

# 结直肠组织肿瘤标志物检测在 结直肠癌早期诊断中的应用

李建英<sup>1</sup>, 谭黎明<sup>2</sup>, 陈立华<sup>1</sup>, 贾群英<sup>3</sup>, 韦妹艳<sup>1</sup>, 陈辉<sup>1</sup>, 陈勇<sup>1</sup>

1. 长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005; 2. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院), 湖南 长沙 410001;  
3. 湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙 410013

**摘要:** **目的** 探讨结直肠癌组织提取液肿瘤标志物浓度与血清肿瘤标志物浓度的差异及与结直肠癌早期诊疗的关系。**方法** 选取长沙市第一医院收治的结直肠癌患者 40 例, 取该患者肿瘤病变部位组织和癌旁组织, 分别作为癌组织组和癌旁组织组, 同时选取非结直肠癌患者良性结直肠组织 50 例作为对照组, 采用细胞破碎法提取组织细胞上清液, 罗氏电化学发光法测定上清液中肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 和糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 的含量, 并比较其与血清 CEA、CA199、CA125 浓度差异, 以及分析结直肠癌组织上述肿瘤标志物与临床病理特征的关系。**结果** CEA、CA199、CA125 浓度在癌组织组中显著高于癌旁组织和对照组, 癌组织组中 CEA、CA199 和 CA125 浓度均要高于血清, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CEA 和 CA199 在癌组织组中 ROC 曲线面积分别为 0.928 和 0.863, 明显大于在血清中 ROC 曲线面积。癌组织组 CEA、CA199 含量与结直肠癌浸润深度和淋巴结转移成正相关, 癌组织组中 CEA、CA199、CA125 含量均与结直肠癌 TNM 分期呈正相关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中以 CEA 相关强度最好。**结论** 结直肠癌组织提取液肿瘤标志物 CEA、CA199、CA125 检测可用于早期辅助诊断结直肠癌, 具有一定的应用价值。

**关键词:** 结直肠癌; 肿瘤标志物; CEA、CA199、CA125; 组织提取液

**中图分类号:** R735.3<sup>+</sup>4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)12-1448-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.12.010

## Application of detecting tumor markers in colorectal tissue to the early diagnosis of colorectal cancer

LI Jian-ying<sup>1</sup>, TAN Li-ming<sup>2</sup>, CHEN Li-hua<sup>1</sup>, JIA Qun-ying<sup>3</sup>, WEI Mei-yan<sup>1</sup>, CHEN Hui<sup>1</sup>, CHEN Yong<sup>1</sup>

1. The First Hospital of Changsha City, Changsha, Hunan 410005, China;

2. Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410001, China;

3. Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha, Hunan 410013, China

Corresponding author: CHEN Yong, E-mail: 46399825@qq.com

**Abstract:** **Objective** To explore the differences between the concentration of tumor markers in tissue extract and serum concentration of tumor markers in colorectal cancer, and their relationships with early diagnosis and treatment of colorectal cancer.

**Methods** We selected 40 hospitalized patients with colorectal cancer in the First Hospital of Changsha City. The patients' tumor tissues and adjacent peritumoral tissues were taken as the tumor tissue group and the adjacent peritumoral tissue group; meanwhile, benign colorectal tissues from 50 patients without colorectal cancer were selected as the control group. Cell disruption method was used to extract supernatant liquid of tissue cells, and Roche electrochemical luminescence method to determine the concentration of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the supernatant. Differences in the tissue and serum concentration of CEA, CA199 and CA125 were compared, and the relationships of the above-mentioned tumor markers in colorectal cancer tissue with clinical pathological characteristics were analyzed. **Results** The concentration of CEA, CA199 and CA125 was significantly higher in the tumor tissue group than in the adjacent peritumoral tissue group and the control group as well as higher in the tumor tissue group than in the serum group, showing statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The ROC curve areas of CEA and CA199 in the tumor tissue group were 0.928 and 0.863, respectively, which were significantly higher than those in the serum group. The concentration of CEA and CA199 in the tumor

**基金项目:** 湖南省卫生计生委科研课题 (20200239)

**作者简介:** 李建英 (1989-), 女, 硕士, 检验医师, 研究方向: 分子生物学检测技术。

**通信作者:** 陈勇, E-mail: 46399825@qq.com。

tissue group was positively correlated with the invasion depth of colorectal cancer and lymph node metastasis, and the concentration of CEA, CA199 and CA125 in the tumor tissue group was positively correlated with tumor node metastasis (TNM) staging of colorectal cancer, displaying statistically significant differences (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Detecting tumor markers CEA, CA199 and CA125 in extract of colorectal cancer tissue can be used for early auxiliary diagnosis of colorectal cancer, and it has a certain application value.

**Keywords:** colorectal cancer; tumor marker; CEA, CA199, and CA125; tissue extract

随着人们生活方式和饮食习惯的改变,结直肠癌(colorectal cancer,CRC)已成为我国增长速度最快的恶性肿瘤之一,严重威胁我国居民身体健康<sup>[1]</sup>。尽管手术方式不断改进,放疗手段、化疗药物不断更新,但对发生远端转移的晚期CRC的预后情况仍不乐观,每年死亡人数约19.5万,5年生存率仅为13%<sup>[2-3]</sup>。研究发现,结直肠从上皮增生到癌变的过程需要经历相对漫长的时间,早期筛查和诊断可以有效降低该疾病的发病和死亡风险<sup>[4-6]</sup>。因此,提高CRC早期诊断率是CRC疗效和预后判断的关键。然而,高灵敏度和高特异性肿瘤标志物的缺乏是目前CRC临床诊疗的巨大挑战之一。研究显示,体液、肿瘤组织细胞中肿瘤标志物浓度要高于血液,为此本研究对癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125,CA125)和糖类抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)在CRC组织提取液和血清中的表达进行了对比研究,以探究其在CRC诊断中的应用价值,为临床确诊提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取长沙市第一医院普外科2020年1月—2021年1月收治的具有完整随访资料的CRC患者40例,其中,男23例、女17例,平均年龄65.6岁。收集患者的性别、年龄、肿瘤位置、浸润程度、肿瘤病理分期及淋巴结转移情况等资料。选取同一时间段慢性结直肠炎患者50例,其中,男29例,女21例,平均年龄63.3岁。两组患者在性别及年龄上可比性有统计学意义( $P>0.05$ )。所有入选病例均经病理组织学确诊,同时排除身体合并其他部位肿瘤的患者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 实验方法 所有入选病例均行常规肠镜检查,在肠镜检查前抽取病人空腹血2 ml,分离血清备用,在CRC患者结直肠黏膜病变部位钳取2块直径约0.5 cm的肿瘤组织,在距肿瘤组织外缘5 cm以内的部位钳取癌旁组织,分别作为癌组织组和癌旁组织组。在慢性结直肠炎患者黏膜病变部位钳取良性结直肠组织,作为对照组。获取的组织块均进行准确称重,用组

织捣碎机研磨制成组织匀浆,浸泡在1 ml 5% NaOH溶液中消化24 h,至细胞分离,离心取上清,采用罗氏电化学发光法检测组织提取液和血清中CEA、CA199、CA125的含量,严格按说明书操作。

1.3 统计学分析 采用SPSS 22.0软件,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组比较采用Student's *t* 或Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用 $\chi^2$  检验。Spearman 相关分析组织提取液肿瘤标志物水平与临床病理特征之间的相关性。ROC 曲线确定各指标在CRC的诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织肿瘤标志物水平与癌旁组织和对照组比较 结果如表1所示,结直肠癌组织中CEA、CA199、CA125浓度显著高于癌旁组织和对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。癌旁组织CEA、CA199浓度明显高于对照组( $P<0.01$ ),CA125在两组间含量差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中以CEA在三组间差异最为显著。

表1 结直肠癌组织与癌旁组织和对照组 CEA、CA199、CA125 水平比较

分组	CEA(ng/ml)	CA199(U/ml)	CA125(U/ml)
癌组织组	2 053.13±201.02	450.24±156.62	13.74±2.12
癌旁组织组	132.36±57.22	38.17±18.45	3.18±0.89
对照组	15.31±2.23	17.71±1.23	3.76±0.23
<i>U</i> 值	23.454	15.456	8.986
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.001

2.2 癌组织肿瘤标志物水平与血清比较 血清中CEA、CA199和CA125浓度分别为(74.38±38.25)ng/ml、(54.07±20.76)U/ml和(7.52±1.43)U/ml。Mann-Whitney *U* 检验分析显示,结直肠癌组织提取液中CEA、CA199和CA125浓度显著高于血清,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示组织提取液肿瘤标志物检测对CRC辅助诊断的意义更大,见图1。

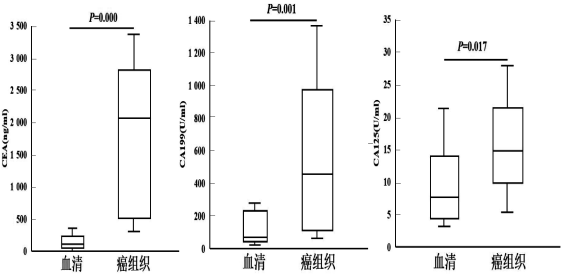


图 1 癌组织 CEA、CA199、CA125 含量与血清比较

2.3 癌组织及血清肿瘤标志物 ROC 曲线下面积比较  
癌组织中 CEA 和 CA199 在 ROC 曲线下面积分别为 0.928 和 0.863,明显大于其在血清中的 ROC 曲线下面积(0.776 和 0.685)。CA125 在癌组织和血清中的 ROC 曲线下面积相近,分别为 0.638、0.582,见图 2、表 2。

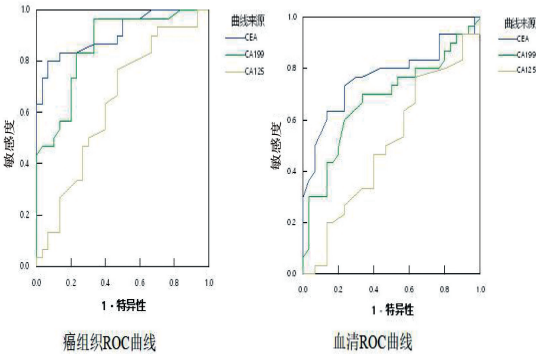


图 2 癌组织和血清肿瘤标志物 ROC 曲线

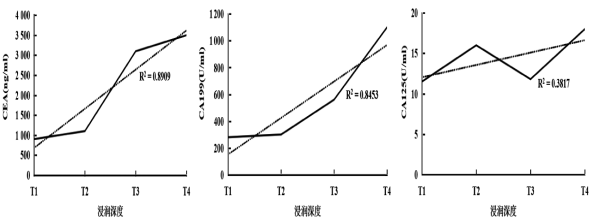
表 2 癌组织和血清肿瘤标志物 ROC 曲线下面积比较

项目	癌组织			血清		
	AUC	P 值	95%CI	AUC	P 值	95%CI
CEA	0.928	0.000	(0.834~0.983)	0.776	0.000	(0.705~0.832)
CA199	0.863	0.000	(0.767~0.953)	0.685	0.048	(0.523~0.792)
CA125	0.638	0.066	(0.497~0.780)	0.582	0.085	(0.426~0.721)

2.4 组织肿瘤标志物水平与临床病理参数的相关性  
2.4.1 与肿瘤浸润深度及淋巴结转移的关系 癌组织 CEA、CA199 含量与结直肠癌浸润深度和淋巴结转移相关,随着浸润程度的增加(T1-T4),他们的平均水平明显升高,相关系数  $R^2$  分别为 0.8909 和 0.8453 (图 3);在淋巴结转移阴性与阳性两组中,CEA、CA199 表达水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。虽然 CA125 与肿瘤浸润深度和淋巴结转移均无明显相关性,但其阳性表达的患者比例较对照组明显升高,分别为 62.5%(25/40)和 20%(10/50),差异有统计意义( $\chi^2=8.356, P<0.05$ ),提示 CA125 也可作为结直肠癌进展判断的监测指标。

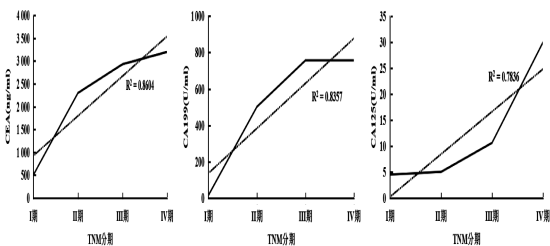
表 3 癌组织 CEA、CA199、CA125 水平与淋巴转移的关系

淋巴转移情况	CEA(ng/ml)	CA199(U/ml)	CA125(U/ml)
淋巴转移阴性	1 403.26±46.54	309.34±16.22	12.27±0.96
淋巴转移阳性	2 772.30±132.69	698.64±34.41	14.73±5.67
t 值	19.022	14.456	1.982
P 值	0.000	0.000	0.201



注:实线代表肿瘤标志物随肿瘤浸润深度的变化趋势,虚线代表线性曲线。

图 3 癌组织 CEA、CA199、CA125 水平与肿瘤浸润深度的关系  
2.4.2 与 TNM 分期的关系 如图 4 所示,癌组织中 CEA、CA199、CA125 水平均与结直肠癌 TNM 分期呈正相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中以 CEA 相关强度最好(相关系数  $R^2$  为 0.8604);CA199、CA125 的  $R^2$  分别为 0.8357 和 0.7836。表明结直肠癌组织中 CEA、CA199、CA125 浓度越高,其疾病进展越严重。



注:实线代表肿瘤标志物随肿瘤 TNM 分期的变化趋势,虚线代表线性曲线。

图 4 癌组织 CEA、CA199、CA125 水平与 TNM 分期的关系

3 讨论

目前常用的结直肠癌筛查、诊断方法有粪便隐血试验、结肠镜检和肿瘤标志物检测等,前两者由于存在特异性、敏感性或患者依从性的不足,限制了其在 CRC 筛查及早期诊断中的广泛应用<sup>[7-8]</sup>。肿瘤标志物因其敏感、简便和经济等优点在 CRC 高危人群筛查时有着不可替代的作用<sup>[9-10]</sup>。现阶段应用于 CRC 的血清肿瘤标志物主要有 CEA、CA199、CA125 等,但敏感性和特异性都不够高,在正常人体组织破坏或非恶性肿瘤中,其浓度也会升高。因此,尚不能单纯以血清中 CEA、CA199 或 CA125 的升高来诊断恶性肿瘤<sup>[11-12]</sup>。  
本研究分析肿瘤组织和正常组织中 CEA、CA199 或 CA125 浓度在 CRC 中的检测作用,比较其与血液



肿瘤标志物浓度间的差异,评价癌组织中肿瘤标志物的应用价值。研究得出这 3 种肿瘤标志物在癌组织均有较高表达,并与结肠直肠正常黏膜中的表达和血清中的浓度有明显差异。提示肿瘤标志物可以出现于血液,也可大量存在于组织,且其浓度要显著高于血液。可能与肿瘤标志物是大分子蛋白能直接分泌或释放入组织而不易脱落进入血液、导致血液中的浓度较低有关<sup>[13]</sup>。这与我国学者王海燕<sup>[14]</sup>研究 35 例胃癌患者胃癌组织提取液中 CEA 和 CA242 的含量明显高于血清中的含量结果相符。加上肿瘤标志物的出现要早于疾病的临床表现,可见组织提取液中肿瘤标志物检测对肿瘤的早发现、早诊断有重要意义。

另外,通过 ROC 曲线,本研究得出癌组织提取液和血清中肿瘤标志物 CA199、CA125、CEA 均有较好诊断价值,且癌组织肿瘤标志物诊断价值更高。其中 CEA 作为美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)唯一推荐用于 CRC 的检测及预后判断的指标,与本研究的癌组织提取液中 CEA 具有最高诊断价值,其 ROC 曲线下面积达 0.928 结果较一致。本研究进一步对癌组织提取液中肿瘤标志物浓度与肿瘤的临床病理特征进行了分析,发现癌组织 CEA、CA199、CA125 含量均与 CRC 的 TNM 分期存在显著的正相关,CEA、CA199 与肿瘤的浸润深度有关,以及在淋巴结转移和无淋巴结转移之间有明显差异。表明癌组织肿瘤标志物浓度越高,疾病恶性程度越高,病情越进展,预后越差。可见,癌组织肿瘤标志物表达量是判断预后的一个有力指标。临床上肿瘤 TNM 分期影响患者手术治疗方式,不同临床分期治疗方式不同<sup>[15-17]</sup>。随着 TNM 分期的进展,肿瘤标志物含量增加,也就意味着癌组织肿瘤标志物的表达量可为患者术前大致评估肿瘤分期,为下一步治疗方案的选择提供依据。同时,组织中肿瘤标志物检测可避免因病理诊断结果漏检带来的漏诊风险,当病理检测结果阴性,而组织肿瘤标志物大量表达时,应高度怀疑肿瘤漏诊,需进一步检查。总之,肿瘤分期是判断预后的最佳因素,也是所有治疗方式选择的前提,因此 CRC 治愈的关键在于早期诊断。

研究显示病变组织提取液中 CEA、CA199 和 CA125 的检测比血清检测对 CRC 的诊断更有帮助,其中,以 CEA 和 CA199 的诊断意义更大。因此,通过肠镜检查对疑似 CRC 的患者进行定期随访,检测患者病变组织提取液中 CEA 和 CA199 的含量变化,有利于实现 CRC 的早期诊断,并能大致评估治疗方案和判断预后。本研究检测样本还不够大,有待进一步加大样

本量深入研究。

## 参考文献

- [1] Perttula K, Schiffman C, Edmands WMB, et al. Untargeted lipidomic features associated with colorectal cancer in a prospective cohort[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):996.
- [2] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2):852.
- [3] 李建英, 毛玉环, 张晓, 等. 循环肿瘤 DNA 与转移性结直肠癌靶向治疗及耐药机制的相关研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(12):1450-1454.
- [4] Zhang XD, Ge XL, Liu SC, et al. The prognostic and predictive value of serum CA199 and CEA in colorectal cancer metastasis[J]. Chin J Dis Control Prev, 2018, 22(1):57-61.
- [5] Biller LH, Creedon SA, Klehm M, et al. Lynch syndrome-associated cancers beyond colorectal cancer[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(1):75-93.
- [6] Murphy N, Carreras-Torres R, Song M, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 associate with risk of colorectal cancer based on serologic and mendelian randomization analyses[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5):1300-1312.
- [7] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7):669-685.
- [8] Ivancic M. Conserved serum protein biomarkers associated with growing early colorectal adenomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(17):8471-8480.
- [9] Kurz J, Parnham MJ, Geisslinger G, et al. Ceramides as novel disease biomarkers[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(1):20-32.
- [10] 宋彦锟, 邹臻寰, 罗胜, 等. 肿瘤标志物和免疫组织化学指标在胃癌组织中的表达及意义[J]. 医技与临床, 2020, 18(22):74-76.
- [11] 张成宪, 毛中圆, 苏天雄, 等. 胸水和血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 当代医学, 2021, 27(9):100-102.
- [12] Rao H, Wu H, Huang Q, et al. Clinical value of serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in patients with colorectal cancer[J]. Clin Lab, 2021, 67(4):1079-1089.
- [13] Miyamoto S. Multiple reaction monitoring for the quantitation of serum protein glycosylation profiles: application to ovarian cancer[J]. J Proteome Res, 2018, 17(1):222-233.
- [14] 王海燕. CEA 与 CA242 在胃肿瘤组织提取液和血清中含量的比较及临床意义[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(3):275-276.
- [15] Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(10):653-667.
- [16] Tong G, Xu W, Zhang G, et al. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer—a retrospective cohort study[J]. Cancer Med, 2018, 7(11):5327-5338.
- [17] Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential Cancer Med[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2):111-130.