

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.12.016

联合动态检测 VEGF、CEA 和 CA199 水平及其与胃癌肝微转移的相关性

胡建华¹, 陈元², 谭文勇³, 吴东德¹

Relationship of Combined VEGF, CEA and CA199 Dynamic Assay and Hepatic Micro-metastasis of Gastric Carcinoma

HU Jian-hua¹, CHEN Yuan², TAN Wen-yong³, WU Dong-de¹

1. Department of Hepatic Surgery, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Department of Oncology, Tongji Hospital, Huazhong Science & Technology University; 3. Department of Radiotherapy, Hubei Cancer Hospital

Abstract: Objective To study the correlation and its clinical significance between the serum VEGF, CEA, CA199 levels and liver micro-metastasis of gastric carcinoma. **Methods** 168 patients with gastric carcinoma were studied in our study and were divided into simultaneous hepatic metastasis group (SHMG) and no simultaneous hepatic metastasis group (NSHMG). All of the patients, blood was harvested before and after 1st, 3rd, 6th, 12nd, 18th, 24th month of the treatment, the serum VEGF, CEA were assayed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the serum CA199 level was evaluated by Adopt Micro-particle enzyme immunoassay analysis (MEIA). **Results** Before the treatment, the positive rates of VEGF, CEA, CA199 in NSHMG and SHMG were 25.0% and 87.5%, 16.1% and 51.8%, 33.0% and 50.0%, respectively ($P < 0.01$). After the treatment, the SHMG's negative rates of VEGF, CEA, CA199 at 1st, 3rd, 6th, 12nd, 18th, 24th month were higher than those of NSHMG with statistical difference. In NSHMG, there were 43 patients with no recurrence, 40 patients with hepatic micro-metastasis and 29 patients with recurrence or extrahepatic metastasis. The CEA and CA199 double positive rates were 30.2%, 77.5%, 75.9% respectively and VEGF, CEA, CA199 triple positive rates were 34.8%, 92.5% and 86.2%, respectively. **Conclusion** For patients with gastric carcinoma, the dynamic and combined assay of serum VEGF, CEA and CA199 levels might be beneficial for early detection of hepatic micrometastasis.

Key words: Gastric carcinoma; Hepatic micrometastasis; VEGF; CEA; CA199; Combined assay

摘要:目的 研究血清 VEGF、CEA 和 CA199 水平与胃癌肝微转移的相关性及其临床意义。**方法** 将 168 例胃癌患者分为未发生同时性肝转移组(未转移组)和发生同时性肝转移组(转移组),分别在治疗前及治疗后第 1、3、6、12、18、24 月,采用 ELISA 法检测血清 VEGF、CEA 水平,采用微粒子酶免分析法检测血清 CA199 水平。**结果** 治疗前血清 VEGF、CEA、CA199 阳性率未转移组和转移组分别为 25.0%和 87.5%、16.1%和 51.8%、33.0%和 50.0%, ($P < 0.01$)。治疗后 1、3、6、12、18、24 月转移组 VEGF、CEA、CA199 的阳性率均明显高于未转移组。未转移组中无复发转移的患者 43 例、有微转移患者 40 例、有复发或肝外转移的患者 29 例,其 CEA 和 CA199 两者同时阳性率分别为 30.2%、77.5%、75.9%, VEGF、CEA 和 CA199 三者同时阳性率分别为 34.8%、92.5%、86.2%。**结论** 联合动态检测胃癌患者的血清 VEGF、CEA 及 CA199 水平可以早期发现胃癌肝微转移。

关键词: 胃癌;肝微转移;VEGF;CEA;CA199;联合检测

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)12-1394-03

收稿日期:2009-12-17;修回日期:2010-04-22

作者单位:1. 430079 武汉,湖北省肿瘤医院肝胆胰科; 2. 华中科技大学附属同济医院肿瘤科;3. 湖北省肿瘤医院放疗科

作者简介:胡建华(1971-),男,硕士,主治医师,主要从事肝肿瘤的综合治疗研究及卫生管理工作

0 引言

血清肿瘤标志物已普遍应用于肿瘤的辅助性识别诊断和预后转归的监测,但单一肿瘤标志物特异性及诊断阳性率不高,有研究表明^[1]多种肿瘤标志物联合监测,可以提高诊断阳性率和早期诊断率。

本研究采用联合动态监测血清血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、CEA 和 CA199 水平,旨在探讨其与胃癌肝微转移灶的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集湖北省肿瘤医院 2006 年 3 月—2007 年 5 月收治的胃癌患者 168 例,其中,男 132 例,女 36 例,年龄 18~79 岁,中位年龄 58 岁。所有病例均经胃镜检查,病理组织学证实,经胸部 X 线片或 CT,腹部彩超、CT 或 MRI,脑部 MRI 及 ECT 等或 PET/CT 检查排除胃内原发灶及肝脏外其他部位的转移;排除内分泌、血液、免疫、生殖系统及引起肾功能不良等对常规标志物有影响的疾病样本。根据初次诊断是否发生同时性肝转移分为两组:未发生同时性肝转移(未转移组)112 例,其中男 103 例,女 9 例,中位年龄 56 岁;发生同时性肝转移(转移组)56 例,其中男 29 例,女 27 例,中位年龄 63 岁,手术治疗 36 例,非手术治疗 20 例。未转移组病例均接受以手术为主的综合治疗。

1.2 检测方法

两组病例在治疗前和治疗后 1、3、6、12、18、24 月分别采集血液标本备检。同时检查了解有无肿瘤复发和(或)其他部位转移,必要时再次进行胃镜检查。主要用酶联免疫双抗夹心法(ELISA)定量检测 VEGF,CEA 水平,用微粒子酶免分析法定量检测 CA199。

1.3 结果判断标准

以 VEGF \geq 81.6 pg/ml(随试剂盒提供的血站健康献血员 VEGF 参考值),CEA $>$ 5 μ g/L,CA199 $>$ 37 u/ml 为阳性标准。

1.4 统计学方法

用 SPSS10.0 软件进行统计分析,两组样本数采用 *t* 检验和 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 血清 VEGF 水平与胃癌发生肝转移的关系

血清 VEGF (pg/ml)在两组病例治疗前和治疗后 1、3、6、12、18、24 月表达水平和阳性率,见表 1。其中转移组治疗后 1 月经手术治疗病例中 VEGF 升高 33 例,阳性率 91.6%,非手术治疗升高 7 例,阳性率为 35%。

2.2 血清 CEA、CA199 水平与胃癌术后复发或转移的关系

血清 CEA 和 CA199 在治疗前、治疗后 1、3、6、

12、18、24 月水平及阳性率,见表 2。

表 1 血清 VEGF 在两组病例治疗前后不同时间的表达水平
Table 1 The expression levels of serum VEGF in metastatic and un-metastatic group before and after the treatment

Months	No metastatic group (112 patients)		metastatic group (56 patients)	
	VEGF (pg/ml)	Positive rate (n) [☆]	VEGF (pg/ml)	Positive rate (n) [☆]
	0	108.4 \pm 27.6	25.0(28)	207.6 \pm 43.2
1	328.7 \pm 27.6	49.1(55) [*]	615.1 \pm 27.8	91.6(33/36) [*]
3	107.5 \pm 34.2	16.1(18)	312.1 \pm 27.6	80.4(45/56)
6	102.3 \pm 18.3	10.7(12)	19.2 \pm 35.3	83.9(47/56)
12	216.5 \pm 67.2	34.8(39)	376.5 \pm 39.8	87.5(49/56)
18	265.5 \pm 37.6	35.7(40)	409.3 \pm 28.6	89.3(50/56)
24	406.8 \pm 35.8	46.4(52)	467.5 \pm 37.2	91.1(51/56)

Note: Compared with no simultaneous hepatic metastasis group; [☆]: *P* $<$ 0.01; compared with the value before the surgery; ^{*}: *P* $<$ 0.05

表 2 血清 CEA 和 CA 199 在两组病例治疗前后不同时间的阳性率(% , n)

Table 2 The positive rates of serum CEA and CA 199 in metastatic and un-metastatic group before and after treatment(% , n)

Months	The positive rate of CEA		The positive rate of CA 199	
	No metastatic group [*]	Metastatic group [*]	No metastatic group [*]	metastatic group [*]
	0	16.1(18)	51.8(29)	33.0(37)
1	11.6(13)	46.4(26)	25.9(29)	44.6(25)
3	8.0(9)	32.1(18)	11.6(13)	32.1(20)
6	9.8(11)	41.1(23)	10.1(12)	33.9(19)
12	13.4(15)	50.0(28)	17.0(19)	48.2(27)
18	46.4(52)	58.9(33)	48.2(54)	53.6(30)
24	48.2(54)	64.3(36)	50.9(57)	58.9(33)

Note: ^{*}: Compared with no simultaneous hepatic metastasis group, *P* $<$ 0.01

2.3 联合检测血清 VEGF、CEA 及 CA199

在未转移组的患者中,无复发转移的患者 43 例,其中 CEA 和 CA199 同时阳性者 13 例(30.2%),VEGF、CEA 和 CA199 三者同时阳性者 15 例(34.8%);有肝微转移的患者 40 例,其中 CEA 和 CA199 同时阳性者 31 例(77.5%),VEGF、CEA 和 CA199 三者同时阳性者 37 例(92.5%);有复发或肝外转移的患者 29 例,其中 CEA 和 CA199 同时阳性者 22 例(75.9%),VEGF、CEA 和 CA199 三者同时阳性者 25 例(86.2%)。

3 讨论

VEGF 作为一种多功能细胞因子,可刺激肿瘤间质血管生成,抑制机体免疫功能,在肿瘤发生、发展、侵袭和转移过程中起重要作用。有研究^[2]表明,胃癌细胞高表达 VEGF,其水平与 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移等指标密切相关。本研究显示,血清 VEGF 水平在胃癌手术后 1 个月内明显升高,与相关研究结果一致^[3]。有研究者认为手术操作过程可能使癌细胞脱落,经门静脉循环至肝内,加快了胃癌细胞肝内转移,这可能是胃癌手术后其血清水平较术前升高的原因之一。本研究显示发生同时性肝转移患者血清 VEGF 水平升高更快,阳性表达率更高。经过治疗 VEGF 总体水平趋于稳定,说明早期治疗是有效的和必要的。胃癌复发或发生肝脏或其他转移的病人血清 VEGF 水平升高明显,因此血清 VEGF 水平阳性表达可以作为一个胃癌复发转移的早期预测指标^[4]。

CEA 是一种多糖蛋白复合物,是胚胎胃肠黏膜上皮产生的一种抗原,CA199 是表达在高分子量黏蛋白上的糖类位点,两者均可与整合素家族互为配体、受体介导钙非依赖性细胞间黏附作用,与肿瘤侵袭过程密切相关。本研究中转移组 CEA、CA199 平均阳性率分别与未转移组比较差异有统计学意义,提示胃癌患者发生肝转移时其血清 CEA、CA199 水平升高明显。在治疗后第 12 月~第 24 月,两组病例样本中血清 CEA、CA199 水平与第 6 月以前比较升高更快,与治疗第 3 个月相比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示肿瘤复发或转移。我们的研究与段秋林等^[5]的结果相似,多种肿瘤标志物联合检测有助于胃癌的早期诊断和疗效判断,有重要的临床应用价值。癌细胞在生物化学上是异质的,分化程度不同,其合成血清标志物水平不同,所以单项检测一种标志物只能检出一部分合成该标志的患者。联合检测并使用多种标志物可能避免错过一种潜在的标识。季婷婷等^[6]报道通过对检测胃肠道良、恶性病的血清 CA199、AFP、CEA、CA72-4 水平比较表明,联合检测对恶性肿瘤阳性率达 81%。本研究通过联合动态检测血清 VEGF、CEA

及 CA199 水平,表明三种标志物联合检测阳性率最高,为 92.5%,高于单项检测和 2 项检测阳性率。超声等影像检查可以发现直径 ≤ 2 cm 的小肝癌,有经验的医师可以发现 ≤ 1 cm 的肝癌病灶。转移性微肝癌血供一般较少,超声造影对有的血流速度慢、位置深的病灶有时会存在检测不到等问题,仅部分患者可探及多普勒血流信号,部分较小的病灶探不到动脉血流频谱。王琦等^[7]通过大鼠 Walker-256 肝微小转移癌模型研究表明 CT 常规扫描方法对直径小于 5mm 的转移灶检出率不足 10%。因此血清标志物检测与影像学检查比较对于肝微转移灶的定性诊断是有一定优势的。本研究发现联合检测 VEGF、CEA 及 CA199 水平阳性增高出现的时间较影像学阳性出现的时间早约 1~6 月,中位时间早约 3 月。这可能与以上多种血清标志物促进胃癌细胞的浸润侵袭生长,并与促进癌细胞肝脏及其他远处转移相关。所以联合动态检测胃癌患者的血清 VEGF、CEA 及 CA199 水平,有助于判断胃癌患者的治疗效果及预后,并可以早期发现胃癌肝微转移,为临床早期进行干预治疗提供证据,从而可以提高治疗效果,延长患者的生存时间。

参考文献:

- [1] 许亚辉. 血清肿瘤标志物联合检测对消化系统良恶性疾病的诊断价值[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(4): 40-41.
- [2] Ohta M, Konno H, Tanaka T, et al. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2003, 192(2): 215-225.
- [3] 黄建武, 陈金春, 黄建华. 门静脉血 VEGF 水平与胃癌肝转移相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(6): 348-349.
- [4] 谢忠, 林翔, 冯华扬, 等. 胃癌患者血清血管内皮生长因子水平的临床研究[J]. 中国基层医药, 2006, 13(4): 639-640.
- [5] 段秋林, 李扬威, 石峰, 等. 联合检测胃液中 CEA、CA199、CA242 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(8): 607-609.
- [6] 季婷婷, 任宗海, 李荣洲, 等. 肿瘤标志物联合检测诊断消化系统肿瘤的意义[J]. 临床医学, 2004, 24(4): 6-7.
- [7] 王琦, 时高峰, 彭俊杰, 等. 大鼠 Walker-256 肝微小转移癌模型的建立及病理学、影像学的初步研究[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(4): 541-544.

[编辑:周永红;校对:安 凤]