

• 临床检验研究论著 •

血清 CK18 及 CA72-4 水平在胃癌诊治中的临床价值

杨士军¹, 陆卫平^{2△}, 鲍艳梅¹, 吴 茜¹

(南京医科大学附属淮安第一医院: 1. 核医学科; 2. 内分泌科, 江苏淮安 223300)

摘要:目的 探讨血清细胞角蛋白 18(CK18)和糖类抗原 72-4(CA72-4)水平在胃癌患者临床诊治中的价值。方法 分别采用酶联免疫吸附(ELISA)法和电化学发光法检测 89 例胃癌患者手术前、后血清 CK18 和 CA72-4 水平, 并与胃良性病变患者 35 例及健康对照组 37 例进行对比分析。结果 血清 CK18 和 CA72-4 水平胃癌组高于胃良性病变组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 胃癌手术前组高于手术后组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。在胃癌组中行根治性手术患者术后血清 CK18 和 CA72-4 水平低于姑息性切除者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 血清 CK18 和 CA72-4 水平测定对良、恶性胃癌的诊断具有重要意义; 监测 CK18 和 CA72-4 的动态变化, 对胃癌患者的疗效观察、预后评估有重要的价值。

关键词: 胃肿瘤; 细胞角蛋白 18; 糖类抗原 72-4; 淋巴结转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.023

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1593-02

Clinical significance of serum CK18 and CA72-4 in gastric cancer

Yang Shijun¹, Lu Weiping^{2△}, Bao Yanmei¹, Wu Xi¹

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Endocrinology, No. 1 Hospital of Huai'an Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of serum CK18 and CA72-4 for clinical diagnosis and treatment of gastric cancer. Methods Electrochemiluminescence analyzer was used to detect the content of serum CK18 and CA72-4 in 89 patients with stomach cancer and 47 patients with benign stomach diseases as control group. Results Levels of CK18 and CA72-4 in cancer group were higher than those in control group ($P < 0.01$), and those in cancer group before surgery were higher than after surgery ($P < 0.01$). Conclusion Detection of CK18 and CA72-4 might be with important significance for the differential diagnosis of benign and malignant stomach diseases. Dynamic monitoring of CK18 and CA72-4 might be helpful for evaluation of treatment efficiency and prognosis for gastric cancer.

Key words: stomach neoplasms; cytokeratin 18; carbohydrate antigen 72-4; lymph node metastasis

胃癌居中国恶性肿瘤死亡率之首, 严重威胁人民生命健康。研究证实, 淋巴结阴性的胃癌患者术后 5 年生存率为 62.4%, 中位生存时间 90 个月^[1]。淋巴结及脏器转移是影响胃癌根治术后生存率最重要的因素之一^[2-3]。因此, 探索和寻找敏感性高、特异性强的胃癌血清学肿瘤标志物, 研究其在胃癌临床分期与治疗过程中的水平变化, 是许多临床工作者和医学研究人员长期的课题。细胞角蛋白 18(CK18)和糖蛋白抗原 CA72-4 作为胃癌的可靠标志物, 已被许多研究证实^[4-12]。本文采取多重分组方法, 分析血清 CK18、CA72-4 与胃癌患者临床分期以及不同治疗方法前后的水平变化, 以探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 胃癌组: 89 例均为 2008~2009 年住院病例, 其中男 45 例, 女 44 例; 中位年龄 51 岁; 淋巴结转移 58 例, 无淋巴结转移 31 例; 根治术 61 例, 姑息切除术 28 例; 其中管状腺癌 6 例, 乳头状腺癌 31 例, 黏液腺癌 14 例, 印戒细胞癌 6 例, 低分化腺癌 32 例, 全部病例经胃镜活检及手术病理确诊。良性胃病组: 35 例均为 2008~2009 年门诊或住院患者; 胃炎 14 例, 胃溃疡 21 例; 中位年龄 49 岁, 经胃镜活检病理确诊。健康对照组: 37 例均为来本院体检人员; 中位年龄 48 岁; 排除肿瘤, 无溃疡、胃炎等其他胃肠疾病。

1.2 方法

1.2.1 胃癌组 于手术前 1 天、手术后第 7 天分别采集空腹

静脉血 1 次, 测定血清 CK18 和 CA72-4。胃良性病变组: 于做胃镜当日采集空腹静脉血, 测定血清 CK18 和 CA72-4。健康对照组: 收集体检结果正常且符合要求的血清测定 CK18 和 CA72-4。

1.2.2 CK18 采用酶联免疫吸附(ELISA)法,试剂由上海亚培生物科技有限公司提供; CA72-4 采用电化学发光法, 仪器由瑞士 Roche 公司生产, 试剂为专用配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 分析软件包处理, 用 t 检验计算各组间差别。

2 结果

2.1 胃癌组 CK18 和 CA72-4 测定值与胃良性病变组及健康对照组比较均明显增高($P < 0.01$); 胃良性病变组与健康对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。各实验组 CK18 和 CA72-4 测定结果见表 1。

2.2 在胃癌组中, 按有无淋巴结转移情况分组统计,有淋巴结转移组 CK18 和 CA72-4 测定值均显著高于无淋巴结转移组($P < 0.01$)。胃癌患者有淋巴结转移与无淋巴结转移分组 CK18、CA72-4 结果比较见表 2。

2.3 在胃癌组中按手术方式分组,行根治性切除组的血清 CK18、CA72-4 测定值手术后明显低于手术前($P < 0.01$), 而行姑息性切除术组的血清 CK18、CA72-4 测定值手术前、后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。胃癌根治性手术和姑息性手

△ 通讯作者, E-mail: hyhalwp@sina.com。

术患者 CK18、CA72-4 结果比较见表 3。

表 1 各组 CK18、CA72-4 测定结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CK18(ng/mL)	CA72-4(U/mL)
胃癌组	89	9.04±3.31 Δ $\blacktriangle$	27.92±14.44 Δ $\blacktriangle$
胃腺癌	51	10.25±8.33 Δ $\blacktriangle$ $\star$	27.53±13.38 Δ $\blacktriangle$
胃非腺癌	38	7.43±3.31 Δ $\blacktriangle$	28.45±14.06 Δ $\blacktriangle$
胃良性病变组	35	1.62±1.02	3.13±2.21
健康对照组	37	1.41±0.66	2.43±1.76

Δ : $P<0.01$,与胃良性病变组比较; $\blacktriangle$: $P<0.01$,与健康对照组比较; $\star$: $P<0.01$,胃腺癌组与胃非腺癌组比较。

表 2 胃癌组中有、无淋巴结转移患者术前血清 CK18、CA72-4 测定结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CK18(ng/mL)	CA72-4(U/mL)
胃癌有淋巴结转移	58	10.11±4.22 Δ	30.89±21.07 Δ
胃癌无淋巴结转移	31	7.02±4.54	22.35±11.13

Δ : $P<0.01$,与胃癌无淋巴结转移组比较。

表 3 手术前后血清 CK18、CA72-4 水平($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	CK18(ng/mL)		CA72-4(U/mL)	
		手术前	手术后	手术前	手术后
胃癌根治性手术	61	7.02±4.54	2.62±1.13 [△]	22.35±11.13	5.32±2.87 [△]
胃癌姑息性手术	28	10.11±4.22	10.08±4.27	30.89±21.07	28.73±11.08

Δ : $P<0.01$,与手术前组比较。

3 讨 论

细胞角蛋白包括 30 多种分子,CK18 是其中的一种类型,近年来研究较多的有 CK19(CYFRA21-1)和 CK18。研究发现,随着恶性上皮细胞的增殖,细胞内细胞角蛋白水平升高,并被释放到血液、尿液等体液中。因此,细胞角蛋白也是上皮性细胞恶变的标志之一,其中,研究最多的主要有胃癌、乳腺癌、结直肠癌等。有文献提示^[7],CK18 在胃癌原发肿瘤及淋巴结转移灶中均有较高水平的表达,对病理无转移的胃癌患者,CK18 即可有淋巴结表达。尤其在胃腺癌中阳性率较高^[8]。胃癌淋巴结微转移 CK18 阳性多发于肿瘤直径大于 6 cm、侵犯肌层和周围软组织、pTNM 三期以上的肿瘤^[9]。本次实验结果显示,胃癌患者血清 CK18 明显高于健康人,也明显高于胃良性病变患者,胃腺癌与其他胃癌比较,血清 CK18 水平更高,差异有统计学意义。

CA72-4 属黏蛋白类癌胚抗原,主要存在于腺癌组织中,文献报道 CA72-4 对监测胃癌的发生、发展和观察疗效具有重要价值^[10],在多种肿瘤标志物中,CA72-4 对胃癌的特异性最高,而敏感性稍差。血清 CA72-4 水平与胃癌临床分期相关,CA72-4 的升高可在胃癌复发的临床诊断提前 2~8 个月或更早即可表现,是有益于早期诊断胃癌复发的重要检测手段^[11]。本次研究结果显示:(1)胃癌组血清 CK18、CA72-4 明显高于胃良性病变组和健康对照组;(2)行根治性切除的胃癌患者手术后血清 CA72-4 水平明显低于手术前,而行姑息性切除的胃癌患者,手术前后血清 CK18、CA72-4 水平差异无统计学意义;(3)胃癌患者有淋巴结转移者血清 CK18、CA72-4 显著高于无淋巴结转移者;(4)在对胃癌术后患者的随访中发现,行姑息性

切除手术的患者,术后 CK18、CA72-4 持续高水平,大部分病例短期内复发。提示检测血清 CK18、CA72-4 与胃癌的病情发展和转移密切相关,动态监测其水平改变对于胃病的良、恶性鉴别具有重要意义;对于胃癌的预后估计和观察疗效更具价值。

以 CA72-4 6.5 U/mL,CK18 2.9 ng/mL 为 cut off 值,全部胃癌组 CK18 和 CA72-4 阳性率分别为 58%(52/89)和 61%(54/89),在胃腺癌 51 例中,CK18 和 CA72-4 阳性率分别为 69%(35/51)和 61%(31/51)。两者联合检测对胃癌总的阳性率为 81%(72/89),提示 CK18 对胃腺癌的诊断价值更高,两者联合检测可以提高胃癌的阳性检出率。

总之,血清 CK18 和 CA72-4 水平的测定对于良、恶性胃病的鉴别和胃癌的辅助诊断具有重要价值,联合和动态监测 CK18、CA72-4 对于胃癌的病情判断、治疗方法的选择、疗效观察、预测复发具有重要的参考价值。鉴于本研究考察的病例有限,所得数据可能会有一定的局限性,其在各种类型胃癌中的临床意义,还需要进一步大量的实验来证实。

志谢:淮安市第一人民医院胃肠外科、病案室为本文提供大量资料,在此表示衷心感谢。

参考文献

[1] 柯彬,刘宁,梁寒,等. 138 例淋巴结转移阴性胃癌患者的预后因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(3):192-195.

[2] 吴亮亮,梁寒,王晓娜,等. 103 例进展期近端胃癌淋巴结转移的临床特点[J]. 中华胃肠外科杂志,2010,13(8):590-593.

[3] Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, et al. Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2010,101(7):622-625.

[4] 凤敏华,姚立军,翁连英,等. 血清肿瘤标志物的联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(10):950-954.

[5] 王莉,贾志凌,柴丽娜,等. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌术后监测中的意义[J]. 肿瘤研究与临床,2009,21(9):954-596.

[6] 刘昭晖,苏国强,张思宇,等. 肿瘤标志物 CA72-4 和 CA242 在胃癌分期和预后预测中的应用价值[J]. 现代普通外科进展,2010,13(12):990-1002.

[7] 续薇,单洪丽,张明威,等. 病理无转移胃癌淋巴结 CK18 与胃癌组织 Tiam1 mRNA 表达水平的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2009,31(12):919-920.

[8] 贾志凌,张宏艳,刘畅,等. 化学发光法检测血清 CK18 水平在胃癌诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志,2009,24(3):34-36.

[9] 翟瑜,李勇,苏力,等. 胃癌组织及区域淋巴结微转移与胃癌生物学标志基因的临床关系[J]. 中国老年学杂志,2009,29(11):2859-2862.

[10] Mattar R, Andrade CR, Difavero GM, et al. Preoperative serum levels of CA72-4, CEA, CA19-9 and alphafetoprotein in patients with gastric cancer[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2002,57(1):89-90.

[11] 王雪萍,佟素香. 血清肿瘤标志物人工神经网络模型在胃癌诊断中的临床应用[J]. 实用医学杂志,2007,23(12):1821-1822.

[12] 李斌,卢景琛,罗建远,等. 血清 CEA、CA199 表达与胃癌细胞浸润转移的相关性研究[J]. 实用肿瘤杂志,2007,22:321-323.