

血清胃蛋白酶原和癌胚抗原以及糖类抗原 19-9 联合检测在胃癌诊断中的应用

邹月华

作者单位: 410001 湖南长沙, 长沙市中医医院(长沙市第八医院)东院检验科

通信作者: 邹月华, Email: xumm496@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.03.004

【摘要】 目的 分析联合检测血清胃蛋白酶原(PG)、癌胚抗原(CEA)以及糖类抗原 19-9(CA19-9)对胃癌诊断的应用价值。方法 选择 2018 年 3 月—2020 年 8 月长沙市中医医院(长沙市第八医院)收治的 60 例胃癌患者作为研究组,根据癌症分期分为早期组(I、II 期, 31 例)和中晚期组(III、IV 期, 29 例);另外选择同期入院治疗的 80 例胃良性病变患者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清胃蛋白酶原 I、II(PG I、PG II),使用电化学发光法测定 CEA 和 CA19-9;分析并比较两组患者上述指标水平。采用受试者工作特征曲线(ROC)对 ROC 曲线下面积(AUC)进行计算,比较不同指标单独与联合检测诊断胃癌的效能。结果 研究组血清 PG I 水平明显低于对照组,CEA、CA19-9 水平均明显高于对照组[PG I ($\mu\text{g/L}$): 42.12 ± 4.07 比 55.54 ± 5.02 , CEA (ng/L): 14.38 ± 4.46 比 5.83 ± 2.14 , CA19-9 (kU/L): 30.13 ± 5.47 比 18.62 ± 4.41 , 均 $P < 0.05$];对照组与研究组患者的血清 PG II 水平比较差异无统计学意义($\mu\text{g/L}$: 22.05 ± 8.04 比 23.18 ± 8.71 , $P > 0.05$)。ROC 曲线显示,联合检测和血清 PG I 诊断胃癌的 AUC 最大,分别为 0.956 [95% 可信区间(95%CI)为 0.921 ~ 0.991, $P = 0.000$] 和 0.846 (95%CI 为 0.776 ~ 0.917, $P = 0.000$)。联合检测在胃癌诊断中的敏感度和特异度均明显高于血清 PG I、血清 PG I 与血清 PG II 比值(PGR)、CEA 和 CA19-9 (敏感度: 80.00% 比 51.67%、55.00%、33.33%、43.33%, 特异度: 88.33% 比 81.67%、83.33%、65.00%、71.67%, 均 $P < 0.05$)。早期组患者的血清 PG I、CEA、CA19-9 水平均明显低于中晚期组患者[PG I ($\mu\text{g/L}$): 31.48 ± 4.96 比 50.29 ± 8.23 , CEA (ng/L): 9.85 ± 3.12 比 19.32 ± 5.41 , CA19-9 (kU/L): 21.73 ± 4.05 比 38.83 ± 7.74 , 均 $P < 0.05$];早期组与中晚期组血清 PG II 水平比较差异无统计学意义($\mu\text{g/L}$: 22.89 ± 7.95 比 23.49 ± 8.62 , $P > 0.05$)。结论 血清 PG、CEA 以及 CA19-9 联合检测对胃癌筛查有重要意义,能够有效预测疾病进展,提高诊断准确度、特异度和敏感度,值得临床持续推广和使用。

【关键词】 血清胃蛋白酶原; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 联合检测; 胃癌; 临床诊断

Application of serum pepsinogen, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 combined detection in diagnosis of gastric cancer

Zou Yuehua. Department of Clinical Laboratory, East District of Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine (the Eighth Hospital of Changsha), Changsha 410001, Hunan, China

Corresponding author: Zou Yuehua, Email: xumm496@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the application of serum pepsinogen (PG), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) combined detection in diagnosis of gastric cancer. **Methods** From March 2018 to August 2020, 60 patients with gastric cancer admitted to Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine (the Eighth Hospital of Changsha) were selected as research group, and according to the stage of cancer, they were divided into early stage group (31 cases in stage I and II) and middle and late stage group (29 cases in stage III and IV). Other 80 patients with benign gastric lesions admitted to the hospital during the same period were selected as control group. The serum pepsinogen I and II (PG I and PG II) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), CEA and CA19-9 were detected by electrochemiluminescence. The above indexes of the two groups were analyzed and compared. The receiver operator characteristic curve (ROC) was drawn, the area under curve (AUC) was calculated, and the diagnostic efficacies of single indexes and combined detection in gastric cancer were compared. **Results** In the research group, the level of serum PG I was significantly lower than that in the control group, and the levels of CEA and CA19-9 were significantly higher than those in the control group [PG I ($\mu\text{g/L}$): 42.12 ± 4.07 vs. 55.54 ± 5.02 , CEA (ng/L): 14.38 ± 4.46 vs. 5.83 ± 2.14 , CA19-9 (kU/L): 30.13 ± 5.47 vs. 18.62 ± 4.41 , all $P < 0.05$]; there was no significant difference in serum PG II between the control

group and the research group ($\mu\text{g/L}$: 22.05 ± 8.04 vs. 23.18 ± 8.71 , $P > 0.05$). ROC curve showed that the AUC values of combined detection and serum PG I in gastric cancer diagnosis were the largest, which were 0.956 [95% confidence interval (95%CI) was 0.921–0.991, $P = 0.000$] and 0.846 (95%CI was 0.776–0.917, $P = 0.000$), respectively. The sensitivity and specificity of combined detection in gastric cancer diagnosis were significantly higher than those of serum PG I, ratio of serum PG I to PG II (PGR), CEA and CA19-9 (sensitivity: 80.00% vs. 51.67%, 55.00%, 33.33%, 43.33%, specificity: 88.33% vs. 81.67%, 83.33%, 65.00%, 71.67%, all $P < 0.05$). The levels of serum PG I, CEA and CA19-9 in the early stage group were significantly lower than those in the middle and late stage group [PG I ($\mu\text{g/L}$): 31.48 ± 4.96 vs. 50.29 ± 8.23 , CEA (ng/L): 9.85 ± 3.12 vs. 19.32 ± 5.41 , CA19-9 (kU/L): 21.73 ± 4.05 vs. 38.83 ± 7.74 , all $P < 0.05$]. There was no significant difference in the level of serum PG II between the early stage group and the middle and late stage group ($\mu\text{g/L}$: 22.89 ± 7.95 vs. 23.49 ± 8.62 , $P > 0.05$).

Conclusion The combined detection of serum PG, CEA and CA19-9 in the gastric cancer diagnosis can effectively predict disease progression, improve diagnostic accuracy, specificity and sensitivity, and is also very important for gastric cancer screening, which is worthy of continuous promotion and use in clinic.

【Key words】 Serum pepsinogen; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 19-9; Combined detection; Gastric cancer; Clinical diagnosis

据报道,胃癌现已成为临床最常见的恶性肿瘤之一,病死率在所有恶性肿瘤中位列第二,仅低于肺癌,对我国居民的身体健康和生命安全构成十分严重的威胁^[1]。吴娟等^[2]研究指出,中、晚期胃癌患者的术后 5 年存活率低于 50%,而癌细胞未扩散至黏膜外的早期胃癌患者经手术治疗后 5 年存活率高达 90% 以上。因此,早期预防、尽早诊断、及早治疗能提高胃癌患者的生存质量。内镜、消化道造影等影像学检查手段虽然是目前临床诊断胃癌的“金标准”,但由于受操作所致不适反应、检查费用偏高、介入性等相关因素的影响,难以在临床中广泛应用^[3]。因此,积极探寻非创伤性、操作简单、精准度高、价格低廉的筛查及诊断方法已成为胃癌研究的一项重要课题。本研究将长沙市中医医院收治的 60 例胃癌患者和 80 例胃良性病变患者作为观察对象,通过比较分析两组血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)等指标水平,旨在探究不同指标联合检测对胃癌的诊断价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 3 月—2020 年 8 月本院收治的 60 例胃癌患者作为研究组,根据《胃癌诊疗规范(2018 年版)》^[4]将患者分为早期组(I、II 期, 31 例)和中晚期组(III、IV 期, 29 例);另外选择同期入院治疗的 80 例胃良性病变患者作为对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 具有完整的临床资料;② 年龄 < 80 岁;③ 患者和家属对本研究知情同意。

1.1.2 排除标准 ① 肝肾功能严重不全者;② 妊娠

期或哺乳期的女性患者;③ 存在凝血功能障碍者;④ 精神疾病患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理批准(审批号:20210810),所有检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 仪器与试剂 本研究检测试剂购自北京美康基因科学股份有限公司。使用仪器为雷杜 RT-6100 酶标仪,购自深圳仁度生命科学股份有限公司;罗氏 e611 电化学发光仪及相关配套检测试剂购自罗氏(中国)有限公司。

1.2.2 检测方法 分别采集两组患者的清晨空腹静脉血约 10 mL,及时送至检验科。待血液样本凝固后,以 3 500 r/min(离心力 $3\ 000 \times g$)离心 5 min,常规分离血清后,置于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 条件下保存。取出血样标本,在室温条件下解冻,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)分别检测血清 PG I、PG II;使用电化学发光法分别测定 CEA、CA19-9。在临床检测过程中,各项操作均严格按照试剂盒配套说明书中的步骤执行。

1.2.3 血清 PG 的阳性判断标准^[5] PG I $< 70\ \mu\text{g/L}$,且 PG I 与 PG II 比值(pepsinogen rate, PGR) < 3.0 。

1.2.4 肿瘤标志物正常参考值范围^[6] CEA $< 15\ \mu\text{g/L}$ 且 CA19-9 $< 39\ \text{kU/L}$ 。

1.3 观察指标 分别记录并比较各组患者的血清 PG、CEA 以及 CA19-9 水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 统计软件处理和分析数据。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以

例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)对 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)进行计算,比较不同指标单独或联合检测的敏感度和特异度,分析并比较各指标单独与联合检测对胃癌的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究组患者胃癌分化程度为 27 例低分化,23 例中分化,10 例高分化;恶性肿瘤分期(tumor node metastasis classification, TNM 分期)为 13 例 I 期,18 例 II 期,21 例 III 期,8 例 IV 期;组织学分型 4 例为印戒细胞癌,56 例为腺癌。对照组患者疾病类型为 20 例胃溃疡,27 例胃息肉,33 例慢性胃炎。两组患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 对照组与研究组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
对照组	80	46	34	25 ~ 72	49.83 ± 6.02
研究组	60	32	28	40 ~ 63	52.27 ± 6.59

注:对照组为胃良性病变患者,研究组为胃癌患者

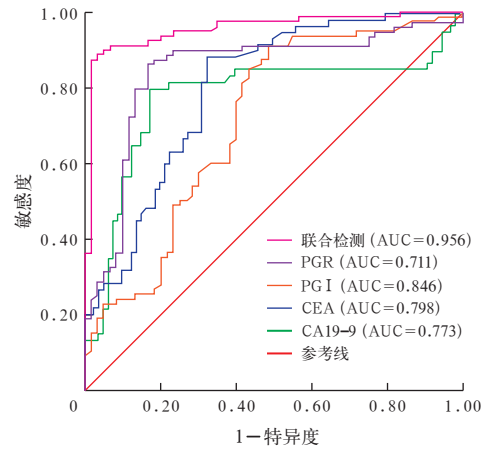
2.2 两组患者血清各指标水平比较 对照组与研究组患者的血清 PG II 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组患者的血清 PG I 水平明显低于对照组患者,CEA 和 CA19-9 水平均明显高于对照组患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组与研究组血清各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	CEA (ng/L)	CA19-9 (kU/L)
对照组	80	55.54 ± 5.02	22.05 ± 8.04	5.83 ± 2.14	18.62 ± 4.41
研究组	60	42.12 ± 4.07	23.18 ± 8.71	14.38 ± 4.46	30.13 ± 5.47
<i>t</i> 值		17.455	0.784	13.712	13.364
<i>P</i> 值		0.000	0.434	0.000	0.000

注:对照组为胃良性病变患者,研究组为胃癌患者;PG I 为胃蛋白酶原 I,PG II 为胃蛋白酶原 II,CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9

2.3 不同指标单独与联合检测对胃癌的诊断效能 ROC 曲线显示,各指标联合检测和血清 PG I 诊断胃癌的 AUC 最大,分别为 0.956(95% 可信区间(95%CI)为 0.921 ~ 0.991)和 0.846(95%CI 为 0.776 ~ 0.917),见图 1,表 3。血清 PG I、PG II、CEA 和 CA19-9 的敏感度和特异度均明显低于联合检测(均 $P < 0.05$)。见表 4。



注:PG I 为胃蛋白酶原 I,PG II 为胃蛋白酶原 II,PGR 为血清 PG I 与 PG II 的比值,CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,ROC 为受试者工作特征曲线,AUC 为受试者工作特征曲线下面积

图 1 不同血清指标单独与联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线

表 3 不同血清指标单独与联合检测对胃癌的诊断效能

指标	AUC	s_x	<i>P</i> 值	95%CI
PG I	0.846	0.036	0.000	0.776 ~ 0.917
PGR	0.711	0.046	0.000	0.621 ~ 0.800
CEA	0.798	0.037	0.000	0.726 ~ 0.870
CA19-9	0.773	0.046	0.000	0.684 ~ 0.863
联合检测	0.956	0.018	0.000	0.921 ~ 0.991

注:PG I 为胃蛋白酶原 I,PG II 为胃蛋白酶原 II,PGR 为血清 PG I 与 PG II 的比值,CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间

表 4 不同血清指标单独与联合检测的敏感度和特异度比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	指标	敏感度 (%)	特异度 (%)
PG I	51.67 ^a	81.67 ^a	CA19-9	43.33 ^a	71.67 ^a
PGR	55.00 ^a	83.33 ^a	联合检测	80.00	88.33
CEA	33.33 ^a	65.00 ^a			

注:PG I 为胃蛋白酶原 I,PG II 为胃蛋白酶原 II,PGR 为血清 PG I 与 PG II 的比值,CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9;与联合检测比较,^a $P < 0.05$

2.4 不同临床分期胃癌患者的血清各指标水平比较 早期组血清 PG I、CEA、CA19-9 水平均明显低于中晚期组(均 $P < 0.05$),两组血清 PG II 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 不同临床分期胃癌患者血清各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	CEA (ng/L)	CA19-9 (kU/L)
早期组	31	31.48 ± 4.96	22.89 ± 7.95	9.85 ± 3.12	21.73 ± 4.05
中晚期组	29	50.29 ± 8.23	23.49 ± 8.62	19.32 ± 5.41	38.83 ± 7.74
<i>t</i> 值		10.633	0.549	8.232	10.615
<i>P</i> 值		0.000	0.583	0.000	0.000

注:PG I 为胃蛋白酶原 I,PG II 为胃蛋白酶原 II,CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9

3 讨论

研究显示,我国的胃癌发病率高居全球前 3 位,由于人口基数庞大以及其他相关因素的影响,目前,我国的胃癌患者总数已上升至全球第一^[7]。每年我国约有 60 万人被确诊为胃癌,且约有 80% 的患者在确诊时已进入癌症的中晚期,即使接受手术和放化疗,其 5 年生存率仍不能超过 50%。由此说明,对疑似患有胃癌的患者实施科学、有效、便捷的疾病筛查和检测是十分重要的^[8]。

现阶段,临床在胃癌诊断时多采用胃镜、组织病理学活检等方式,虽然上述诊断方式具有较高的检出率,但受侵入性操作、患者依从性低、经济成本高等因素的制约,胃镜与组织病理学活检在胃癌筛查及诊断中的应用范围容易受到限制^[9]。随着临床检验技术的持续发展和完善,近年来,血清学筛查在胃癌诊断中的优势逐渐受到了关注。张艺等^[10]采用高通量时间分辨荧光免疫法联合检测血清 PG、胰蛋白酶原和肿瘤标志物,结果表明多指标联合检测较单项指标显著提高了胃癌检出率。对血清 PG、CEA、CA19-9 等指标进行检测,不仅能避免有创检查增加患者的身心痛苦,有效提高依从性,还因成本低、微创、操作简单等优势扩大了临床应用范围。

作为 PG 的两个亚群,PG I 和 PG II 均分泌自胃底腺主细胞与黏液细胞,同时十二指肠腺瘤(Brunner 瘤)与胃窦幽门腺也能分泌少量 PG II^[11]。由于胃是血清 PG 的唯一来源,因此,利用 ELISA 检测患者血样中的血清 PG 水平,能够更加直观、有效地反映胃黏膜功能损伤情况和相关腺体与细胞的变化。冯晓玲和李新岩^[12]研究指出,当患者出现胃部病变时,随着主细胞与腺体细胞数量的减少,血清 PG I 水平也会降低,但 PG II 水平相对稳定,因此,临床可将血清 PG I 和 PGR 作为评估患者胃体病变严重程度的重要指标。CEA、CA19-9 均属于临床常见的肿瘤标志物,有研究表明,在消化系统恶性肿瘤患者中,CEA 的阳性表达率在 50% 以上^[13]。此外,CA19-9 常见于机体胰腺、胆管以及胃体等上皮细胞内,因此,在胃癌、胰腺癌等消化道肿瘤诊断中对 CA19-9 进行检测具有较高的临床价值^[14]。

本研究结果显示:① 研究组的血清 PG I 水平明显低于对照组,CEA、CA19-9 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义;② 各指标单独检测在胃癌诊断中的敏感度和特异度均明显低于联合检测,差异均有统计学意义;③ 胃癌早期患者的血清

PG I、CEA、CA19-9 水平均明显低于中晚期患者,差异均有统计学意义。由此可知,联合检测患者血清中的 PG、CEA 以及 CA19-9 等指标能够进一步提高胃癌的筛查阳性率和诊断率。

综上,联合检测胃癌患者的血清 PG、CEA 以及 CA19-9 能够有效预测疾病进展,提高诊断准确度、特异度和敏感度,同时对胃癌筛查具有重要意义,值得在临床持续推广和使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 刘慧,王鹏,陈艳钊,等. 多肿瘤标志物联合检测在胃癌辅助诊断中的临床价值探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30 (17): 2064-2068, 2079.
- 吴娟,郑丹,阮丽慧,等. 多项肿瘤标志物联合检测在胃肠道肿瘤诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27 (1): 10-14, 18. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.01.003.
- 卞晨璐,徐磊霞,周锋. 血浆微 RNA-27b-3p、PGR、CA15-3 及 CEA 联合检测在胃癌早期筛查及评估中的应用[J]. 临床输血与检验, 2020, 22 (1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2020.01.011.
- 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9 (3): 118-144. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.03.008.
- 单连梅,苗乐杰. 血清胃蛋白酶原、癌胚抗原和糖类抗 724 水平变化对胃癌早期诊断的意义[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25 (4): 495-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2019.04.022.
- 慕军平,云平,郭盼. 血清 miR-206、CA724 和 PG I 联合检测在胃癌诊断和预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (11): 1547-1549, 1554. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.11.022.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.04.015.
- 贾贵清,彭婷,白兰. 中药萜类活性成分萜萜酰胺抗胃癌的作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (4): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.019.
- 徐娟,祝文慧,张承顺. 血清胃蛋白酶原、癌胚抗原和糖类抗原 19-9 水平在胃癌诊断和预后评估中的临床价值[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31 (9): 601-604. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.09.006.
- 张艺,张珏,马智鸿,等. 胃蛋白酶原、胰蛋白酶原-2、肿瘤标志物在胃癌诊断中的应用评价[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2 (4): 201-204. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.04.003.
- 于伟,赵娜. PG I、PG II、CEA、CA242、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34 (12): 2017-2019. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.12.028.
- 冯晓玲,李新岩. 血清 lncRNA PTENP1 联合 CA724、CA19-9、癌胚抗原检测在胃癌诊断及预后中的价值[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39 (5): 335-340. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.05.007.
- 周宇,陈蓉,夏先根. CEA 联合 sHLA-G、PG、DKK-1 在胃癌早期诊断及淋巴结转移预测中的临床价值[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34 (5): 314-317. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.05.005.
- 王兴昌,李应宏,李庆科,等. 尿对羟基苯丙氨酸和血清胃蛋白酶原检测对胃癌的诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (4): 230-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.011.

(收稿日期: 2021-06-11)

(本文编辑: 邵文)