

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.021

❖ 临床研究 ❖

胃癌根治术患者外周血 CEA、AFP、PG I 的表达及与术后复发率的关系

李媛媛, 甘苓伶, 杨志昊

(电子科技大学医学院附属绵阳市中心医院医学检验科, 四川 绵阳 621099)

【摘要】目的: 探讨胃癌根治术患者外周血癌胚抗原 (CEA)、甲胎蛋白 (AFP)、胃蛋白酶原 I (PG I) 的表达及与术后复发率的关系。**方法:** 选取 104 例行胃癌根治术的患者为研究对象, 根据否复发分为复发组 ($n = 44$) 和未复发组 ($n = 60$)。比较两组患者病理特征及外周血 CEA、AFP、PG I 水平; 多因素 Logistic 回归分析影响术后复发的危险因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估外周血指标对患者术后复发的诊断价值。**结果:** 复发组分化程度、外周血 PG I 水平低于未复发组 ($P < 0.05$); 浸润深度及外周血 CEA、AFP 水平高于未复发组 ($P < 0.05$)。回归分析显示, 外周血 CEA、AFP、PG I 水平与术后复发相关 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 外周血 CEA、AFP、PG I 水平可有效诊断术后复发 ($P < 0.05$)。**结论:** 外周血 CEA、AFP、PG I 的异常表达与胃癌根治术后复发密切相关, 对术后复发有诊断价值。

【关键词】 胃癌; 胃癌根治术; 癌胚抗原; 甲胎蛋白; 胃蛋白酶原 I; 复发

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Expressions of peripheral blood CEA, AFP and PG I in patients undergoing radical resection of gastric cancer and their relationship with postoperative recurrence rate

LI Yuan-yuan, GAN Ling-ling, YANG Zhi-hao

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Center Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621099, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the relationship between expressions of peripheral blood carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP) and pepsinogen I (PG I) in patients undergoing radical resection of gastric cancer and their relationship with postoperative recurrence rate. **Methods:** A total of 104 patients undergoing radical resection of gastric cancer in the hospital were selected. Patients were divided into recurrence group ($n = 44$) and non-recurrence group ($n = 60$) according to recurrence. The pathological characteristics and levels of CEA, AFP and PG I in peripheral blood were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was applied to analyze the risk factors affecting the postoperative recurrence, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of the above peripheral blood indicators on postoperative recurrence. **Results:** The degree of differentiation and the level of PGI in recurrence group were lower than those in non-recurrence group, and the depth of invasion and the levels of CEA and AFP were higher than those in non-recurrence group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that the levels of CEA, AFP and PG I in peripheral blood were correlated with postoperative recurrence, and ROC curve showed that the above indicators could effectively diagnose postoperative recurrence ($P < 0.05$). **Conclusion:** The abnormal expressions of CEA, AFP and PG I in peripheral blood are closely related to postoperative recurrence of radical resection of gastric cancer, which has diagnostic value for the recurrence after operation.

【Key words】 Gastric cancer; Radical resection of gastric cancer; Carcinoembryonic antigen; Alpha-fetoprotein; Pepsinogen I; Recurrence

胃癌主要起源于胃粘膜上皮, 高发于 > 50 岁的中老年人群^[1]。据统计, 2019 年我国胃癌新发病例数高达 40 万, 死亡人数达 7.5 万, 位居癌症发病率

第二, 死亡率第三^[2-3]。腹腔镜下胃癌根治术具有创伤小、术后恢复快且并发症少的优点, 临床应用广泛, 但术后复发率高^[4-5]。有报道^[6]显示, 胃癌患者

根治术后的复发及转移率约 50%，其中部分患者的 5 年生存率仅为 4.5%。故探究影响术后复发的相关因素，采取针对性干预措施，是降低复发风险，改善患者预后的关键。癌胚抗原 (CEA)、甲胎蛋白 (AFP) 等肿瘤标志物参与肿瘤的增殖和迁移，可反映肿瘤负荷^[7-8]。胃蛋白酶原 (PG) 是胃液中胃蛋白酶前体，分为 PG I 和 PG II，作为早期胃癌的筛查指标已在其他国家被应用^[9]。本研究旨在探讨外周血 CEA、AFP、PG I 的表达及与胃癌根治术患者复发的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月绵阳市中心医院收治的 104 例胃癌根治术患者为研究对象，术后随访两年或复发时，根据否复发分为复发组 ($n = 44$) 和未复发组 ($n = 60$)。本研究经院伦理委员会审核批准。纳入标准：(1) 符合《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意》中胃癌诊断标准^[10]，经病理组织学检查确诊，TNM 分期 I ~ III a；(2) 术前未接受胃癌系统治疗者；(3) 年龄 ≥ 18 岁，无胃肠道手术史及放化疗史者。排除标准：(1) 合并未控制的感染病灶者；(2) 合并精神障碍、免疫系统疾病、血液疾病或其它恶性肿瘤者；(3) 合并重要脏器器质性病变者；(4) 已发生胃癌远处转移者；(5) 围术期死亡者。剔除标准：(1) 研究中途自主退出者；(2) 研究中途失访者。

1.2 方法

两组患者行腹腔镜下胃癌根治术后，除 I 期患者外，均接受标准辅助化疗。于术前 1 d、随访两年或复发时抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL，3 000 r/min 离心 15 min，采用微阵列化学发光免疫分析法检测血清 CEA、AFP、PG I 水平，试剂盒购自江苏三联生物工程股份有限公司，操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标

(1) 一般资料：包括性别、年龄、病理类型、病灶分化浸润程度等；(2) 外周血清学指标：术前及末次随访时外周血 CEA、AFP、PG I 水平；(3) 外周血清学指标与胃癌患者术后复发的相关性；(4) 术前外

周血清学指标对胃癌根治术患者术后复发的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 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；计数资料以 [$n(\%)$] 表示，组间比较采用 χ^2 检验；相关性采用多因素 Logistic 回归分析；诊断价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

随访两年，患者中后复发 44 例 (42.31%)，未复发 60 例 (57.69%)。两组患者性别、年龄、病理类型比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。复发组分化程度低于未复发组 ($P < 0.05$)；浸润深度高于未复发组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	复发组 ($n = 44$)	未复发组 ($n = 60$)	$Z/t/\chi^2$ 值	P 值
性别			0.210	0.647
男	24 (54.55)	30 (50.00)		
女	20 (45.45)	30 (50.00)		
年龄 (岁)	54.19 \pm 5.87	53.23 \pm 6.03	0.811	0.419
病理类型			0.061	0.951
鳞癌	5 (11.36)	8 (13.33)		
腺癌	38 (86.36)	49 (81.67)		
腺鳞癌	1 (2.27)	3 (5.00)		
分化程度			3.187	0.001
低分化	14 (31.82)	6 (10.00)		
中分化	29 (65.91)	46 (76.67)		
高分化	1 (2.27)	8 (13.33)		
浸润深度			6.161	<0.001
T ₁	2 (4.55)	15 (25.00)		
T ₂	6 (13.64)	37 (61.67)		
T ₃	30 (68.18)	5 (8.33)		
T ₄	6 (13.64)	3 (5.00)		

2.2 两组患者外周血清学指标比较

术前，两组患者外周血 CEA、AFP、PG I 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后两年或复发时，复发组患者外周血 CEA、AFP 水平高于未复发组 ($P < 0.05$)；PG I 水平低于未复发组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者外周血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, ng/mL$)

组别	术前			术后两年或复发时		
	CEA	AFP	PG I	CEA	AFP	PG I
复发组 ($n = 44$)	39.07 \pm 6.05	22.11 \pm 5.44	57.96 \pm 11.15	45.15 \pm 6.26	24.53 \pm 4.92	50.07 \pm 10.78
未复发组 ($n = 60$)	39.64 \pm 6.14	22.44 \pm 5.86	56.19 \pm 12.17	18.07 \pm 5.24	16.69 \pm 5.10	86.84 \pm 18.82
t 值	0.471	0.292	0.759	23.969	7.861	11.628
P 值	0.639	0.771	0.450	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 术前外周血清学指标与胃癌根治术患者术后复发的相关性

回归分析显示,术前外周血 CEA、AFP、PG I 水平与胃癌根治术患者术后复发相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 术前外周血清学指标对胃癌根治术患者术后复发的诊断价值

术前外周血 CEA、AFP、PG I 检测及联合检测诊断胃癌根治术患者术后复发的曲线下面积(AUC

值)分别为 0.742、0.796、0.836、0.911。见表 4 及图 1。

表 3 术前外周血清学指标与胃癌根治术患者术后复发的相关性

因素	β 值	SE 值	Wald 值	r 值	P 值	95% CI
CEA	0.949	0.361	6.911	2.583	0.009	1.273 ~ 5.241
AFP	2.353	0.916	6.599	10.517	0.011	1.747 ~ 63.330
PG I	-1.990	0.767	6.732	7.316	0.010	1.627 ~ 32.895

表 4 术前外周血清学指标对胃癌根治术患者术后复发的诊断价值

指标	截断值 (ng/mL)	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC 值	SE 值	95% CI	P 值
CEA	33.14	0.431	50.00	93.27	0.742	0.078	0.638 ~ 0.828	< 0.05
AFP	21.03	0.514	67.31	86.54	0.796	0.060	0.698 ~ 0.874	< 0.05
PG I	64.58	0.597	88.46	83.65	0.836	0.044	0.744 ~ 0.906	< 0.05
联合检测	-	0.764	94.23	72.12	0.911	0.049	0.833 ~ 0.961	< 0.05

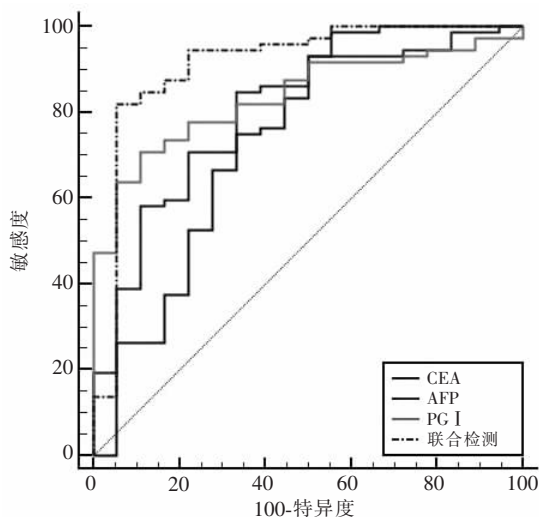


图 1 外周血清学指标诊断胃癌根治术患者术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌约占所有恶性肿瘤的 95% 以上,外科手术可彻底清除原发病灶及周围淋巴组织,改善患者预后^[11-12]。早期胃癌根治术可延长患者生存时间,但部分患者术后仍有较高复发风险,需积极给予相关预防和治疗措施,以改善预后^[13]。按照胃癌发病和术后复发的发展规律,若能利用血清标志物辅助尽早诊断复发,将大大提高患者生存几率。既往多项研究^[14-15]表明,血清标志物在胃癌的诊断中发挥重要作用,但关于其在临床复发中的预测效能还需更多临床资料支持。

胃癌根治术后患者复发是多因素构成的进行性过程,涉及多种自身抗体、细胞因子及血清标志物的激活及过表达^[16]。CEA 是一种酸性糖蛋白,早期用

于诊断肠癌,而后被证明在胃癌患者中异常升高^[17-18]。AFP 是一种主要存在于胎儿肝与卵黄囊中的球蛋白,早期也是诊断原发性肝癌的主要标准^[19]。一项随机对照组研究^[20]显示,胃癌患者的血清 CEA、AFP 水平显著高于健康对照组,且术前 CEA 浓度升高是影响患者 3 年生存期的相关因素。临床实践表明,单一的肿瘤标志物检测无法准确评估疾病进展,建议多种指标联检测。PG 主要由胃粘膜分泌,用于胃腔中胃蛋白酶活化,仅少量进入血液循环,患者血清 PG 水平升高提示胃粘膜功能异常^[21]。PG I 水平与胃酸分泌及胃黏膜腺体萎缩程度相关^[22]。多数患者从浅表性胃炎发展为异型增生至胃癌过程中,随着主细胞内 PG 基因受损,PG I 分泌逐渐降低^[23]。康晶等^[24]回顾性分析 230 例胃部病变患者的临床资料,经病理检测分为胃炎组 208 例,胃癌组 22 例。多因素 Logistics 分析显示,PG 水平异常表达是引发胃癌的独立危险因素,为本研究提供了理论支持。

本研究结果显示,与未复发组相比,复发组患者末次随访时的血清 CEA、AFP 水平升高($P < 0.05$),PG I 水平下降($P < 0.05$),表明外周血 CEA、AFP、PG I 水平异常与胃癌复发具有一定关系,原因是 CEA、AFP 作为肿瘤标志物,在经过胃癌根治术,水平会大幅降低,而当术后复发时,则会随之升高^[25-26]。而长期持续的感染以致胃癌复发时,随着黏膜腺细胞功能逐渐丧失,PGI 合成能力下降,PG I 水平降低^[27]。回归分析显示,术前外周血 CEA、AFP、PG I 水平是影响胃癌根治术后复发的相关因素,与文献^[28]报道一致。ROC 曲线分析显示,外周

血 CEA、AFP、PG I 单一诊断胃癌术后复发效能良好 (AUC 分别为 0.742、0.796、0.836), 且三者联合的诊断效能最佳 (AUC = 0.911), 说明胃癌根治术患者外周血 CEA、AFP、PG I 水平在临床评估胃癌根治术患者预后及识别高危患者方面具有指导意义。史健等^[29]也证明血清 CEA 水平是早期预测胃癌复发转移的有效指标; 丁平安等^[30]选取行胃癌根治术治疗的 2 386 例患者为受试对象, 发现术前 AFP 水平是影响患者预后的危险因素, 术前 AFP 水平越高, 预后越差。

综上, 外周血 CEA、AFP、PG I 水平可为诊断胃癌根治术后复发提供指导, 临床治疗时应关注患者相关血液生化指标的动态变化, 为制定针对性干预方案提供参考。

参考文献

[1] Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021 [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(6): 615 - 618.

[2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 102 - 109.

[3] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012.

[4] Chen QY, Xie JW, Zhong Q, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(4): 300 - 311.

[5] 周真真, 曾俊涛, 冯红军, 等. 胃癌患者实验室指标与胃癌病理分级的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(10): 2374 - 2377.

[6] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical Management of Gastric Cancer: A Review [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(5): 446 - 454.

[7] Wu D, Zhang P, Ma J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1576 - 1583.

[8] 杨龙龙, 尹清臣, 李忠信, 等. 微创手术联合术后腹腔热灌注化疗对进展期食管胃交界部腺癌患者细胞免疫因子及肿瘤标志物的影响 [J]. *中国内镜杂志*, 2020, 26(6): 14 - 19.

[9] 张冰, 姚威, 宋涛. 胃癌患者手术前后血清 PG I、PG II 及二者比值变化对术后复发或转移的预测价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(6): 1021 - 1024.

[10] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 (2014 年, 长沙) [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(7): 433 - 448.

[11] Li K, Zhang A, Li X, et al. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188615.

[12] Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1179 - 1203.

[13] Omarov N, Uymaz D, Azamat IF, et al. The Role of Minimally Invasive

Surgery in Gastric Cancer [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19563.

[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.

[15] 赵高传, 陈卿奇, 庞莉, 等. 血清 miR-144 及 miR-203 表达水平对胃癌诊断及预后评估的价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3): 351 - 356.

[16] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 264 - 279.

[17] Wang Z, Mo TM, Tian L, et al. Gastrin-17 Combined with CEA, CA12-5 and CA19-9 Improves the Sensitivity for the Diagnosis of Gastric Cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 8087 - 8095.

[18] 芦淑娟, 张晓艳, 关佳楠, 等. 胃癌患者中 CEA、AEP 的表达及相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1783 - 1787.

[19] Ghaderi B, Moghbel H, Daneshkhan N, et al. Clinical Evaluation of Serum Tumor Markers in the Diagnosis of Gastric Adenocarcinoma Staging and Grading [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 525 - 529.

[20] Hisamori S, Okabe H, Tsunoda S, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Radical Gastrectomy for Highly Advanced Gastric Cancer: Final Report of a Prospective Phase II Trial (KUGC04) [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2021, 28(13): 8962 - 8972.

[21] Bayazid G, Hamoon M, Nasrin D, et al. Clinical Evaluation of Serum Tumor Markers in the Diagnosis of Gastric Adenocarcinoma Staging and Grading [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 525 - 529.

[22] Ni DQ, Lyu B, Bao HB, et al. Comparison of different serological methods in screening early gastric cancer [J]. *Zhonghua nei ke za zhi*, 2019, 58(4): 294 - 300.

[23] Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Baghaee M, et al. Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer [J]. *Biomol Concepts*, 2019, 10(1): 82 - 90.

[24] 康晶, 马振东, 程慧, 等. 血清胃蛋白酶原检测在萎缩性胃炎和胃癌诊断中的临床意义 [J]. *大连医科大学学报*, 2020, 42(2): 128 - 132.

[25] Shibata C, Nakano T, Yasumoto A, et al. Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer [J]. *BMC Surg*, 2022, 2(1): 213.

[26] 苏晓兰, 龙翔宇, 王颖, 等. 血清 AFP、AFU、CEA 和 CA19-9 检测在胃癌诊断中的应用价值 [J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 705 - 709.

[27] 赵斌, 赵欣, 罗西川, 等. PG-I、PG-II、PGR 联合可溶性 CD44v6 检测对早期胃癌的诊断价值 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(4): 505 - 507, 511.

[28] 张世杨, 杨国云, 冯晓东. 胃癌根治术后血清癌胚抗原、甲胎蛋白及癌抗原 19-9 水平与复发或转移的相关性分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(4): 127 - 129.

[29] 史健, 袁梦. CEA、PAKS 联合循环肿瘤细胞对 III B 期胃癌患者术后复发转移的早期精准预测 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(9): 672 - 675.

[30] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者的临床病理学特征及预后分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(11): 887 - 896.

(收稿日期: 2022 - 10 - 11

修回日期: 2022 - 11 - 19)