二聚体在肿瘤中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(18): 2588-2590.
 [11] LIANG Y, HE D, WU L, et al. Elevated preoperative plasma D-dimer dose not adversely affect survival of gastric cancer after gastrectomy with curative intent: A propensity score analysis [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2): 254-262.
 [12] 张理想,韩文秀,韦之见,等. D-二聚体对胃癌患者的转移诊断价值及评估预后的研究[J]. *国际外科学杂志*, 2017, 44(2): 99-103.
 [13] 聂双发,李磊,胡晓峰,等. 血清 CEA、CA199、CA72-4 和 CA125 水平在胃癌临床病理分期中的价值分析[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(7): 1404-1406.
 [14] KAI D, LI Y, BING H, et al. The Prognostic Significance of Pretreatment Serum CEA Levels in Gastric Cancer: A Meta-Analysis Including 14 651 Patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124151.
 [15] CHEN X Z, ZHANG W K, YANG K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 9031-9039.
 [16] NEGRIN L L, GABRIEL H, STEPHAN K, et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175303.
 [17] HARA A, WATANABE H. A case of advanced gastric cancer showing high serum CYFRA21-1 level responding to chemotherapy with S-1 [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(13): 2405-2407.
 [18] 李文杰. 分析 D-二聚体与肿瘤标记物联合检测对胃癌患者的诊断价值[J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8(2): 73.
 [19] 廖新辉,傅吉春,刘辉,等. 血清 CYFRA21-1 检测对临床胃癌的诊断价值分析[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(4): 584-585.