

TK1、CEA、CA199检测在结肠癌诊断中的应用价值

王 敏,孙 亮

(皖南医学院附属马鞍山市中心医院消化内科,安徽 马鞍山 243000)

[摘要] 目的:探讨胸苷激酶1(thymidine kinase 1,TK1)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)及糖链抗原199(carbohydrate antigen 19-9,CA199)检测在结肠癌诊断中的应用价值。方法:选取2015年2月—2016年10月在皖南医学院附属马鞍山市中心医院接受治疗的结肠癌患者为研究对象,同时选取同期接受治疗的结肠息肉患者为对照。观察两组TK1、CEA、CA199表达情况,比较不同临床病理特征结肠癌患者TK1、CEA、CA199的表达情况,并分析影响结肠癌患者TK1、CEA、CA199表达情况的因素。结果:结肠癌患者TK1、CEA、CA199阳性表达率明显高于结肠息肉患者($P<0.001$);有淋巴结转移、组织学分型为管腺癌、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、肿瘤直径 ≥ 5 cm的结肠癌患者的TK1、CEA、CA199阳性表达率较高,而不同年龄、性别的结肠癌患者TK1、CEA、CA199阳性表达率无明显差别;将单因素分析有意义的淋巴结转移情况、组织学分型、TNM分期和肿瘤大小作为自变量,将结肠癌患者TK1、CEA、CA199表达情况作为因变量,进行多因素Logistic回归分析,结果淋巴结转移情况和TNM分期是影响结肠癌患者TK1、CEA、CA199表达情况的因素。结论:结肠癌患者的TK1、CEA、CA199阳性表达率较高,且与患者的淋巴结转移情况和TNM分期密切相关。

[关键词] 结肠癌;肿瘤标志物;淋巴结;结肠息肉

[中图分类号] R735.3*5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1182-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20170922

在有结肠上皮息肉或者其他相关高危因素的人群中,结肠癌发病率较高,可达234/10万~433/10万以上。流行病学研究发现,在年龄大于35岁的长期吸烟人群中,结肠癌发病率呈现逐年上升趋势^[1-2]。

在探讨结肠癌发病机制的过程中,发现生物学相关因子的改变,可以通过影响肿瘤细胞的增殖活性、促进结肠上皮细胞异常病变等进而促进病情进展。胸苷激酶1(thymidine kinase 1,TK1)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)及糖链抗原199(carbohydrate antigen 19-9,CA199)等肿瘤相关因子,能够显著促进结肠癌组织对邻近正常肠道组织或腹腔内组织的浸润,促进结肠癌患者不良预后的发生^[3-5]。为了进一步揭示TK1、CEA和CA199等生物学因子在结肠癌发病过程中的作用,本研究选取结肠癌患者为研究对象,探讨相关指标的表达及其与患者临床分期、细胞分化程度等临床病理特征的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年2月—2016年10月在皖南医学院附属马鞍山市中心医院接受治疗的结肠癌患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 50 周岁;②确诊为原发性结肠癌;③无其他系统严重疾病者。排除标准:临床资料不全者。根据纳入排除标准共纳入研究对象150例,男85例,女65例,年龄52~78岁,平均

(65.28 \pm 5.27)岁;淋巴结转移者45例,无淋巴结转移者105例;组织学分型:管腺癌110例,黏液腺癌40例;TNM分期:I期68例,II期52例,III期18例,IV期12例;肿瘤大小: < 5 cm 95例, ≥ 5 cm 55例。结肠息肉组纳入标准:年龄 ≥ 50 周岁,无其他系统严重疾病,共纳入150例,年龄50~76岁,平均(65.25 \pm 5.12)岁,男80例,女70例。两组患者年龄($t=0.050$, $P=0.480$)、性别($\chi^2=0.337$, $P=0.562$)等一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法

收集病理科常规进行病理检查的结肠癌恶性肿瘤组织切片,在术后7~14 d内进行蛋白水平检测,将分离出的病灶组织采用2.5%甲醛溶液固定,依次采用50%、70%、100%丙酮溶液脱水,环氧树脂混合液进行浸泡,采用十二烷基硫酸钠、甲基丙烯醛进行包埋,60℃包埋2 h,按照50 nm的厚度进行切片,PBS溶液洗涤3次,每次5 min,加入羊源抗体血清(1:100稀释,南京凯基生物科技有限公司),室温孵育30 min,PBS洗涤,加入二抗胶体金(1:100,上海罗氏检测公司)室温孵育30 min,采用醋酸铀及枸橼酸铀进行染色5 min,采用显微镜(JEM-100, Panasonic公司,日本)进行观察。TK1、CEA、CA199检测试剂盒购自上海罗氏检测公司,配套试剂购自南京碧云天生物公司。

观察两组TK1、CEA、CA199表达情况,比较不

同临床病理特征结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况, 并分析影响结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的因素。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行分析。计数资料采用百分比表示。两组患者和不同临床病理特征结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的比较采用卡方检验, 采用多元 Logistics 回归分析法分析影响结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的因素。检验水准是 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的比较

结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 阳性表达率明显

高于结肠息肉患者 ($P<0.001$, 表 1)。

表 1 两组患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的比较

组别	例数	TK1 阳性	CEA 阳性	CA199 阳性
结肠息肉组	150	5	15	13
结肠癌组	150	85	130	105
χ^2 值		101.587	176.529	118.234
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的分层分析

有淋巴结转移、组织学分型为管腺癌、TNM 分期为 III~IV 期、肿瘤直径 ≥ 5 cm 的结肠癌患者的 TK1、CEA、CA199 阳性表达率较高, 而不同年龄、性别的结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 阳性表达率无明显差别(表 2)。

表 2 结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的分层分析

项目	例数	TK1		CEA			CA199			
		阳性(例)	χ^2 值	P 值	阳性(例)	χ^2 值	P 值	阳性(例)	χ^2 值	P 值
年龄			0.012	0.912		0.103	0.748		0.128	0.721
≥ 65 岁	70	40			60			50		
<65 岁	80	45			70			55		
性别			0.003	0.956		0.418	0.518		0.808	0.369
男	85	48			75			62		
女	65	37			55			43		
淋巴转移			49.160	<0.001		9.890	0.002		23.621	<0.001
有	45	45			45			44		
无	105	40			85			61		
组织学分型			12.652	<0.001		6.425	0.011		52.597	<0.001
管腺癌	110	70			100			95		
黏液腺癌	40	15			30			10		
TNM			28.676	<0.001		5.769	0.016		16.071	<0.001
I~II 期	120	55			100			75		
III~IV 期	30	30			30			30		
肿瘤直径			41.468	<0.001		7.978	0.005		5.776	0.016
<5 cm	95	35			88			60		
≥ 5 cm	55	50			42			45		

2.3 影响结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的因素分析

将单因素分析有意义的淋巴结转移情况、组织学分型、TNM 分期和肿瘤大小作为自变量, 将结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况作为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果淋巴结转移情况和 TNM 分期是影响结肠癌患者 TK1、CEA、CA199 表达情况的因素。

3 讨论

结肠癌是胃肠外科常见恶性肿瘤, 临床上其治疗总体有效率较低^[6], 远期预后较差。近年来研究显

示, 在分子或者细胞生物学水平的改变, 可以显著促进早期肠道黏膜上皮细胞的异常病变。相关生物学因子的改变, 能够影响肿瘤细胞的细胞周期调控、分化调控或者肿瘤微血栓的形成等, 促进结肠癌的发生发展。

TK1 是胸苷酸激酶家族成员, 由肿瘤细胞或者异常病变的肿瘤细胞核分裂代谢后释放入血, 能够显著促进邻近正常肠道黏膜细胞的病变, 加剧肿瘤细胞的复制或者扩增速度, 导致肿瘤组织持续性恶变的发生。TK1 在卵巢癌、甲状腺癌或者乳腺癌等恶性肿瘤中高表达^[7]。CEA、CA199 是一种肿瘤糖蛋白, 在多种恶性肿瘤的血清中高表达^[8-9], CEA、

CA199 羧基末端糖蛋白配体的激活,能增加肠道黏膜上皮细胞的 G1/S 期比例,抑制肿瘤细胞凋亡^[10]。本研究发现,结肠癌组织中 TK1、CEA、CA199 的阳性表达率明显高于结肠息肉组($P<0.05$),提示 TK1、CEA、CA199 在结肠癌中呈高表达。

TK1、CEA、CA199 的高表达,能够通过影响结肠癌细胞的侵袭、增加淋巴结转移风险、增强肿瘤细胞对腹膜或盆腔组织的浸润,促进结肠癌病情进展。有研究在探讨不同临床分期或病情的结肠癌患者的发病机制中发现,CEA、CA199 等肿瘤糖蛋白均呈明显高表达,且患者的临床分期越晚、病情越重,远期临床预后越差,TK1、CEA、CA199 等的阳性表达率越高^[11-12]。本研究发现,TK1、CEA、CA199 的阳性表达率与肿瘤组织学类型、分期、大小以及是否有淋巴结转移均显著相关,提示 TK1、CEA、CA199 等与患者的临床病理特征密切相关。

综上所述,TK1、CEA、CA199 在结肠癌中呈高表达,且与患者的病理特征密切相关,对结肠癌的诊断及预后评估有重要意义。

[参考文献]

[1] Haga E, Endo Y, Haruta M, et al. Therapy of peritoneally disseminated colon cancer by TAP-deficient embryonic stem cell-derived macrophages in allogeneic recipients [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (4): 2024-2033

[2] Yamashita S, Odisio BC, Huang SY, et al. Embryonic origin of primary colon cancer predicts survival, in patients undergoing ablation for colorectal liver metastases [J]. *EJSO*, 2017, 43 (6): 1040-1049

[3] 李娜, 李宏斌, 朱蕾, 等. 血清 CEA、CA199 和

CA153 检测对判定结肠癌发生发展的价值分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(3): 396-398

[4] 朱磊, 赵阳, 韩仕峰, 等. 术前血清 CEA 和 CA19-9 水平检测对结肠癌术后早期复发转移的预测价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(8): 1170-1174

[5] 张瑜, 李馨, 骆雯, 等. 联合检测血清肿瘤标志物对结肠癌根治术后患者复发转移的预测价值[J]. *重庆医学*, 2015, 44(26): 3616-3617, 3621

[6] 王勇, 傅赞, 封益飞, 等. 腹腔镜下完整结肠系膜切除手术治疗左半结肠癌的临床疗效[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36 (5): 620-622

[7] 任若冰, 许頰, 李亚芬, 等. 血清胸苷激酶 1 在乳腺肿瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(1): 41-45

[8] 王良义. 结肠癌患者血清 CEA、CA19-9、CA724 联合检测的意义[J]. *贵阳中医学院学报*, 2013, 35 (5): 102-103

[9] 廖琳. CEA、CA72-4 与 CA199 联合检测对结肠癌的诊断应用[J]. *中国卫生产业*, 2013(34):3-4

[10] 荆卫娟, 任传路, 丁磊, 等. 血清 TuM2-PK、TSGF 与 CEA、CA199、CA242 联合检测在结肠癌诊断中的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22 (11): 1121-1124

[11] 魏海龙, 林振海. CEA 在结肠癌中的表达及临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12 (15): 1251-1252

[12] 李艳艳, 丁修冬, 李潇, 等. TSGF、IGF-1、CEA、CA19-9 联合检测在结肠癌的诊断及预后评价的应用[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2014, 23 (12): 1022-1024

[13] 陈静静, 门万琪, 成祖群, 等. 结肠癌患者血清 IL-6、CEA 和 CA199 联合检测的临床意义[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29 (12): 1071-1073

[收稿日期]2017-07-06

(上接第 1176 页)

and bonding mechanism[J]. *Acta Biomater*, 2017, 51: 125-137

[15] Abozeid SM, Hathout RM, Abou-Aisha K. Silencing of the metastasis-linked gene, AEG-1, using siRNA-loaded choline surface-modified gelatin nanoparticles in the breast carcinoma cell line MCF-7 [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 145: 607-616

[16] Wang X, Sun T, Wang C, et al. ¹H NMR determination of the doping level of doped polyaniline[J]. *Macromol Chem Phys*, 2010, 211(16): 1814-1819

[17] Kamalesh S, Tan P, Wang J, et al. Biocompatibility of electroactive polymers in tissues[J]. *J Biomed Mater Res*, 2000, 52(3): 467-478

[18] Bidez PRr, Li S, Macdiarmid AG, et al. Polyaniline, an electroactive polymer, supports adhesion and proliferation

of cardiac myoblasts[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2006, 17(1/2): 199-212

[19] Prabhakaran MP, Ghasemi-Mobarakeh L, Jin G, et al. Electrospun conducting polymer nanofibers and electrical stimulation of nerve stem cells[J]. *J Biosci Bioeng*, 2011, 112(5): 501-507

[20] Qazi TH, Rai R, Boccaccini AR. Tissue engineering of electrically responsive tissues using polyaniline based polymers: a review[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(33): 9068-9086

[21] Serban MA, Knight T, Payne RG, et al. Cross-linked gelatin microspheres with continuously tunable degradation profiles for renal tissue regeneration[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2014, 61(2): 75-81

[收稿日期] 2017-03-27