

# 胃癌患者血清 CA724, NSE 和 PGR 水平联合检测对肿瘤临床病理分期及淋巴结转移的诊断价值

徐翠香<sup>a</sup>, 王建华<sup>b</sup>, 武敏<sup>c</sup>, 刘宵<sup>b</sup>, 张丽洁<sup>d</sup>, 黄晓燕<sup>a</sup>

(陕西省人民医院 a. 陕西省感染与免疫重点实验室; b. 普外科; c. 科研科; d. 血液病研究室, 西安 710068)

**摘要:** **目的** 探讨血清糖类抗原 724 (CA724)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和胃蛋白酶原比值 (PGR) 在胃癌诊断、临床分期及淋巴结转移中的临床应用价值。**方法** 采用电化学发光法及酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 2017 年 4 月~2019 年 4 月入住于陕西省人民医院的 84 例胃癌患者 (胃癌组) 及 80 例胃良性病变患者 (良性病变组) 血清中 CA724, NSE 和 PGR 水平, 观察上述指标在各组患者中的表达水平, 评价其在胃癌临床分期和淋巴结转移中的应用价值, 并分析这三项指标联合检测的诊断效能。**结果** 胃癌组血清 CA724 和 NSE 水平与良性病变组对比, 明显较高, PGR 水平与良性病变组对比, 明显较低, 差异均有统计学意义 ( $t=63.327, 48.026, 7.146$ , 均  $P < 0.05$ ); 胃癌组中, III~IV 期患者血清 CA724 和 NSE 水平与 I~II 期患者对比, 明显较高, PGR 水平与 I~II 期患者对比, 明显较低, 差异均有统计学意义 ( $t=46.687, 47.916, 16.358$ , 均  $P < 0.05$ ); 胃癌组中, 淋巴结转移者血清 CA724 和 NSE 水平与未转移者对比, 明显较高, PGR 水平与未转移者对比, 明显较低, 差异均有统计学意义 ( $t=49.679, 30.872, 22.573$ , 均  $P < 0.05$ ); CA724, NSE 和 PGR 三项联合检测准确度、特异度、灵敏度分别为 92.68%, 88.75% 和 96.43%, 与单项检测对比, 均明显较高, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=5.096\sim20.993$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** CA724, NSE 和 PGR 在胃癌患者中表达异常, 且与胃癌临床分期及淋巴结转移有一定关联, 三者联合检测, 有助于胃癌的鉴别诊断。

**关键词:** 血清糖类抗原 724; 神经元特异性烯醇化酶; 胃蛋白酶原比值; 胃癌; 诊断效能

**中图分类号:** R735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-006-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.002

## Diagnostic Value of Combined Detection of Serum CA724, NSE and PGR Levels in Patients with Gastric Cancer for Tumor Clinical Pathological Stage and Lymph Node Metastasis

XU Cui-xiang<sup>a</sup>, WANG Jian-hua<sup>b</sup>, WU Min<sup>c</sup>, LIU Xiao<sup>b</sup>, ZHANG Li-jie<sup>d</sup>, HUANG Xiao-yan<sup>a</sup>

(a. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Infection and Immune Diseases; b. Department of General Surgery; c. Scientific Research Center; d. Laboratory of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of serum CA724, NSE and PGR in the diagnosis, clinical staging and lymph node metastasis of gastric cancer. **Methods** Serum levels of CA724, NSE and PGR in 84 patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 80 patients with benign gastric lesions (benign lesion group) were measured by electrochemiluminescence and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from Apr 2017 to Apr 2019, observed the expression of the three indicators in gastric cancer and benign gastric lesions group, and analyzed the diagnostic efficacy of the combined detection of three indicators. **Results** Compared with the benign lesion group, the levels of CA724 and NSE in the gastric cancer group were significantly higher, and the PGR level was significantly lower, the differences were statistically significant ( $t=63.327, 48.026, 7.146$ , all  $P < 0.05$ ). In the gastric cancer group, compared with the patients with stage I~II, the levels of CA724 and NSE in patients with stage III~IV were significantly higher, and the level of PGR was significantly lower, the differences were statistically significant ( $t=46.687, 47.916, 16.358$ , all  $P < 0.05$ ). In the gastric cancer group, compared with the non-metastatic patients, the levels of CA724 and NSE in patients with lymph node metastasis were significantly higher, and the PGR level was significantly lower, the differences were statistically significant ( $t=49.679, 30.872, 22.573$ , all  $P < 0.05$ ). The accuracy, specificity and sensitivity of the combined detection of CA724, NSE and PGR were 92.68%, 88.75% and 96.43%.

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金项目: 干扰素  $\alpha$  增强 HCA587 长肽疫苗的抗肿瘤效应及机制研究, 项目批准号: 81801647; 陕西省创新能力支撑计划 (2017KCT-28)。

**作者简介:** 徐翠香 (1980-), 女, 西安交通大学第一附属医院内科学博士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤免疫及耐受, E-mail: xucuixiang1129@163.com。

**通讯作者:** 黄晓燕 (1983-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 肿瘤诊断与免疫, E-mail: huangxy08@163.com。

respectively, which were significantly higher than the single test, the differences were statistically significant( $\chi^2=5.096\sim20.993$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** CA724, NSE and PGR were abnormally expressed in the patients with gastric cancer, and which associated with tumor clinical pathological stage and lymph node metastasis. The combined detection of the three indicators is helpful for the diagnosis of gastric cancer.

**Keywords:** serum carbohydrate antigen 724; neuron specific enolase; pepsinogen ratio; gastric cancer; diagnostic efficacy

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率呈逐年上升趋势,目前发病率在恶性肿瘤中排名第四<sup>[1]</sup>。最新数据显示:每100万胃癌病例中我国占41%,远高于欧美国家<sup>[2]</sup>。尤其是我国青藏高原地区,胃癌的死亡率居我国首位,达40.62/10万<sup>[3]</sup>。由于胃癌早期隐匿性强,约60%~70%患者确诊即为中晚期<sup>[4]</sup>。胃镜下组织病理检查是诊断胃癌的“金标准”,但操作复杂有创,多数患者不耐受,且价格昂贵,在疾病早期诊断中应用受限<sup>[5]</sup>。胃癌晚期外科手术和抗肿瘤治疗并不能明显改善其不良预后,5年生存率仅为5%~17%<sup>[6]</sup>。因此,提高胃癌早期诊断率,简化诊断方式,推广无创有效的诊断方法对胃癌患者的早期诊断、预防治疗等有重要意义。

糖类抗原724(CA724)是一种高分子量黏蛋白,在85%~90%的胃、结肠、卵巢等患者血清中表达,并且随着胃癌患者临床分期的进展,其血清CA724水平也呈现显著升高趋势<sup>[7]</sup>,与胃癌淋巴结转移也息息相关<sup>[8]</sup>。神经元特异性烯醇化酶(NSE)在神经组织内分泌组织中存在广泛,在胃癌患者体内过度表达,可作为胃肠道肿瘤的进展评估<sup>[9]</sup>。近几年发现血清胃蛋白酶原(PG)在胃部疾病诊断中的临床价值较大,PG水平能够反映出不同部位的胃黏膜形态以及功能,研究证实,通过检测血清中PG I、PG II的含量,计算胃蛋白酶原比值(PGR)水平,可对早期胃癌进行诊断与评估<sup>[10]</sup>。虽然CA724, NSE和PGR在胃癌的筛查诊断中均起到了一定作用,但单一检测某一项指标特异度和敏感度都不高<sup>[11]</sup>。将三者进行联合检测,有望进一步提高胃癌诊断准确性。本实验为探讨CA724, NSE和PGR在胃癌中的表达及联合检测的诊断效能进行了对比分析,现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取陕西省人民医院2017年4月~2019年4月经病理检验确诊的84例胃癌患者(胃癌组)及80例胃良性病变患者(良性病变组)为观察对象。胃癌组纳入标准:①患者符合胃癌诊断标准<sup>[3]</sup>,且经病理检验确诊;②患者心、肾、肺功能正常;③入组前未接受相关放疗、化疗、免疫治疗;④预计生存期超3个月;⑤患者临床资料完整。胃癌组排除标准:①伴血液系统、神经系统疾病;②并发其他恶性肿瘤;③妊娠期、哺乳期女性。

胃癌组,男性51例,女性33例,年龄27~65岁,平均年龄 $46.14 \pm 4.28$ 岁。肿瘤位置:贲门胃底部28例,胃体幽门部56例。TNM分期:I期14例,II期21例,III期34例,IV期15例。淋巴结转移:有53例,无31例。胃良性病变组患者入组前均经胃镜与病理确诊,排除癌前病变。胃良性病变分布为胃溃疡(GU),男性18例,女性9例;慢性浅表性胃炎(CSG),男性21例,女性17例;慢性萎缩性胃炎(CAG),男性5例,女性10例。良性病变组,男性43例,女性37例,年龄24~67岁,平均年龄 $46.01 \pm 4.22$ 岁,两组患者性别、年龄对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。以上患者均知情同意并经陕西省人民医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 采用罗氏e601电化学发光分析仪及其配套试剂测定CA724,采用ELISA法测定PGR和NSE,试剂盒由芬兰百得有限公司提供,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3 方法** 所有患者禁食12h,次日早晨空腹抽取肘静脉血3ml,标本采集后静置2h,按2500r/min离心10min,离心半径8cm,分离血清,放置在-70℃冰箱内待检。阳性标准:PGR<4, CA724>6.9U/ml, NSE>17.0ng/ml。观察指标如下:①比较CA724, NSE, PGR在胃癌组和胃良性病变组中的表达。②比较胃癌组内I~II期和III~IV期患者CA724, NSE和PGR表达情况。③比较胃癌组内淋巴结转移和无转移患者CA724, NSE和PGR表达情况。④计算CA724, NSE和PGR单项诊断及三项联合诊断准确度、特异度、敏感度,其中准确度=(真阳性+真阴性)/总例数 $\times 100\%$ ;灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$ ;特异度=真阴性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$ 。

**1.4 统计学分析** 将研究数据纳入SPSS21.0统计学软件中,计数资料用百分率(%)表示,使用 $\chi^2$ 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用方差分析进行组间比较,经 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胃癌组和良性病变组血清CA724, NSE和PGR水平比较** 见表1。胃癌组患者CA724, NSE和PGR水平与良性病变组对比,两组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 胃癌组和良性病变组血清 CA724, NSE 和 PGR 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	胃癌组 (n=84)	良性病变组 (n=80)	t	P
CA724 (U/ml)	47.58 ± 3.17	16.84 ± 3.04	63.327	<0.001
NSE (ng/ml)	67.49 ± 6.79	18.76 ± 6.17	48.026	<0.001
PGR	2.27 ± 0.67	3.04 ± 0.71	7.146	<0.001

2.2 不同胃癌临床病理分期患者血清 CA724, NSE 和 PGR 水平比较 见表2。胃癌组中, III~IV 期患者血清 CA724, NSE 和 PGR 水平与 I~II 期患者比较, 两组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表2 I~II 期与 III~IV 期胃癌患者 CA724, NSE, PGR 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	I~II 期 (n=35)	III~IV 期 (n=49)	t	P
CA724 (U/ml)	23.24 ± 4.15	73.22 ± 5.27	46.687	<0.001
NSE (ng/ml)	40.43 ± 3.82	86.42 ± 4.67	47.916	<0.001
PGR	3.24 ± 0.64	1.43 ± 0.37	16.358	<0.001

表4 CA724, NSE 和 PGR 单项及三项联合检测准确度、特异度、灵敏度比较 [% (n)]

指标	CA724	NSE	PGR	三项联合	三项联合与 CA724		三项联合与 NSE		三项联合与 PGR	
					$\chi^2$	P	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
准确度	78.05 (128/164)	75.61 (124/164)	73.78 (121/164)	92.68 (152/164)	14.057	<0.001	17.918	<0.001	20.993	<0.001
特异度	75.00 (60/80)	71.25 (57/80)	72.50 (58/80)	88.75 (71/80)	5.096	0.024	7.656	0.006	6.762	0.009
灵敏度	80.95 (68/84)	79.76 (67/84)	75.00 (63/84)	96.43 (81/84)	10.029	0.002	11.124	0.001	15.750	<0.001

### 3 讨论

胃癌作为高发性消化系统恶性肿瘤, 近几年随着人们饮食结构和生活习惯改变, 其发病率有所上升。由于疾病早期癌细胞浸润集中于胃黏膜及黏膜下层, 无典型临床表现, 易被患者忽视, 随疾病进展就诊时多处于中晚期, 丧失最佳手术时机, 5 年内生存率较低, 预后极差<sup>[1]</sup>。可见, 探寻一种可靠的早期诊断方法对延长患者生存期, 改善预后非常重要。

肿瘤标志物 (tumor markers, TM) 指特征性存在于恶性肿瘤细胞中, 或由肿瘤细胞合成、释放, 或宿主对肿瘤刺激反应产生的物质, TM 可反映肿瘤发生、发展及监测肿瘤对治疗的反应性<sup>[12]</sup>, 其在肿瘤诊断中应用广泛, 且具有操作简单、快速、非介入性等优点<sup>[13]</sup>。CA724 是具有双抗原决定簇的糖蛋白类癌胚抗原物质, 是检测各种消化道肿瘤及胃癌的非特异性 TM, 可见于卵巢肿瘤、胃癌、结直肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤中。常青霞等<sup>[14]</sup>研究指出, CA724 与肿瘤大小、分期、转移存在关联, 随着胃癌患者 TNM 分期升高, CA724 表达水平越高。

2.3 胃癌淋巴结转移组患者与无淋巴结转移组患者血清 CA724, NSE 和 PGR 水平比较 见表3。胃癌组中淋巴结转移组患者 CA724, NSE 和 PGR 水平与无淋巴结转移组患者比较, 两组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表3 胃癌淋巴结转移组与无淋巴结转移组患者 CA724, NSE, PGR 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	无淋巴结转移组 (n=31)	淋巴结转移组 (n=53)	t	P
CA724 (U/ml)	25.34 ± 3.94	71.18 ± 4.16	49.679	<0.001
NSE (ng/ml)	50.14 ± 4.17	81.14 ± 4.59	30.872	<0.001
PGR	3.38 ± 0.29	1.76 ± 0.36	22.573	<0.001

2.4 CA724, NSE 和 PGR 单项及三项联合诊断效能比较 见表4。CA724, NSE 和 PGR 联合诊断准确度、特异度、灵敏度与单项检测比较, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

李果等<sup>[15]</sup>研究亦指出, 胃癌患者血清 CA724 水平显著高于其他胃部疾病患者, 其在胃癌诊断中的准确率、特异度及灵敏度分别为 74.38%, 90.51% 和 49.34%。本研究结果表明, 胃癌组 CA724 水平显著高于良性病变组, 且 III~IV 期胃癌患者 CA724 水平明显高于 I~II 期患者, 存在淋巴结转移的胃癌 CA724 水平明显高于无淋巴结转移胃癌患者, 单项 CA724 检测在胃癌诊断中准确度、特异度及灵敏度分别为 78.05%, 75.00% 和 80.95%, 其诊断效能与李果等<sup>[15]</sup>研究相符。

NSE 是由神经元和神经内分泌细胞分泌而来的酸性蛋白酶, 在小细胞肺癌、胃癌、Apudoma 神经内分泌肿瘤中具有诊断价值, 但在胃癌诊断中特异性偏低。有研究指出<sup>[16]</sup>, 胃癌患者血清 NSE 水平明显高于胃部良性疾病患者及健康者, 且复发胃癌患者血清 NSE 水平显著高于无复发患者, 提示 NSE 在胃癌诊断中具有一定价值。本研究结果提示, 胃癌组 NSE 水平明显高于良性病变组, 且 III~IV 期胃癌患者 NSE 水平明显高于 I~II 期胃癌患者, 胃癌淋巴结转移患者 NSE 水平明显高于无淋巴结



转移患者,提示NSE在胃癌中存在诊断价值,且随着肿瘤分期升高,NSE水平越高。

PG包含PG I和PG II两个亚群,两者均由胃底腺的主细胞及颈黏液细胞分泌,PG II还由十二指肠腺及幽门腺分泌。绝大多数PG会进入胃腔,仅有10%左右PG经胃黏膜毛细血管进入血液循环,因此,通过测定血液中PG含量可反映胃黏膜形态及功能变化<sup>[17]</sup>。PG在血液中较稳定,一旦胃黏膜发生病变,就会使PG分泌细胞受累,造成血清PG发生改变,相应PGR(PG I/PG II比值)也会发生改变<sup>[18]</sup>。吴杰等<sup>[19]</sup>研究指出,PGR在胃癌诊断中具有重要作用,当 $PGR \leq 3$ ,其在胃癌诊断中敏感度为80%,特异度为70%。杨朝美等<sup>[20]</sup>研究亦指出,PG I,PG II和PGR在ROC曲线下面积分别为0.586,0.724和0.803,三者比较,PGR在胃癌诊断中价值最高。本研究结果提示,胃癌组PGR水平明显低于良性病变组,胃癌组中,III~IV期患者PGR水平明显低于I~II期患者,淋巴结转移者PGR水平明显低于无淋巴结转移者,在胃癌诊断中准确度、特异度、灵敏度分别为73.78%,72.50%和75.00%,其研究结果与吴琼等<sup>[21]</sup>研究基本相符。另有研究表明<sup>[22]</sup>,由于TM具有特异度和灵敏度局限性,单一TM对恶性肿瘤早期诊断价值有限。吴永伟<sup>[23]</sup>等通过分析癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)与PG I,PG II,PGR联合检测在胃癌早期诊断中的价值,结果提示,六项联合检测敏感度及特异度分别为86.3%,97.5%,均显著高于各项单独检测。

本研究结果提示,CA724,NSE和PGR联合检测,在胃癌诊断中的准确度、特异度及灵敏度分别92.68%,88.75%和96.43%,均明显高于单一检测,提示三种TM联合检测的诊断效能较好。

综上所述,CA724,NSE和PGR在胃癌患者中表达异常,并能反映胃癌临床分期及淋巴结转移程度,且三项联合检测具有较高诊断效能,可为胃癌诊治提供可靠参考。

#### 参考文献:

- [1] GASENKO E, ISAJEVS S, CAMARGO M C, et al. Clinicopathological characteristics of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in Latvia[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2019, 31(11): 1328-1333.
- [2] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,等.中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案,2017年,上海)[J].中华消化内镜杂志,2018,35(2): 77-83.
- [4] GONG Xuyang, ZHANG Heng. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19 and CEA for young patients with early gastric cancer[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020,34: e23268.
- [5] 王霄腾,吕宾,冀子中.血清幽门螺杆菌抗体联合胃蛋白酶原检测与OLGA/OLGIM胃炎评价标准在胃癌前病变风险评估中的相关性研究[J].胃肠病学,2019,24(2): 71-75.
- [6] 赵瑶,刘银梅,胡文斌,等.胃蛋白酶原在癌前病变、胃癌诊断中的应用进展[J].实用癌症杂志,2011,26(2):205-207,216.
- [7] 邵翠萍,徐有青.血清CA724水平与胃恶性肿瘤相关性的Meta分析[J].中国医药生物技术,2020,15(2): 178-182.
- [8] 吴烁,金凤岚,肖健存.生长分化因子15和胃癌抗原724在胃癌患者血清中的变化及临床意义[J].中国现代医学杂志,2019,29(23): 30-33.
- [9] LUO Hai, SHEN Kexin, SUN Hongyan, et al. Correlation study between serum neuro-specific enolase and gastric and colorectal cancers[J]. Medicine, 2020, 99(16): e19796.
- [10] 刘夏炎,余安运,刘益,等.血清胃蛋白酶原及相关肿瘤标志物与胃癌的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):108-110,114.
- [11] LIU Xiayan, YU Anyun, LIU Yi, et al. Relationship between pepsinogen and other tumor markers and gastric cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):108-110,114.
- [12] MARRELLI D, PINTO E, STEFANO A D, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer[J]. The American Journal of Surgery, 2001, 181(1): 16-19.