

血浆中四种肿瘤标志物和 ^{13}C -尿素呼气试验对胃癌诊断的对比研究

濮伟刚 谭纪伏 朱建华 杨永青

【摘要】目的 探讨胃癌患者血浆中胃泌素、瘦素、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 72-4 (CA72-4)水平和 ^{13}C -尿素呼气试验(^{13}C -UBT)对胃癌诊断的对比研究。方法 采用放射免疫分析法、酶免疫吸附测定法测定 126 例胃癌患者(其中 I~II 期 32 例、III 期 57 例和 IV 期 37 例)和 60 名正常对照者血浆中胃泌素、瘦素、CA125 和 CA72-4 水平;用 ^{13}C -UBT 测定幽门螺旋杆菌(HP)感染的阳性率并进行比较性分析。结果 126 例胃癌患者血浆中的胃泌素、CA125 和 CA72-4 水平较 60 名正常对照者均明显升高(t 分别为 3.125、3.519、3.788, P 均 <0.01), 并随疾病的严重程度而增加;血浆瘦素水平较 60 名正常对照者明显降低($t=3.524$, $P<0.01$), 并随疾病的严重程度不断减少。与正常对照组相比, 4 种肿瘤标志物中 CA72-4 水平变化最明显。126 例胃癌患者 HP 感染的阳性率为 84.9%, 其中, I~II 期、III 期和 IV 期胃癌患者 HP 感染的阳性率分别为 46.9%、89.5%和 89.2%; 60 名正常对照者 HP 感染的阳性率为 15.0%。结论 通过对 126 例胃癌患者血浆中胃泌素、瘦素、CA125 和 CA72-4 水平的分析表明, 血浆中的 CA72-4 水平诊断胃癌为最佳, 其次为瘦素、CA125 及胃泌素。因胃癌与 HP 的关系密切, 故尽早使用 ^{13}C -UBT 测定 HP 感染和治疗 HP 感染者甚为重要。

【关键词】 胃肿瘤; 胃泌素类; 瘦素; CA-125 抗原; 抗原, 肿瘤相关, 碳水化合物; 螺杆菌, 幽门; 放射免疫测定

Clinical application of four plasma tumor markers and ^{13}C -urea breath test in diagnosis of patients with gastric carcinoma

PU Wei-gang*, TAN Ji-fu, ZHU Jian-hua, YANG Yong-qing.

(*Department of General Surgery, Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China)

【Abstract】 Objective To investigate clinical value of plasma gastrin, leptin, carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and ^{13}C -urea breath test (^{13}C -UBT) in diagnosis of patients with gastric carcinoma. **Methods** Radioimmunoassay and enzyme immunosorbent assay were used to determine the plasma gastrin, leptin, CA125 and CA72-4 levels, and helicobacter pylori (HP) infection rate was determined by ^{13}C -UBT. Compared all the determined results from 126 patients with gastric carcinoma (including 32 cases I-II stage gastric carcinoma, 57 cases III stage gastric carcinoma and 37 cases IV stage gastric carcinoma) and 60 normal controls. **Results** The plasma gastrin, CA125 and CA72-4 levels in 126 patients with gastric carcinoma were significantly higher ($t=3.125$, $t=3.519$, $t=3.788$, $P<0.01$) but plasma level was significantly lower ($t=3.524$, $P<0.01$) than those in 60 normal controls. Compared with normal controls, the result of CA72-4 was significantly changed. The plasma gastrin, CA125 and CA72-4 levels in 126 patients with gastric carcinoma were increased with the severity of gastric carcinoma, but plasma leptin was decreased. The HP infection rate in 126 patients with gastric carcinoma (84.9%) were significantly higher than those in 60 normal controls (15%). The HP infection rate in 32 I-II, 57 III and 37 IV stage gastric carcinoma were 46.9%, 89.5% and 89.2% respectively and were increased with severity of gastric carcinoma. **Conclusion** The determination of plasma CA72-4 was the best item for diagnosis of gastric carcinoma in four tumor markers, leptin,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.02.008

作者单位: 215002 苏州, 南京医科大学附属苏州医院普外科
(濮伟刚, 谭纪伏, 朱建华), 核医学科(杨永青)

通信作者: 杨永青 (E-mail: sp1208@163.com)

CA125 and gastrin followed. The determination of HP infection rate in gastric carcinoma by ¹³C-UBT played a considerable role for diagnosis and therapy.

[Key words] Stomach neoplasms; Gastrin; Leptin; CA125 antigen; Antigen, tumor-associated, carbohydrate; Helicobacter, pylori; Radioimmunoassay

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤，在我国胃癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤之首，并持续居高不下。临床初次诊断的胃癌中，约 1/3 的患者具有区域淋巴结转移，约 1/3 的患者具有内脏转移，仅 1/4~1/3 的患者肿瘤病灶局限于胃癌，因此，对胃病患者进行定期检查，尽早诊断和治疗胃癌患者是当务之急。本文对 126 例胃癌患者血浆中的胃泌素、瘦素、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-4) 水平和 ¹³C-尿素呼气试验 (¹³C-urea breath test, ¹³C-UBT) 测定幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori, HP) 感染的阳性率进行研究。现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 患者资料

2004 年 1 月至 2009 年 12 月来我院就诊的门诊和住院胃癌患者 126 例 (其中 36 例为胃底贲门癌、41 例为胃窦癌和胃体癌患者)，其中男性 76 例、女性 50 例，平均年龄 (43.2±16.1) 岁，按 1985 年胃癌国际分期分为：I~II 期 32 例，其中男性 18 例、女性 14 例；III 期 57 例，其中男性 36 例、女性 21 例；IV 期 37 例，其中男性 22 例、女性 15 例。全部病例均经临床体征、X 线、胃镜和病理切片证实。60 名正常对照者中，男性 30 例、女性 30 例，平均年龄 (41.8±17.3) 岁，均为来我院体检的正常健康者，无心脏、肝、肺和肾重要脏器疾患，无肿瘤家属史。

1.2 标本采集

所有受检者于清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml，立

即注入含 40 μl 10% 乙二胺四乙酸二钠和 40 μl 抑肽酶的试管中，混匀，4 °C 下以 1500×g 离心 10 min，血浆当天检测或贮存于 -80 °C 冰箱备测。

1.3 检测方法

血浆中胃泌素、CA125 和 CA72-4 水平的测定采用放射免疫分析法。试剂盒分别由中国原子能科学院同位素所、天津新湾生物科技有限公司和北京北方生物技术研究所提供，检测方法按说明书严格操作。瘦素水平的测定采用酶免疫吸附测定法，试剂盒由美国 DSL 公司提供。¹³C-UBT 试剂盒和质谱仪检测均由中国原子能科学院提供和完成。

1.4 统计学处理

全部数据采用 SPSS13.0 统计软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验，*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆中的胃泌素、瘦素、CA125 和 CA72-4 的水平

126 例胃癌患者中，血浆中的胃泌素、CA125 和 CA72-4 较 60 名正常对照者明显升高 (*t* 分别为 3.125、3.519、3.788, *P* 均 < 0.01)，并随疾病的严重程度而增加；血浆中的瘦素较正常对照组明显降低 (*t* = 3.524, *P* < 0.01)，并随疾病的严重程度而减少。血浆 CA72-4 水平在胃癌 I~II 期、III 期和 IV 期较之正常对照组均升高非常明显 (*t* 分别为 3.218、3.776、3.813, *P* 均 < 0.01)，故其诊断胃癌价值最高；其次是瘦素、CA125 和胃泌素，其中，胃癌 I~II 期患者血浆胃泌素水平甚至与正常组有明显差异 (*t* = 1.134, *P* > 0.05) (表 1)。

表 1 60 名正常对照者与 126 例胃癌患者血清中 4 种肿瘤标志物的水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

	例数	胃泌素 (pg/ml)	瘦素 (ng/ml)	CA125 (U/ml)	CA72-4 (U/ml)
正常对照组	60	60.1 ± 20.8	7.53 ± 3.81	18.6 ± 8.5	3.21 ± 1.18
胃癌组	126	112.6 ± 35.8	4.73 ± 2.93	45.9 ± 28.4	46.35 ± 18.62
I~II 期	32	65.4 ± 30.5	6.21 ± 2.75	26.3 ± 17.1	28.54 ± 13.20
III 期	57	101.8 ± 35.6	4.74 ± 3.66	47.5 ± 26.8	41.82 ± 18.54
IV 期	37	171.2 ± 40.3	3.25 ± 2.43	63.9 ± 38.8	68.69 ± 24.12

注：表中，CA125：糖类抗原 125；CA72-4：糖类抗原 72-4。

2.2 HP感染的阳性率

126例胃癌患者HP感染的阳性率为84%，其中，I~II期、III期和IV期胃癌患者HP感染的阳性率分别为46.9%、89.5%和89.2%，呈逐级递增趋势；而60名正常对照者感染的阳性率仅为15.0%。

3 讨论

胃泌素是与胃癌密切相关的胃肠道激素，胃癌患者存在炎症，而炎症可刺激胃窦细胞释放胃泌素，通过体外培养和与正常胃黏膜比较发现，胃癌细胞对胃泌素更敏感，从而使胃癌患者血液中胃泌素明显增高。本研究126例胃癌患者中，I~II期胃癌患者胃泌素水平与正常对照组无明显差异($t=1.134$, $P>0.05$)，而III期和IV期患者胃泌素水平较正常对照组明显升高(t 分别为2.567和3.412, P 分别为 <0.05 和 <0.01)。近年来，大量实验发现，胃泌素及其受体介导细胞内一系列信号转导，促进细胞分裂和DNA合成，对胃癌、结直肠癌等胃肠道肿瘤具有促进生长作用^[1]。从手术部位而言，36例胃底贲门癌患者血清胃泌素水平为(152.8±36.2)pg/ml，较正常对照组明显增高($t=3.517$, $P<0.01$)，且明显高于41例胃窦癌和胃体癌患者胃泌素水平(66.4±36.1)pg/ml($t=3.614$, $P<0.01$)，这也再一次提示胃癌早期病变可能发生在胃窦，随着时间的延长，病变逐渐加重，向胃角、胃体发展，疾病也越来越严重^[2]。

瘦素是一种新发现的激素，是肥胖相关基因6编码的蛋白质，主要在脂肪组织中生成和分泌，胃黏膜、胃底等也具有合成及分泌瘦素的功能。Oleksowicz等^[3]研究报告：瘦素通过自分泌和全身内分泌作用于胃黏膜细胞，不仅促进肿瘤细胞的生长，还能促进肿瘤向周围组织浸润，并导致胃癌的发生与发展。本研究126例胃癌患者的瘦素水平均明显低于正常对照组($t=3.524$, $P<0.01$)，并随胃癌的严重程度，血清瘦素水平逐级降低，其中I~II期水平>III期水平>IV期水平，较正常对照组均明显降低(t 分别为2.473、3.532和3.814, P 分别为 <0.05 、 <0.01 和 <0.01)。而且血清瘦素水平与身体肥胖程度有关，与机体存在的炎症反应无关。本研究认为：这与胃癌病情逐渐严重，脂肪消耗、体重减轻有关，可见胃肠道肿瘤患者的食欲缺乏和(或)恶病体质并非简单的瘦素失调而产生。

CA125合成并储存于细胞内，正常人由于细胞间连接和基底膜的阻挡作用而无法进入血液，所以正常人血清中CA125水平很低；当组织恶变或浸润性肿瘤破坏组织结构，细胞间连接和基底膜破坏后，胃组织的微循环发生障碍，从而导致胃对CA125处理能力的下降；其次，由于腹腔积液的再吸收作用，将存在于腹腔积液中的大量CA125分子一并吸入至血液中，使其浓度增加。本研究中，126例胃癌患者CA125水平较正常对照组明显升高($t=3.519$, $P<0.01$)，并随胃癌的严重程度，血清CA125水平逐级升高，其中I~II期水平<III期水平<IV期水平，较之正常对照组均明显升高(t 分别为2.432、3.418和3.945, P 分别为 <0.05 、 <0.01 和 <0.01)。手术后进行化疗的过程中，CA125血清水平的测定还具有反映治疗效果和推测预后的临床价值。

CA72-4属黏蛋白类癌胚抗原，主要存在于人腺癌组织中。研究报告，胃癌患者血清中CA72-4的阳性率(90%以上)远远高于癌胚抗原的阳性率(30%~40%)，因此是一个较好的胃癌血清学肿瘤标志物^[4]。本研究中，126例胃癌患者血清CA72-4水平较正常对照组显著升高($t=3.788$, $P<0.01$)，而且与胃癌临床分期呈正相关^[5]，其中I~II期水平<III期水平<IV期水平，较正常对照组均明显升高(t 分别为3.218、3.776和3.813, P 均 <0.01)。如胃癌患者进行手术或抗肿瘤治疗，血清CA72-4水平即明显降低，具有观察治疗效果的临床价值^[6]。

Correa等^[7]研究表明，HP与环境致癌因素、宿主遗传因素、细胞毒力因素和环境等共同参与引起胃黏膜损伤，最终导致胃癌的发生，其中宿主遗传易感因素与HP感染的协同作用在胃癌的发展过程中起着重要作用。HP与胃癌关系十分密切，本研究中，126例胃癌患者¹³C-UBT检测HP的感染阳性率高达84.9%；I~II期、III期和IV期胃癌患者HP感染的阳性率分别为46.9%、89.5%和89.2%。这说明HP感染能促进癌前病变的进展，产生异形增生或胃癌，并随着时间的延长，病变逐步加重，向胃角、胃体发展为肠型胃癌，这为多阶段发病假设提供了新的有力证据^[8]。也说明HP感染可引起慢性胃炎，造成上皮细胞增生，中性粒细胞膜和巨噬细胞浸润及DNA氧化损伤，导

势在于：① 粒子治疗是在直视下进行的，所以肿瘤治疗体积的丢失概率大大减少；② 肿瘤治疗体积周围的器官接受射线照射剂量最小，肿瘤接受剂量最大；③ 粒子治疗没有明显的神经损伤，是对放疗的有效辅助治疗^[9]，可以延缓疾病的进展，减少新的复发灶。

3.3 ¹²⁵I 粒子植入治疗与化疗的关系

区域性 ¹²⁵I 粒子植入针对肿瘤局部，即使较大肿瘤也有一定效果，但对远处多处转移，含潜在的转移则束手无策。而化疗可随血液循环遍及全身，可同时治疗转移灶，尤其可以根除那些转移灶的后患，同时还有互相增效作用。化疗可增加细胞敏感性及乏氧细胞的辐射敏感性^[9]，而对正常有氧细胞没有或很少影响，增加了肿瘤的局部控制率或治愈率，因此，两种治疗方法可以互补缺陷。

随着新的放射性核素的研制成功，如 ¹⁰³Pb 和 B 超、CT、三维 TPS 的应用，保证了粒子植入治疗剂量分布更均匀、更合理。为那些术后复发的肿瘤，尤其是外科和放疗后复发的肿瘤，提供了更合理，更有效的治疗途径。但临床上仍有许多问题需要解决，如针对不同增殖速率的肿瘤如何选择不同放射性核素，以获得最大的杀伤效应；粒子种植治

疗与外放疗如何合理结合；新的放射性核素如 ²⁴¹Am 和 ¹⁵²Cf 的临床应用前景如何等，仍需进一步明确。

综上所述，本研究 TPS 立体定向 ¹²⁵I 粒子植入治疗肿瘤由于其创伤小，靶区剂量分布均匀和对周围正常组织损伤小等特点，临床应用显示了广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Pang LJ. Radiation oncology update. Hawaii Med J, 2003, 62(5): 109-110.
- [2] 王洪武. 现代肿瘤靶向治疗技术. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 342-357.
- [3] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 2版, 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 49-62.
- [4] Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. Urol Int, 2003, 70(1): 15-20.
- [5] Cumberlin RL, Coleman CN. New directions in brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(1): 6-11.
- [6] 匡安仁, 谭天秩. 放射性核素治疗的发展与思考. 中华核医学杂志, 2003, 23(6): 325-326.

(收稿日期: 2009-12-12)

(上接第 96 页)

致胃黏膜腺体萎缩和肠上皮化生等癌前病变，增加胃癌发病的风险^[9]。Joh 等^[10]研究表明，HP 可以促进白细胞介素 8 生成，诱导表皮生长因子受体的磷酸化，从而激活其信号途径，引起胃上皮细胞发生癌变。

参 考 文 献

- [1] Szabó I, Rumi G, Bódis B, et al. Gastrin and pentagastrin enhance the tumor proliferation of human stable cultured gastric adenocarcinoma cells. J Physiol Paris, 2000, 94(1): 71-74.
- [2] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factor for neuroendocrine tumor in 35, 825 cases in the United States. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [3] Oleksowicz L, Dutcher JP, Deleon-Fernandez M, et al. Human breast carcinoma cells synthesize a protein immunorelated to platelet glycoprotein-Ib alpha with different functional properties. J Lab Clin Med, 1997, 129(3): 337-346.
- [4] Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. Tumour Biol, 2001, 22(5): 318-322.

- [5] Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology, 1999, 57(1): 55-62.
- [6] Ohtsuka T, Nakafusa Y, Sato S, et al. Different roles of tumor marker monitoring after curative resection of gastric and colorectal cancer. Dig Dis Sci, 2008, 53(6): 1537-1543.
- [7] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology, 2007, 133(2): 659-672.
- [8] Miehke S, Yu J, Schuppler M, et al. Helicobacter pylori vacA, iceA and cagA status and pattern of gastritis in patients with malignant and benign gastroduodenal disease. Am J Gastroenterol, 2001, 96(4): 1008-1013.
- [9] Kouturek PC, Kania J, Kouturek JW, et al. H. pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. Med Sci Monit, 2003, 9(7): SR53-SR66.
- [10] Joh T, Kataoka H, Tanida S, et al. Helicobacter pylori-stimulated interleukin-8 (IL-8) promotes cell proliferation through transactivation of epidermal growth factor receptor (EGFR) by disintegrin and metalloproteinase (ADAM) activation. Dig Dis Sci, 2005, 50(11): 2081-2089.

(收稿日期: 2010-01-28)