血清超敏 C 反应蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 724 和糖类抗原 199 检测对胃癌及其相关病变的早期诊断价值

郭蓉, 赫晓磊, 高峰

作者单位: 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830000
通信作者: 高峰,男,博士,主任医师,研究方向为消化系统疾病诊治,E-mail: sdugasong@163.com.

摘要 目的 探讨血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 724 (CA724)、糖类抗原 199 (CA199) 检测对胃癌及其相关病变的早期诊断价值。方法 采用免疫比浊法和电化学发光法对就诊于新疆自治区人民医院胃癌病人 86 例、中重度异型增生的病人 34 例、萎缩性胃炎的病人 63 例、健康人 (对照组) 70 例血清 hs-CRR, CEA, CA724 和 CA199 水平进行检测。结果 胃癌组血清 hs-CRR, CEA, CA724 和 CA199 水平及阳性检出率均高于萎缩性胃炎组及对照组 (P < 0.01)。中重度异型增生组病人血清 hs-CRR 和 CA724 轻度癌组低 (P < 0.01), 血清 hs-CRR, CEA 和 CA199 较萎缩性胃炎组及对照组高 (P < 0.05)。胃癌病人 hs-CRR, CEA, CA724 和 CA199 与肿瘤的发生部位无关 (P > 0.05)。胃癌病人低分化组血清 hs-CRR, CA724 和 CA199 水平高于高分化组及中分化组 (P < 0.05); 中分化组血清 hs-CRR 水平高于高分化组 (P < 0.01). 4 种指标联合检测的敏感性和准确性均高于单项检测 (P < 0.05)。结论 联合检测血清 hs-CRR, CEA, CA724 和 CA199 对胃癌的早期诊断、治疗及预后评估有重要价值。

关键词: 胃肿瘤; C 反应蛋白; 癌胚抗原; 抗原,肿瘤相关,碳水化合物; 胃癌,萎缩性; 散射浊度法和比浊法; 发光测定法; 早期诊断

Detection of serum high sensitive C reaction protein, carcinoembryonicantigen, carbohydrateantigen 724 and carbohydrateantigen 199 and clinical significance of early diagnosis of gastric cancer and its associated lesions

GUO Rong, HE Xiaoli, GAO Feng

Author Affiliation: Department of Digestive Diseases, People's of Xinjiang Autonomous Region, Wulumuqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between high sensitive C reaction protein (hs-CRP), carcinoembryonicantigen (CEA),carbohydrateantigen 724 (CA724),carbohydrateantigen 199 (CA199) and gastric cancer and its associated lesions and to evaluate the clinical significance of early diagnosis of the proteins. Methods A total of 86 cases of gastric cancer, 86 cases of moderate-severe hyperplasia, 65 cases of atrophic gastritis and 70 cases of healthy individuals were enrolled in this study. Immunoturbidimetry was used to detect hs-CRR. Electrochemiluminescence was used to detect CEA, CA199 and CA724. Results Serum hs-CRR, CEA, CA724, CA199 and its positive rate of GC patients were statistically higher than those in atrophic gastritis and healthy individuals (P < 0.01). Serum hs-CRR, CA724 of moderate-severe hyperplasia were statistically lower than those in GC patients (P < 0.01), which higher than those in atrophic gastritis and healthy individuals (P < 0.05). For GC patients, serum hs-CRR, CEA, CA724, CA199 were correlated with tumor stages (P < 0.05), however, had no relationship with the location of tumors (P > 0.05). The diagnostic sensitivity and specificity of combination detection were higher than single detection. Conclusion combination detection of serum hs-CRR, CEA, CA724 and CA199 might had great values in early diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer.

Key words: Stomach neoplasms; C-reactive protein; Carcinoembryonic antigen; Antigens, tumor-associated, carbohydrate; Gastritis, atrophic; Nephelometry and turbidimetry; Luminescent measurements; Early diagnosis
和肿瘤的分期密切相关。因此，早期诊断对胃癌的治疗及预后至关重要。④
已经证实，肿瘤的发生和发展与慢性炎症密切相关，据报道，接近25%的肿瘤病人有慢性感染的征象⑥。超敏C反应蛋白(hs-CRP)是一种常用急性时相相应指标，在临床上被广泛应用于各种急性和慢性炎症的诊断⑦，它由肝脏产生，受各种炎性因子的调控。近年来的研究证实，胃癌的发生过程与黏膜炎性病变密切相关，提示hs-CRP的水平在胃癌的早期诊断及预后预测中可能有重要意义⑧。本研究旨在探讨血清hs-CRP、传统肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原724( CA724)、糖类抗原199( CA199)检测在胃癌早期诊断中的临床意义，揭示hs-CRP与胃癌及各种癌前病变的关系，提高胃癌的早期诊断率，为临床医师提供更多的诊断依据。

1 对象与方法
1.1 研究对象 选择2014年1月至2015年12月就诊于新疆自治区人民医院胃镜中心的256例病人，年龄范围24~84岁，年龄为(57±13)岁。经胃镜检查及病理证实为胃癌的病人86例，年龄为(62±12)岁；其中，病理证实为高分化腺癌的病人11例，中分化腺癌的病人38例，低分化腺癌的病人37例。中重度异型增生的病人33例，年龄为(66±10)岁。萎缩性胃炎的病人65例，年龄为(60±10)岁。对照组为同期在新疆自治区人民医院行健康体检的病人72例，年龄为(46±11)岁。排除因素：近期有急性感染者，确定患有冠心病。

1.2 标本收集与检测 所有病人清晨空腹采集静脉血4mL(空腹至少8h)，检测仪器及试剂处于日常质控状态，血清hs-CRP水平采用免疫比浊法测定，试剂盒由浙江伊利康公司生物技术有限公司提供；血清 CEA、CA724 和 CA199 水平采用电化学发光法测定，试剂盒由罗氏公司提供；严格按照试剂盒说明书进行操作。正常参考值范围：hs-CRP<5mg/L，CEA<5.0μg/L，CA724<6U/mL，CA199<37U/mL。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0软件对所得数据进行统计学分析，发现血清hs-CRP、CEA、CA724 和 CA199 浓度数据不符合正态分布，3组以上数据比较采用Wilcoxon/Kruskal-Wallis检验，计量资料用M(P25，P75)表示；率的比较采用χ2检验；利用ROC曲线比较各组指标的敏感性、特异性和准确率，若P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果
2.1 胃癌、胃癌相关疾病及健康对照组病人血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724水平的比较 胃癌组血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724水平明显高于萎缩性胃炎组及对照组(P<0.01)。中重度异型增生组病人血清hs-CRP和CA724较胃癌组低(P<0.01)。血清CEA、CA724、CA199较萎缩性胃炎组及对照组高(P<0.05)。萎缩性胃炎组血清hs-CRP、CEA和CA724水平高于对照组(P<0.01)。见表1。

2.2 胃癌、胃癌相关疾病及健康对照组病人血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724阳性检出率的比较血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724水平在胃癌病人中的阳性检出率明显高于萎缩性胃炎组及健康对照组(P<0.01)。中重度异型增生组病人血清hs-CRP、CEA、CA724水平的阳性检出率高于萎缩性胃炎组及对照组(P<0.05)。见表2。

<table>
<thead>
<tr>
<th>表1</th>
<th>胃癌、胃癌相关疾病及健康对照组血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724水平的比较/M(P25，P75)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>分组</td>
<td>例数</td>
</tr>
<tr>
<td>健康对照组</td>
<td>72</td>
</tr>
<tr>
<td>胃癌组</td>
<td>86</td>
</tr>
<tr>
<td>中重度异型增生</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>萎缩性胃炎组</td>
<td>65</td>
</tr>
<tr>
<td>χ²值</td>
<td>106.10</td>
</tr>
<tr>
<td>P值</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>表2</th>
<th>胃癌、胃癌相关疾病及健康对照组血清hs-CRP、CEA、CA199和CA724阳性检出率的比较/%(例/例)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>分组</td>
<td>例数</td>
</tr>
<tr>
<td>健康对照组</td>
<td>72</td>
</tr>
<tr>
<td>胃癌组</td>
<td>86</td>
</tr>
<tr>
<td>中重度异型增生</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>萎缩性胃炎组</td>
<td>65</td>
</tr>
<tr>
<td>χ²值</td>
<td>115.70</td>
</tr>
<tr>
<td>P值</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 表3 胃癌病人血清 hs-CRP、CEA、CA199 和 CA724 与肿瘤发生部位、分化程度的关系

<table>
<thead>
<tr>
<th>类别</th>
<th>例数</th>
<th>hs-CRP/(ng/L)</th>
<th>CEA/(ng/mL)</th>
<th>CA199/(U/mL)</th>
<th>CA724/(U/mL)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>发病部位</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>贲门、胃底</td>
<td>24</td>
<td>11.2(5.97,18.72)</td>
<td>2.88(2.16,9.18)</td>
<td>17.15(7.14,69.33)</td>
<td>7.90(3.40,13.37)</td>
</tr>
<tr>
<td>胃体</td>
<td>30</td>
<td>12.03(7.75,22.72)</td>
<td>6.64(5.16,11.52)</td>
<td>26.95(11.54,54.48)</td>
<td>4.30(2.73,11.48)</td>
</tr>
<tr>
<td>胃窦</td>
<td>32</td>
<td>10.44(5.47,29.82)</td>
<td>4.63(2.10,19.25)</td>
<td>20.53(10.57,56.38)</td>
<td>7.35(4.38,19.27)</td>
</tr>
<tr>
<td>分化程度</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>高分化组</td>
<td>11</td>
<td>6.40(4.30,8.50)</td>
<td>3.42(2.23,7.80)</td>
<td>12.60(8.35,30.10)</td>
<td>2.50(2.04,6.74)</td>
</tr>
<tr>
<td>中分化组</td>
<td>38</td>
<td>10.80(5.80,16.42)</td>
<td>4.21(2.14,8.48)</td>
<td>16.36(7.56,49.95)</td>
<td>4.42(3.30,11.20)</td>
</tr>
<tr>
<td>低分化组</td>
<td>37</td>
<td>19.00(10.02,34.45)</td>
<td>7.56(3.32,17.15)</td>
<td>34.50(14.29,79.15)</td>
<td>10.90(5.83,21.93)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 2.3 胃癌病人血清 hs-CRP、CEA、CA199 和 CA724 与肿瘤发生部位、分化程度的关系

胃癌病人血清 hs-CRP、CEA、CA199 和 CA724 与肿瘤的发生部位无关（P > 0.05）。胃癌病人血清 hs-CRP、CA199 和 CA724 水平与肿瘤的分化程度相关，低分化组血清 hs-CRP, CA199 和 CA724 水平高于高分化组及中分化组 (P < 0.05)；中分化组血清 hs-CRP 水平高于高分化组 (P < 0.01)。见表3。

### 2.4 胃癌病人血清 hs-CRP、CEA、CA199、CA724 及其联合检测在胃癌诊断中的价值

多项检测中血清 hs-CRP 的敏感性最高，但特异性不如 CEA、CA199。血清 hs-CRP、CEA、CA199、CA724 联合检测的敏感性和准确性均高于单项检测，但特异性降低。见表4。

### 表4 胃癌病人血清 hs-CRP、CEA、CA199、CA724 及其联合检测在胃癌诊断中的价值/%

<table>
<thead>
<tr>
<th>检测指标</th>
<th>敏感性</th>
<th>特异性</th>
<th>准确性</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>hs-CRP</td>
<td>84.9</td>
<td>91.7</td>
<td>88.0</td>
</tr>
<tr>
<td>CEA</td>
<td>41.9</td>
<td>97.2</td>
<td>67.1</td>
</tr>
<tr>
<td>CA199</td>
<td>34.9</td>
<td>97.2</td>
<td>63.3</td>
</tr>
<tr>
<td>CA724</td>
<td>55.8</td>
<td>88.9</td>
<td>70.9</td>
</tr>
<tr>
<td>联合检测</td>
<td>96.5</td>
<td>91.7</td>
<td>94.3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3 讨论

目前临床上主要依靠几种敏感和特异的肿瘤标志物对早期肿瘤进行辅助性诊断，但其对肿瘤的检出率有限。hs-CRP 作为一种炎症期蛋白，近来被证实与肿瘤的发生、发展密切相关的[9]，有望成为新的辅助性诊断标志。本研究将 hs-CRP 作为研究对象，比较胃癌、胃癌相关疾病及健康对照组病人血清 hs-CRP 水平的变化，评价其与 CEA、CA199、CA724 联合检测在胃癌早期诊断中的临床价值。

既往研究表明，肿瘤的发生、发展与一系列炎性反应密切相关[10]。但参加炎性反应的炎性因子数量大、种类多，半衰期短不易检测，且炎症信号通路复杂，相互之间存在多种抑制或协同作用，给研究造成很大困难。因此，机体的炎症反应需要一个更可靠、更系统化的因子作为研究指标。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白，在急性创伤、感染、心血管、炎症及肿瘤疾病人的外周血中浓度急剧升高[8]，CRP 主要受白介素-6 和肿瘤坏死因子的调控，是受到广泛认可的炎症标志物。


目前临床上常用于辅助诊断胃癌的血清学肿瘤标志物主要包括 CEA、CA199 和 CA724，但其敏感性不高，对于胃癌的早期诊断有一定的局限性。本研究中，胃癌组血清 CEA、CA199 和 CA724 水平及阳性检出率明显高于萎缩性胃炎组及对照组。分析4种血清蛋白对胃癌诊断的敏感性、特异性和准确性，单项检测中，血清 hs-CRP 对胃癌诊断的敏感性和准确性最高，但特异性不如 CEA 和 CA199；4项指标联合检测可明显提高对胃癌诊断的敏感性和准确性，但特异性下降，该结果与国内相关文献
报道[14-15]一致。提示炎性指标 hs-CRP 在胃癌的早期诊断中可能比传统的肿瘤标志物更有价值，但其特异性不如 CEA 和 CA199，可能受多种因素影响，如隐匿感染、免疫紊乱等。四项指标联合检测时，大大提高了诊断的敏感性和准确性，但降低了特异性，因此，在临床工作中，联合检测对胃癌的诊断更有价值，弥补单一检测的不足，达到优势互补，减少漏诊。另外，中重度异型增生组血清 CEA、CA199 水平及阳性检出率均高于萎缩性胃炎组及对照组，差异有统计学意义。提示胃良性病变向恶性病变转化过程中，检测血清 CEA、CA199 指标更有价值。

本研究发现，胃癌病人血清 hs-CRP、CA199 和 CA724 水平与肿瘤的分化程度相关，低分化组 3 种指标水平明显高于高分化组及中分化组 (P < 0.05)，其中，hs-CRP 和 CA724 差异更明显 (P < 0.01)。高分化组和中分化组之间仅 hs-CRP 水平存在差异。血清 CEA 水平与分化程度无相关性。提示 hs-CRP 与肿瘤的恶性程度存在密切关系，根据血清 hs-CRP 水平可对胃癌的恶性程度进行判断。其主要原因是恶性程度较高的肿瘤生存能力更强，对周围组织造成更严重地破坏，加重炎症反应，导致血清 hs-CRP 更高。Nozoe 等[16]的研究显示胃癌病人术前血清 hs-CRP 可作为术后评价预后的独立指标，动态血清 hs-CRP 变化与胃癌病人术后生存期长短密切相关[17]，可指导术后辅助治疗[18]。既往无相关报道血清学指标与胃癌发生部位的关系，该研究比较了不同部位胃癌血清学指标的差异，结果提示发生于胃体的胃癌血清学指标均略低于胃底和胃窦，但差异无统计学意义。因此，关于胃癌发生部位与血清学指标的关系还需要进一步研究证实。

综合以上研究结果，血清 hs-CRP 对胃癌的早期诊断有重要价值，与传统肿瘤标志物 CEA、CA199 和 CA724 比较，对胃癌诊断的敏感性和准确性更高。血清 hs-CRP 作为一种简单、经济的检测指标，可用于对胃癌高危人群及疑似人群的筛查，和传统肿瘤标志物联合检测，优势互补，提高诊断率。其次，血清 hs-CRP 与胃癌的发生、发展过程密切相关，动态检测可用于监测胃良性病变向恶性病变的发展，辅助评价胃癌病人预后。因此，血清 hs-CRP 可为胃癌的早期诊断、治疗及预后提供更多有价值的信息。

参考文献