

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.016

血清 CEA、CYFRA21-1、CTC 及 PNI 在胃癌腹膜转移患者中的诊断价值

李剑峰,丁才智,周化敏[△]

湖北省松滋市人民医院检验科,湖北松滋 434200

摘要:目的 分析血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、循环肿瘤细胞(CTC)、预后营养指数(PNI)在胃癌腹膜转移患者中的诊断价值。方法 选取 2017 年 11 月至 2019 年 2 月该院收治的胃癌患者 93 例作为研究对象,其中 22 例腹膜转移患者为转移组,71 例无转移患者为未转移组,另选取 88 例同期健康体检者作为对照组。比较 3 组 PNI、CTC、CEA、CYFRA21-1 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析上述指标单独及联合诊断胃癌腹膜转移的效能。结果 转移组 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平高于未转移组与对照组,PNI 低于未转移组与对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);未转移组 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平高于对照组,PNI 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CTC 诊断胃癌腹膜转移的灵敏度为 63.6%、特异度为 98.6%、AUC 为 0.857,高于 CEA、CYFRA21-1、PNI 单独诊断;CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 联合诊断胃癌腹膜转移的 AUC 为 0.906,高于各项指标单独诊断。结论 CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 联合诊断胃癌腹膜转移的价值较高。

关键词:胃癌; 腹膜转移; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段; 循环肿瘤细胞; 预后营养指数
中图分类号:R735.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)24-3611-04

Diagnostic value of serum CEA, CYFRA21-1, CTC and PNI in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer

LI Jianfeng, DING Caizhi, ZHOU Huamin[△]

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Songzi City, Songzi, Hubei 434200, China

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of serum carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), circulating tumor cells (CTC) and prognostic nutritional index (PNI) in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. **Methods** A total of 93 patients with gastric cancer admitted to the hospital from November 2017 to February 2019 were selected as the research objects. Among them, 22 patients with peritoneal metastasis were in the metastatic group, and 71 patients without peritoneal metastasis were in the non-metastatic group. Another 88 healthy people undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The PNI, CTC, CEA and CYFRA21-1 levels were compared among the 3 groups. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of the above indicators alone and in combination for the diagnosis of peritoneal metastasis of gastric cancer. **Results** The levels of CTC, CEA and CYFRA21-1 in the metastatic group were higher than those in the non-metastatic group and the control group, and the PNI was lower than that in the non-metastatic group and the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CTC, CEA and CYFRA21-1 in the non-metastatic group were higher than those in the control group, and the PNI was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the sensitivity, specificity and AUC of CTC in the diagnosis of peritoneal metastasis of gastric cancer were 63.6%, 98.6% and 0.857 respectively, which were higher than those of CEA, CYFRA21-1 and PNI alone. The AUC of CEA, CYFRA21-1, CTC and PNI combined diagnosis of peritoneal metastasis of gastric cancer was 0.906, which was higher than that of each index individual diagnosis. **Conclusion** The combined detection of CEA, CYFRA21-1, CTC and PNI has high diagnostic value for peritoneal metastasis of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; peritoneal metastasis; carcinoembryonic antigen; cytokeratin 19 fragment; circulating tumor cells; prognostic nutritional index

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,我国是胃癌高发国家之一,每年新发胃癌患者约 40 万,死亡患者约

30 万,占每年全球胃癌死亡人数的 40%^[1]。早期胃癌患者通常并无明显症状,出现临床症状时大多已是中晚期,治疗后 5 年生存率低于 10%,甚至部分患者在确诊时就已经出现腹膜转移,丧失手术治疗的机会。所以,早期发现胃癌可提高患者治疗效果和生存率^[2]。目前,临床用于诊断胃癌腹膜转移的方法包括内镜检查、病理检查、腹部 CT、B 超等,但上述检查中内镜检查、病理检查操作较为烦琐,技术要求高,而腹部 CT、B 超等影像学检查灵敏度、特异度较低。因此,寻找简单、便捷的胃癌腹膜转移诊断方法成为当前研究的热点。血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、循环肿瘤细胞(CTC)、预后营养指数(PNI)与肿瘤细胞的分化、浸润、转移,肿瘤患者的预后存在显著相关性^[3-4]。临床中对于上述 4 项指标联合检测在胃癌腹膜转移中的应用价值研究较少,故本研究对此进行了相关分析,以期临床诊断、治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2019 年 2 月本院收治的胃癌患者 93 例作为研究对象,其中 22 例腹膜转移患者为转移组,71 例无转移患者为未转移组。另选取 88 例同期健康体检者为对照组。转移组中男 14 例,女 8 例;年龄 46~65 岁,平均(55.62±8.77)岁。未转移组中男 37 例,女 34 例;年龄 45~66 岁,平均(55.07±9.23)岁。对照组中男 46 例,女 42 例;年龄 45~65 岁,平均(55.28±9.17)岁。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)临床资料完整;(2)腹膜转移患者不伴其他部位转移。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)接受过化疗、放疗或免疫治疗患者;(3)合并心、肝、肾等重要脏器严重疾病或功能不全患者;(4)合并免疫系统疾病或凝血功能障碍患者;(5)重度营养不良患者。

1.3 方法

1.3.1 CEA、CYFRA21-1 检测 抽取清晨空腹静脉血 4 mL,室温下静置后常规分离血清,将血清保存至 -20 °C 冰箱中待测。使用贝克曼库尔特公司生产的 DXI800 全自动免疫分析仪及配套试剂进行检测,操

作过程严格按照厂家提供的说明书进行。

1.3.2 CTC 检测 抽取清晨空腹静脉血 4 mL,离心后加入磷酸盐缓冲液(PBS)45 mL,再次离心 5 min 后弃上清液,加入红细胞去除液 45 mL,放置于垂直混匀仪中,室温下充分裂解红细胞;离心 5 min 后弃上清液,300 μL PBS 重悬细胞沉淀,将适量磁珠加入细胞中,水平匀速倾斜摇晃 20 min,让其与细胞充分结合。加入 3 mL 分离介质于离心管内,将结合磁珠悬液叠加至分离介质顶层中离心,离心结束后将细胞层吸出,转移至离心管内,再次离心 5 min,弃上清液后加入 1 mL PBS。将标本转移至 2 mL 离心管内,放置于磁力架上 2 min,随后再将标本转移至 1.5 mL 离心管内,离心 3 min,弃上清液;加入 100 μL 固定液,充分混匀后将其涂片于载玻片上,放入烘箱中 33 °C 干燥,24 h 内进行后续处理。将标本经固定液固定,乙醇脱水后放置于室温下晾干,加入 100 μL CEP-8/CEP-17,封片后放于杂交仪中变性杂交 1.5 h;将标本放置于 43 °C 甲酰胺工作液中,洗脱探针 15 min,随后放入 2×枸橼酸钠缓冲液中洗涤 2 次。将配置完成的 CD45 荧光抗体加入标本中,放入湿盒内,33 °C 烘箱孵育 1 h;将荧光抗体吸干,滴加 10 μL 4,6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)于标本中,盖玻片封片,于荧光显微镜下观察、计数。

1.3.3 计算 PNI 抽取静脉血进行血清清蛋白(ALB)检测, $PNI=ALB$ 水平(g/L)+5×外周血淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 PNI、CTC、CEA、CYFRA21-1 水平比较 转移组 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平高于未转移组与对照组,PNI 低于未转移组与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);未转移组 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平高于对照组,PNI 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 PNI、CTC、CEA、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CTC(个)	PNI
转移组	22	26.26±5.11*#	37.13±6.69*#	4.3±0.8*#	38.8±6.8*#
未转移组	71	10.21±1.15*	18.22±2.37*	2.2±0.5*	52.3±3.8*
对照组	88	2.16±0.48	2.34±0.57	1.1±0.2	69.5±5.5
F		1 437.040	1 617.228	489.615	421.813
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与未转移组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 单独及联合诊断胃癌腹膜转移的效能 ROC 曲线分析结果显示, CTC 诊断胃癌腹膜转移的灵敏度为 63.6%、特异度为 98.6%、AUC 为 0.857, 高于 CEA、CYFRA21-1、PNI 单独诊断; CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 联合诊断胃癌腹膜转移的 AUC 为 0.906, 高于各项指标单独诊断。见图 1~3、表 2。

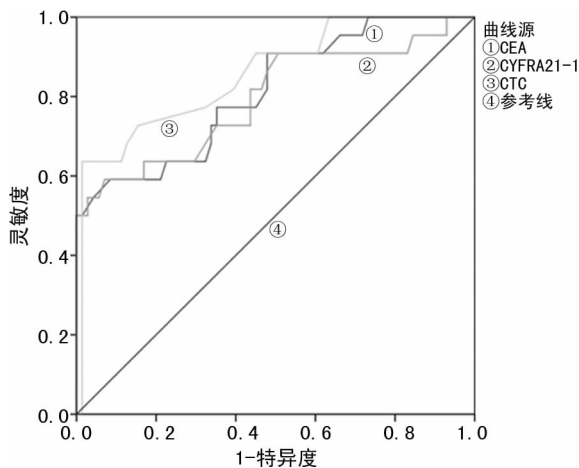


图 1 CEA、CYFRA21-1、CTC 诊断胃癌腹膜转移的 ROC 曲线

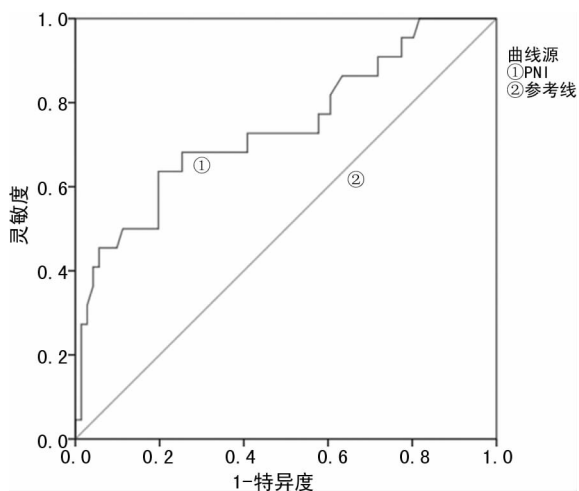


图 2 PNI 诊断胃癌腹膜转移的 ROC 曲线

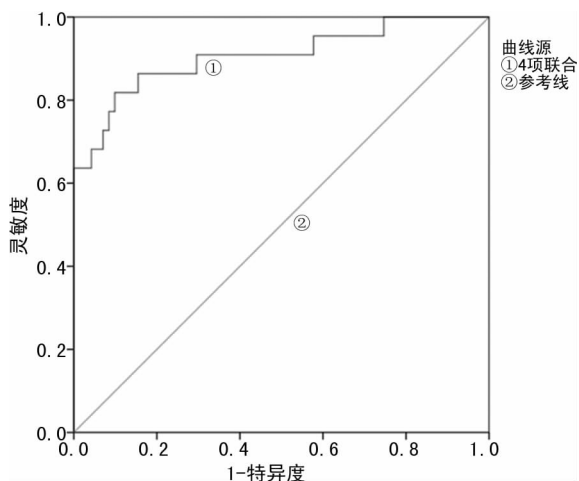


图 3 CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 4 项联合诊断胃癌腹膜转移的 ROC 曲线

表 2 CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 单独及联合诊断胃癌腹膜转移的效能

项目	AUC	诊断界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CEA	0.813	15.10 ng/mL	59.1	91.5	0.506
CYFRA21-1	0.795	23.35 ng/mL	59.1	93.0	0.521
CTC	0.857	3.30 个	63.6	98.6	0.622
PNI	0.741	37.25	63.6	80.3	0.439
4 项联合	0.906	—	81.8	90.1	0.719

注:—为无数据。

3 讨 论

胃癌腹膜转移的机制尚不明确,有研究认为“种子-土壤学说”可能是胃癌腹膜转移的机制,原发性胃癌细胞浸润浆膜形成脱落的“种子”,而这些“种子”具有较强的侵袭与转移能力,在各种因素作用下黏附于腹腔脏器或网膜,随后着床形成胃癌转移灶^[5-6]。CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 等肿瘤标志物检测对胃肠道肿瘤早期诊断、预后判断、疗效评价具有重要意义^[7-8]。

本研究结果表明,胃癌腹膜转移患者 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平均高于未转移患者与健康对照者, PNI 低于未转移患者与健康对照者;未转移患者 CTC、CEA、CYFRA21-1 水平均高于健康对照者, PNI 低于健康对照者。这提示胃癌腹膜转移患者与未转移患者均存在 PNI、CTC、CEA 及 CYFRA21-1 水平变化,且其可能与胃癌的发生、发展有关。CEA 是肿瘤相关抗原的一种,广泛存在于消化系统肿瘤中,在正常胚胎组织与健康人血清中也可被检出。当肿瘤细胞失去极性时,其分泌的 CEA 增多,排出受阻,进入人体血液循环与淋巴循环中的 CEA 增多,导致 CEA 水平增高^[9]。有研究指出,CEA 不仅是胃癌的诊断标志物之一,在结直肠癌、乳腺癌、肺癌诊断中也均具有较高的价值^[10-12]。正常情况下, CYFRA21-1 在血清中水平较低,其主要存在于肿瘤细胞的细胞质中,肿瘤细胞坏死或被溶解时 CYFRA21-1 大量释放,因此,在各类肿瘤中均可检测到 CYFRA21-1 水平升高^[13]。临床研究表明,CTC 可作为多种肿瘤预后、复发和转移的评估指标,且血液中 CTC 越多,患者预后越差,出现复发、转移的概率越高^[14-15]。有研究指出, PNI 是胃癌腹膜转移患者预后不良的独立危险因素, PNI 越低,患者预后越差^[16]。

本研究进一步行 ROC 曲线分析 CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 对胃癌腹膜转移患者的诊断价值,结果显示,CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 单独诊断时具有较高的特异度,但灵敏度均相对较低,考虑这可能与胃癌腹膜转移患者与未转移患者间样本量

差异较大有关。CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 4 项指标联合诊断胃癌腹膜转移的 AUC 为 0.906, 高于各项指标单独诊断, 提示 4 项指标联合检测对胃癌腹膜转移具有较高的诊断价值, 在一定程度上弥补了单一指标诊断灵敏度较低的缺陷。

综上所述, 胃癌腹膜转移患者与未转移患者均存在 CTC、PNI、CEA 及 CYFRA21-1 水平变化, 其可能与肿瘤的发生、发展有关。CEA、CYFRA21-1、CTC、PNI 联合诊断胃癌腹膜转移的价值较高, 临床可将 4 项指标联合检测以提高诊断的准确性, 减少漏诊与误诊。

参考文献

[1] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.

[2] FERRO A, MORAIS S, ROTA M, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: Meta-analyses of published data versus pooled analyses of individual participant data (stop project)[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(3): 197-204.

[3] 凌玲, 程文国, 傅丹, 等. CA125、CA19-9、AFP 及 CEA 在卵巢肿瘤诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(20): 2538-2541.

[4] 王仁德. 胃癌患者诊断中肿瘤标志物检测的应用研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(11): 77-78.

[5] SAWAKI K, KANDA M, MIWA T, et al. Troponin I2 as a specific biomarker for prediction of peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(2): 1-8.

[6] DAHDALEH F S, TURAGA K K. Evolving treatment strategies and outcomes in advanced gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27(3): 519-537.

[7] 陈会军. 术前肿瘤标志物检测对肝内胆管细胞癌淋巴结转移的预测价值[J]. 当代医学, 2019, 25(8): 143-145.

[8] 翁艳, 褚云香, 王东盛, 等. CEA、CA125、CA19-9 对胃癌的诊断价值及与 TNM 分期、淋巴结转移的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(5): 582-584.

[9] YUN Z Y, LI N, ZHANG X, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer[J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62600-62605.

[10] 熊娟. 探讨肿瘤标志物 (CA153、CA199、CA125、CEA) 联合检测对乳腺癌、卵巢癌和结直肠癌的诊断价值[J]. 中国社区医师, 2017, 33(1): 93-94.

[11] 王春娟, 陈欣欣, 丁焕娟. 抗石尿酸酸性磷酸酶、癌胚抗原及血管内皮生长因子对乳腺癌及肺癌骨转移的诊断价值研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(9): 1123-1126.

[12] 王述莲, 呼建民, 何光伦, 等. 肿瘤患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6777-6780.

[13] 彭忠, 郑成军, 江培, 等. 血清肿瘤标志物癌胚抗原和糖类抗原在胃癌腹膜转移中的诊断价值[J]. 西部医学, 2019, 31(5): 782-785.

[14] 田晓坤, 李玉明, 胡宝光, 等. 胃癌患者外周血 Cytel 循环肿瘤细胞检测及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2): 208-210.

[15] 冯倩, 赵景润, 张爱霞, 等. 洛铂联合替吉奥治疗进展期胃癌的疗效及循环肿瘤细胞在预测化疗疗效中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 696-702.

[16] 李凤科, 宋书彬, 汪亦民, 等. 预后营养指数在胃癌伴腹膜转移患者中的预后意义[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(10): 824-827.

(收稿日期: 2020-03-19 修回日期: 2020-09-26)

(上接第 3610 页)

[6] 王永亮, 钱成, 郭运生, 等. 全球登革热流行态势及其影响评述[J]. 口岸卫生控制, 2018, 23(4): 24-30.

[7] 孔秀娟. 2014 年广州登革热的分子流行病学与中药对其患者炎症因子的调节[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016: 5.

[8] 廖宝林, 张复春, 唐漾波, 等. 重症登革热临床和实验室特征及其细胞因子的动态变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5(2): 23-28.

[9] 邓灿友, 匡崇书, 陆昌娴. 登革热伴血小板减少的临床分析[J]. 世界复合医学, 2019, 5(3): 122-124.

[10] TUN Z M, MOORTHY M, LINSTER M, et al. Characteristics of acute febrile illness and determinants of illness recovery among adults presenting to Singapore primary care clinics[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 612-616.

[11] 罗肇文, 朱明古, 程灿昌, 等. 登革热并发肝功能损害与血小板、白细胞的相关性分析[J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(1): 37-39.

[12] 梁肖云, 汪道文, 谢鹏程, 等. 登革热患儿血小板参数的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 562-565.

[13] 曾令恒, 赵艳华, 何思杰, 等. 2014—2016 年登革热患者临床特征及实验室检查结果特点分析[J]. 中国医药科学, 2017, 7(4): 12-16.

[14] 冼中任, 陈秋霞, 詹铀超. 登革热患者心肌酶变化及与其他实验室指标的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(16): 2565-2567.

(收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2020-09-29)