

· 论 著 ·

血清癌胚抗原、糖类抗原 199 和反应蛋白联合检测在结直肠癌诊断和预后中的应用价值

李少兰

(东莞市人民医院, 广东东莞 523000)

摘要:目的 探讨联合检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)和全血 C 反应蛋白(CRP)在结直肠癌中的诊断和预后价值。方法 收集该院于 2012~2014 年期间接受手术治疗的 150 例结直肠癌患者作为本次观察主体,其中经病理组织学确诊为结直肠癌且辅助检查确认未发生转移病例 97 例作为非转移组,初诊时经辅助检查确认已转移病例 53 例为转移组,同时将同期进行体检的健康者 150 例设为对照组,对比观察组与对照组以及非转移组与转移组病例初诊手术前与手术并化疗或放疗 4 个疗程后的血清 CEA、血清 CA199、全血 CRP 水平。结果 观察组治疗前血清 CEA、血清 CA199 及全血 CRP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),且观察组中转移组各项水平比非转移组高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而观察组治疗后血清 CEA、CA199、全血 CRP 均下降,与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);并且,CEA、CA199、CRP 联合检测灵敏度明显高于单一指标,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199 和全血 CRP 对结直肠癌的诊断和预后至关重要,有利于结直肠癌的早期诊断和预后评估。

关键词:结直肠癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0910-03

Value of combined detection of serum CEA, CA199 and CRP in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

Li Shaolan

(Dongguan Municipal People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China)

Abstract: Objective To explore the value of the combined detection of serum CEA, CA199 and CRP in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. **Methods** Totally 150 patients with colorectal cancer treated in our hospital during 2012-2014 were selected as the observation subjects, including 97 cases of histopathologically diagnosed of colorectal cancer without metastasis verified by the assisted examinations as the non-metastatic group and 53 cases of metastasis verified by the assisted examinations as the metastatic group; at the sametime, 80 individuals undergoing the physical examination were taken as the control group. Then the levels of serum CEA, CA199 and whole blood CRP level before surgery and after operation combined with 4 courses of chemotherapy or radiotherapy were compared between the observation group and the control group, and between the non-metastatic group and metastatic group. **Results** The levels of serum CEA, CA199 and whole blood CRP before treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group, there was statistically significant difference between two groups ($P < 0.01$), moreover the level of each indicator in the metastatic group of the observation group was higher than that in the non-metastatic group, the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.01$); compared before treatment, the levels of serum CEA, CA199 and whole blood CRP after treatment in the observation group were decreased, the differences between two groups were statistically significant ($P < 0.01$); moreover the sensitivity of the combined detection of CEA, CA199, CRP was significantly higher than that of single indicator detection, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CA199 and whole blood CRP is of great importance for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer, which is conducive to the early diagnosis and prognosis evaluation of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; CEA; CA199; CRP

结直肠癌(CRC)是一种临床常见恶性肿瘤,多发生于人体结直肠位置的消化道系统。发病率稳居国内恶性肿瘤前五名^[1-2],多见于中老年人,且男性发病率高于女性。并且,结直肠癌发病率近年来急剧上升,已成为全球健康的公共安全问题。癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物对早期诊断具有一定价值,本研究就结直肠癌患者联合检测血清肿瘤标志物 CEA、糖类抗原 199(CA199)和全血 C 反应蛋白(CRP)水平,与健康者进行对比分析,以探讨其临床应用价值,为患者的临床诊断及预后评估提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2012~2014 年接受手术治疗的 150

例结直肠癌患者作为本次观察主体,设为观察组,其中男 84 例,女 66 例,年龄 31~67 岁,非转移组中男 60 例,女 37 例,转移组中男 31 例,女 22 例,其中肝转移 18 例,肺转移 12 例,骨转移 8 例,淋巴结转移 8 例,盆腔转移 5 例,脑转移 2 例。全部病例均经病理学确诊。另选择同期于本院体检的健康者 150 例设为对照组,本组年龄 30~65 岁。观察组与健康组均排除感染、糖尿病、肝肾功能障碍以及心衰等病症,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法 观察组于治疗前及治疗 4 个疗程后分别进行一次血清肿瘤标志物 CEA、CA199 和全血 CRP 联合检测,而治疗方法据患者个体情况,手术后给予化疗或放疗治疗。对照

组则进行一次相关检测即可。

1.3 检测方法 血清 CEA、CA199 与全血 CRP 的测定:所有患者于术前 2 天及完成第 4 次疗程后采集静脉血 4 mL(对照组在体检当天抽取),4 000 r/min 离心 10 min 后分离上清液,测定血清 CEA、CA199,EDTA-K₂ 抗凝全血测定 CRP。血清 CEA、CA199 采用西门子 Centraur XP 化学发光法测定,CRP 采用免疫速率散射比浊法测定。并将其检测结果与组织病理学检查进行对照。特别指出,联合检测时,任一指标的测定值大于参考区间则视为该样本阳性。

1.4 参考标准 各指标参考区间:CEA(0~5 ng/mL);CA199(0~37 ng/mL);CRP(0~5 mg/L)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 予以构成,采用 *t* 检验进行统计。计数资料用 % 予以构成,采用 χ^2 检验进行统计。*P* = 0.05 为差异有统计学意义,*P* < 0.01 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组治疗前血清肿瘤标志物 CEA、CA199、全血 CRP 水平比较。 观察组患者血清肿瘤标志物 CEA、CA199 及全血 CRP 水平,与对照组健康体检者相比,明显超出正常范围,差异有统计学意义(*P* < 0.01),详见表 1。

表 1 观察组与对照组治疗前血清 CEA、CA199、CRP 水平比较 (*n* = 150, $\bar{x} \pm s$)

内容	观察组	对照组	<i>P</i>
CEA	19.7 ± 6.35	2.16 ± 0.90	<0.01
CA199	87.94 ± 19.26	13.19 ± 4.31	<0.01
CRP	33.89 ± 11.00	1.36 ± 0.75	<0.01

2.2 观察组中非转移组与转移组治疗前血清 CEA、CA199、全血 CRP 水平比较 观察组中转移组治疗前血清 CEA、CA199、全血 CRP 水平,明显高于非转移组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),详见表 2。

表 2 观察组中非转移组与转移组治疗前血清 CEA、CA199、全血 CRP 水平比较 (*n* = 150, $\bar{x} \pm s$)

分组	CEA	CA199	CRP	<i>P</i>
非转移组	6.24 ± 3.23	61.89 ± 5.67	8.45 ± 5.94	<0.01
转移组	26.01 ± 10.95	170.57 ± 29.26	35.4 ± 13.9	<0.01

2.3 观察组治疗前、后血清 CEA、CA199、全血 CRP 水平比较。 观察组患者治疗 4 个疗程后血清 CEA、CA199 及全血 CRP 水平,较治疗前明显有所下降,差异有统计学意义(*P* < 0.01),详见表 3。

表 3 观察组治疗前、后血清 CEA、CA199、全血 CRP 水平比较 (*n* = 150, $\bar{x} \pm s$)

内容	治疗前	治疗 4 个疗程后	<i>P</i>
CEA(ng/mL)	19.7 ± 6.35	4.13 ± 3.72	<0.01
CA199(ng/mL)	87.94 ± 19.26	34.26 ± 5.49	<0.01
CRP(mg/L)	33.89 ± 11.00	4.50 ± 2.18	<0.01

2.4 联合检测对观察组结直肠癌诊断情况比较 CEA、CA199、CRP 3 种检测指标,以 CEA 61.67% 的灵敏度最高,而联合检测灵敏度则高达 88.00%,明显高于单一检测指标,差

异有统计学意义(*P* < 0.01)。特异度比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 4。

表 4 CEA、CA199 和 CRP 对观察组结直肠癌诊断情况比较 (*n* = 150, %)

检测指标	灵敏度	特异度
CEA	61.67	90.67
CA199	34.67	90.00
CRP	21.33	88.67
CEA+CA199+CRP	88.00*	89.33#

* : *P* < 0.01 与单一检测指标灵敏度比较; # : *P* > 0.05, 与单一检测指标特异度比较。

3 讨论

近年来,随着我国老龄化进程的加剧,结直肠癌发病率呈明显上升趋势,每年递增高达 2%。而目前治疗结直肠癌的医疗手段,主要依赖于手术治疗,辅以化疗或放疗治疗。但不论是术前诊断,还是预后评价,都是临床的棘手问题。因此,早发现、早诊断、早治疗是改善结直肠癌患者临床疗效及预后评价的关键之一。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,当机体存在炎症反应、组织损伤及应激反应时将会升高,CRP 虽非肿瘤标志物,但最新研究发现,肿瘤的进展和转移可能与炎症反应有关,当肿瘤发生时 CRP 会有显著升高^[3]。本次研究资料显示,初诊时 CRP 水平比健康人群明显升高,且转移组水平比非转移组水平升高,有文献报道^[4],CRP 能反映出肿瘤表型的恶性度和存在转移的可能性。近年来,炎症介质 C 反应蛋白(CRP)的研究发现能有效预测肿瘤转移和评估肿瘤预后,为术前评估结直肠肿瘤进展情况提供了新的检测手段,有较好的临床应用前景。但值得注意的是,临床需考虑排除感染、应激反应等多种因素影响。

本研究结果显示,结直肠癌患者血清 CEA、CA199、全血 CRP 比健康人群高,特别是发生转移者升高尤为显著,初诊时其明显升高应考虑是否合并转移可能,部分文献报道,术前 CEA、CA199 升高则提示患者预后不良,而术前 CA199 升高则是淋巴结阴性直肠癌患者术后复发的一个独立标志物;CEA 作为肿瘤抗原免疫球蛋白超家族,具有免疫抑制作用,可促进肿瘤转移^[5],直肠癌术后 CEA 阳性应警惕复发转移的可能性。一般患者出现相关临床症状就诊时多是结直肠癌的中晚期。

本研究中,观察组治疗前 CEA、CA199、CRP 水平显著高于健康者,这就提示结直肠癌患者体内 CEA、CA199、CRP 水平明显异于健康人,故 CEA、CA199、CRP 指标可作为结直肠癌诊断的重要参考指标。而在初诊时,观察组合并转移占 35%,且发现 CEA、CA199 明显增高,甚至高达几十倍(远远高于非转移组),由此提示,CEA、CA199、CRP 可作为术前评估肿瘤是否出现转移的良好指标。同时可发现,治疗后,CEA、CA199、CRP 水平明显下降,持续监测 CEA、CA199、CRP 水平,可评估治疗效果、预后情况,警惕复发转移的发生,为临床放、化疗治疗方案提供了重要依据,也为其预后评价提供了较为客观的临床标准。

至今为止还没有发现一种标志物对某一类型肿瘤诊断有较高的阳性率和特异性,且多数标志物在癌症早期敏感度低,肿瘤标志物 CEA、CA199 具检测便捷、稳定等特点,其在消化道恶性肿瘤中阳性检出率较高,目前在结直肠癌诊断中得到临床普遍认可,是用于结直肠癌术前诊断、术后(下转第 914 页)

细胞,控制 T2DM 患者血糖水平,间接保护肾脏。

HCY 是蛋氨酸代谢的中间产物,是动脉粥样硬化重要的潜在致病因素^[5]。大量的研究表明高 HCY 血症可以损伤血管内皮,在 DN 的发生、发展中可能发挥了一定的作用^[6]。本文结果显示,微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且大量 Alb 尿组 HCY 水平较微量 Alb 尿组和正常 Alb 尿组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。表明在糖尿病并发肾脏轻微损伤时 HCY 就已明显升高。Tomislav 等^[7]研究发现,1 型糖尿病患者蛋白尿和 eGFR 正常时,血浆 HCY 就与视网膜病变独立相关,进一步证实了 HCY 的内皮损伤作用。姚立腾等^[8]认为高 HCY 血症可以作为一种内源性致病因素,在 DN 的发展中发挥了一定的作用,具体的作用机制有待进一步研究。

β_2 -MG 是人白细胞组织相容性抗原(HLA)的轻链,由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽,属于低分子蛋白质,相对分子质量约为 12×10^3 ^[9]。 β_2 -MG 能自由通过肾小球滤过膜,由肾小球滤过的 β_2 -MG 经肾小管时几乎全部被重吸收,如果 β_2 -MG 排出增高,则说明肾小管重吸收功能障碍。因此, β_2 -MG 检测可作为衡量糖尿病患者轻度肾损伤的一项简便而又敏感的方法。但是 β_2 -MG 易受炎症、肿瘤、免疫等多种因素影响而升高,特异度较差。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 β_2 -MG 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),大量 Alb 尿组 β_2 -MG 水平较微量 Alb 尿组和正常 Alb 尿组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组的肾损伤程度逐渐加重。综合比较, β_2 -MG 水平在 DN 患者的肾损伤反映程度上,具有一定的参考价值。

25-(OH)D 是体内维生素 D 最主要的存在形式,包括 25 羟维生素 D₂ 和 25 羟维生素 D₃。肾脏病变时可能会影响维生素 D 的代谢,也有研究提示糖尿病患者的维生素 D 缺乏与 DN 独立相关^[10]。本文结果显示,正常 Alb 尿组、微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 依次降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果表明,肾脏损伤越严重,25-(OH)D 水平越低,具体是肾脏损伤导致 25-(OH)D 水平降低还是 25-(OH)D 水平降低导致肾脏损伤,尚需进一步研究。

刘会苗等^[11]研究,血清 25-(OH)D 与 β_2 -MG 的水平呈负相关。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY、 β_2 -MG 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,蛋白排泄量越大,肾功能损伤越严重,血清 HCY、 β_2 -MG 水

平越高,血清 25-(OH)D 水平越低,血清 HCY、 β_2 -MG 水平对于肾脏损伤的评估起到了一定的作用。维生素 D 具有改善血糖水平、保护肾脏的功能,如早期给予糖尿病患者维生素 D 的补充,对减缓 DN 的发展将有很大的临床意义。

参考文献

- [1] Mao S, Xiang W, Huang SM, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 431(2): 206-210.
- [2] 谢能轩,熊志泉,郑丽梅,等. 血清胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(3): 441-443.
- [3] Chau YY, Kumar J. Vitamin D in chronic kidney disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2012, 79(8): 1062-1068.
- [4] 杨焯,张园园,田燕燕,等. 活性维生素 D3 对糖尿病肾病大鼠转化生长因子 β_1 及相关因子的调节作用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(1): 66-70.
- [5] Arduino A, Richard J. Homocysteine and cardiovascular risk[J]. *Am Coil Cardiol*, 2011, 58(10): 1034-1035.
- [6] 刘小林. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2010, 12(1): 41-43.
- [7] Tomislav B, Kristina B, Lea D. Plasma homocysteine is associated with retinopathy in type 1 diabetic patients in the absence of nephropathy[J]. *Seminars in Ophthalmology*, Early Online, 2014, 28(1): 1-5.
- [8] 姚立腾,王锦驹. 血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(5): 440-441.
- [9] 潘盛榕. 血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的诊断意义[J]. *广州医药*, 2012, 43(1): 49-50.
- [10] Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ, et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities[J]. *Am Board Fam Med*, 2009, 22(5): 521-527.
- [11] 刘会苗,秦贵军,余勤,等. 2 型糖尿病肾病者血清 25-羟维生素 D3 的变化及意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(12): 1002-1003.

(收稿日期:2015-10-28)

(上接第 911 页)

复发和预后评估较为广泛的肿瘤标志物;而汪晓东等^[6]报道 CRP 与结直肠癌有潜在的关系,有较好的应用前景,单项检测肿瘤标志物其敏感性、特异性、准确性往往较低,从而限制了其应用价值。由此可见,联合检测 CEA、CA199、CRP,能够有效提高结直肠癌诊断的敏感性、准确性,并且对于患者术前评估及预后判断也极具临床价值。

参考文献

- [1] 芮桥安,王玉明. 血清肿瘤标志物联检在结肠直肠癌诊断中的价值[J]. *昆明医学院学报*, 2012, 33(6): 131-132.
- [2] 姜毅,金晓炜,张建玲,等. 血清肿瘤标志物的变化与结直肠癌中医辨证分型相关性研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(3):

27-29.

- [3] Mazhar D, Ngan S. C-reactive protein and colorectal cancer[J]. *QJM*, 2006, 99(8): 555-559.
- [4] 张梁,黄涵,邓巧莹. CRP、CEA 联合检测在大肠癌中表达及其临床意义[J]. *右江医学*, 2009, 37(4): 432-433.
- [5] 齐宇,李鑫,杨鲲,等. 支气管肺泡灌洗液中 CY-FRA21-1、NSE 和 CEA 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. *郑州大学学报*, 2010, 45(4): 618.
- [6] 汪晓东,邓磊,吕东昊,等. 结直肠癌患者术前 SAA、CARP、CEA 和 CA199 水平的临床诊断价值[J]. *四川医学*, 2009, 30(3): 340-342.

(收稿日期:2015-11-08)