

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.023

❖ 临床研究 ❖

血清 TK1、CEA、CA19-9 检测在老年胃癌诊断中的价值及其与病理特征的相关性研究

胡先林, 吴凡

(南京医科大学附属南京医院普外科, 南京 江苏 210006)

【摘要】目的: 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9(CA19-9)检测在老年胃癌诊断中的价值及与病理特征的相关性。**方法:** 选取老年胃癌患者、胃良性肿瘤患者及同期健康体检者分别设为胃癌组($n=115$)、胃良性疾病组($n=64$)和对照组($n=53$),比较三组研究对象血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平,分析其在老年胃癌中的诊断价值及与病理特征的相关性。**结果:** 胃癌组患者血清 TK1、CEA 及 CA19-9 水平高于胃良性疾病组和对照组($P<0.05$),且胃良性疾病组高于对照组($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,TK1、CEA、CA19-9 单独及联合检测对胃癌均具有较高诊断价值($P<0.05$),且联合检测的诊断价值更高;肿瘤直径大、位于胃上部、低分化及有淋巴结转移的胃癌患者血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平高于肿瘤直径小、位于胃中下部、高分化及无淋巴结转移胃癌患者($P<0.05$),且 TK1 随肿瘤 TNM 分期递增,其水平也逐渐升高($P<0.05$)。**结论:** 血清 TK1、CEA 及 CA19-9 在胃癌的发生、发展中起重要作用,其表达与胃癌的分化程度及临床分期存在明显相关性,且联合检测能有效提高消化道肿瘤的诊断效能。

【关键词】 胃癌;病理特征;血清胸苷激酶 1;癌胚抗原;糖类抗原 19-9

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Application of detecting serum TK1, CEA and CA19-9 in the diagnosis of elderly gastric cancer and their correlation with the pathological characteristics

HU Xian-lin, WU Fan

(Department of General Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To explore the application value of detecting serum thymidine hormone 1 (TK1), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA19-9) in the diagnosis of elderly gastric cancer and their correlation with pathological characteristics. **Methods:** A total of 115 elderly patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 64 patients with benign gastric tumors (benign gastric disease group) were enrolled as the research objects. Another 53 healthy controls during the same period were enrolled as control group. The levels of serum TK1, CEA and CA19-9 in each group were compared among the three groups, and their diagnostic value and correlation with pathological features were analyzed. **Results:** The levels of serum TK1, CEA and CA19-9 were the highest in gastric cancer group, followed by benign gastric disease group and control group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that TK1, CEA, CA19-9 alone and combined detection had high diagnostic value for gastric cancer ($P<0.05$), and the combined detection had higher diagnostic value. The levels of serum TK1, CEA and CA19-9 in gastric cancer patients with long tumor diameter, tumors located at upper stomach, low differentiation and lymph node metastasis were significantly higher than those with short tumor diameter, tumors located at the middle and lower stomach and high differentiation, and without lymph node metastasis ($P<0.05$). TK1 level was gradually increased with the increase of TNM staging, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum TK1, CEA and CA19-9 play an important role in the occurrence and development of gastric cancer. The expression of TK1, CEA and CA19-9 are significantly related to the differentiation degree and clinical stage of gastric cancer. The clinical combination of the three can effectively improve the diagnostic efficiency of gastrointestinal cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Pathological feature; TK1; CEA; CA19-9

胃癌作为老年人消化道常见恶性肿瘤,早期并无明显症状,但随着病情发展,患者可能出现消化不

良等胃部不适症状,晚期时通常会出现疼痛、呕吐、呕血和黑便等,还可能出现肿块、上腹压痛、脾肿大

和黄疸等体征^[1-2]。由于大部分胃癌患者平均生存期较短,死亡率较高,在确诊时已处于中晚期,严重影响治疗效果及预后^[3]。因此,早诊断、早治疗对提高患者生存质量、延长生存期至关重要。临床通常以胃组织病理学检查作为诊断胃癌的金标准^[4],但由于该方法具有一定的创伤性,在胃癌的早期筛查中应用受限;另外,尽管内镜检测不会对患者造成创伤,且能够直接观察胃部是否存在病变,但该方法为侵入性检查,可能会引起受检者不适,对伴有心、肺、脑等严重疾病者常不能耐受。因此,探讨其他有效诊断胃癌的方法至关重要。本研究旨在通过检测不同人群中血清胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 的水平,分析其在老年胃癌诊断中的价值及其与病理特征的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月南京医科大学附属南京医院老年胃癌患者、胃良性肿瘤患者及同期健康体检者分别设为胃癌组 ($n = 115$)、胃良性疾病组 ($n = 64$) 和对照组 ($n = 53$)。本研究经院伦理委员会审批,三组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)胃癌组均经过手术病理检测确诊为胃癌患者,而胃良性疾病组则经胃镜或病理检查确诊为慢性胃炎、胃溃疡或胃息肉者,对照组为健康人群;(2)受检者病例资料相对完整者;(3)所有受检者均对本研究具有知情权且同意签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他系统恶性肿瘤者;(2)胃癌组患者入组前接受过放化疗治疗者。

表 1 三组研究对象一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)
	男	女		
胃癌组($n = 115$)	62(53.91)	53(46.09)	59.14 ± 8.63	20.57 ± 3.16
胃良性疾病组($n = 64$)	37(57.81)	27(42.19)	58.82 ± 9.12	20.82 ± 3.09
对照组($n = 53$)	32(60.38)	21(39.62)	59.05 ± 8.74	21.18 ± 2.86
χ^2/F 值	0.682		0.027	0.722
P 值	0.711		0.973	0.487

1.2 方法

1.2.1 TK1、CEA 及 CA19-9 检测 所有患者均于入院后第 2 天,采集其清晨空腹静脉血各 7 mL,4 000 rpm 离心 10 min 分离血清。TK1 采用增强化学发光法检测,试剂盒及 CIS-1 化学发光数字成像

仪均由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供,操作严格按照试剂盒说明书进行;CEA 和 CA19-9 采用电化学发光免疫分析法检测,ELecsys 2020 全自动电化学发光免疫分析测定仪购于罗氏公司,操作参考仪器说明书进行。

1.2.2 病理学检测 首先配好固定液,然后将取好的胃癌粘膜组织投入该溶液让组织细胞的蛋白变性凝固,然后按照以下步骤进行 HE 染色:组织固定好后转移到包埋盒中,用清水冲洗 3 遍,然后按由低到高的顺序,将其放入不同浓度的酒精中进行脱水,再放入既溶于酒精又溶于石蜡的透明剂二甲苯中进行透明,再浸蜡包埋,冷却凝固成块即可,然后对包埋好的组织进行切片,通常切成 5 ~ 8 μm 薄片,再放入加有水的载玻片上固定,于 45 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱烘干,用 HE 进行染色,最后在显微镜下观察记录记录胃癌分化程度、肿瘤位置以及淋巴转移等相关病理学指标。

1.3 观察指标

(1)血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平;(2)血清 TK1、CEA 和 CA19-9 对胃癌的诊断价值;(3)血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平与胃癌病理特征相关性。胃癌病理特征主要包括肿瘤直径、分化程度、淋巴转移及 TNM 分期;采用 AJCC 拟定的胃癌 TNM 分级与分期系统确定其 TNM 分期:T1 为肿瘤浸及黏膜或黏膜下层,T2 为肿瘤浸润至肌层或浆膜下,T3 为肿瘤穿透浆膜层,但未侵及邻近器官,T4 为肿瘤穿透浆膜层,侵及邻近器官;N0 为无淋巴结转移,N1 为淋巴结转移数目在 1~6 个,N2 为转移数为 7~15 个,N3 为 16 个以上的转移淋巴结;M0 为无远处转移;M1 为有远处转移。TNM 分期中 T、N、M 确定后就可以得出相应的总的分期,即 I 期、II 期、III 期、IV 期等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较用 χ^2 进行检验;诊断价值采用受试工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析,曲线下面积 (AUC) > 0.7 表示有价值;相关性采用 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平比较

胃癌组及胃良性疾病组患者血清 TK1、CEA 及 CA19-9 水平高于对照组 ($P < 0.05$),且胃癌组高于

胃良性疾病组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组研究对象血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TK1(pmol/L)	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA19-9(kU/L)
胃癌组($n=115$)	$3.54 \pm 1.06^{* \#}$	$4.25 \pm 2.13^{* \#}$	$8.24 \pm 3.52^{* \#}$
胃良性疾病组($n=64$)	$2.04 \pm 0.85^*$	$3.15 \pm 1.06^*$	$5.36 \pm 3.14^*$
对照组($n=63$)	1.02 ± 0.42	2.32 ± 1.52	2.31 ± 1.24
F 值	158.754	23.658	71.669
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与胃良性疾病组相比。

2.2 血清 TK1、CEA 及 CA19-9 对胃癌的诊断价值

ROC 曲线分析显示, TK1、CEA、CA19-9 单独及联合检测对胃癌均有诊断价值($AUC > 0.7$),且联

合检测的诊断价值更高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 TK1、CEA 及 CA19-9 水平与胃癌病理特征相关性

肿瘤直径大、位于胃上部、低分化以及有淋巴结转移的胃癌患者血清 TK1、CEA 及 CA19-9 水平高于肿瘤直径小、位于胃中下部、高分化及无淋巴结转移胃癌患者($P < 0.05$); CEA 及 CA19-9 随肿瘤 TNM 分期递增,但差异无统计学意义($P > 0.05$), TK1 随肿瘤 TNM 分期递增,其水平也逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$), TK1、CEA 及 CA19-9 在鳞癌、腺癌及大细胞癌中的表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血清 TK1、CEA 及 CA19-9 对胃癌的诊断价值

指标	Cut-off 值	标准误	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95% 可信区间	P 值
TK1(pmol/L)	2.86	0.034	0.851	76.58	81.39	0.792 ~ 0.875	<0.001
CEA($\mu\text{g/L}$)	3.56	0.028	0.812	68.74	74.59	0.783 ~ 0.836	<0.001
CA19-9(kU/L)	5.74	0.047	0.734	62.48	75.86	0.701 ~ 0.768	<0.001
TK1 + CEA + CA19-9	-	0.021	0.865	95.68	98.34	0.796 ~ 0.894	<0.001

表 4 血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平与胃癌病理特征的相关性($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TK1(pmol/L)	F/t 值	P 值	CEA($\mu\text{g/L}$)	F/t 值	P 值	CA19-9(kU/L)	F/t 值	P 值
肿瘤直径(cm)			6.562	0.002		68.891	<0.001		17.730	<0.001
<2	21	1.64 ± 1.35			1.84 ± 1.31			5.42 ± 2.26		
2~4	58	3.02 ± 1.64			2.41 ± 0.94			8.34 ± 3.81		
>4	36	3.58 ± 2.63			8.35 ± 4.36			11.43 ± 4.32		
肿瘤位置			18.314	<0.001		39.397	<0.001		34.400	<0.001
胃上部	37	4.12 ± 2.25			7.35 ± 4.52			12.36 ± 5.38		
胃中部	40	2.63 ± 1.84			2.42 ± 1.12			6.21 ± 2.71		
胃下部	38	1.52 ± 1.41			2.54 ± 1.30			6.34 ± 2.24		
分化程度			11.489	<0.001		42.089	<0.001		32.634	<0.001
低	32	4.23 ± 2.71			7.32 ± 4.41			12.64 ± 5.63		
中	55	2.21 ± 1.24			2.94 ± 1.02			6.21 ± 2.64		
高	38	2.31 ± 1.43			2.55 ± 1.24			6.32 ± 3.51		
TNM 分期			2.878	0.039		1.383	0.252		0.611	0.609
T1	21	2.76 ± 1.12			3.82 ± 1.12			7.62 ± 3.64		
T2	39	3.23 ± 1.64			4.02 ± 1.24			7.94 ± 3.52		
T3	36	3.68 ± 1.82			4.32 ± 1.36			8.42 ± 2.94		
T4	19	4.25 ± 2.24			4.52 ± 1.24			8.93 ± 3.86		
淋巴转移			2.904	0.001		2.255	0.036		6.605	<0.001
否	56	3.01 ± 1.82			3.86 ± 3.25			5.34 ± 4.62		
是	59	4.14 ± 2.31			5.24 ± 3.31			11.62 ± 5.51		
病理类型			0.169	0.845		1.914	0.152		0.733	0.483
鳞癌	48	4.16 ± 1.52			3.28 ± 1.54			7.68 ± 3.24		
腺癌	40	4.24 ± 0.89			3.16 ± 1.63			6.98 ± 3.42		
大细胞癌	27	4.36 ± 1.86			3.87 ± 1.32			7.83 ± 2.86		

3 讨论

胃为人体重要的消化器官,胃癌的发生会造成消化功能受损,使患者生活质量急剧降低。因此,早期诊断和早期治疗有积极意义^[5]。近年来,血清学肿瘤标志物筛查受到医学界众多学者的广泛关注^[6]。

TK1 属于催化胸腺嘧啶核苷转化为单磷酸胸腺嘧啶的重要酶,为国际公认的细胞异常增殖标志物。由于胃癌源于胃黏膜上皮,属异常增殖类疾病,因此认为 TK1 在胃癌诊断中具有一定应用价值^[7-8]。相关研究^[9]显示,TK1 在健康成人血清及组织中的水平极低,但在恶性肿瘤患者中会随肿瘤细胞增殖速度而升高,因此血清学 TK1 水平的检测可作为动态观察体内肿瘤细胞增殖的指标。目前,对 TK1 的研究大多聚焦在肿瘤的早期诊断及临床分期的应用中,而与其他肿瘤标志物联合检测的报道还较少^[10]。CEA 和 CA19-9 也为血清肿瘤标志物,其中 CEA 广泛存在于内胚叶起源的消化系统肿瘤中,成年人胃肠道中也有少量合成,但不进入血液系统,而胃肠道发生肿瘤时,血清中 CEA 表达可明显升高^[11];CA19-9 属低聚糖肿瘤相关抗原,主要表达于消化系统的食管腺上皮、胃肠道上皮、胰腺导管上皮等^[12]。既往研究^[13]显示,CEA 和 CA19-9 主要用于评估胰腺癌和诊断肺癌。

本研究结果显示,胃癌组及胃良性疾病组患者血清 TK1、CEA 及 CA19-9 水平高于对照组 ($P < 0.05$),且胃癌组高于胃良性疾病组 ($P < 0.05$),与杨莉等^[14]研究结果一致。ROC 曲线分析发现,TK1、CEA、CA19-9 单独及联合检测的 AUC > 0.7 ,表明三者对胃癌的诊断价均有价值,其中联合检测的敏感度和特异度分别为 95.68% 和 98.34%,说明联合检测对胃癌的诊断价值更高 ($P < 0.05$)。相关性分析显示,肿瘤直径大、位于胃上部、低分化以及有淋巴结转移的胃癌患者血清 TK1、CEA 和 CA19-9 水平均明显高于肿瘤直径小、位于胃中下部、高分化及无淋巴结转移胃癌患者 ($P < 0.05$),其中 TK1 随肿瘤 TNM 分期递增,其水平也逐渐升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明 TK1、CEA 和 CA19-9 均与胃癌的分化程度呈负相关,也进一步说明三者联

合检测可提高对胃癌的诊断价值。

综上所述,血清 TK1、CEA 和 CA19-9 在胃癌的发生、发展中起重要作用,其表达与胃癌的分化程度及临床分期均存在相关性,三者联合检测能有效提高消化道肿瘤的诊断效能,可将其作为潜在肿瘤风险高危人群的重点观察指标。

参考文献

- [1] 陈亚丽,李赞,尹跃霏,等. 细胞内镜在上消化道早癌中的应用研究[J]. 中华消化内镜杂志,2018,35(10):773-776.
- [2] Sato C, Hirasawa K, Tateishi Y, et al. Clinicopathological features of early gastric cancers arising in Helicobacter pylori uninfected patients[J]. World J Gastroenterol 2020,26(20):1618-2631.
- [3] Ye D, Xu G, Ma W, et al. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer (Review) [J]. Oncol Lett, 2020,19(1):17-29.
- [4] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Tumor Biol, 2017, 39(7): Doi: 10.1177/101042831771462.
- [5] 范立凤. 模式识别受体 NLRP3 介导胃癌发生发展的功能与机制[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(2):30-33.
- [6] Baretton GB, Aust DE. Current biomarkers for gastric cancer[J]. Pathologie,2017,38(2):93-97.
- [7] 宁莉莉,王宇鹏,余飞,等. TK1 在肺癌诊断和预后判断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(7):1151-1155.
- [8] 陈永春,吴明彬,谢金龙. 血清 PGR,CEA,TK1 水平检测对胃癌的临床诊断价值[J]. 医学临床研究,2019,36(12):2469-2470.
- [9] 江小蓉,王瑜,王莎莎. 肿瘤早期筛查中血清 TK1 与 CEA,AFP 可信性研究[J]. 河北医药,2018,40(6):819-822.
- [10] Nazari M, Gargari S, Lotfi AS, et al. Aptamer-based Sandwich Assay for measurement of the thymidine kinase 1 (TK1) in serum of cancerous patients[J]. Biochemistry,2019,58(18):2373-2383.
- [11] 肖佛义,陈秀玲,张庆. PG I、PG II 联合 CEA、CA72-4 在早期联合诊断胃癌中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(23):48-51.
- [12] Wang L, Wang D, Zheng G, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer[J]. Int J Biol Markers,2016,31(1):e80.
- [13] Miki H, Akiyoshi T, Ogura A, et al. Pretreatment Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Concentration Is a Predictor of Survival of Patients Who Have Undergone Curative Resection of Stage IV Rectal Cancer[J]. Dig Surg,2018,35(5):389-396.
- [14] 杨莉,李晓南,杨晓雪. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(4):387-391.

(收稿日期:2021-02-21

修回日期:2021-04-10)