

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.006

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0030-04

生长分化因子 15 和胃癌抗原 724 在胃癌患者血清中的变化及临床意义

吴烁, 金凤岚, 肖健存

(北京京煤集团总医院 消化肿瘤科, 北京 102300)

摘要:目的 探讨生长分化因子 15 (GDF15) 和胃癌抗原 724 (CA724) 在胃癌患者血清中的变化及临床意义。**方法** 随机从 2016 年 7 月—2017 年 12 月来北京京煤集团总医院就诊的胃癌患者、胃良性病变患者以及健康体检者中分别抽取 84 例作为研究对象, 并分为 A、B、C 组。GDF15 水平通过双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定, CA724 水平通过电化学发光法测定。分析不同组间 GDF15 和 CA724 水平的变化以及与临床病理特征的关系。**结果** 3 组血清 GDF15 和 CA724 水平, A 组最高、B 组其次, C 组最低, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组患者中, 淋巴结转移及临床分期越高的患者, GDF15 表达越高 ($P < 0.05$), 淋巴结转移的患者, CA724 表达更高 ($P < 0.05$)。单独应用 GDF15 诊断胃癌的曲线下面积 (AUC)、敏感性、特异性和临界点分别为 0.838 (95% CI: 0.728, 0.940)、0.584、0.836 和 0.23 ng/ml; 单独应用 CA724 的 AUC、敏感性、特异性和临界点分别为 0.890 (95% CI: 0.807, 0.970)、0.902、0.658 和 6.02 u/ml; 联合使用 GDF15 和 CA724 诊断胃癌的 AUC、敏感性和特异性分别为 0.923 (95% CI: 0.845, 0.992)、0.925 和 0.864, 与单独应用 GDF15 或 CA724 检测胃癌比较, AUC、敏感性和特异性均增加。**结论** GDF15 和 CA724 水平对鉴别胃部病变性质具有重要指导意义, GDF15 和 CA724 联合检测有助于提高胃癌的检出率。

关键词: 胃肿瘤; 生长分化因子 15; 胃癌抗原 724

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Changes and clinical significance of growth differentiation factor 15 and gastric cancer antigen 724 in serum of patients with gastric cancer

Shuo Wu, Feng-lan Jin, Jian-cun Xiao

(Department of Digestive Oncology, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China)

Abstract: Objective To analyze the changes and clinical significance of growth differentiation factor 15 (GDF15) and gastric cancer antigen 724 (CA724) in serum of patients with gastric cancer. **Methods** Totally 84 patients with gastric cancer (A group), 84 patients with benign gastric lesions (B group) and 84 healthy people (C group) were selected in our hospital from July 2016 to December 2017. The serum GDF15 and CA724 of all subjects were respectively measured by enzyme linked immunosorbent assay and electrochemiluminescence. The changes of GDF15 and CA724 levels and their relationship with clinicopathological characteristics were analyzed. **Results** The highest serum levels of GDF15 and CA724 was in group A, the second was in group B and the lowest was in group C ($P < 0.05$). In group A, the higher the lymph node metastasis and clinicopathological stage were, the higher the expression of GDF15 was, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In patients with lymph node metastasis, the expression of CA724 was higher, and the

收稿日期: 2019-06-08

[通信作者] 肖健存, E-mail: kico_wushuo@sina.com

difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC), sensitivity, 95% CI, sensitivity, specificity and critical point in GDF15 diagnose of the gastric cancer were 0.838 (95% CI: 0.728, 0.940), 0.584, 0.836 and 0.23 ng/ml, respectively. The AUC, 95% CI, sensitivity, specificity and critical point in CA724 diagnose of the gastric cancer were 0.890 (95% CI: 0.807, 0.970), 0.902, 0.658 and 6.02 U/ml, respectively. The AUC, sensitivity and specificity in combination of GDF15 and CA724 were 0.923 (95% CI: 0.845, 0.992), 0.925 and 0.864, respectively. The AUC, sensitivity and specificity had significantly increased in combination of GDF15 and CA724 compared with the detection of gastric cancer by GDF15 or CA724 alone.

Conclusion Detection of GDF15 and CA724 is of great significance in differentiating the nature of gastric lesions. Combined detection of GDF15 and CA724 is helpful to improve the detection rate of gastric cancer and guide the correct evaluation of patients' condition and prognosis.

Keywords: gastric neoplasms; growth differentiation factor 15; gastric cancer antigen 724

胃癌 (gastric cancer, GC) 在全球恶性肿瘤的发病率中居前 4 位, 每年致 70 多万病例死亡, 且有日益增加并年轻化的趋势, 严重威胁大众健康^[1]。胃癌发病初期无特异的临床症状, 多数患者就诊时已处于中晚期, 丧失了最佳的治疗时机, 死亡率相对较高, 因此, 如能早发现、早诊断和早治疗, 这对改善患者预后具有重要意义^[2]。以往临床多通过胃镜取病理组织进行诊断, 虽然准确率较高, 但是胃镜属于侵入性操作, 不被所有的患者接受, 大大地降低了早期检出率。和胃镜等侵入性检查比较, 肿瘤标志物在安全性、简便性、快速性等方面更有优势, 更容易被患者接受^[3]。生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 在生理状态仅少量存在于除胎盘组织之外的其他组织中, 一旦机体处于炎症、应激、缺血再灌注、肿瘤等病理状态, 其在病变器官组织中含量会迅速增加, 同时血清中含量也随之上升, 在病理状态下血清中 GDF15 水平相对稳定, 检测方法相对简单, 是临床上较为理想的生物学检测标志物^[4]。抗原 724 (cancer antigen 724, CA724) 是检测胃癌和各种消化道肿瘤的标志物^[5]。本研究对北京京煤集团总医院接诊的胃癌患者、胃良性病变患者以及健康体检者进行 GDF15 和 CA724 检测, 希望为胃癌的诊断及病情评估提供帮助, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过随机数字表法, 从 2016 年 7 月—2017 年 12 月本院就诊的胃癌患者、胃良性病变患者, 以及健康体检者中分别抽取 84 例作为研究对象, 并分为 A、B、C 组。A 组: 男性 44 例, 女性 40 例; 年龄 50 ~ 72 岁, 平均 (62.3 ± 6.7) 岁; 所有患者均有明确的病理诊断结果且未接受抗肿瘤治疗, 包括化放疗和免疫等。B 组: 男性 47 例, 女性 37 例; 年龄 48 ~ 70 岁, 平均 (51.7 ± 6.6) 岁。C 组: 男性 46 例, 女性 38 例; 年龄 47 ~

69 岁, 平均 (51.6 ± 6.7) 岁。3 组的男女比例和年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准, 所有参与者均知情同意并签订知情同意书。

1.2 方法

A 和 B 组按照血清采集标准于入院后第 2 天早上, C 组于体检当天早上, 抽取空腹静脉血 5 ml, 在室温下静置 120 min, 然后 3 500 r/min 离心 10 min, 再次于室温下静置 15 min 后储存于 -80℃ 冰箱待用。血清中 GDF15 和 CA724 表达分别通过双抗体夹心酶联免疫吸附法和电化学发光法进行检测 (GDF15 试剂盒购自美国 Novatein Biosciences 公司, CA724 试剂盒及 Cobase 601 型全自动电化学发光免疫分析仪购自瑞士罗氏公司), 整个操作过程严格遵守说明书要求进行, 于 450 nm 波长处检测吸光度 (A) 值, 借助计算机软件计算和绘制标准曲线, 从而得到患者血清中 GDF15 含量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 两两比较用 LSD- t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较做 χ^2 检验, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 GDF15 和 CA724 水平比较

3 组血清 GDF15 和 CA724 组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组最高、B 组其次、C 组最低。见表 1。

2.2 A 组患者 GDF15 和 CA724 水平与临床病理特征的关系

A 组患者中, 淋巴结转移及临床分期越高的患者,

GDF15 表达越高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 淋巴结转移患者 CA724 表达更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 GDF15 和 CA724 的胃癌诊断效能比较

联合使用 GDF15 和 CA724 诊断胃癌的曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感性和特异性与单独应用 GDF15 或 CA724 检测胃癌比较, AUC、敏感性和特异性均增加。见表 3 和图 1。

表 1 3 组患者血清 GDF15 和 CA724 水平比较
($n = 84, \bar{x} \pm s$)

组别	GDF15/ (ng/ml)	CA724/ (IU/ml)
A 组	1.65 ± 0.53	43.89 ± 5.66
B 组	0.30 ± 0.20 ^①	13.02 ± 2.37 ^①
C 组	0.14 ± 0.06 ^{①②}	3.77 ± 0.86 ^{①②}
F 值	534.312	1 127.624
P 值	0.000	0.000

注: ①与 A 组比较, $P < 0.05$; ②与 B 组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 A 组患者不同临床病理特征分组间 GDF15 和 CA724 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	GDF15	t 值	P 值	CA724	t 值	P 值
年龄						
≤ 60 岁	1.72 ± 0.29	3.452	0.051	1.74 ± 0.26	3.721	0.051
>60 岁	2.75 ± 5.33			1.31 ± 0.64		
性别						
男	1.47 ± 0.39	2.432	0.064	39.88 ± 6.43	2.434	0.063
女	1.70 ± 0.31			42.63 ± 3.92		
肿瘤直径						
≤ 3.5 cm	1.24 ± 0.63	2.734	0.061	32.64 ± 3.72	3.824	0.050
>3.5 cm	1.60 ± 0.76			36.91 ± 4.67		
淋巴结转移						
否	0.81 ± 0.38	4.315	0.043	2.22 ± 3.92	37.521	0.000
是	1.75 ± 0.27			63.55 ± 2.82		
临床分期						
I、II	0.79 ± 0.30	4.521	0.042	32.51 ± 2.72	2.315	0.053
III、IV	1.83 ± 0.32			37.93 ± 5.12		

表 3 GDF15 和 CA724 的胃癌诊断效能比较

诊断指标	AUC	95% CI		敏感性	特异性	临界点
		下限	上限			
GDF15	0.838	0.728	0.940	0.584	0.836	0.23 ng/ml
CA724	0.890	0.807	0.970	0.902	0.658	6.02 IU/ml
GDF15+CA724	0.923	0.845	0.992	0.925	0.864	-

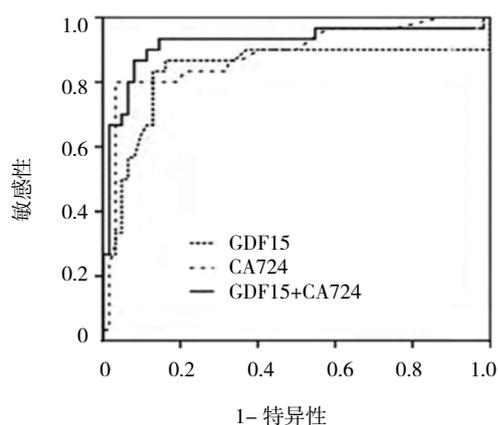


图 1 GDF15 和 CA724 检测胃癌的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌在临床具有较高的发病率, 伴随人们生活水平的提高以及生活方式的改变, 胃癌的发生率有日益

增加并年轻化的趋势, 到目前为止, 胃癌的发病率在恶性肿瘤中仅次于肺癌, 对公共健康造成严重威胁^[6]。

近年来临床将早发现、早治疗作为胃癌的基本治疗原则^[7]。临床诊断胃癌的方法很多, 其中以病理学、内镜、影像学诊断最为常用, 虽然能够取得不错的诊疗效果, 但是三者都有一定的特殊性要求, 不利于在临床推广和使用^[8]。针对这一弊端, 各级医疗机构在近几年尝试使用肿瘤标志物检测, 并探讨肿瘤标志物在胃癌诊断中的应用价值。

GDF15 在各种病理生理过程中发挥作用, 如细胞凋亡、分化及增殖, 在多种恶性肿瘤的发生、发展阶段, GDF15 的表达水平均呈升高趋势^[9]。GDF15 作为转化生长因子-β 家族中的一员, 在胰腺和结肠癌等恶性肿瘤细胞中表达水平提高, 且水平的高低与患者的预后呈负相关, 因此可以通过检测 GDF15 水平评估胰腺和结肠癌等恶性肿瘤的病情^[10]。GDF15 参与肿瘤的发

生、发展过程的机制可能有以下几点^[11-13]: ① GDF15 能够激活成纤维细胞, 通过参与成纤维细胞的功能和 TGF- β 发挥作用来促进胃癌的发生、发展; ② GDF15 影响部分信号通路的下游信号分子的表达和作用, 通过对树突状细胞的成熟和功能产生抑制效果来减少肿瘤细胞的特异性免疫应答; ③ GDF15 通过某些途径上调 uPA/uPA 系统活性, 增强恶性肿瘤细胞的侵袭力度。

CA724 作为高分子量黏蛋白分子的一种, 是胃肠道恶性肿瘤的标志物, 血清 CA724 表达和胃肠道恶性肿瘤患者临床分期呈正相关, 特别是胃肠道恶性肿瘤末期, 血清 CA724 表达会发生较大的波动, 与患者预后密切相关^[14], 研究也证实血清 CA724 水平升高是诊断胃癌最敏感的肿瘤标志物之一^[15]。

在本研究中, A、B、C 组的血清 GDF15 水平和 CA724 水平依次降低。A 组即胃癌患者的 GDF15 水平升高, 提示 GDF15 水平和是否发生淋巴结转移以及临床分期有关, CA724 水平则单纯与是否发生淋巴结转移有关, 本研究胃癌患者 CA724 水平升高, 与文献报道相一致^[16], 可见尽早行血清肿瘤标志物检测, 对临床提高早期胃癌的检出率具有重要指导意义。

综上所述, 通过检测 GDF15 和 CA724 水平对鉴别胃部病变性质具有重要指导意义, GDF15 和 CA724 联合检测有助于提高胃癌的检出率, 指导临床正确评估患者病情和预后, 值得临床应用。

参 考 文 献:

- [1] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317714626.
- [2] CHOI Y J, KIM N. Gastric cancer and family history[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(6): 1042-1053.
- [3] FAN W D, CHEN T, LIU P J. NIMA related kinase 2 promotes gastric cancer cell proliferation via ERK/MAPK signaling[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(23): 2898-2910.
- [4] LIU J Y, DONG X X, LU J N, et al. Utility of GDF-15 as a diagnostic biomarker in gastric cancer: an investigation combining GEO, TCGA and meta-analysis[J]. *Febs Open Bio*, 2018, 9(1): 35-42.
- [5] WANG H B, LIAO X F, ZHANG J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8437.
- [6] FAN W D, CHEN T, LIU P J. NIMA related kinase 2 promotes gastric cancer cell proliferation via ERK/MAPK signaling[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(23): 2898-2910.
- [7] LI R, LIU B, GAO J. The application of nanoparticles in diagnosis and theranostics of gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 386(2): 123-130.
- [8] YOON H, KIM N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(1): 5-17.
- [9] HAN M, DAI D, YOUSAFZAI N A, et al. CXXC4 activates apoptosis through up-regulating GDF15 in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103557-103567.
- [10] LU L, MA G Q, LIU X D, et al. Correlation between GDF15, MMP7 and gastric cancer and its prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 535-541.
- [11] ISHIGE T, NISHIMURA M, SATOH M, et al. Combined secretomics and transcriptomics revealed cancer-derived GDF15 is involved in diffuse-type gastric cancer progression and fibroblast activation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 21681.
- [12] LI YL, CUI W, GAO F, et al. Downregulation of growth differentiation factor-15 in trichostatin A-induced apoptosis could play a role in progression of gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8136-8142.
- [13] CHUNG H K, KIM J T, KIM H W, et al. GDF15 deficiency exacerbates alcohol- and carbon tetrachloride-induced liver injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17238.
- [14] KOTZEV A I, DRAGANOV P V. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 72-4 in gastric cancer: is the old band still playing[J]. *Gastrointest Tumors*, 2018, 5(1/2): 1-13.
- [15] ZOU L, QIAN J. Decline of serum CA724 as a probable predictive factor for tumor response during chemotherapy of advanced gastric carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(4): 404-409.
- [16] 钱婀娜, 于泳, 杨宁, 等. 胃癌患者血清生长分化因子 15 和胃癌抗原 724 检测及其临床价值探讨 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(11): 1303-1306.

(王荣兵 编辑)