

- sion in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):304-311.
- [29] LI Z, LEI Z, SHEN F, et al. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2018, 153(10):e182721.
- [30] SIEGEL A B, WANG S, JACOBSON J S, et al. Obesity and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Invest, 2010, 28(10):1063-1069.
- (收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-05-26)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.19.047

肿瘤标志物 CA724 在肿瘤中的研究进展*

谢兴凤¹综述, 张 旭^{2△}审校

1. 四川省绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000; 2. 四川绵阳
四 0 四医院检验科, 四川绵阳 621000

关键词: 糖链抗原 724; 肿瘤标志物; 联合
中图法分类号: R73-3 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)19-2896-03

肿瘤疾病种类繁多, 发病率常年居高不下, 病死率较高, 而肿瘤的早期诊断是延长患者寿命的关键, 但是处于肿瘤早期患者因无明显不适症状, 临床上首次便能确诊者较少。病理诊断作为肿瘤诊断的“金标准”, 其创伤性较大, 且诊断时间较晚, 为寻求快速且创伤性小的诊断方法, 肿瘤标志物应运而生。肿瘤标志物可反映肿瘤的存在, 在正常组织或血液中不表达或表达量极低, 当机体有肿瘤存在时, 其表达量急剧升高。此外, 不同的组织部位可分泌合成不同类型的肿瘤标志物, 临床上可根据表达量的改变, 判断良、恶性肿瘤, 同时还可了解肿瘤细胞的分化程度和细胞功能。糖链抗原(CA)724 便是此类标志物中的一种。近年来, 有关 CA724 等肿瘤标志物的检测及其与各种肿瘤的相关性的研究较多, 且运用不同的标志物联合检测, 对各类肿瘤的诊断灵敏度和特异度均有所不同。本文就肿瘤标志物 CA724 在肿瘤检测中的应用作一综述。

1 CA724 的基本性质

专家利用杂交瘤技术获得了能识别肿瘤特异性的大分子糖蛋白抗原, 并研制了单克隆抗体识别系统。CA 作为肿瘤细胞的相关抗原。常用的 CA 系列有: CA125(卵巢癌相关抗原)、CA199(胰腺和肠癌相关抗原)、CA15-3(乳腺癌相关抗原)。

CA724 是近几年临床常用的一个肿瘤指标, 主要用于消化道肿瘤的早期筛查, 属于非特异性肿瘤标志物^[1]。其本质是细胞表面黏蛋白类的高分子糖蛋白, 广泛分布于上皮细胞和恶性肿瘤的细胞质内, 相对分子质量为 $(220 \sim 400) \times 10^3$, 可被 cc49 和 B72.3 两种单克隆抗体识别。CA724 是构成肿瘤细胞骨架成分的重要分子结构, 分子结构中含有磷酸化的氨基酸序

列, 随着肿瘤细胞的异常增殖, 可通过外分泌的方式释放入血液循环, 正常人体血清中 CA724 $< 6 \text{ U/mL}$, 当组织发生癌变, 则可迅速入血, 血清检测水平急剧升高^[2]。因此, CA724 又属于癌胚抗原性质肿瘤标志物。

2 CA724 的检测

肿瘤标志物的水平检测应在报告中标注所采用的方法, 因方法学的不同, 检测的结果也有所差异, 且不同方法检测结果不宜相互比较。目前, 研究中所提供的有关 CA724 的检测方法主要是电化学发光法, 检测仪器多源自于罗氏 Elecsys1010、2010、170 和 601 免疫测定分析仪。采用 cc49 和 B72.3 两种单克隆抗体, 后者是 CA724 的特异性抗体, 利用抗原抗体夹心法的原理, 对 CA724 水平进行检测。

3 CA724 在肿瘤中的应用

3.1 在胃癌中的应用 胃肠道可供机体营养, 其状态关乎人类生活质量, 但胃肠疾病逐年增加, 给人类生活质量带来巨大影响, 尤其是胃癌的发病率较高, 预后较差。胃癌的检测目前没有一个特异性的肿瘤指标, 需依靠病理和手术进行诊断。CA724 是现有与胃癌相关性最高的一个指标。CA724 在胃癌患者中血清水平远远大于胃部良性病变患者和健康人群, 对胃癌有较大的诊断参考价值。但单独使用 CA724 对胃癌的诊断效能还是不能满足临床要求, 因此, 又加入了癌胚抗原(CEA)和 CA199 与之进行联合检测。CA724 单独应用于胃癌的诊断灵敏度和特异度均 $> 70\%$, 远远优于 CEA 和 CA199 单独检测时的诊断灵敏度和特异度 $(50\% \sim 65\%)$ ^[3-5]。联合检测不仅是在对胃癌的鉴别诊断方面, 更是在对胃癌分期、患者年龄、肿瘤大小和有无淋巴结转移等因素的关系方

* 基金项目: 四川省医学科研青年创新课题(Q17063)。

△ 通信作者, E-mail: myzx404@163.com。

面,均显示出较大优势^[6-8]。除此之外,也有少数研究者将 CA724 与 C 反应蛋白、CA125、CA242、CA50 和胃蛋白酶原联合检测,结果也是联合检测的诊断效能优于单独检测^[9-11]。如此多的联合检测指标均显示有一定的效果,但还是缺乏规范而大规模的数据来支撑哪一种组合是对胃癌诊断的最优组合。另外,也有研究者将 CA724、CA199 和 CEA 联合检测用于胃癌患者化疗和新辅助化疗疗效的评估,结果显示化疗前后,这 3 个指标的血清水平差异有统计学意义($P < 0.05$)^[12-13]。

3.2 在肠癌中的应用 大肠癌是排名第 3 的致死性肿瘤,结直肠癌的发病率和病死率逐年攀升^[14],而影响这类疾病预后的关键因素为是否复发转移。郁肖夫等^[15]探讨了 CEA 与 CA724 在结直肠癌中的复发及与预后的关系。首先,CA724 对结直肠癌的诊断准确度 $> 80\%$ ^[16],试验组 CEA 和 CA724 的血清水平和异常率均远远高于炎症对照组,可用于区分结直肠的恶性与良性病变。其次,其水平均随 TNM 分期升高而升高,且分期的组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明二者可用于结直肠癌恶性程度的判定,但是否有具体的判定值,还需进一步研究。最后,对结直肠癌患者行根治术后进行 CA724 和 CEA 水平监测,发现术后 CA724 和 CEA 水平高者,复发率高,预后不良,术后这 2 个指标维持低水平的患者,预后较好,复发率低。在大肠癌的诊断研究中,陈舒颖等^[17]在 CA724、CA199、CEA 的基础上增加了皮离蛋白指标,新增加的皮离蛋白也与 CA724 和 CEA 具有同样的临床价值,但未进行联合检测。下一步可进行皮离蛋白指标与 CA724 的联合检测,力求进一步精准诊断和区分肿瘤恶性和良性病变,以及对肠癌进行量化分级。

3.3 在妇科肿瘤中的应用 妇科恶性肿瘤中最常见的是宫颈癌和卵巢癌,由于缺乏早期筛查指标,宫颈癌 5 年存活率为 30% ^[18],卵巢癌 5 年存活率 $< 35\%$ ^[19],远期生存指标较差,因此,妇科肿瘤的早期诊断显得尤其重要。研究结果显示,CA724 在卵巢癌中的诊断灵敏度和特异度均 $> 75.0\%$,准确度高达 84.5% ^[20]。CA724 与甲胎蛋白(AFP)联合检测可鉴别卵巢肿瘤良恶性,且与卵巢癌 FIGO 分期呈正相关,不同分期组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[21],但这一结果与已有研究有一定区别^[22],还需扩大样本量,进一步证实。另有报道,细胞膜糖蛋白 CD105 作为一种血管标志物,与 CA724 和 CA125 联合检测不仅可提高宫颈原位癌和宫颈早浸润癌的准确度,还可监测药物治疗效果^[23-24]。

3.4 在肺癌中的应用 肺癌作为我国发病率第一的恶性肿瘤,针对肺癌的早期筛查指标也特别多,但可能会因为特异度较差而漏诊。目前,非小细胞肺癌的发病率占到了 $80\% \sim 85\%$,胸片及 CT 需要疾病发展

到一定程度才可诊断,有研究者用 CA724、CA199、CEA 和 CA242 来早期诊断肺癌,这 4 项指标联合检测的灵敏度、特异度和准确度均高于单独检测或 2 项、3 项联合检测,且联合诊断阳性患者的无复发生存率较低,远处转移率较高^[25]。段梅梅等^[26]用 CA724 + CA125、CA724 + CA125 + CEA 和 CA724 + CA125 + CEA + P53 这 3 种模式,联合检测非小细胞肺癌,以病理诊断为标准,最后 1 种模式在诊断非小细胞肺癌的灵敏度、特异度和准确度分别为 95% 、 90% 、 92% ,均高于其他 2 种模式联合检测,可以很好的用于临床。以上研究结果证实,可用 CA724 联合 CA125、CEA 和 P53 诊断非小细胞肺癌,以及 CA199 联合 CEA、CA242 来评估肺癌转移及预后的效果较好。

3.5 在肝癌中的应用 原发性肝癌和肝硬化是常见的消化系统肝脏疾病,发现时多处于肝癌中晚期或肝硬化的失代偿期,肝脏损害严重,多不可逆,尚无特效药可治疗,肝癌患者目前多行经肝动脉化疗栓塞术(TACE)进行治疗。梁育飞等^[27]采用 CA724、CA242 及 AFP 这 3 个指标对肝癌患者 TACE 的疗效进行评估,发现 CA724 与 AFP 呈正相关,试验组术前水平高于对照组,而术后 1 周及 1 个月 CA724、AFP 水平明显低于术前,且与肿瘤的大小也呈一定相关性,而 CA242 的水平则变化不明显,因此,CA724、AFP 可用于评估肝癌患者 TACE 的疗效。另外,在肝硬化中也应用 CA724、CA242 及 AFP 这 3 个指标进行 Child-pugh 分级诊断,结果显示,CA724 仅仅在 Child-pugh 分级标准 A 级和 B 级比较中差异无统计学意义($P > 0.05$),其余组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且肝硬化患者的血清和腹水中 CA724 和 AFP 水平均随着 Child-pugh 分级的升高而升高,呈现一定的规律性。CA242 的水平在肝硬化的分级中无明显变化,提示 CA724 和 AFP 对肝硬化的分级诊断及预后评估具有很大的诊疗价值,且与肝硬化程度相关。

4 总结与展望

综上所述,CA724 对胃癌诊断特异度优于其他指标,如 CA199 和 CEA 等。CA724 在卵巢癌、非小细胞肺癌患者血清中水平明显升高,同时对于肝癌和结直肠癌的分级诊断有较大的参考价值。在不同病理类型肿瘤中,CA724 的水平亦有差异,以未分化癌、低分化癌最高,中高分化癌次之。动态测定血清中 CA724 的水平,可对肿瘤的病情监测、疗效评价和复发诊断提供重要临床信息。对肿瘤良恶性的鉴别诊断中,与其他标志物比较,CA724 有较高的鉴别诊断价值。CA724 作为一个非特异性的肿瘤标志物,在一些慢性疾病和特殊人群中其水平也可能会升高。因此,CA724 水平升高应根据病史进行多指标联合检测,可提高其检测特异度。

目前,关于 CA724 有 2 个问题有待思考,一是有

研究者表明,CA724 一般情况下在健康人群中不表达,但部分健康人群会偏高,但身体没有任何异常,同时检测的其他肿瘤指标也正常,猜想可能与试剂灵敏度或参考值制订的偏差有关,具体原因还有待进一步研究。二是 CA724 虽证实与多种肿瘤标志物联合检测具有较高的灵敏度和特异度,但对于 CA724 明显升高没有一个具体的数值可以确诊为肿瘤,是否可以 对 CA724 检测肿瘤,尤其是胃癌,做一个具体数值的界定,以减少患者不必要的担忧和过度的检查,为临床提供更多的信息。

参考文献

[1] LENHARD M S,NEHRING S,NAGEL D,et al. Predictive value of CA125 and CA72-4 in ovarian borderline tumors[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(5):537-542.

[2] 曹会芳.肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的临床价值[J]. 医学理论与实践,2016,29(13):1772-1773.

[3] 廖衍强.胃癌患者血清 CA125、CA19-9、CA724 水平检测及临床意义分析[J]. 河北医药,2019,41(10):1552-1554.

[4] 韩梅,连俊,马明杰,血清胃蛋白酶原与肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242、CA724 联合检测对胃癌诊断的价值分析[J]. 河北医药,2019,41(23):3574-3577.

[5] 刘彦合,宋杰峰,李慧.血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 联合检测在胃癌诊断的价值分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2019,24(4):416-420.

[6] 刘淑妍,刘艳艳,王丽洁. CA724 联合 CEA、CA199 检测在胃肠道肿瘤诊断中的应用价值[J]. 医学检验,2018,18(83):128.

[7] 马文莉. CA724、CEA、CA242、CA199 联合检测在诊断早期胃癌中应用价值[J]. 当代医药论丛,2018,16(12):126-127.

[8] 王叶婧.胃癌应用 CA724、CEA、CA242、CA199 肿瘤标志物联合检验的分析[J]. 影像研究与医学应用,2018,2(12):242-243.

[9] 李思就,胡葑葑,龚志军.血清胃蛋白酶原联合 CA724 在胃癌患者中的诊断及预后价值[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(1):18-22.

[10] 索生红,杨永成.联合检测血清 PG I、PG II、TK1、TS-GF、CEA 与 CA724 水平对胃癌的诊断价值[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):244-247.

[11] 徐汉辉,余得喜. CRP、CEA、CA199、CA724 联合检测对胃癌的临床诊断价值[J]. 现代诊断与治疗,2018,29(16):2614-2615.

[12] 张艳丽.血清 CEA、CA724、CA199 水平联合检测在胃癌化疗患者疗效评估中的应用价值[J]. 中国卫生工程学,2018,17(2):245-247.

[13] 张智燕. CEA、CA199、CA724 在胃癌新辅助化疗疗效评估中的应用[J]. 系统医学,2018,3(7):4-6.

[14] CHEN W,ZHENG R S,PETER D,et al. Cancer statistics in China,2016[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.

[15] 郁肖夫,郑晓.糖类抗原 CA125、CA199、CA724 癌胚抗原对大肠癌的诊断价值[J]. 中国药物与临床,2019,19(3):395-397.

[16] 吴云龙,王晓辉,王谦.不同年龄解馋爱患者血清内 CEA、AFP、CA50、CA199 和 CA724 的表达及意义[J]. 实用癌症杂志,2019,34(8):1252-1254.

[17] 陈舒颖,邱芳华,李秋明,等.血清 DCD、CA199、CA724 和 CEA 联合检测对大肠癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2017,33(15):2482-2485.

[18] MASSAD L S,EINSTEIN M H,HUH W K,et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Obstet Gynecol,2013,121(4):829-846.

[19] DE-LA-MOTTE R T,PAUTIER P,GENESTIE C,et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors[J]. Gynecol Oncol,2016,142(3):452-457.

[20] 胡薇,徐鸿绪,陈启斌.血清 CA724、CYFRA21-1 及 PIV-KA-II 诊断卵巢癌价值[J]. 中国计划生育杂志,2019,27(2):230-233.

[21] 冯利,杨欣慰,李晓兰.联合检测血清癌抗原 724 及甲胎蛋白在卵巢癌诊断、临床分期中的价值[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(12):1957-1970.

[22] CAPOSOLE M Z,ARUCA-BUSTILLO V,MITCHELL M,et al. Benign metachronous bilateral ovarian and mediastinal teratomas with an elevated alpha-fetoprotein[J]. Ann Thorac Surg,2015,99(3):1073-1075.

[23] WRIGHT T C,STOLER M H,BEHRENS C M,et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus:end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecol oncol,2015,136(2):189-197.

[24] 冯访梅,朱筱勇.血清可溶性 CD105、糖类抗原 CA125 和 CA724 水平检测在宫颈癌联合化疗中的价值研究[J]. 中国医学装备,2016,13(12):105-108.

[25] 谭祥.血清肿瘤标志物 CEA、CA724、CA242、CA19-9 联合检测诊断肺癌的临床价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(8):900-904.

[26] 段梅梅,付佳佳. CA125、CEA、CA724 和 P53 检测诊断非小细胞肺癌脑转移的价值分析[J]. 现代医院,2016,16(11):1611-1613.

[27] 梁育飞,石亮,孙宁宁,等.肝硬化不同 Child-pugh 分级中 CA724、CA242、AFP 检测的临床分析[J]. 重庆医学,2015(14):1966-1968.