

# 胃癌血清学肿瘤标志物国内外研究新进展

杨建华 朱艳丽 李姣姣 陈怡

(佳木斯大学附属第一医院 154000)

**【摘要】**胃癌是全球第四大常见恶性疾病之一,也是全球第二大癌症相关死亡原因,由于其发病隐匿往往诊断即晚期预后不理想,因此采用有效的筛查方法进行早期发现对于降低胃癌死亡率非常重要。近年来,肿瘤标志物这种非侵入的检测方式受到广泛关注,本文将对胃癌血清学标志物作以综述,以期对胃癌患者的诊断和监测开辟了新的机会。

**【关键词】**胃癌;血清学检测;肿瘤标志物;

## New progress in serological tumor markers of gastric cancer at home and abroad

Yang Jianhua Zhu Yanli Li Jiao Jiao Chen Yi

(The First Affiliated Hospital of Jiamusi University 154000)

[Abstract] Gastric cancer is one of the fourth most common malignant diseases in the world and the second largest cause of cancer-related death in the world. Because the diagnosis is often hidden and the late prognosis is not ideal, the effective screening method for early detection is very important to reduce the mortality of gastric cancer. In recent years, the non-invasive detection method of tumor markers has been widely concerned. In this paper, we will review the serological markers of gastric cancer to open up new opportunities for the diagnosis and monitoring of gastric cancer patients.

[Key words] gastric cancer; serological test; tumor markers;

胃癌是一种消化系统恶性肿瘤,起源于胃黏膜上皮细胞,可侵犯胃壁及周围器官,甚至远处转移。胃癌在全球范围内均有发生,但在亚洲和南美洲是最为常见的恶性肿瘤之一。据统计,全球每年约有100万人因胃癌死亡,其中中国占死亡人数的42%左右,在我国,胃癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率排名第三,仅次于肺癌和乳腺癌,对国人的生命安全造成了极大威胁<sup>[1]</sup>。胃癌的死亡率高是因为其早期症状不明显,患者病情严重后才就医。有研究表明,胃癌的5年生存率仅为20%左右。而对于晚期胃癌患者,治疗效果相对较差,5年生存率则仅为5-10%,因此早诊早治尤为重要,这将对提高患者生存具有深远意义<sup>[2]</sup>。近年来,随着肿瘤分子生物学研究的不断深入,有关肿瘤标志物的研究和应用已成为当前肿瘤领域的热点之一。接下来我们将对血清学肿瘤标志物在胃癌中的研究进展进行综述。

## 1、肿瘤标记物

肿瘤标志物可被描述为肿瘤代谢和分泌并在血液和尿液等体液中生化表征的分子产物。大多数是血溶性糖蛋白,通常由单克隆抗体检测。它作为患者的“液体活检”,比内镜或手术活检侵入性小,可作为肿瘤分期和分级的实用性指标,用于筛查诊断和预后评估对治疗的反应以及监测早期复发转移。甚至预测患者的生存周期<sup>[3]</sup>。在临床中常见的肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、CA-242、CA-125、CA-199、

血管表皮生长因子(VEGF)等。尽管肿瘤标志物的队伍在日益壮大,但尚未发现与胃癌相关的特异性肿瘤标志物。

## 2、与胃癌相关血清肿瘤标志物

### 2.1 CEA

CEA是一种胚胎型抗原,在许多上皮肿瘤中表达。它是一种参与细胞-细胞粘附的细胞表面锚定蛋白,是癌症配体E-selectin和L-selectin的功能受体。1965年,它从人结肠癌标本中被分离出来,是第一个发现的“肿瘤抗原”。随后,分子生物标志物的进展导致癌症诊断和基于目标基因的治疗药物的开发在包括GC在内的少数类型实体肿瘤方面取得了一定的突破,它能够反映肿瘤的位置和大小,监测手术后的预后情况<sup>[4]</sup>。

CEA在胃癌中的应用于1972年首次报道。有研究发现,在胃癌细胞表达CEA的情况下,CEA可以刺激肿瘤细胞增殖和生长,在细胞迁移中具有重要作用。此外,CEA与胃癌的分子机制密切相关,其可以通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin和Ras/ERK通路等信号通路,促进胃癌细胞的增殖和生长。在国外,研究表明CEA水平与胃癌的进展和预后密切相关,CEA水平升高可提示胃癌晚期;此外,CEA还可用于胃癌术后的监测和预后评估;最新研究还尝试使用CEA和其他肿瘤标志物进行联合检测,提高对胃癌的诊断准确性和预测胃癌的发生风险<sup>[6]</sup>。在国内,研究也表明CEA在胃癌中的检

测与胃癌的分期和预后密切相关;研究发现,CEA 的阳性率随着胃癌分期的加重而升高;此外,CEA 还可以用于胃癌手术后的监测和预后评估,并且其组合检测与 CA19-9、CA242 等肿瘤标志物相比,可以提高对胃癌的诊断率和预测胃癌的发生风险<sup>[7]</sup>。因此,加深对 CEA 在胃癌中的认识,有助于完善胃癌的预防、诊断和治疗策略,提高胃癌诊治效果。

## 2.2 CA242

CA242 是一种被广泛应用于肿瘤标志物检测的抗原,在胃癌等癌症的发生过程中扮演重要作用。研究表明,CA242 能够促进胃癌细胞的增殖和生长,并增加细胞迁移的能力,这表明它在胃癌的生长和浸润过程中具有重要作用。另外,CA242 也能够刺激血管新生,并提高肿瘤细胞对 VEGF 的敏感性,从而为肿瘤提供更多营养和氧气供应,它还可以干扰免疫系统的正常功能,来抑制机体对胃癌细胞的清除作用,加速癌细胞的生长和浸润<sup>[8]</sup>。在国外,有研究表明 CA242 在胃癌中的检测率较高,并与胃癌的进展和预后密切相关;还有研究表明,在早期胃癌中,CA242 的阳性率显著高于其他肿瘤标志物,还可用于检测胃癌术后复发和转移<sup>[9]</sup>。在国内,研究也表明 CA242 具有一定的胃癌诊断和预后评估价值;有研究指出,CA242 的组合检测与 CEA、CA19-9 等肿瘤标志物相比,可以提高对胃癌的诊断效能<sup>[10]</sup>。因此,CA242 可以作为胃癌的诊断和预后评估指标,有助于早期发现和治疗胃癌。

## 2.3 CA125

CA125 是一种糖蛋白表面抗原。有研究表明,其参与了癌细胞的生长及繁殖等多个环节,其水平的变化可随肿瘤负荷显著性递增。CA125 是一种卵巢癌相关抗原,其数值变化有助于确定具体的化疗疗程和周期数,监视病情进展和判断预后指标,在卵巢癌的临床诊断、疗效观察和疾病监测中发挥重要作用。它也见于胃癌患者中,可作为辅助诊断标志物。近年来国外研究表明,CA125 可以作为胃癌转移过程中的监测指标,其水平的升高可提示胃癌转移;CA125 还可以用于胃癌术后预后评估,其水平的变化可反映患者术后的治疗效果和预后。CA125 在国内也被用于胃癌的筛查、诊断和预后评估,研究发现 CA125 可以作为胃癌的辅助诊断指标,对于早期胃癌的检出率具有一定的提高作用;但其单独检测的敏感性和特异性相对较低,需要结合其他检测指标和影像学检查进行综合判断。未来还需要进一步加强基础和临床研究,以更好地发挥其在胃癌中的作用<sup>[11]</sup>。

## 2.4 CA199

CA19-9,是一种广泛使用的肿瘤标志物,它发生在许多类型的癌症中,尤其是胃和胰腺癌症。它是目前最常用的胰腺癌金标准肿瘤标志物,其中位敏感性为 79% 此外,CA19-9 在 GC 表现出明显的临床病理特征,如窦部定位、分级、分化的组织学和较高的淋巴结转移率。一项包含

11408 例胃癌患者的荟萃分析显示,CA19-9 水平升高与预后不良相关。对于结直肠癌,有研究表明,仅 CA19-9 升高的患者比仅 CEA 升高的患者预后更差。如今,许多研究试图将 CA19-9 与其他肿瘤标志物结合,以提高其诊断性能,包括其他类型的聚糖、microRNAs 等<sup>[12]</sup>。

## 2.5 VEGF

VEGF 是一种重要的血管生成促进因子,能够刺激内皮细胞增殖和分化,并促进新生血管的形成。而大量研究表明新生血管生成贯穿整个肿瘤的发展过程,为癌细胞的恶性生物学行为提供了营养及通道,因此如何抑制肿瘤新生血管的生成将直接关系到抗肿瘤的成功与否。而 VEGF 是胃癌血管生成的关键调节因子,能够刺激内皮细胞增殖、分化和迁移,诱导新生血管的形成,从而为肿瘤提供充足的营养和氧气供应,促进肿瘤生长和浸润。此外,VEGF 还能够增强肿瘤细胞的侵袭能力,促进肿瘤细胞的远处转移。据报道,早期胃癌患者的 VEGF 水平较低,而晚期胃癌患者的 VEGF 水平明显升高;VEGF 的表达水平与胃癌的肿瘤大小、淋巴结转移和远处转移等指标也有一定的相关性<sup>[13]</sup>。国外有研究指出,VEGF 是大多数胃癌患者血液中检测到的唯一一种生长因子,在胃癌组织中表达水平高,并且与胃癌的发生、发展和预后密切相关,可预测胃癌患者的存活率<sup>[14]</sup>。在国内,研究表明 VEGF 在胃癌中也具有重要作用,一些研究表明,在胃癌组织中,VEGF mRNA 和蛋白质表达显著上调,且其不同分期胃癌组织中的表达也有所不同,随着胃癌的恶化和转移,VEGF 的表达呈现出逐渐增强的趋势。<sup>[15]</sup>

## 3、小结

基于最新的数据,这篇综述强调了肿瘤标志物作为癌症指标的潜力,并评估了它们与疾病易感性、预后、诊断和治疗反应的关系。癌症进展过程中各种肿瘤标志物的变化可帮助医生监测癌症状态。GC 治疗结果的改善取决于特异性和敏感性肿瘤标志物的检测,尽管几种循环肿瘤相关抗原已进入常规临床实践很长一段时间,但由于假阳性和假阴性结果高发,它们在 GC 早期检测中的作用仍然难以捉摸。在诊断时,CEA 和 CA19-9 水平都可以提供有关肿瘤侵袭深度和转移存的预后信息。CA72-4 具有比 CEA 更高的诊断率,但很少有研究探讨其在 GC 筛选中的相关性。其他肿瘤标志物,如 AFP 和 CA125 在早期胃癌中的阳性率非常低。由于这些肿瘤标志物中的每一个都有优点和缺点,因此目前还没有完善的肿瘤标志物,然而联合测定更多的指标可提高其在癌症中的诊断作用。

此外,最近发现的一些循环分子如 miRNA 等,有望开发新的 GC 早期诊断策略。为了提高肿瘤标志物的诊断效能,可开展多项肿瘤标志物联合检测,为胃癌的临床诊疗工作提

供更多非侵入性的检测手段。

### 参考文献:

- [1]Alsina M, Arrazubi V, Diez M, Taberero J. Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Mar; 20 ( 3 ): 155–170. doi: 10.1038/s41575-022-00703-w. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36344677。
- [2]Giuppi M, La Salvia A, Evangelista J, Ghidini M. The Role and Expression of Angiogenesis-Related miRNAs in Gastric Cancer. *Biology ( Basel )*. 2021 Feb 12; 10 ( 2 ): 146. doi: 10.3390/biology10020146. PMID: 33673057; PMCID: PMC7918665.
- [3]Malhone C, Longatto-Filho A. Cervical, Ovarian and Endometrial Tumor Markers: Potential Clinical Value. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019 Aug; 40 ( 4 ): 350–357. doi: 10.1053/j.sult.2019.03.003. Epub 2019 Mar 5. PMID: 31375174.
- [4]Konstantopoulos K, Thomas SN. Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009; 11: 177–202. doi: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124949. PMID: 19413512.
- [5]Culcu S, Yuksel C, Aydin F, Bakirarar B, Aksel B, Dogan L. The effect of CEA/Albumin ratio in gastric cancer patient on prognostic factors. *Ann Ital Chir*. 2022; 93: 447–452. PMID: 36155996.
- [6]杜后英.血清 miR-144、CEA、CA724 及 CA125 联合检测对早期胃癌的诊断价值[J].实用癌症杂志, 2022, 37 ( 12 ): 2016–2019+2035.
- [7]Li X, Li S, Zhang Z, Huang D. Association of multiple tumor markers with newly diagnosed gastric cancer patients: a retrospective study. *PeerJ*. 2022 May 19; 10: e13488. doi: 10.7717/peerj.13488. PMID: 35611170; PMCID: PMC9124459.
- [8]Park JH, et al. Diagnostic performance of serum CA19-9 and CA242 for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 82 ( 4 ): 688–697.e1.
- [9]宋诗. Tspan9 及 CEA、CA199、CA724、CA242 作为进展期胃癌新辅助化疗敏感性指标的研究[D].青岛大学, 2020.DOI: 10.27262/d.cnki.gqda.2020.000041.
- [10]莫堂明.胃癌诊断中联合检测胃泌素-17、CEA、CA199 及 CA125 的临床应用价值[D].广西医科大学, 2020.DOI: 10.27038/d.cnki.ggxyu.2020.000444.
- [11]Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H, Fan Z, Gong Y, Qian Y, Huang Q, Ni Q, Liu C, Yu X. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021 Apr; 1875 ( 2 ): 188409. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188409. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32827580.
- [12]李美霞, 李红利, 常建兰.VEGF 和 NPR3 在胃癌中的作用机制研究进展[J].长治医学院学报, 2023, 37 ( 01 ): 65–68.
- [13]Mizutani Y, Kobayashi T, Ishikawa T, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C and -D expression in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 15 ( 2 ): 2099–2106.
- [14]王锐, 吴娜, 陈文婷, 彭昭, 孙剑经, 高会斌, 宋征宇.GOLPH3、VEGF 在胃癌组织中的表达情况及其临床意义[J].中国实验诊断学, 2022, 26 ( 09 ): 1265–1268.

#### 作者简介:

第一作者: 杨健华, 1996年5月6日, 女, 黑龙江省哈尔滨市, 满族, 研究生, 住院医师, 佳木斯大学附属第一医院, 研究方向: 胃癌。

通讯作者: 朱艳丽, 1978年2月21日, 女, 黑龙江省, 汉族, 研究生, 主任医师, 佳木斯大学附属第一医院, 研究方向: 胃癌。

第二作者: 李姣姣, 1993年3月3日, 女, 黑龙江省, 汉族, 研究生, 住院医师, 佳木斯大学附属第一医院, 研究方向: 胃癌。

第三作者: 陈怡, 1999.10.17, 女, 安徽合肥, 汉, 本科, 住院医师, 佳木斯大学附属第一医院, 研究方向: 代谢因素与消化系统疾病相关性研究。