

## 血清骨胶素、癌胚抗原、抗原 199 在食管癌中的表达特点及诊断价值

贺春燕, 施英瑛, 邓 京, 王伟岸

(武警总医院 消化科, 北京, 100039)

**摘要:**目的 探讨血清骨胶素(CYFRA 21-1)、癌胚抗原(CEA)、抗原 199(CA199)在食管癌患者中的表达及意义。方法 选取经手术后病理学证实的食管癌患者90例(食管癌组)、健康体检者90例(对照组),检测2组血清CYFRA 21-1、CEA、CA 199水平,将食管癌患者根据TNM分期、分化程度、是否发生淋巴结转移进行亚组分析,并计算诊断价值。结果 食管癌组患者的血清CYFRA 21-1、CEA、CA 199水平显著高于对照组( $P < 0.05$ );TNM分期Ⅲ期+Ⅳ期、低分化、发生淋巴结转移的食管癌患者的血清CYFRA 21-1、CEA、CA 199水平均显著高于TNM分期Ⅰ期+Ⅱ期、分化程度高+中、未发生淋巴结转移的食管癌患者( $P < 0.05$ );血清CYFRA 21-1、CEA、CA 199联合检测诊断食管癌的灵敏度为80.00%,特异度为94.44%,漏诊率为20.00%,误诊率为5.56%。结论 CYFRA 21-1、CEA、CA 199在食管癌患者血清中显著升高,三者联合应用对于食管癌的鉴别诊断具有重要价值。

**关键词:**血清骨胶素;癌胚抗原;抗原199;食管癌

中图分类号:R 735.1 文献标志码:A 文章编号:1672-2353(2018)09-051-03 DOI:10.7619/jcmp.201809013

## Expression characteristics and diagnostic value of serum collagen, carcinoembryonic antigen and antigen 199 in esophageal cancer

HE Chunyan, SHI Yingying, DENG Jing, WANG Weian

(Digestive Department, General Hospital of Armed Police, Beijing, 100039)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the changes and clinical significance of CYFRA 21-1, CEA and CA199 in patients with esophageal cancer. **Methods** patients with esophageal cancer (esophageal cancer group) and 90 healthy subjects (control group) were enrolled in this study. Serum levels of CYFRA 21-1, CEA, and CA 199 were measured in two groups. Patients with esophageal cancer were subdivided according to TNM stage, differentiation, and lymph node metastasis condition, and the diagnostic value was calculated. **Results** The serum levels of CYFRA 21-1, CEA and CA 199 in patients with esophageal cancer were significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of above indicators in esophageal cancer patients with poorly differentiation, lymphatic metastasis in III and IV stages were significantly higher than those in I, II phase of TNM staging, high and mild differentiation, and without lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity, missed diagnosis rate, misdiagnosis rate of combined detection of CYFRA 21-1, CEA, CA 199 levels for esophageal cancer were 80.00%, 94.44%, 20.00%, 5.56%, respectively. **Conclusion** The levels of CYFRA 21-1, CEA, CA 199 in patients with esophageal cancer serum are significantly increased, and the combination detection of above three indicators has significant diagnosis value.

**KEY WORDS:** serum collagen; carcino-embryonic antigen; antigen 199; esophageal cancer

流行病学研究显示,食管癌的发病率显著上升,可达(234~654)/10万人左右<sup>[1]</sup>。临床上食

管癌患者的病死率较高,治疗后的5年生存率不足35%<sup>[2]</sup>。血清骨胶素(CYFRA21-1)是癌细胞

增殖过程中释放的癌相关糖蛋白抗原,其浓度的表达变化能够反映癌细胞的扩散或者DNA扩增过程<sup>[3]</sup>;癌胚抗原(CEA)、抗原199(CA199)是重要的广谱癌表面抗原,在癌细胞浸润及破坏分解过程中,CA199等的释放可显著增加<sup>[4-5]</sup>。为了进一步探讨CYFRA21-1、CEA、CA199在食管癌中的变化及诊断分析,本研究选取本院经手术后病理学证实的食管癌患者90例,分析了相关指标的表达式及其诊断学价值,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年9月本院经手术后病理学证实的食管癌患者90例(食管癌组)、健康体检对象90例(对照组)。食管癌组男51例,女39例,年龄40~77岁,平均(55.1±10.4)岁;TNM分期:I期8例,II期41例,III期34例,IV期7例;分化程度:高分化18例,中分化42例,低分化30例;发生淋巴结转移53例。对照组男48例,女42例,年龄41~79岁,平均(54.0±12.0)岁。2组研究对象的年龄、性别比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①食管癌患者的诊断标准参考中华医学会制定的标准;②所有患者均经过病理学检查证实;③患者在接受血清学检查前未实施放疗或化疗就免疫治疗;④对照组来源于门诊体检的健康对象;⑤获得医学伦理委员会的批准。排除标准:转移性食管癌;合并其他部位恶性肿瘤;既往具有放化疗史。

### 1.2 方法

根据检测试剂盒提供的标准。阳性判断标准:血清骨胶素(CYFRA21-1) $>3.3$  ng/mL、癌胚抗原(CEA) $>5.0$  ng/mL、抗原199(CA199) $>27.0$  U/mL作为诊断食管癌的阳性标准。采集空腹静脉血约5 mL,自然抗凝后以3 000转/min离心10 min,取上清液采用化学发光法测定血清中CYFRA21-1、CEA、CA199水平,检测试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

## 2 结果

食管癌组患者的血清CYFRA21-1、CEA、CA199水平均显著高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。TNM分期III期+IV期、低分化、发生淋巴结转移

的食管癌组患者的血清CYFRA21-1、CEA、CA199水平均显著高于TNM分期I期+II期、分化程度(高+中)、未发生淋巴结转移的患者( $P<0.05$ )。见表2。血清CYFRA21-1鉴别诊断食管癌的灵敏度为32.22%,特异度为70.00%,漏诊率为67.78%,误诊率为30.00%;CEA鉴别诊断食管癌的灵敏度为33.33%,特异度为66.67%,漏诊率为66.67%,误诊率为33.33%;CA199鉴别诊断食管癌的灵敏度为37.78%,特异度为73.33%,漏诊率为62.22%,误诊率为26.67%。见表3。血清CYFRA21-1、CEA、CA199联合检测诊断食管癌的灵敏度为80.00%,特异度为94.44%,漏诊率为20.00%,误诊率为5.56%。见表4。

表1 2组血清CYFRA21-1、CEA、CA199水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CYFRA21-1/(ng/mL)	CEA/(ng/mL)	CA199/(U/mL)
食管癌组	90	6.33±3.81 <sup>*</sup>	17.66±8.94 <sup>*</sup>	52.81±23.67 <sup>*</sup>
对照组	90	1.42±0.79	2.35±0.89	14.77±6.20

与对照组比较, \* $P<0.05$ 。

## 3 讨论

食管癌的现阶段临床总体治疗有效率不足65%,包括手术或者联合放化疗等综合性治疗措施的临床病情缓解率较低<sup>[6]</sup>。同时对于食管癌的早期发病过程缺乏有效的筛查指标,虽X线或者CT检查等能够在一定程度上提高食管癌癌变早期诊断率,但其筛查的灵敏度或者特异度等局限性仍然较为明显。

食管癌的发病机制较为复杂,遗传因素、基因突变等均可能增加癌细胞早期病变的风险。CEA对于核糖体羧基末端的修饰作用,能够提高染色体DNA的错配风险,并抑制基因错配修复因子cyc的活性<sup>[7]</sup>。CA199蛋白对于notch信号通路或者akt信号通路的激活作用,导致了食管黏膜上皮细胞核分裂象的异常,癌细胞对于基底膜层的突破作用明显增加<sup>[5]</sup>。CYFRA21-1是癌细胞的膜蛋白成分,在癌细胞异常分裂或者分化过程中,部分细胞骨架成分释放入血,导致血液中CYFRA21-1的表达浓度的上升<sup>[8-9]</sup>。同时CYFRA21-1的上升,能够诱导细胞膜表面糖蛋白受体的激活,促进细胞内肿瘤信号通路蛋白AKT等的激活,增加恶性肿瘤的病变风险<sup>[10]</sup>。部分研究已经证实探讨了CA199或者CEA在食管癌患者中的高表达,并探讨了其诊断学价值,但对于CYFRA

表 2 不同食管癌类型患者的血清 CYFRA 21-1、CEA、CA 199 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

类型	n	CYFRA 21-1/(ng/mL)	CEA/(ng/mL)	CA 199/(U/mL)
分化程度	高 + 中	60	5.61 ± 3.26*	14.25 ± 7.29*
	低分化	30	8.39 ± 3.21	24.09 ± 6.60
TNM 分期	I 期 + II 期	49	4.88 ± 3.42 <sup>#</sup>	15.17 ± 7.92 <sup>#</sup>
	III 期 + IV 期	41	7.92 ± 3.11	20.84 ± 7.93
淋巴结转移	是	53	6.98 ± 3.11 <sup>△</sup>	19.83 ± 8.27 <sup>△</sup>
	否	37	5.33 ± 2.87	14.20 ± 6.94

与低分化比较, \*P < 0.05; 与 III 期 + IV 期比较, #P < 0.05; 与无淋巴结转移比较, △P < 0.05。

表 3 血清 CYFRA 21-1、CEA、CA 199 单独检测鉴别诊断食管癌的价值

CEA	病理学		合计	CA 199	病理学		合计	CYFRA 21-1	病理学		合计
	阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性	
阳性	30	30	60	阳性	34	24	58	阳性	29	27	56
阴性	60	60	120	阴性	56	66	122	阴性	61	63	124
合计	90	90	180	合计	90	90	180	合计	90	90	180

表 4 血清 CYFRA 21-1、CEA、CA 199 联合检测鉴别诊断食管癌的价值

CEA + CA 199 + CYFRA 21-1	病理学		合计
	阳性	阴性	
阳性	72	5	77
阴性	18	85	103
合计	90	90	180

21-1 的诊断研究不足。

本研究通过相关指标的血清学检测发现, CYFRA 21-1、CEA、CA 199 的表达浓度均明显上升, 在食管癌患者血清中的高表达趋势, 主要考虑与下列几个方面的因素有关<sup>[11-12]</sup>: ① CYFRA 21-1 的高表达, 主要考虑与癌细胞侵袭过程中细胞的骨架成分的分解释放有关; ② CEA、CA 199 的表达浓度的上升主要由于食管癌细胞 DNA 扩增过程中基因错配修复能力下降, 导致的癌细胞糖蛋白的合成增多、癌细胞内的囊泡对于 CEA、CA 199 的运输加速有关。许彬东等<sup>[13-15]</sup>也发现在临床分期较晚的食管癌患者血清中, CEA、CA 199 的浓度可平均上升 25% 以上、30% 左右, 肿瘤病灶范围较大、发生了明显的转移患者中, CEA 等指标的上升更为明显。在探讨 CYFRA 21-1、CEA、CA 199 等与食管癌患者临床分期关系的过程中发现, 临床分期越晚、发生了淋巴结转移或者癌细胞分化程度较差的人群中, CYFRA 21-1、CEA、CA 199 等的表达上升更为明显, 提示相关肿瘤指标与食管癌患者的临床病理特征密切相关, 这主要由于不同的指标对于食管癌患者癌细胞分化诱导因子的调控

有关, 同时也考虑与 CYFRA 21-1 等对于癌细胞侵袭能力的增强作用有关。但部分研究者<sup>[16-19]</sup>并未发现 CEA 等指标与食管癌患者癌细胞分化程度的关系, 这与本研究的结论存在一定的差别, 这主要由于食管癌患者的细胞来源类型的差别、检测方法的不统一或者临床病例资料的偏移等因素有关。本研究发现, CYFRA 21-1、CEA、CA 199 等指标在单独诊断食管癌的过程中均具有一定的灵敏度或者特异度, 但其漏诊率或者误诊率等指标仍然较高, 而联合三者指标进行诊断后, 可以发现其诊断价值均明显上升, 可靠性更高。

参考文献

- [1] Franco D L, Islam S R, Lam-Himlin D M, et al. Presentation, Diagnosis, and Management of Esophageal Lichen Planus: A Series of Six Cases [J]. Case Reports in Gastroenterology, 2015, 9(2): 253 - 260.
- [2] Vilmann P, Clementsen P, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)[J]. Endoscopy, 2015, 47(06): 545 - 559.
- [3] 许海生, 韩金利, 杨冉, 等. 血清 Cyfra 21-1、CA 19-9 及 CRP 联合检测对食管癌诊断的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(12): 47 - 49.
- [4] 王文杰. CEA、SCC 和 CYFRA 21-1 水平在食管癌放疗前后检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 2004 - 2005.
- [5] 李广旭, 宋平平, 贾慧, 等. 食管癌新辅助放疗患者血清肿瘤标志物水平动态变化及意义[J]. 山东医药, 2014, 54(10): 25 - 27.

(下转第 57 面)

- [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(7): 1025 - 1032.
- [3] 常小峰, 汪维, 赵晓智, 等. 经直肠实时组织弹性成像技术鉴别诊断前列腺良恶性病变的价值[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2014, 11(1): 76 - 80.
- [4] Okihara K, Kojima M, Nakanouchi T, et al. Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2000, 85: 1053 - 1057.
- [5] 傅晓红, 沈燕, 刘森, 等. 经直肠二维、彩色及能量多普勒超声诊断前列腺癌及其与微血管密度对照研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(7): 487 - 489.
- [6] Weidner N, Carroll P R, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 1993, 143(2): 401 - 409.
- [7] Brawer M K. Quantitative micro vessel density: a staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma[J]. *Cancer*, 1996, 78(2): 345 - 349.
- [8] Borre M, Offersen BV, Nordstrom B, et al. Micro vessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting[J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(7): 940 - 944.
- [9] 贺瑛, 王小燕, 凌冰, 等. 前列腺增生并前列腺炎经直肠超声图像特征与病理及PSA表现探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(5): 436 - 439.
- [10] Sedelaar J P, Vijverberg P L, De Reijke T M, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives[J]. *Eur Urol*, 2001, 40(3): 275 - 284.
- [11] 桂琦, 许长宝. 超声弹性成像技术在前列腺癌诊断中的价值[J]. *中华男科学杂志*, 2013, 16(3): 274 - 277.
- [12] 蔡青山. 经直肠超声在前列腺结节良恶性鉴别诊断中的价值分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2016(25): 30 - 31.
- [13] 黄鑫, 孙彬, 陈辽, 等. 动态血管模式曲线在前列腺结节超声造影中的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(1): 48 - 50.
- [14] 陈军民, 项尖尖. 经直肠超声与彩色多普勒对前列腺结节良恶性鉴别诊断分析[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(2): 371 - 374.
- [15] 王子屏, 何立, 李蓬, 等. 超声造影参数分析在鉴别前列腺良恶性结节中的应用价值[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2015, 36(3): 412 - 415.
- [16] 柳刚, 陈利民, 贺军, 等. 经直肠多模态超声检查在老年前列腺结节诊断中的应用价值[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(12): 1330 - 1334.

## (上接第53面)

- [6] Rubenstein J H, Shaheen N J, *Epidemiology. Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma*[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 302 - 317.
- [7] 樊卫, 施城东. SCC、CA 199、CA 125、CEA 和 CA 50 等肿瘤标志物对食管癌诊断的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(16): 2246 - 2247.
- [8] 付卫云, 陈冬玲, 卞华, 等. 血清 CYFRA 21-1、CA 19-9 和 SCC 的测定对食管癌的诊断价值研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(12): 1672 - 1674.
- [9] 曹焱, 张超. 血清癌胚抗原和细胞角蛋白 19 片段对食管癌患者放疗效果及生存状况的评估[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(11): 1284 - 1287.
- [10] 杨海林, 白英伟. 食管癌放疗前后血清 CEA、CYFRA 21-1 检测的临床意义[J]. *中国医学工程*, 2015, 23(08): 149 - 152.
- [11] Scarpa M, Noaro G, Saadeh L, et al. Esophageal Cancer Management: Preoperative CA 19, 9 and CEA Serum Levels May Identify Occult Advanced Adenocarcinoma[J]. *World Journal of Surgery*, 2015, 39(2): 424 - 432.
- [12] Sugimura K, Miyata H, Motoori M, et al. The Significance of SCC and CEA mRNA in the Pleural Cavity After Lymphadenectomy in Esophageal Cancer Patients who Underwent Preoperative Treatment[J]. *World Journal of Surgery*, 2017, 41(06): 90 - 92.
- [13] 许彬东, 黄国忠, 谢金标, 等. 外周血清细胞角蛋白 19 片段检测在食管癌中的应用价值[J]. *中国综合临床*, 2016, 32(7): 647 - 650.
- [14] 杜兰宁, 邵霄辉, 王丽娜, 等. 食管癌患者放疗前后血清癌胚抗原和细胞角蛋白 19 片段水平变化及临床意义[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2014, 40(02): 63 - 65.
- [15] 杜兰宁, 邵霄辉, 王丽娜, 等. 食管癌患者放疗前后血清癌胚抗原和细胞角蛋白 19 片段水平变化及临床意义[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2014, 40(2): 63 - 65.
- [16] 向华, 施莉, 胡莘, 等. 食管癌患者外周静脉血细胞角蛋白 7 mRNA 与癌胚抗原 mRNA 表达的检测及临床价值[J]. *中国预防医学杂志*, 2015(9): 700 - 703.
- [17] 朱娜, 彭建美, 袁军. CEA、AFP、CA-199 和 CA72-4 联合检测在食管癌诊断中的价值[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(1): 120 - 122.
- [18] 李广旭, 宋平平, 贾慧, 等. 食管癌新辅助放疗患者血清肿瘤标志物水平动态变化及意义[J]. *山东医药*, 2014, 54(10): 25 - 27.
- [19] 张国政, 张金花. 血清 CEA、SCC 和 CYFRA21-1 在食管癌放疗、化疗前后的变化[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(22): 3628 - 3631.