

胃癌患者血清 CA199、CA724 及 CEA 水平与病情严重程度及预后的关系

方宏娇, 李承慧

(安庆市立医院肿瘤内科, 安徽 安庆 246000)

【摘要】目的: 探讨胃癌患者血清糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 (CA724) 及癌胚抗原 (CEA) 水平与病情严重程度及预后的关系。**方法:** 选取 106 例胃癌患者为研究对象, 比较不同病理特征胃癌患者血清 CA199、CA724 及 CEA 水平, 分析其与组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移的相关性及影响胃癌患者预后的因素。**结果:** 分化程度低、TNM 分期晚、发生肿瘤转移的胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平均增加 ($P < 0.05$); 血清 CA199、CA724 及 CEA 水平与胃癌组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移均呈正相关 ($P < 0.05$); TNM 分期、治疗模式、CA199、CA724、CEA 是影响胃癌患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平与组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移密切相关, 可作为胃癌预后的评估指标。

【关键词】 胃癌; 病情严重程度; 预后; 糖类抗原 199; 糖类抗原 724; 癌胚抗原

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Relationship of serum CA199, CA724 and CEA levels with the severity and prognosis in patients with gastric cancer

FANG Hong-jiao, LI Cheng-hui

(Department of Internal Oncology, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship of serum carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 724 (CA724) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels with the severity and prognosis in patients with gastric cancer. **Methods:** The clinical data of 106 patients with gastric cancer were collected. The levels of serum CA199, CA724 and CEA in patients with gastric cancer with different pathological characteristics were compared, and their correlation with differentiation degree, TNM staging and tumor metastasis and prognostic factors were analyzed. **Results:** Serum CA199, CA724 and CEA levels were increased in gastric cancer patients with low differentiation degree, late TNM stage, and tumor metastasis ($P < 0.05$). Serum CA199, CA724 and CEA levels were positively correlated with the differentiation degree, TNM staging, and tumor metastasis of gastric cancer ($P < 0.05$). TNM staging, treatment mode, CA199, CA724 and CEA were independent risk factors affecting the prognosis of patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum CA199, CA724 and CEA levels in patients with gastric cancer are significantly related to the differentiation degree, TNM staging and tumor metastasis, which indicates that they can be used as prognostic indicators of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Severity; Prognosis; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 724; Carcinoembryonic antigen

胃癌是全球范围内发病率居第五位的恶性肿瘤, 每年造成约 72 万人死亡。我国胃癌发病例数约占全球的 42.6%, 死亡例数约占总数的 45.0%, 远高于世界平均水平^[1]。由于早期胃癌缺乏特征性症状, 临床诊断率低, 大部分患者确诊时已处于晚期, 治疗效果不佳, 总体预后较差^[2]。目前胃癌的发生发展机制尚不明确, 因此研究特定生物学指标与肿瘤发展、疾病严重程度的联系对胃癌的治疗和预后预测有重要作用。糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 作为一种新的肿瘤标志物, 在胰

腺癌、乳腺癌等多种癌症患者血清中表达水平均可见明显增加^[3]。CA724 是胃癌和各类消化道癌症的特异性抗原标志物^[4]。癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 是具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白^[5]。孙立秋等^[6]研究指出, 血清 CEA 偏高可能对胃癌患者的中位生存期有一定影响。近年来, 有研究^[7]发现, 胃癌患者血清 CA199、CA724 较正常人群增加, 且二者血清学水平监测可能对胃癌的疗效及转移有一定预测作用。本研究旨在探讨胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平与病情严重程度

及预后的关系,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月安庆市立医院收治的 106 例胃癌患者为研究对象。其中男性 59 例,女性 47 例;年龄 18~75 岁,平均(55.34±4.28)岁。纳入标准:(1)所有患者经胃镜活检及病理组织学或细胞学确诊为胃癌;(2)入组前未接受放化疗;(3)患者知情且自愿参与本研究;(4)符合《赫尔辛基宣言》。排除标准:(1)合并其他肿瘤、脏器功能异常;(2)合并血液系统疾病、免疫系统异常;(3)精神异常患者;(4)有胃肠道手术或放化疗史的患者;(5)采用放化疗及免疫治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集入组胃癌患者年龄、性别、组织分化程度、TNM 分期、肿瘤直径、肿瘤部位、肿瘤转移情况及治疗模式、CA199、CA724、CEA 等临床资料。

1.2.2 随访 随访采用门诊复查和电话随访相结合的方式进行,随访日期截止到 2021 年 5 月,随访时间为 1~24 个月,中位时间 12.56 个月。

1.3 观察指标

(1)不同病理特征胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平:入院后第 2 天早晨取空腹静脉血 3 mL,置于无菌洁净管内保存于-20℃,待血清析出后于 3 000 rpm 离心 10 min,采用全自动蛋白芯片化学发光仪(瑞士罗氏公司提供的 ELECSY2010 型)检测。各血清学指标正常范围为:CA199 <27 U/mL,CA724 <6 U/mL,CEA <5 U/mL;(2)胃癌患者病情严重程度与血清 CA199、CA724、CEA 水平的相关性;(3)影响胃癌患者预后的因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料[n (%)]表示,采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并计算中位生存时间(median survival time, MST);影响因素分析采用 Log-rank 检验或 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病理特征胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平比较

分化程度低、TNM 分期晚、发生肿瘤转移的胃癌患者血清 CA199、CA724 及 CEA 水平增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病理特征胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平比较($\bar{x} \pm s, U/mL$)

病理特征	例数	CA199	CA724	CEA
分化程度				
低分化	56	39.62±9.41	12.05±2.32	11.29±2.46
中、高分化	50	35.20±10.14a	7.56±2.19a	6.01±2.44a
t 值		2.327	10.212	11.074
P 值		0.022	<0.001	<0.001
TNM 分期				
I~II 期	24	34.01±10.19	8.42±2.56	7.12±2.31
III~IV 期	82	39.22±9.52b	11.14±2.23b	9.94±2.56b
t 值		2.321	5.080	4.692
P 值		0.022	<0.001	<0.001
肿瘤转移				
有	89	41.19±9.28	11.89±2.79	9.82±2.19
无	17	35.41±10.24c	7.94±2.32c	6.74±2.34c
t 值		2.315	5.480	5.256
P 值		0.023	<0.001	<0.001

2.2 胃癌患者病情严重程度与血清 CA199、CA724、CEA 水平的相关性

血清 CA199 水平与组织分化程度、TNM 分期及肿瘤转移呈正相关($r = 0.203, 0.315, 0.608, P < 0.05$)。血清 CA724 水平与组织分化程度、TNM 分期及肿瘤转移呈正相关($r = 0.309, 0.415, 0.674, P < 0.05$)。血清 CEA 水平与组织分化程度、TNM 分期及肿瘤转移呈正相关($r = 0.259, 0.364, 0.712, P < 0.05$)。

2.3 影响胃癌患者预后的单因素

选择年龄、性别、组织分化程度、TNM 分期、肿瘤大小、肿瘤部位、是否发生转移、治疗模式、CA199、CA724、CEA 为可能影响胃癌患者预后的因素先行赋值。以生存情况为结局变量(生存=1,死亡=0);二项分类计数赋值 0 和 1,多个分类的计数等级指标按其秩序分别赋值 1~5。单因素分析结果显示,TNM 分期、肿瘤转移、治疗方式、CA199、CA724、CEA 是影响预后的相关因素($P < 0.05$),年龄、性别、组织分化程度、肿瘤大小、肿瘤部位对胃癌预后无明显影响($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 影响胃癌患者预后的单因素

参数	赋值	MST(d)	95% CI	P 值
年龄(岁)				0.251
<30	1	379	2.541~5.124	
30~65	2	352	2.661~4.952	
>65	3	309	1.254~3.452	
性别				0.069
男	1	356	1.746~3.875	
女	2	324	1.526~3.158	
组织分化程度				0.526
低分化	1	346	3.024~4.792	
中、高分化	2	415	2.541~5.429	
TNM 分期				<0.001
I~II 期	1	432	2.154~4.527	
III~IV 期	2	205	3.657~5.079	

续表 2

参数	赋值	MST(d)	95% CI	P 值
肿瘤直径 (cm)				0.724
<4	1	379	2.518~4.776	
≥4	2	328	3.179~5.045	
肿瘤部位				0.831
胃下部	1	365	1.659~3.472	
胃中部	2	372	1.429~4.150	
胃上部	3	341	2.208~4.513	
肿瘤转移				0.032
是	1	241	1.529~3.174	
否	2	392	1.941~4.209	
治疗方式				0.001
未做治疗	1	169	0.742~1.412	
手术	2	192	0.957~1.561	
化疗	3	265	1.276~3.567	
手术+化疗	4	594	1.796~4.904	
CA199(U/mL)				0.032
<5	1	219	1.054~2.694	
≥5	2	426	2.510~5.661	
CA724(U/mL)				0.027
<27	1	224	0.894~1.924	
≥27	2	457	2.657~5.229	
CEA(U/mL)				0.020
<6	1	201	0.986~2.417	
≥6	2	435	1.965~3.759	

2.4 影响胃癌患者预后的多因素

Cox 回归分析结果显示, TNM 分期、治疗方式、CA199、CA724、CEA 是影响胃癌患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响胃癌患者预后的多因素分析

协变量	β 值	Exp(B) 值	Wald 值	P 值
TNM 分期	0.552	1.294	9.457	0.013
肿瘤转移	0.227	1.421	6.749	0.079
治疗模式	-0.153	0.845	4.259	0.042
CA199	0.236	0.627	3.590	0.039
CA724	0.079	0.476	2.404	0.041
CEA	0.145	1.246	2.318	0.032

3 讨论

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。早期胃癌常与慢性胃炎、胃溃疡混淆, 失去最佳治疗时机。晚期胃癌患者经姑息手术、放疗、化疗、靶向及免疫等治疗中位生存时间虽有所提高, 但总体预后仍不尽如人意^[8]。近年来, 有关癌症治疗的生物学标志物成为研究热点。

易启华等^[9] 研究指出, CA199 与宫颈腺癌分期、淋巴结转移、生存状态存在相关性。一项纳入 305 例受试者的研究指出, CEA 和 CA199 与结直肠癌患者淋巴结转移相关^[10]。江蓓蕾等^[11] 研究也指

出, 发生淋巴结转移、肿瘤直径大、低分化胃癌患者血清 CA199 与 CEA 水平高于无淋巴结转移、肿瘤直径小、高分化患者。本研究结果显示, 低分化、TNM 分期晚、肿瘤转移胃癌患者血清 CA199 与 CEA 水平高于中/高分化、TNM 分期早、未发生肿瘤转移患者 ($P < 0.05$), 且与组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移有相关性 ($P < 0.05$), 证实 CA199、CEA 与胃癌患者疾病严重程度存在密切联系, 可能参与疾病的进展。CA199 是分子量为 10KD 黏蛋白抗原, 在组织中主要以单涎酸神经节苷酯的形式存在, 正常人血清 CA199 含量微小, 消化系统肿瘤患者血清 CA199 显著增加, 直肠癌血清阳性率为 30%~50%, 胆管和胆囊癌阳性率高达 85%^[12-13]。CEA 于 1965 年首次由 Gold^[14] 从结肠癌和胚胎组织中获取, 约有 74% 的结肠癌患者、90% 的胰腺癌患者血清检测可呈阳性。随着癌细胞的恶性增殖, 释放入血的 CA199、CEA 等肿瘤相关抗原增加, 造成血清 CA199、CEA 水平增加, 而胃癌疾病严重程度加剧, 其水平也会进一步增加^[15]。CA724 是分布于上皮细胞表面的高分子糖蛋白, 也是构成肿瘤细胞骨架的基本成分之一。CA724 是现已发现的肿瘤相关抗原中与胃癌相关性最高的指标, 单独诊断的灵敏度和特异度均高于 70%, 优于 CA199、CEA 等肿瘤指标诊断的灵敏度和特异度, 具有较高的临床应用价值^[16]。李冬冬等^[17] 研究显示, 发生腹膜转移的胃癌患者血清 CA724 水平高于无转移组, CA724 和 CA125 联合检测结果可作为胃癌患者腹膜转移的参考指标。本研究结果显示, 胃癌患者血清 CA724 水平与组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移相关 ($P < 0.05$), 提示血清 CA724 水平可作为胃癌患者疾病严重程度的监测指标。

Song 等^[18] 通过 Meta 分析显示, 胃癌患者术前 CA199 阳性的生存期明显缩短 ($HR = 1.85, 95\% CI: 1.16 \sim 2.95$)。张树朋等^[19] 研究指出, 胃癌术前 CA199、CEA 水平与胃癌预后相关, 但不是预后的独立危险因素。一项纳入 146 例胃癌患者的单中心分析研究显示, CA199 升高是导致发生骨转移的胃癌患者预后不良的危险因素^[20]。陈静等^[21] 研究显示, 胃癌术前血清 CA199、CEA 阳性患者术后无瘤生存时间较阴性患者显著减少, 复发转移率明显增加。还相关文献^[22] 显示, 进展期或转移性胃癌患者血清 CA724 阳性者的中位无进展生存期、中位总生存期较阴性者显著缩短, CA724 可作为进展期或转移性胃癌患者预后的评估指标, 有利于对患者进行风险分级并为治疗方案的优化提供参考。综合以上研究发现, 目前有关 CA199、CA724、CEA 等肿瘤标

志物与胃癌预后的研究成为近年来的热点,由于纳入的胃癌患者的临床分期、后期治疗方案等差异,造成研究结果有出入,但总体来说胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平与预后的相关性是得到认可的,可在临床治疗过程中作为疗效及预后的监测指标^[23]。TNM 分期也是影响胃癌预后的独立危险因素之一。TNM 分期包含肿瘤组织侵犯深度、是否发生淋巴结及远处转移,是肿瘤进展情况的综合评定,因而对预后具有预测作用。董锐增等^[24]研究也发现,胃癌患者行根治性切除术可显著改善预后。本研究多因素 COX 回归分析发现,治疗模式是影响胃癌患者术后的独立危险因素,手术 + 化疗对胃癌患者预后有一定改善作用。

综上所述,胃癌患者血清 CA199、CA724、CEA 水平与组织分化程度、TNM 分期、肿瘤转移相关,且检测呈阳性的胃癌患者中位生存时间缩短,故 CA199、CA724、CEA 可作为胃癌预后的评估指标。

参考文献

[1] Cao W, Yao X, Cen D, *et al.* The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 16.

[2] Spolverato G, Pawlik TM. Clinicopathological evaluation of recurrence in early gastric cancer[J]. *Am J Surg*, 2019, 157(3): 202 - 207.

[3] Aoki S, Motoi F, Murakami Y, *et al.* Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 252.

[4] Zhang X, Wu Z, Shen Q, *et al.* Clinical significance of cell-free DNA concentration and integrity in serum of gastric cancer patients before and after surgery[J]. *Cell Mol Biol*, 2019, 65(7): 111 - 117.

[5] Gong X, Zhang H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19 and CEA for young patients with early gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7): 23268.

[6] 孙立秋, 崔海, 崔演, 等. 血清 CEA、CA125 及 CA72-4 在胃癌腹膜转移中的临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(3): 191 - 196.

[7] 蔡晓娟, 王堃, 喻晶. 异常凝血酶原联合 CEA、CA72-4 和 CA199 在胃癌诊治中的价值[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(6): 395 - 399.

[8] Wang M, Zhao X, Qiu R, *et al.* Lymph node metastasis-derived gastric cancer cells educate bone marrow-derived mesenchymal stem cells via YAP signaling activation by exosomal Wnt5a[J]. *Oncogene*, 2021, 40(12): 2296 - 2308.

[9] 易启华, 陈琳, 郑莹. 术前 CA199 与 CA125 对早期宫颈腺癌转移及预后预测价值分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(1): 31 - 33.

[10] 钱香, 王宏, 任真, 等. NLR 与 FIB 和 CEA 及 CA19-9 在结直肠癌中的应用价值[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(4): 499 - 505.

[11] 江蓓蕾, 鲍扬漪, 叶艳. TK1 与肿瘤标志物在消化道肿瘤诊断及病理学特征的相关性[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(11): 1762 - 1766.

[12] Zhang Y, Jiang L, Lin S. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer[J]. *Minerva Medica*, 2016, 107(1): 62.

[13] 杨华, 肖刚, 吴国举. CEA 和 CA19-9 在结直肠癌患者中的诊断及预后价值[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(7): 518 - 521.

[14] Gold P. Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques[J]. *J Exp Med*, 1965, 121(3): 439 - 462.

[15] Zeng Z, Zhang T, Lu Y, *et al.* Study of Activated CIK Armed with Bispecific Antibody for Advanced Liver Cancer[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(5): 30.

[16] Bai H, Deng J, Zhang N, *et al.* Predictive values of multidetector-row computed tomography combined with serum tumor biomarkers in preoperative lymph node metastasis of gastric cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(3): 453 - 462.

[17] 李冬冬, 陈磊, 胡春华, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在胃癌腹膜转移诊断中的应用价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(10): 1291 - 1296.

[18] Song YX, Huang XZ, Peng G, *et al.* Clinicopathologic and Prognostic Value of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Gastric Cancer: A Meta-Analysis[J]. *Dis Markers*, 2015, 20(15): 54 - 58.

[19] 张树朋, 梁月祥, 吴亮亮, 等. 神经浸润对胃癌患者生存预后的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2019(7): 330 - 336.

[20] 寇芙蓉, 陆明, 龚继芳, 等. 146 例胃癌骨转移患者特征及预后因子的单中心分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(12): 594 - 599.

[21] 陈静, 张德巍, 张春东, 等. 术前血清 CEA、CA19-9 水平检测对胃癌术后复发转移及预后的意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(2): 195 - 199.

[22] 孙志伟, 贾军, 杜丰, 等. 不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者一线化疗前血液肿瘤标志物在预后评估中的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8): 127 - 134.

[23] 陈明祥, 李杨. 血清 bFGF、VEGF 和 CEA 表达水平对胃癌根治术后患者复发转移的预测研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(1): 20 - 21.

[24] 董锐增, 张则伟, 周一鸣, 等. 累及全胃的 Borrmann IV 型胃癌外科治疗及预后分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2): 185 - 189.

(收稿日期: 2021 - 07 - 15

修回日期: 2021 - 08 - 29)