

· 全科临床研究 ·

## 循环肿瘤细胞联合癌胚抗原检测在 I、II 期结直肠癌诊断中的应用研究

蒋晓芬<sup>1</sup>, 邵传锋<sup>2</sup>, 张浩<sup>1</sup>, 杨丽娟<sup>3</sup>, 王中林<sup>1</sup>, 潘杰<sup>1</sup>, 吴伟<sup>4</sup>

1. 温州市中心医院消化内科, 浙江 温州 325000;
2. 乐清市人民医院药剂科, 浙江 温州 325600;
3. 温州医科大学附属第一医院内分泌科, 浙江 温州 325000;
4. 温州医科大学附属第一医院消化内科

**摘要:**目的 分析循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)联合癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测在 I、II 期结直肠癌中的应用价值,为 I、II 期结直肠癌患者的临床治疗提供参考。方法 选取 2017 年 4—9 月温州市中心医院收治的结直肠癌患者 121 例,根据病理学诊断将其分 I、II 期结直肠癌患者和结直肠良性疾病患者,其中 I、II 期结直肠癌患者 86 例作为观察组,结直肠良性疾病患者 35 例作为对照组,分别检测患者血清中 CTC 和 CEA 水平,分析患者 CTC 计数与其临床资料的关系,并采用一致性检验比较 CEA 检测、CTC 检测、CEA 联合 CTC 检测对 I、II 期结直肠癌的诊断价值。结果 不同 CEA 水平患者的 CTC 计数差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),CEA 检测结直肠癌的阳性率为 47.67% (41/86),CTC 检测结直肠癌的阳性率为 72.09% (62/86),CTC 联合 CEA 检测结直肠癌的阳性率为 90.70% (78/86),一致性检验结果显示,CTC 联合 CEA 检测的灵敏度、特异度、准确度及一致性均高于 CEA 及 CTC 单独检测。结论 CTC 联合 CEA 检测在 I、II 期结直肠癌诊断中有较高应用价值。

**关键词:**循环肿瘤细胞;癌胚抗原; I、II 期结直肠癌;诊断价值

**中图分类号:** R735.37 R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)10-1653-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000450

### Application of circulating tumor cells combined with carcinoembryonic antigen in the diagnosis of stage I and II colorectal cancer

JIANG Xiao-fen, SHAO Chuan-feng, ZHANG Hao, et al

Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China

**Abstract: Objective** To analyze the role of circulating tumor cells (CTC) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of stage I and II colorectal cancer, and to provide reference for clinical treatment of patients with stage I and II colorectal cancer. **Methods** A total of 86 patients with colorectal disease were divided into observation group (stage I and II colorectal cancer,  $n = 86$ ) and control group (benign colorectal disease,  $n = 35$ ) who were diagnosed by pathological diagnosis in our hospital were selected from April, 2017 to September, 2017 as observation group, and 35 patients with health examination and colorectal benign in the same period were selected as control group. The level of CTC and CEA were examined. The relationship between CTC count and its clinical data was analyzed, and the diagnostic value of CEA detection, CTC detection and CEA combined with CTC detection in stage I and II colorectal cancer were compared. **Results** There were significant differences in CTC counts among patients with different CEA levels ( $P < 0.05$ ). The positive rate of CEA detection was 47.67% (41/86). The positive rate of CTC detection was 72.09% (62/86). The positive rate of CTC combined with CEA was 90.70% (78/86). The consistency test results showed that the sensitivity, specificity, accuracy and consistency of CTC combined with CEA detection were significantly higher than those of CEA and CTC detection. **Conclusion** The CTC combined with CEA has high application value in the diagnosis of colorectal cancer in stage I and II, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** Circulating tumor cells; Carcinoembryonic antigen; Stage I and II colorectal cancer; Diagnostic value

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率和致死率较高<sup>[1-2]</sup>。肿瘤的远端转移是结直肠癌患者最主要的致死原因,早期诊断及合理干预是防止远端转移的关键<sup>[3]</sup>。当前,临床通常采用癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测对结直肠癌患者加以诊断,但其早期诊断的敏感性较低,影响患者预后<sup>[4-5]</sup>。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)是外周血

中各类肿瘤细胞的总称,对研究肿瘤转移机制、判断临床治疗效果、监测肿瘤复发有重要作用,现已在乳腺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的诊断中取得了一定进展,但关于其在 I、II 期结直肠癌患者中的研究较为少见<sup>[6-8]</sup>。本研究通过分析 CTC 联合 CEA 检测在 I、II 期结直肠癌中的诊断价值,为 I、II 期结直肠癌患者的临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 4—9 月在我院收治的

基金项目:2014 年浙江省医药卫生科技项目(2014ZDA022)

通信作者:吴伟, E-mail: wwwuwuwei@126.com

结直肠疾病患者 121 例,根据病理学诊断<sup>[9]</sup>将其分 I、II 期结直肠癌患者和结直肠良性疾病患者,其中 I、II 期结直肠癌患者 86 例作为观察组,结直肠良性疾病患者 35 例作为对照组。观察组:男性 39 例,女性 47 例,平均年龄(56.89 ± 13.01)岁,体重指数(BMI)为(21.32 ± 4.13) kg/m<sup>2</sup>;对照组:男性 16 例,女性 19 例,平均年龄(57.05 ± 13.32)岁,BMI 为(20.97 ± 4.54) kg/m<sup>2</sup>,本研究经我院医学伦理委员批准通过,所有患者均自愿参与研究且签署知情同意书,2 组患者在性别、年龄、BMI 等一般资料比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 ①临床诊断确诊为 I、II 期结直肠癌;②一般健康状态(PS)评分为 0~2 分。

1.1.2 排除标准 ①接受过手术、化疗等手段治疗者;②存在结直肠癌家族病史或肝肾功能障碍者;③预期寿命 < 6 周者。

1.2 检测方法 取患者空腹状态下外周静脉血 7.5 ml,置于 Cell Save 管中于 15~30 °C 条件下保存,96 h 内送检,采用流式细胞仪检测患者血清中的 CTC 水平;同时,取等量外周静脉血行常规离心分离并取上清液,采用电化学免疫发光法检测血清中 CEA 水平,所有操作均按照说明书严格执行。

### 1.3 评价标准

1.3.1 CTC、CEA 检测 CTC 评价标准:若细胞长径 > 10 μm,细胞核质比 > 1,上皮细胞黏附分子(Ep-CAM)、细胞角蛋白(CK)、4,6-联脒-2-苯基吲哚(DAPI)均呈阳性,且 CD45 呈阴性,则细胞判定为 CTC,若 CTC ≥ 2 个/7.5 ml 外周血,则肿瘤呈阳性,反之,则肿瘤呈阴性;CEA 评价标准:若 CEA ≥ 3 μg/L,则为阳性,反之,则为阴性;CTC 联合 CEA 评价标准:若 CEA 和 CTC 检测有一方结果显示为阳性(或阴性),则联合诊断结果为阳性(或阴性)。

1.3.2 一致性检验 Kappa 值的取值范围为 |κ| ≤ 1, Kappa < 0.40 时表示一致性很差,0.40 < Kappa ≤ 0.60 时表示中度一致,0.60 < Kappa ≤ 0.80 时表示有较高的一致性。Kappa > 0.80 时表示几乎完全一致。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ<sup>2</sup> 检验进行比较;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,各检测方法与结直肠癌病例诊断的一致性采用 Kappa 检验分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CTC 计数与 C 观察组患者临床资料的关系 不同性别、年龄及 CA199 水平患者的 CTC 计数差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),不同 CEA 水平患者的 CTC 计数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 CTC 计数与观察组患者临床资料的关系

项目	例数	CTC 阳性 [例(%)]	χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别			0.291	0.590
男性	39	27(69.23)		
女性	47	35(74.47)		
年龄(岁)			0.045	0.812
<60	45	32(71.11)		
≥60	41	30(73.17)		
位置			2.474	0.116
结肠	57	38(66.67)		
直肠	29	24(82.76)		
CA199 水平(U/ml)			1.724	0.189
<20	59	40(67.80)		
≥20	27	22(81.48)		
CEA 水平(μg/L)			4.571	0.033
<3	45	28(62.22)		
≥3	41	34(82.93)		

2.2 CEA 检测结果 CEA 检测的阳性率为 47.67%(41/86),CEA 检测与病理学诊断一致性差(Kappa = 0.269)。

2.3 CTC 检测结果 CTC 检测的阳性率为 72.09%(62/86),CEA 检测与病理学诊断一致性一般(Kappa = 0.560)。

2.4 CTC 联合 CEA 检测结果 CTC 联合 CEA 检测的阳性率为 90.70%(78/86),CTC 联合 CEA 检测与病理学诊断一致性较好(Kappa = 0.829)。

2.5 各检测方法的诊断价值 CTC 联合 CEA 检测的灵敏度、特异度、准确度及一致性均高于 CEA 检测和 CTC 检测,见表 2。

表 2 3 种检测方法的诊断价值

检测方法	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	Kappa 值
CEA	47.67	88.57	59.50	0.269
CTC	72.09	94.29	78.51	0.560
CTC 联合 CEA	90.70	97.14	92.56	0.829

## 3 讨论

近年来,随着医学技术的不断发展,结直肠癌患者的临床疗效逐渐提高,但仍有 20% 以上的患者会出现肿瘤的转移和复发,影响患者预后,因此,肿瘤的早期诊断显得尤为重要<sup>[10-12]</sup>。CEA 检测作为临床常用检测方法,虽在结直肠癌的诊断方面有一定应用价值,但其对 I、II 期结直肠癌诊断的敏感性较差<sup>[13]</sup>。血行转移是诸多肿瘤细胞发生远端转移的主要途径,首要表现为相关肿瘤细胞的释放入血。姚月娟等<sup>[14]</sup>研究发现,若胃癌患者外周血中存在肿瘤相关细胞,即表明肿瘤已出现了远端转移,这提示我们,CTC 的检测对肿瘤患者的诊断及预后具有重要指导意义,但当前关于 CTC 检测在 I、II 期结直肠癌患者中的应用研究十分少见,本研究以此为切入点,重点分析 CTC 检测联合 CEA 检测在 I、II 期结直肠癌患者中的应用价值,取得了较好

成效。

朱怡雯等<sup>[15]</sup>研究结果显示,结直肠癌患者血清中的 CTC 和 CEA 水平与健康者相比差异有统计学意义,且二者水平变化呈正相关。本研究发现,不同 CEA 水平 I、II 期结直肠癌患者的 CTC 计数差异有统计学意义,且 CEA 呈阳性者的 CTC 诊断阳性率更高,这一结果提示我们,对传统肿瘤标记物检测呈阴性的患者进行 CTC 检查,可促进结直肠癌患者的早期筛查,为患者的早期诊断及治疗提供参考。因此,我们猜测,CTC 和 CEA 的联合检测可用于提高结直肠癌患者的检出率。

本研究进一步对比分析发现,CTC 联合 CEA 检测结直肠癌的灵敏度、特异度、准确度及一致性均明显优于 CEA 和 CTC 的单独检测,这充分说明,CTC 联合 CEA 检测对结直肠癌有较高的诊断价值。CEA 是一种广谱性肿瘤标记物,其水平变化可明显反应机体的癌症病变,对胃癌、结直肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的诊断均有一定指导作用<sup>[16-18]</sup>,但其特异性不强,灵敏度不高,尤其对于 I、II 期肿瘤的诊断效果较差,而 CTC 检测作为一种高效的“液体活检”技术,可较好地弥补这一不足,这是因为:①CTC 具有一定的干细胞特性,能够不断增殖,自我更新,有较强的转移与侵袭能力,可及时提示患肿瘤病灶的变化情况<sup>[19-20]</sup>,同时,CTC 可检测来自不同部位的已脱落肿瘤细胞,精确反映整个病灶的分子生物学特性<sup>[21]</sup>,从根源上检测肿瘤的病变情况,提高临床对 I、II 期结直肠癌的诊断的敏感性。②CTC 检测技术可通过精确计数、分子标记等方法对肿瘤进展进行周期性定性分析与定量分析,具有早期、快速评估等优势,且本研究选用的检测设备是超高速流式细胞仪,其配备了多种激光,可精确分辨不同微量细胞,对部分稀有细胞检测的特异度较高,郑磊等<sup>[22]</sup>的研究发现,超高速流式细胞仪可从  $10^6$  个单核细胞中检测出其中某一个肿瘤细胞,特异性高达 96%。因此,CTC 的检测对 I、II 期结直肠癌的诊断具有更高的敏感性和特异性,联合 CEA 检测可进一步提高对 I、II 期结直肠癌的诊断价值。

综上所述,CTC 联合 CEA 检测可精确反映恶性肿瘤的进展及转移情况,对 I、II 期结直肠癌患者的诊断及预后具有较高的应用价值。

## 参考文献

[1] 沈艳,李莉.中西医结合治疗大肠癌的研究进展[J].中国临床研究,2017,30(8):1138-1139.  
[2] 陈丹,胡丰良,魏保沛,等.小麦纤维素颗粒治疗直肠癌术后排便功能紊乱及调节脂质代谢的临床效果观察[J].中国医药,2017,

12(4):562-565.  
[3] 吴建海,韩方海,陈进忠. I ~ III 期结直肠癌淋巴结转移比率与预后关系[J].中华结直肠疾病电子杂志,2016,5(2):138-147.  
[4] 邱绪文,王祖斌.血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结直肠癌关系的临床研究[J].中国现代普通外科进展,2016,19(4):326-327.  
[5] 杨华,肖刚,吴国举.CEA 和 CA19-9 在结直肠癌患者中的诊断及预后价值[J].中国现代普通外科进展,2017,20(7):518-521.  
[6] 吴江,胡晨曦,惠开元,等.乳腺癌患者外周血循环肿瘤细胞阴性富集法检测及其临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(5):302-306.  
[7] 徐细明,陈嘉羽,蒿艳蓉,等.循环肿瘤细胞检测在乳腺癌疗效评价和预后判断中的研究进展[J].山东医药,2016,56(41):102-105.  
[8] 杨萍,魏丹,庞恺,等.在体光声流式细胞术在循环肿瘤细胞检测中的研究进展[J].激光与光电子学进展,2017,54(9):7-18.  
[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J].中国实用外科杂志,2015,35(11):1177-1191.  
[10] 闫平钊,杨小花,王建华.腹腔镜与开腹手术治疗老年结直肠癌 245 例疗效对比研究[J].陕西医学杂志,2018,47(1):64-65.  
[11] 黎焕君,贾筠,刘琦,等.不同病理类型的左右半结肠癌预后分析[J].安徽医学,2017,38(5):605-608.  
[12] 马睿锐,贡海兵,陶元生.腹腔镜手术治疗老年结直肠癌疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(9):897-898.  
[13] 张鑫东,葛晓蕾,刘省存,等.血清 CA199 和 CEA 对结直肠癌转移和预后预测的价值[J].中华疾病控制杂志,2018,22(1):57-61.  
[14] 姚月娟,荆结线.胃癌循环肿瘤细胞的检测和临床意义[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(9):1077-1080.  
[15] 耿宣,徐玉振,夏红,等.结直肠癌组织中上皮型钙黏蛋白、波形蛋白、神经钙黏蛋白及 CD133 的表达及意义[J].中国临床研究,2017,30(7):916-919.  
[16] 高文华,付勇,周萍,等. CD147、CEA 在胃癌组织中的表达及预后价值[J].现代肿瘤医学,2016,24(17):2750-2754.  
[17] 李莉,任娟,郭峰,等. CEA 在结直肠癌肿瘤的表达特征及其对微转移的预测价值[J].结直肠肛门外科,2016,22(4):361-364.  
[18] 黄丛秀,宝莹娜,郁志龙,等.宫颈癌患者血清 SCC、CEA 表达水平的变化及其临床意义[J].河北医学,2016,22(10):1670-1672.  
[19] 田建辉,罗斌,毕凌,等.非小细胞肺癌循环肿瘤细胞表达规律及其与“伏邪”致病关系的研究[J].上海中医药杂志,2016,50(1):15-19,33.  
[20] 郭巧梅,乔理华,王琳,等.循环肿瘤细胞检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2016,39(8):589-594.  
[21] 安成,程实,王涛,等.循环肿瘤细胞生物物理特性的研究[J].检验医学与临床,2016,13(9):1280-1283.  
[22] 郑磊,陈静.循环肿瘤细胞检测新进展及临床价值[J].中华检验医学杂志,2016,39(8):565-567.

(本文编辑:季群)

收稿日期:2018-04-03