

癌胚抗原 糖类抗原 72-4 和糖类抗原 19-9 对胃癌的诊断价值

何燕娟, 刘 检, 史 梅(江苏省常州市第一人民医院检验科 213003)

【摘要】 目的 探讨检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 19-9(CA19-9)在胃癌诊断中的价值。**方法** 应用化学发光和电化学发光技术检测经病理检查确诊为胃癌患者 104 例,胃良性疾病患者 43 例及健康对照组 51 例的血清 CEA、CA72-4 和 CA19-9 的水平。**结果** 胃癌组患者 CEA、CA72-4 和 CA19-9 水平均高于胃良性疾病组和健康对照组($P < 0.05$),而胃良性疾病组和健康对照组 3 种肿瘤标志物水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线分析显示,CEA、CA19-9、CA72-4 曲线下面积分别为 0.778、0.670、0.715。CEA 取 cut off 值为 4.7 ng/mL 时,灵敏度和特异度分别为 51.2%和 95.7%。CA19-9 取 cut off 值为 28 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 43.0%和 95.7%。CA72-4 取 cut off 值为 6.3 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 29.1%和 94.7%。若联合检测 3 种肿瘤标志物,灵敏度可提高到 61.5%,特异度为 84.7%。**结论** CEA、CA72-4 和 CA19-9 对胃癌有较好诊断价值;CEA 是诊断胃癌最有价值的指标;3 项指标联合检测可提高对胃癌诊断的敏感度。

【关键词】 胃癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 72-4

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)01-0020-02

Diagnostic value of CEA, CA72-4 and CA19-9 in gastric cancer HE Yan-juan, LIU Jian, SHI Mei (Department of Clinical Laboratory, Changzhou First People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

【Abstract】 Objective To discuss the diagnostic value of serum tumor markers carcinoma embryonic antigen (CEA), CA72-4 and CA19-9 in the patients with gastric cancer. **Methods** The serum levels of CEA, CA72-4 and CA19-9 were measured by chemiluminescence immunoassay (CLIA) and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) in 104 patients with gastric cancer, 43 patients with benign gastric diseases and 51 healthy persons. **Results** Serum levels of four tumor markers in the patients with gastric cancer were higher than those in benign gastric disease group and healthy control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the benign gastric disease group and healthy control group ($P > 0.05$). The areas under the curve (AUC) of CEA, CA19-9 and CA72-4 were 0.778, 0.670 and 0.715 respectively by application of ROC curve. The cut off value of CEA was 4.7 ng/mL, which resulted in 51.2% sensitivity and 95.7% specificity. The cut off value of CA19-9 was 28 U/mL, which resulted in 43.0% sensitivity and 95.7% specificity. The cut off value of CA72-4 was 6.3 U/mL, which resulted in 29.1% sensitivity and 94.7% specificity. Compared to single detection, the sensitivity detection of the three tumor markers were improved significantly. **Conclusion** CEA, CA19-9 and CA72-4 have the good diagnostic value to gastric cancer. CEA is the most effective tumor marker of gastric cancer. Combined detection of serum tumor markers CEA, CA72-4 and CA19-9 can improve the sensitivity of gastric cancer.

【Key words】 gastric cancer; carcinoma embryonic antigen; CA19-9; CA72-4

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,占我国恶性肿瘤死亡例数的 23.2%^[1],临床上采用胃镜下取活组织进行病理检查确诊胃癌是常用的较好方法,但对于早期胃癌的诊断易发生漏诊。早期诊断和早期治疗是防治肿瘤与降低病死率的最有效办法。由于肿瘤基因的复杂性,没有一个肿瘤是单一类型的,迄今为止,尚无一种“理想”的肿瘤标志物^[2]。因此,选择合适的肿瘤标志物并加以合理应用以达到筛选和早期诊断是当前最主要的目标。本文研究癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 19-9(CA19-9)进行联合检测,旨在探讨其在胃癌诊断中的价值和意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 病例组:为 2010 年 3~9 月本院住院患者 147 例。其中经病理检查确诊为胃癌 104 例,男 79 例,女 25 例,年龄 19~88 岁,平均 61.6 岁;胃良性疾病(包括胃炎,胃

溃疡,胃息肉等)43 例,男 23 例,女 20 例,年龄 38~83 岁,平均 58.4 岁。健康对照组:为 2010 年 3~9 月来体检中心健康体检者 51 例,其中男 27 例,女 24 例,年龄 33~75 岁,平均 52.2 岁。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 采集空腹静脉血 3~4 mL,离心后分离血清进行检测(排除溶血、脂血标本)。

1.2.2 仪器与试剂 CA72-4 采用罗氏 2010 全自动电化学发光免疫分析仪检测;CEA 和 CA19-9 采用雅培 ARCHITECT i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪检测,两者试剂均为配套试剂。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析法对各组数据进行比较,用 LSD- t 检验进行组间比较分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。ROC 曲线进行诊断价值分析。

2 结 果

2.1 胃癌组与胃良性疾病组及健康对照组血清肿瘤标志物含量比较 胃癌组与胃良性疾病组及健康组比较 3 项指标的含量差异均有统计学意义($P<0.05$),而胃良性疾病组与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 胃癌组与对照组血清肿瘤标志物结果比较($\bar{x}\pm s$)				
分组	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA72-4(U/mL)	CA19-9(U/mL)
胃癌组	104	37.75±164.67*	14.69±41.44*	165.33±340.47*
胃良性疾病组	43	2.34±1.39	2.33±2.18	11.63±13.20
健康对照组	51	1.95±0.96	2.64±2.15	9.18±7.85

注:与胃良性疾病组及健康对照组相比较,* $P<0.05$ 。

2.2 CEA、CA724 和 CA199 的诊断价值 将 104 例胃癌组、43 例胃良性疾病组和 51 例健康对照组患者血清 CEA、CA72-4 和 CA19-9 水平进行 ROC 曲线分析,结果见图 1。CEA 曲线下面积为 0.778,95%CI:0.710~0.836,取 cut off 值为 4.7 ng/mL 时,灵敏度和特异度分别为 51.2%和 95.7%,阳性似然比和阴性似然比分别为 12.0 和 0.5,阳性预测值和阴性预测值分别为 91.7%和 68.2%。CA19-9 曲线下面积为 0.670,95%CI:0.596~0.738,取 cut off 值为 28 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 43.0%和 95.7%,阳性似然比和阴性似然比分别为 10.1 和 0.6,阳性预测值和阴性预测值分别为 90.2%和 64.7%。CA72-4 曲线下面积为 0.715,95%CI:0.643~0.779,取 cut off 值为 6.3 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 29.1%和 94.7%,阳性似然比和阴性似然比分别为 5.5 和 0.7,阳性预测值和阴性预测值分别为 83.3%和 59.3%。将 3 种肿瘤指标分别进行两两间曲线下面积比较,只有 CA19-9 和 CEA 曲线下面积差异有统计学意义($P<0.05$)。若联合检测 3 种肿瘤标志物,灵敏度可提高到 61.5%,特异度为 84.7%。

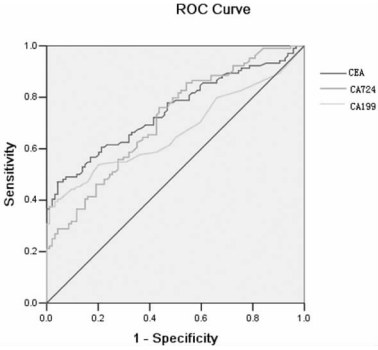


图 1 CEA、CA72-4 和 CA19-9 诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨 论

目前人类已发现的特异性较强、灵敏度较高、有一定临床价值的肿瘤标志物有 100 多种,与胃癌相关的肿瘤标志物主要有 CEA、CA19-9、CA72-4、MG7-Ag 等^[3-4]。CEA 是一类具有人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋白,相对分子质量约为 200 000,胚胎期主要存在于胎儿的胃肠道、胰腺和肝脏,出生后组织内含量很低,胃肠道恶性肿瘤时可见血清 CEA 升高^[5]。CA72-4^[6-7]是由美国国立癌症研究所(NCI)于 1981 年从乳癌的肝转移灶中发现的肿瘤相关糖蛋白,相对分子质量大于 1 000×10³,属于黏蛋白类癌胚胎抗原。组织化学研究证明,它存在于 50%的乳腺癌组织和 85%~95%的结肠、胰腺、胃、

肺及卵巢的肿瘤中。CA19-9 被认为是一种对消化道肿瘤有高热特异性的肿瘤相关抗原^[8],是 1979 年 Koprowski 等用大肠癌细胞系 SW116 免疫小鼠并与骨髓瘤杂交制得的 116-NS19-9 单克隆抗体,是一种糖类抗原,其结构为唾液酸化乳-N-岩藻乳糖。免疫组织学研究证明,健康人的胰腺、胃、胆管和胆囊等存有微量的 CA19-9,所以这些器官组织患病,特别是患有恶性肿瘤时分泌亢进,并经肿瘤血管释放入血,形成高 CA19-9 血症。

本研究结果显示,胃癌组血清 CEA、CA19-9、CA72-4 水平高于胃良性疾病组及健康对照组,而胃良性疾病组血清 CEA、CA19-9、CA72-4 水平与健康对照组比较差异无统计学意义。ROC 分析结果来看,CEA、CA19-9、CA72-4 曲线下面积分别为 0.778、0.670、0.715,CEA 与 CA199 曲线下面积比较有统计学意义($P<0.05$)。CEA 在 cut off 值为 4.7 ng/mL 时,灵敏度和特异度分别为 51.2%和 95.7%,与 CA19-9 和 CA72-4 相比,灵敏度更高,阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值也更为理想,说明 CEA 是一项诊断胃癌较好的指标,其诊断价值优于 CA19-9 和 CA72-4。CA19-9 取 cut off 值为 28 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 43.0%和 95.7%,阳性似然比和阴性似然比分别为 10.1 和 0.6,阳性预测值和阴性预测值分别为 90.2%和 64.7%,说明 CA19-9 对胃癌具有较好的诊断价值,此结果与资料报道^[9]一致。CA72-4 从 ROC 曲线来看,取 cut off 值为 1.8 U/mL 时 youden 指数最大,灵敏度和特异度分别为 74.4%和 56.4%,虽然灵敏度较高,但特异性较差。考虑到诊断试验更强调高特异性,因此选取 cut off 值为 6.3 U/mL 时,灵敏度和特异度分别为 29.1%和 94.7%,提高了诊断特异性,但灵敏度较低,此结果与杨海蔚等^[10]的结果一致。如果将 3 项指标进行联合检测,灵敏度为 61.5%,特异度为 84.7%,在兼顾特异度的情况下,提高了检测的灵敏度。

综上所述,CEA、CA19-9、CA72-4 对胃癌具有较好的诊断价值;CEA 是诊断胃癌最有价值的指标,而 CA72-4 的灵敏度较低;若将 3 项肿瘤指标联合检测,可适当提高检测的灵敏度。同时应结合内镜、影像、病理等综合考虑,才能减少误诊和漏诊,从而提高对肿瘤诊断的准确性。

参考文献

[1] 孙秀娣,牧人,周有尚,等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志,2004,26(1):4-9.

[2] 陈允硕. 肿瘤标志物的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(1):52-55.

[3] 郭花,朱金水,朱励,等. 肿瘤标志物对胃癌诊断应用价值的比较[J]. 中国临床医学,2009,16(3):369-371.

[4] 李建华,吴昌平. 胃癌诊断标志物研究新进展[J]. 医学综述,2008,14(10):1554-1555.

[5] Dilege E, Mihmanli M, Demir U, et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(99-100): 674-677.

[6] Fernandes LL, Martins LC, Nagashima CA, et al. CA72-4 antigen levels in serum and peritoneal washing in gastric cancer. Correlation with morphological aspects of neoplasia[J]. Arq Gastroenterol, 2007, 44(3):235-239.

(下转第 23 页)

直接确认为 91.6%, ELISA 的结果为阳性。

2.2 使用 ELISA 最低可检出约 0.8 NCU/mL 的标准物质, 最低可检出的家兔免疫血清的滴度约为 1:24; 使用 TPPA 检出 1 NCU/mL 标准物质的滴度为 1:4, 使用 TPPA 1:80 的判断标准可以检测出标准物质浓度约为 6 NCU/mL。

2.3 54 例低浓度标本经 TPPA 从原倍开始倍比稀释检测后, 所有标本在 1:4 稀释度上均为阳性, 54 例判读为阳性的滴度均值约 1:32。54 例低浓度标本的 TRUST 方法检测结果均为阴性。

3 讨 论

临床上特异性检测梅毒螺旋体抗体常采用 ELISA 初筛, 采用 TPPA 确认。ELISA 使用的是重组抗原, 灵敏度较高, 但易受到类风湿因子、补体、嗜异性抗体、嗜靶抗原的自身抗体、医源性诱导的抗鼠 Ig(s) 抗体、交叉反应物质等因素的影响, 导致其特异性下降。TPPA 采用梅毒螺旋体(Nichols 株) 菌体抗原, 使用明胶颗粒为载体, 试验过程中不使用外来抗体, 上述 ELISA 的诸多干扰因素(交叉反应物质除外)对 TPPA 检测影响不大。因此该组合方法筛选检测为 WHO 所推荐。

参照曹树正等^[5]的报道, 考虑钩状效应等因素, 本试验进行了 ELISA 复检。结果表明: 按常规方法测定, 约 11% 的 ELISA 阳性标本被 TPPA 确证时判断为阴性。54 例低浓度标本经改进 TPPA 稀释方法检测后, 结果均表现为有反应性, 这表明该部分标本存在低浓度梅毒抗体, 对两种不同类型的抗原均有反应性。

本研究结果表明, ELISA 检测的敏感性高于 TPPA(按 1:80 的判断标准), 这种差异可导致位于 0.8~6.0 NCU/mL 浓度的样本, 在经 TPPA 确认时判断为阴性。这种情况的出现, 作者认为可能与 TPPA 以 FTA-ABS 为标准设定的临界判定值(cut off)有关^[6], 而实际上 ELISA、TPPA 的灵敏度高于 FTA-ABS, 因此对于低浓度样本盲目依赖 FTA-ABS 为金标准并不可取。

按照免疫学的基本原理, TPPA 中 IgG 型抗体反应性较 IgM 型抗体反应性弱。在感染性疾病的潜伏期、恢复期、免疫缺陷症感染者或隐性感染者等人群中, 抗体绝大部分以 IgG 型为主, IgM 型抗体含量较低, 因此这部分人群在通过 TPPA 法检测时, 往往表现为较低滴度的反应性。由于这部分人群梅毒症状不明显, 抗体检测结果模棱两可, 所以常常为流行病调查

者和临床所忽视。但这部分低浓度人群中存在进一步发展的可能, 因此应予以重视。

通过以上因素分析, 作者认为: 临床检验工作中应根据实验室实际情况, 可适当降低 TPPA 的 cut off 值, 使得同一实验室两种办法的敏感度保持基本一致。如经 TPPA 确证时, 浓度高于 1:80 的判断标准, 直接判断 TP 抗体为阳性; 如遭遇低浓度样本, 即 TPPA 浓度低于 1:80, ELISA 为有反应性, 则应再进行从原倍稀释开始试验, 同时做好对照试验, 如两种方法均有阳性反应, 可判读为弱反应性, 可提示临床注意。如有条件, 使用其他高灵敏度、高特异性的方法进一步分析, 以保证梅毒抗体检测的准确性。这样做有助于提高实验室诊断早期梅毒、隐性梅毒的能力, 也有助于梅毒螺旋体的流行病学调查研究^[7]。

参考文献

- [1] 吉飞跃, 钱开成, 崔益祥, 等. 江苏省海安县 16932 例住院患者梅毒感染情况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(6): 766.
- [2] Young H, Moyes A, Seagar L, et al. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis[J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(4): 913-917.
- [3] Young H. Guidelines for serological testing for syphilis [J]. Sex Transm Infect, 2000, 76(5): 403-405.
- [4] Eggelstone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group[J]. Commun Dis Public Health, 2000, 3(3): 158-162.
- [5] 曹树正, 王文武, 张真路. 梅毒检测“灰区”样本的分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(3): 476-477.
- [6] Deguchi M, Hosotsubo H, Yamashita N, et al. Evaluation of gelatin particle agglutination method for detection of Treponema pallidum antibody[J]. Kansenshogaku Zasshi, 1994, 68(10): 1271-1277.
- [7] 李金明. 感染性疾病血清学检验中应重视对弱反应性标本的确认[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(7): 577.

(收稿日期: 2011-06-26)

(上接第 21 页)

- [7] Mizumoto Y, Kyo S, Takakura M, et al. Ca72-4 (TAG72) [J]. Nihon Rinsho, 2010, 68(Suppl 7): 717-719.
- [8] Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Olakowski M, et al. Clinical value of serum neopterin, tissue polypeptide-specific antigen and CA19-9 levels in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis [J]. Pancreatology, 2010, 10(6): 689-694.

- [9] 潘源, 宋丰举, 崔林, 等. 胃癌联合检测 CA72-4, CA242, CA19-9 和 CEA 的临床意义与诊断价值[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(13): 729-731.
- [10] 杨海蔚, 温怀凯, 余玲玲. 4 种血清肿瘤标志物的检测对胃癌的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(27): 4041-4042.

(收稿日期: 2011-06-21)