

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.026

多层 CT 灌注成像参数与胃癌患者病理分化程度和血清 CEA、AFP、CA72-4 的关系研究 *

王富林 陈 旭 从芳芳 舒 键 唐光才[△]

(西南医科大学附属医院放射科 四川 泸州 646000)

摘要 目的:探讨多层 CT 灌注成像参数与胃癌患者病理分化程度和血清癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖抗原 72-4(CA72-4)的关系。**方法:**选取 2016 年 5 月到 2018 年 5 月期间在我院接受治疗的胃癌患者 60 例作为胃癌组,根据患者肿瘤细胞不同病理分化程度将患者分成中高分化组(34 例)和低分化组(26 例),另选取同期于我院进行健康检查的 60 例健康志愿者作为对照组。比较不同病理分化程度的胃癌患者多层 CT 灌注成像参数[血流量(BF)、达峰时间(TTP)、Patlak 血容量(PBV)、Patlak 表面通透性(PPS)],比较胃癌组和对照组血清 CEA、AFP、CA72-4 水平,分析胃癌患者多层 CT 灌注成像参数与血清肿瘤标志物的相关性。**结果:**胃癌组血清 CEA、AFP、CA72-4 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中高分化组 PBV、PPS 均明显低于低分化组,TTP 明显高于低分化组,差异有统计学意义($P<0.05$),中高分化组和低分化组的 BF 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经 Pearson 法分析显示,胃癌患者的 BF、TTP、PBV 与 CEA、AFP、CA72-4 无明显的相关性($P>0.05$),PPS 与 CEA、AFP、CA72-4 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**胃癌患者的多层 CT 灌注成像参数与患者的病理分化程度有关,且部分参数还与血清肿瘤标志物 CEA、AFP、CA72-4 呈正相关。

关键词:多层 CT 灌注成像;胃癌;分化程度;肿瘤标志物;相关性

中图分类号:R735.2;R814.42 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)06-1122-04

Relationship between Multi-slice CT Perfusion Imaging Parameters and Pathological Differentiation of Gastric Cancer Patients and Serum CEA, AFP and CA72-4*

WANG Fu-lin, CHEN Xu, CONG Fang-fang, SHU Jian, TANG Guang-cai[△]

(Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between multi-slice CT perfusion imaging parameters and pathological differentiation of gastric cancer patients and serum carcinoembryonic antigen (CEA), alpha fetoprotein (AFP) and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4). **Methods:** 60 patients with gastric cancer who were treated in our hospital from May 2016 to May 2018 were selected as the gastric cancer group. According to the different differentiation degree of tumor cells, they were divided into moderately well-differentiated group (34 cases) and poorly differentiated group (26 cases). 60 healthy volunteers who were examined in our hospital during the same period were selected as the control group. The multi-slice CT perfusion imaging parameters of blood flow (BF), peak time (TTP), Patlak blood volume (PBV), and Patlak surface permeability (PPS) were compared between gastric cancer patients with different pathological differentiation. The serum CEA, AFP, and CA72-4 levels in gastric cancer group and control group were compared, the correlation between multi-slice CT perfusion imaging parameters and serum tumor markers in patients with gastric cancer were analyzed. **Results:** The levels of serum CEA, AFP and CA72-4 in the gastric cancer group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The PBV and PPS of the moderately well-differentiated group were significantly lower than those of the poorly differentiated group, and the TTP was significantly higher than that of the poorly differentiated group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in BF between moderately well-differentiated group and poorly differentiated groups ($P>0.05$). Pearson analysis showed that there were no significant correlation between BF, TTP, PBV and CEA, AFP, CA72-4 in gastric cancer patients ($P>0.05$). PPS was positively correlated with CEA, AFP and CA72-4 ($P<0.05$). **Conclusion:** The multi-slice CT perfusion imaging parameters of gastric cancer patients are related to the pathological differentiation of patients, and some parameters are positively correlated with serum tumor markers CEA, AFP and CA72-4.

Key words: Multi-slice CT perfusion imaging; Gastric cancer; Degree of differentiation; Tumor markers; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R735.2; R814.42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1122-04

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(1500196)

作者简介:王富林(1992-),男,硕士,住院医师,从事医学影像诊断方面的研究,E-mail: lxsni1@163.com

△ 通讯作者:唐光才(1965-),男,硕士,主任医师,从事医学影像诊断方面的研究,E-mail: ekxtm4@163.com

(收稿日期:2018-09-26 接受日期:2018-10-21)

前言

胃癌是上消化道最常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率,多发于中老年人^[1,2]。准确的诊断胃癌患者的病情对于临床治疗有重要的意义。多层 CT 灌注成像是一种功能影像 CT,在静脉注射对比剂后对感兴趣区层面进行动态扫描,获取时间-密度曲线,并计算出各种灌注参数值,可有效的反映局部组织的血流灌注情况^[3-5]。恶性肿瘤的发生、发展与新生血管的生成密切相关,而恶性肿瘤血管又异常丰富,这易引发患者血流灌注改变^[6,7],因此,临床可通过多层 CT 灌注成像参数来评估恶性肿瘤患者的病情。肿瘤的病理分化程度是指瘤组织的成熟程度,肿瘤细胞分化越接近正常细胞则越成熟,被称为高分化,而肿瘤细胞分化明显异于正常细胞,极不成熟,则为低分化,介于两者之间的为中分化,通常分化程度越低,肿瘤的恶性程度越高、生长越快,患者的预后越差,因此肿瘤的病理分化程度可直接反映患者的病情。肿瘤标志物对恶性肿瘤的诊断和病情评估有重要的参考价值,癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)、糖抗原 72-4(carbohydrate antigens 72-4, CA72-4)等均是常见的肿瘤标志物,上述肿瘤标志物在胃癌患者的病情评估中可作为辅助指标,但肿瘤标志物易受到其他因素的影响,特异度不高,因此还需要结合其他检查结果进行综合评判^[8,9]。目前关于胃癌患者的多层 CT 灌注成像参数与血清肿瘤标志物的相关性研究较为少见,鉴于此,本研究旨在探讨多层 CT 灌注成像参数与胃癌患者病理分化程度和血清肿瘤标志物的关系,以期对胃癌的诊断提供参考,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月到 2018 年 5 月期间在我院接受治疗的胃癌患者 60 例作为胃癌组,纳入标准:(1)临床病理证实为胃癌;(2)未接受过任何放化疗;(3)临床资料完整;(4)对本次研究知情同意。排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤;(2)合并有影响胃血液供应的严重心脏或大血管疾病者;(3)有碘过敏者;(4)因呼吸波动大产生伪影者。60 例胃癌患者中男性 37 例,女性 23 例,年龄 32-70 岁,平均年龄(58.64 ± 7.65)岁,低分化腺癌 21 例,黏液腺癌 3 例,印戒细胞癌 2 例,中分化腺癌 16 例,高分化腺癌 18 例。将低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌患者纳入到低分化组,共 26 例,将中分化腺癌、高分化腺癌患者纳入到中高分化组,共 34 例。另选取同期于我院进行健康检查的 60 例健康志愿者作为对照组,其中男性 34 例,女性 26 例,年

龄 30-67 岁,平均年龄(57.58 ± 7.91)岁。胃癌组与对照组的基线资料比较无统计学差异($P>0.05$),本研究已通过我院伦理委员会的批准。

1.2 血清肿瘤标志物检测

抽取所有研究对象的空腹静脉血 5 mL,室温下静置 30 min,采用 3000 r/min 的转速离心 10 min,提取血清,置于 -20°C 的冰箱中保持待测。采用化学发光法检测血清 CEA、AFP、CA72-4 的水平。所用试剂均购自罗氏公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书中的要求进行。

1.3 多层 CT 灌注成像

所有胃癌患者在检查前禁食 12h,于扫描前 10~15 min 肌肉注射盐酸消旋山莨菪碱注射液(成都倍特药业有限公司,国药准字 H32023991,规格:1 mL: 20 mg)20 mg,扫描前 5 min 口服温开水 800~1200 mL,对患者进行适当的呼吸训练,让患者在扫描时尽量延长屏气时间,减小呼吸频率和呼吸幅度,并且绑腹带进行限制。采用 Philips 256 层 Brilliance iCT 扫描仪先进行腹部常规 CT 平扫,从平扫图像获取肿瘤的大小、位置等信息,确定灌注扫描靶层面,肘静脉注射对比剂(碘普罗胺),注射对比剂后延时 7s 扫描,采用体部灌注扫描序列以病灶最大层面为中心对靶层面进行灌注扫描,扫描模式为固定 4 层的连续动态扫描,电流 100 mAs,管电压 120 kV,层厚 7.2 mm,旋转时间 1.0 s,扫描时间 40 s。将图像传送至 Philips Portal 工作站,利用体部 CT 灌注软件进行分析,将腹主动脉作为输入动脉,绘制感兴趣区,注意避开大血管及病灶坏死囊变区,获得灌注参数,包括血流量(blood flow, BF)、达峰时间(time to peak, TTP)、Patlak 血容量(patlak blood volume, PBV)、Patlak 表面通透性(patlak permeability surface, PPS)。

1.4 观察指标

比较不同病理分化程度的胃癌患者多层 CT 灌注成像参数 BF、TTP、PBV、PPS,比较胃癌组和对照组血清 CEA、AFP、CA72-4 水平,分析胃癌患者多层 CT 灌注成像参数与血清肿瘤标志物的相关性。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行数据分析,以率的形式表示计数资料,进行卡方检验,以均值 $\pm$ 标准差的形式表示计量资料,进行 t 检验。采用 Pearson 法分析相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组和对照组血清肿瘤标志物水平比较

胃癌组的血清 CEA、AFP、CA72-4 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),数据如表 1 所示。

表 1 胃癌组和对照组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum tumor markers in gastric cancer group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA72-4(U/mL)
Gastric cancer group	60	6.43 ± 1.57	36.28 ± 8.61	6.79 ± 3.21
Control group	60	2.12 ± 1.23	10.24 ± 5.17	3.52 ± 1.25
t		16.739	20.084	7.353
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同病理分化程度的胃癌患者多层 CT 灌注成像参数比较

中高分化组的 PBV、PPS 均明显低于低分化组, TTP 高于

低分化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 中高分化组和低分化组的 BF 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 数据如表 2 所示。

表 2 不同病理分化程度的胃癌患者多层 CT 灌注成像参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of multi-slice CT perfusion imaging parameters of gastric cancer patients with different pathological differentiation ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	BF (mL·min ⁻¹ ·100 mL ⁻¹)	TTP (0.1s)	PBV (mL/1000 mL)	PPS (0.5 mL·min ⁻¹ ·100 mL ⁻¹)
Moderately well-differentiated group	34	102.05 ± 8.25	118.65 ± 9.68	84.97 ± 3.68	83.48 ± 10.37
Poorly differentiated group	26	106.47 ± 9.13	112.27 ± 9.49	91.79 ± 7.36	94.16 ± 15.38
t		1.964	2.551	4.698	3.209
P		0.054	0.013	0.000	0.002

2.3 胃癌患者多层 CT 灌注成像参数与血清肿瘤标志物的相关性分析

CEA、AFP、CA72-4 无明显的相关性 ($P > 0.05$), PPS 与 CEA、AFP、CA72-4 均呈正相关 ($P < 0.05$), 数据如表 3 所示。

经 Pearson 法分析显示, 胃癌患者的 BF、TTP、PBV 与

表 3 胃癌患者多层 CT 灌注成像参数与血清肿瘤标志物的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between multi-slice CT perfusion imaging parameters and serum tumor markers in gastric cancer patients

Indexes	BF		TTP		PBV		PPS	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CEA	-0.234	0.325	-0.328	0.095	0.301	0.105	0.424	0.021
AFP	0.258	0.296	-0.319	0.079	0.294	0.126	0.521	0.000
CA72-4	-0.263	0.301	-0.250	0.304	0.212	0.385	0.536	0.000

3 讨论

胃癌的发病机制较为复杂, 至今尚未完全阐明, 可能与环境、饮食、遗传、幽门螺杆菌感染等因素有关。胃癌患者早期并无特异性临床表现, 少数患者会出现上腹疼痛、恶心、呕吐等非特异性症状, 易被忽略, 因此大部分胃癌患者在确诊时已处于中晚期。胃癌早期患者在得到有效的诊断后, 及时进行治疗可获得较好的预后, 而中晚期患者也需要准确的评估病情, 从而可以根据患者病情制定治疗方案, 以取得更好的临床疗效, 因此准确的评估患者的病情至关重要。恶性肿瘤在发生形态学变化之前功能学上就已经出现了改变, 如血流灌注的变化, 胃癌会导致患者胃部实质血流灌注发生改变, 进而影响其生理结构和功能, 而常规的 CT 检查仅仅能发现形态学的差别, 无法了解患者血流灌注的变化^[10-12]。多层 CT 灌注成像可通过测量各种参数来评估胃癌患者的血流灌注情况, 如 BF 代表了血流在单位肿瘤组织内流动的速率, TTP 代表了对比剂到达强化峰值的时间, 反映了肿瘤组织内的灌注压, PBV 代表了组织内部的血流灌注量, 该数值与血管数量及毛细血管开放的数量密切相关, PPS 代表了血液通过毛细血管内皮进入细胞间质的速率, 可用于衡量肿瘤的血管内皮细胞的管壁通透性^[13-15]。

本研究结果显示, 中高分化组的 PBV、PPS 均明显低于低分化组, TTP 明显高于低分化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这说明不同病理分化程度的胃癌患者血流灌注情况存在一定的差异。这主要是由于胃癌在从高分化到低分化的过程中, 肿瘤恶性度越高, 细胞分化越差^[16, 17], 低分化的胃癌局部肿瘤新生血管较多, 且新生血管的血管内皮细胞连接疏松, 基膜尚未发

育完全, 内皮细胞之间的间隙较宽, 管壁通透性大, 因此其对对比剂到达强化峰值的时间较短, 组织内部的血流灌注量较大, 血液通过毛细血管内皮进入细胞间质的速率也更快, 进而影响了 PBV、PPS、TTP 等参数^[18-20]。血清肿瘤标志物可在一定程度上反映恶性肿瘤的病变情况, 且具有简单、快速、可重复性高等优点, 是临床诊断、评估胃癌的重要指标。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白, 其在细胞浆中形成, 并且可以通过细胞膜分泌到细胞外, 在结肠癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤患者的血清中呈高表达, 且 CEA 还是一种分化性抗原, 在腺癌中最敏感, 其次是鳞癌和低分化癌, 一般来说分化程度越高阳性率也越高^[21-23]。AFP 是一种糖蛋白, 正常生理情况下 AFP 以低浓度存在于成人体内, 其在临床上主要用于原发性肝癌的诊断及疗效监测, 但 AFP 在胃癌患者血清中也呈明显的高表达^[24, 25]。CA72-4 是一种糖抗原, 正常人血清中的水平低于 6U/mL, 其在胃癌、胰腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中均呈高表达^[26, 27]。本研究结果显示, 胃癌组血清 CEA、AFP、CA72-4 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示胃癌患者血清中的 CEA、AFP、CA72-4 呈高表达, 这与相关研究结果一致^[28]。此外, 本研究结果还显示, 胃癌患者的 PPS 与 CEA、AFP、CA72-4 呈正相关 ($P < 0.05$), 提示 PPS 与 CEA、AFP、CA72-4 的表达可能存在一定关系。分析其中原因可能是由于 PPS 数值越大代表了血液通过毛细血管内皮进入细胞间质的速率越快, 提示血管内皮细胞的管壁通透性较强, 因此肿瘤标志物可能更容易通过管壁释放相关因子入血液中, 进而导致其在血清中的表达增高^[29, 30]。

综上所述, 胃癌患者的多层 CT 灌注成像参数可反映患者

的病理分化程度,且灌注成像参数 PPS 还与血清肿瘤标志物 CEA、AFP、CA72-4 呈正相关。本研究证明了多层 CT 灌注成像参数对胃癌的诊断具有极其重要的临床价值,临床应重视胃癌患者的多层 CT 灌注成像检查。

参考文献(References)

- [1] Takeuchi C, Yamamichi N, Shimamoto T, et al. Gastric polyps diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography mostly arise from the Helicobacter pylori-negative stomach with low risk of gastric cancer in Japan [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 314-321
- [2] Kinoshita H, Hayakawa Y, Koike K. Metaplasia in the Stomach-Precursor of Gastric Cancer?[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): E2063
- [3] Lee DH, Kim SH, Joo I, et al. CT Perfusion evaluation of gastric cancer: correlation with histologic type [J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 487-495
- [4] Sun Z Q, Ge Y X, Chen L, et al. The feasibility of low-dose CT perfusion imaging in gastric cancer [J]. Journal of X-ray science and technology, 2017, 25(5): 1-9
- [5] Sun Z Q, Yan G, Ge Y X, et al. Can low-dose CT perfusion imaging accurately assess response of advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy?[J]. J Xray Sci Technol, 2017, 25(6): 1-11
- [6] Tong X, Li Z, Fu X, et al. The association between CD14-260C/T polymorphism and malignant tumor risk: a meta-analysis of 5, 603 participants[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8707-8713
- [7] Mimata Y, Nishida J, Sato K, et al. Glenohumeral arthrodesis for malignant tumor of the shoulder girdle [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2015, 24(2): 174-178
- [8] Li J, Liu Y, Gao J, et al. Value of CT perfusion imaging in differential diagnosis between Borrmann types II (and III (gastric cancer[J]. Chinese journal of gastrointestinal surgery, 2016, 19(10): 1149
- [9] Zongqiong S, Xiaohong L, Wei C, et al. CT perfusion imaging of the stomach:a quantitative analysis according to different degrees of adenocarcinoma cell differentiation[J]. Clinical Imaging, 2016, 40(3): 558
- [10] Liu S, Feng F, Xu G, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 478
- [11] Andisheh-Tadbir A, Ashraf MJ, Gudarzi A, Evaluation of Glypican-3 expression in benign and malignant salivary gland tumors[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2019, 9(1): 63-66
- [12] Krukachonko J, Krupski W, Czechowski M, et al. Perfusion CT - A novel quantitative and qualitative imaging biomarker in gastric cancer [J]. European Journal of Radiology, 2017, 95(20): 399-408
- [13] Lee D H, Kim S H, Joo I, et al. CT Perfusion evaluation of gastric cancer: correlation with histologic type[J]. European Radiology, 2017 (1): 1-9
- [14] 周凤鸣,彭庆弟. VEGF-C 在胃癌中的表达与微血管密度和淋巴结转移的关系及临床意义[J].实用癌症杂志, 2016, 31(4): 533-536
- [15] Sun ZQ, Ge YX, Chen L, et al. The feasibility of low-dose CT perfusion imaging in gastric cancer [J]. J Xray Sci Technol, 2017, 25 (5): 847-855
- [16] Zhang X, Shi H, Yuan X. Tumor-derived exosomes induce N2 polarization of neutrophils to promote gastric cancer cell migration[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 146
- [17] Hou Y, Wang X, Chen J. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio:the lymph node ratio could be a prognostic indicator for patients with gastric cancer[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 198
- [18] prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737
- [19] Sun W, Liu B, Chen J. Novel characteristics of alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101944
- [20] Li J L, Ye W T, Liu Z Y, et al. Comparison of microvascular perfusion evaluation among IVIM-DWI, CT perfusion imaging and histological microvessel density in rabbit liver VX2 tumors [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2018, 46(15): 64
- [21] 刘兰凤, 田斌, 刘海燕, 等. 肿瘤标志物 CEA、AFP、CA19-9 和 CA72-4 的检测在消化系统恶性肿瘤中的应用[J].国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 596-597
- [22] Dolscheid-Pommerich R C, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, et al. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays [J]. Anticancer Research, 2017, 37(1): 353-360
- [23] Huang C, Yang Q L, Song F, et al. Label-free multiplex immunoassay of AFP, CEA and CA19-9 by integrated microfluidic biosensor based on imaging ellipsometry[J]. Integrated Ferroelectrics, 2016, 171(1): 59-69
- [24] Feng F, Sun L, Liu Z, et al. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer:[J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 58459-58469
- [25] Pak VN. The use of alpha-fetoprotein for the treatment of autoimmune diseases and cancer[J]. Ther Deliv, 2018, 9(1): 37-46
- [26] 马天飞, 唐域, 邢晓静, 等. 胃癌患者化疗前后癌胚抗原 CA19-9 CA72-4 水平变化的临床意义 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(20): 2498-2501
- [27] 张梅,王刚,武青青,等.CRP 联合 CA72-4,CEA,CA19-9 检测对胃癌早期诊断的临床价值 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1896-1899
- [28] 孙立秋,崔海,崔演,等.血清 CEA、CA125 及 CA72-4 在胃癌腹膜转移中的临床意义[J].中国癌症杂志, 2017, 27(3): 191-196
- [29] Lv Y, Jin Y, Xu D, et al. Assessment of 64-slice spiral computed tomography with perfusion weighted imaging in the early diagnosis of ground-glass opacity lung cancer [J]. Journal of Buon, 2016, 21(4): 954-957
- [30] 王武峰,彭少华,李有强.VEGF 及肿瘤标志物水平在食管癌患者血清中的表达及临床意义 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(5): 563-563