



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250271

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250271>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1560-1564.

· 简要论著 ·

联合检测血清肿瘤标志物与腹腔灌洗液ctDNA在消化道恶性肿瘤腹膜转移诊断中的价值

胡巍¹, 邱东达², 段智³, 杨运泉²

(湖南省长沙市第一医院 1. 血液肿瘤科 2. 胃肠外科 3. 血液病理科, 湖南 长沙 410008)

摘要

背景与目的: 消化道恶性肿瘤常伴腹膜转移, 早期微小病灶影像学检出率低, 导致诊断与治疗延误。血清肿瘤标志物检测简便易行, 但单项敏感度和特异度有限。循环肿瘤DNA(ctDNA)能够反映肿瘤分子特征, 有望弥补传统方法不足。本研究旨在探讨血清CA125、CA19-9、CEA联合腹腔灌洗液ctDNA检测在消化道恶性肿瘤腹膜转移诊断中的价值。

方法: 回顾性分析2019年9月—2024年9月湖南省长沙市第一医院收治的180例消化道恶性肿瘤患者, 依据腹膜转移情况分为腹膜转移组(120例)和无腹膜转移组(60例)。比较两组血清肿瘤标志物水平及阳性率, 并结合ctDNA结果, 采用ROC曲线评估诊断效能。

结果: 腹膜转移组CA125、CA19-9、CEA水平均明显高于无腹膜转移组(均 $P<0.0001$)。三项联合检测阳性率为85.0%, 高于单项检测(均 $P<0.001$)。ROC分析显示, CA125的AUC最高(0.925), 三项联合检测AUC亦为0.925; 联合ctDNA后AUC提高至0.942(95%CI=0.912~0.972), 敏感度和特异度分别为92.5%和88.3%。

结论: 血清CA125、CA19-9、CEA联合腹腔灌洗液ctDNA检测可显著提升消化道恶性肿瘤腹膜转移的诊断效能, 具有重要临床应用价值, 并为个体化诊疗提供分子依据。

关键词

消化系统肿瘤; 肿瘤转移; 腹膜; 生物标记, 肿瘤; 循环肿瘤DNA

中图分类号: R735

消化道恶性肿瘤(包括食管癌、胃癌、结直肠癌等)是全球常见的恶性肿瘤类型, 其预后与肿瘤侵袭深度及转移情况密切相关^[1]。腹膜转移作为最常见的远处转移形式之一, 通常提示肿瘤已突破肠壁浆膜层, 属于晚期阶段, 患者对常规化疗反应差, 5年生存率不足10%^[2]。然而, 传统影像学检查(如增强CT、MRI)对早期微小腹膜转移灶(<5 mm)的检出率低, 漏诊率高达30%~50%^[3]。

肿瘤标志物(如CA125、CA19-9、CEA)因操作简便、成本低, 在消化道肿瘤筛查及疗效监测中广泛应用。其中, CA125是一种跨膜糖蛋白, 在

卵巢癌、胰腺癌及消化道肿瘤中高表达, 其水平与肿瘤负荷呈正相关^[4]; CA19-9是胰腺癌的首选标志物, 但在胃癌、结直肠癌中也有一定诊断价值^[5]; CEA作为胚胎类抗原, 常见于消化道肿瘤, 但特异度较低^[6]。然而, 单一标志物的敏感度或特异度有限, 联合检测可提高诊断效能^[7]。

近年来, 液体活检技术, 如循环肿瘤DNA(ctDNA)因能动态反映肿瘤基因组特征, 在癌症早期诊断、预后评估中展现出潜力^[8]。腹腔灌洗液ctDNA来源于腹膜转移灶的脱落细胞, 其浓度较血液高100倍以上, 可检测到传统影像学无法识别的微小转移灶^[9]。本研究通过整合传统肿瘤标志物与ctDNA检测, 探讨二者联合在消化道恶性肿瘤腹膜转移中的诊断价值。

收稿日期: 2025-05-14; 修订日期: 2025-07-24。

作者简介: 胡巍, 湖南省长沙市第一医院副主任医师, 主要从事消化道肿瘤、肺癌方面的临床工作及相关研究。

通信作者: 胡巍, Email: 58190352@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2019年9月—2024年9月期间湖南省长沙市第一医院收治的180例消化道恶性肿瘤患者资料。纳入标准:(1)经腹部CT结合手术病理确诊为消化道恶性肿瘤(直肠癌、食管癌、胃癌、结肠癌);(2)患者Karnofsky评分 ≥ 60 ;(3)均接受手术治疗,尚未接受放化疗;(4)入组患者均为病理分期IIa~IVa期患者。排除标准:(1)伴有其他心、肝、肺、肾等重要器官疾病;(2)肝、肺、骨等远处转移;(3)伴有自主功能障碍患者。180例消化道恶性肿瘤患者中,120例发生腹膜转移(符合以下任意一条诊断标准:(1)增强CT显示腹膜结节或强化病灶;(2)腹腔镜探查发现腹膜 ≥ 5 个粟粒样结节;(3)腹腔灌洗液细胞学或ctDNA检测阳性^[10]);60例未发生腹膜转移(经腹部CT结合手术病理确认无腹膜转移,且排除肝、肺等远处转移)。腹膜转移组患者中,男78例,女42例;年龄30~65岁,平均(42 ± 5.8)岁;肿瘤类型:直肠癌46例,食管癌32例,胃癌26例,结肠癌16例。无腹膜转移组患者中,男38例,女22例;年龄30~60岁,平均年龄(40 ± 5.11)岁;肿瘤类型:直肠癌26例,食管癌17例,胃癌10例,结肠癌7例。两组年龄、性别、原发部位等基线资料均衡(均 $P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,并豁免患者知情同意。

1.2 试剂

人CA125 ELISA(货号:SP10411)、人CA19-9 ELISA试剂盒(货号:SP10409)、CEA ELISA试剂盒(货号:SP10413)购于武汉塞培生物科技有限公司;血清分离胶管(货号:367955)购于济南千

司生物技术有限公司。ctDNA检测在华大基因公司完成。

1.3 方法

1.3.1 血清肿瘤标志物检测 使用全自动化学发光免疫分析仪(ARCHITECT i4000sr型,美国雅培公司)及配套试剂,空腹采集静脉血2 mL,4 °C下3 000 r/min离心10 min,分离血清后-20 °C保存。采用化学发光法检测CA125、CA19-9、CEA,严格按照仪器及以上检测项目的标准操作规程进行操作,室内质量控制均在控。参考范围:CEA<5 ng/mL,CA19-9<31.1 U/mL,CA125<35 U/mL,ctDNA ≥ 2 ng/mL。

1.3.2 腹腔灌洗液ctDNA检测 术中或超声引导下采集腹腔灌洗液250 mL,5 000 r/min离心10 min分离上清液,加入蛋白酶K(20 mg/mL)及SDS(20%)裂解30 min,磁珠法提取ctDNA。通过定制化NGS panel(覆盖TP53、KRAS、PIK3CA等基因)进行测序,平均测序深度 $\geq 5 000 \times$ 。筛选体细胞突变(等位基因频率VAF $\geq 0.1\%$),并定量ctDNA浓度(ng/mL)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料以例数(百分比)[n (%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。诊断效能评估采用ROC曲线,计算AUC值及95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清肿瘤标志物水平比较

腹膜转移组血清CA125、CA19-9、CEA水平均明显高于对照组($P<0.0001$)(表1)。

表1 两组血清中CA125、CA19-9、CEA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	CEA(ng/mL)
腹膜转移组($n=120$)	121.85 \pm 9.72	132.51 \pm 10.22	30.29 \pm 4.04
无腹膜转移组($n=60$)	104.55 \pm 5.19	112.99 \pm 4.91	24.95 \pm 3.45
t	12.338	10.241	9.296
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001

2.2 两组血清肿瘤标志物阳性率比较

腹膜转移组CA125、CA19-9、CEA阳性率分别为62.50%、69.17%、44.17%,三项联合阳性率为85.00%;无腹膜转移组CA125、CA19-9、CEA阳性

率分别为48.33%、51.67%、36.67%,三项联合阳性率为68.33%,两组间各项阳性率差异均有统计学意义(均 $P<0.0001$)(表2)。

表2 两组血清中CA125、CA19-9、CEA阳性结果比较[n (%)]

组别	n	CA125阳性	CA19-9阳性	CEA阳性	三项联合阳性
腹膜转移组	120	75(62.50)	83(69.17)	53(44.17)	102(85.00)
无腹膜转移组	60	29(48.33)	31(51.67)	22(36.67)	41(68.33)
χ^2		39.25	50.77	23.69	58.46
P		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

2.3 诊断效能分析

ROC 曲线分析显示, CA125 的 AUC 值最高 (0.925), 敏感度 86.45%、特异度 87.22%; 三项肿

瘤标志物联合检测的 AUC 值为 0.925; 联合 ctDNA 检测后, AUC 值提升至 0.942 (95% CI=0.912~0.972), 敏感度 92.5%、特异度 88.3% (表3)。

表3 血清肿瘤标志物及联合 ctDNA 诊断消化道恶性肿瘤腹膜转移的效能比较

指标	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI
CA125	86.45	87.22	0.925	0.888~0.951
CA19-9	51.58	70.82	0.655	0.541~0.665
CEA	79.61	81.09	0.782	0.725~0.838
三项联合	89.17	89.83	0.925	0.892~0.958
三项联合+ctDNA	92.50	88.30	0.942	0.912~0.972

3 讨 论

本研究中, CA125 的诊断效能最高 (AUC=0.925), 这可能与其糖基化修饰特性相关, CA125 在消化道恶性肿瘤腹膜转移患者中表达显著升高, 且随肿瘤负荷增加而上升, 肿瘤切除或缩小后浓度下降^[11]。联合 CA19-9、CEA 可弥补单一指标的不足: CA19-9 虽敏感度较低, 但对胰腺癌等肿瘤更具特异性; CEA 作为广谱标志物, 可辅助评估肿瘤进展^[12]。腹膜转移组三项联合检测的阳性率 (85.00%) 显著高于单项指标, 与既往研究一致^[13~15]。

腹腔灌洗液 ctDNA 浓度显著高于血液, 可识别影像学漏诊的微小转移灶 (<5 mm)^[9]。本研究中, 联合 ctDNA 后 AUC 值提升至 0.942, 表明 ctDNA 与传统标志物具有互补性。相较血清癌胚抗原水平检测, 将 ctDNA 测序加入结直肠癌筛查手段中能显著提高检测敏感度和特异度^[16]。此外, 有报道对胃食管结合部腺癌进行血浆 ctDNA 检测, 能够有效检测 ctDNA 的多种基因变异, 反映时空分子异质性, 且 HER2 和 EGFR 扩增患者均显示出显著的生存优势, 在胃食管结合部腺癌中的临床决策起到评估和指导作用^[17]。

一项结肠癌的III期研究^[18]显示手术和辅助化疗后的 ctDNA 检测结果与患者的疗效有关, 术后

ctDNA 阳性, 伴随更短的无进展生存期, 化疗完成后 ctDNA 阳性患者的 3 年无进展生存率为 30%, ctDNA 阴性患者的 3 年无进展生存率为 77%, 进一步支持 ctDNA 在动态监测中的价值。

综上所述, 血清 CA125、CA19-9、CEA 联合腹腔灌洗液 ctDNA 检测可显著提高消化道恶性肿瘤腹膜转移的诊断敏感度与特异度, 同时通过 ctDNA 分子分型为个体化治疗提供依据, 是一种精准、高效的诊断策略, 具有深远的临床意义和广阔的发展前景。但由于基因检测费用较高, 故检测的样本数量较少, 使得本研究存在一定的不足之处, 今后有待大规模的样本支持, 进行消化道恶性肿瘤腹膜转移的前瞻性研究。此外, ctDNA 存在一定的假阴性率, 可能与腹膜转移灶释放不足或检测阈值 (如 ctDNA≥2 ng/mL) 设置有关, 需优化检测方法, 下一步研究将纳入 ctDNA 动态监测中的结果, 以及循环肿瘤细胞 (CTC) 或外泌体 miRNA 等多组学数据, 未来可构建更全面的预测模型。

作者贡献声明: 胡巍、段智参与研究方案设计、负责初稿撰写、收集数据、评估研究质量、分析和解释数据; 邱东达、杨运泉负责完成手术; 邱东达参与研究方案设计、收集数据、评估研究质量、对文章修改做出重大贡献。所有作者都同意对工作的各个方面负责。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, 88(1): 11–14. doi: 10.1016/s0301-2115(99)00131-1.
- [2] Dmowski WP, Pry M, Ding J, et al. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 750–756. doi:10.1016/s0015-0282(02)03343-5.
- [3] Jowicz AP, Brown JK, McDonald SE, et al. Characterization of the temporal and spatial expression of a disintegrin and metalloprotease 17 in the human endometrium and fallopian tube[J]. Reprod Sci, 2013, 20(11): 1321–1326. doi: 10.1177/1933719113485289.
- [4] 朱子毓, 于雪峰, 李凤科, 等. 姑息性胃切除在腹膜转移胃癌患者中的临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(8):721–722. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.08.023.
- Zhu ZY, Yu XF, Li FK, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 34(8): 721–722. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.08.023.
- [5] Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Molodykh OP, et al. Immunocytochemical analysis of proliferative activity of endometrial and myometrial cell populations in focal and stromal adenomyosis[J]. Bull Exp Biol Med, 2013, 155(4): 512–517. doi: 10.1007/s10517-013-2190-5.
- [6] Saare M, Sõritsa D, Vaidla K, et al. No evidence of somatic DNA copy number alterations in eutopic and ectopic endometrial tissue in endometriosis[J]. Hum Reprod, 2012, 27(6): 1857–1864. doi: 10.1093/humrep/des125.
- [7] 王慧鸽, 程玲, 赖娟, 等. 血清AFP、CEA、CA19-9和CA125联合检测在宫颈癌诊断中的价值[J]. 医学综述, 2020, 26(1):169–173. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.033.
- Wang HG, Cheng L, Lai J, et al. Value of Combined Detection of Serum AFP, CEA, CA19-9 and CA125 in Diagnosis of Cervical Cancer[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(1): 169–173. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.033.
- [8] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(4): 223–238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.
- [9] Yuan Z, Chen W, Liu D, et al. Peritoneal cell-free DNA as a sensitive biomarker for detection of peritoneal metastasis in colorectal cancer: a prospective diagnostic study: A prospective diagnostic study[J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1):65. doi:10.1186/s13148-023-01479-9.
- [10] 陈琼英, 赵雪峰, 韩福刚. 胃癌能谱CT表现与肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1浓度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(13): 3148–3151. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.13.020.
- Chen QY, Zhao XF, Han FG. Correlation between spectral CT findings of gastric cancer and serum tumor markers CEA and CYFRA21-1[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(13): 3148–3151. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.13.020.
- [11] Liu L, Xiang J, Chen R, et al. The clinical utility of CA125/MUC16 in pancreatic cancer: A consensus of diagnostic, prognostic and predictive updates by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC) [J]. Int J Oncol, 2016, 48(3): 900–907. doi: 10.3892/ijo.2015.3316.
- [12] 易启华, 陈琳, 郑莹. 术前CA19-9与CA125对早期宫颈腺癌转移及预后预测价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1):31–33. doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2020.01.010.
- Yi QH, Chen L, Zheng Y. Significance of CA19-9 and CA125 for predicting metastasis and prognosis in early-stage cervical adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2020, 21(1): 31–33. doi: 10.13390/j. issn. 1672-1861.2020.01.010.
- [13] 徐风. 胃癌患者血清CA19-9、CEA、CRP和CA72-4检测临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(S1):68.
- Xu F. Clinical significance of serum CA19-9, CEA, CRP and CA72-4 in patients with gastric cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26(S1):68.
- [14] 徐巧玲, 尤徐阳, 吴娜静, 等. 临床病理学分析结合CEA、CA19-9与CA125检测对诊断胃癌术后腹膜转移的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11):1321–1326. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.11.024.
- Xu QL, You XY, Wu NJ, et al. The analysis of clinicopathologic features and CEA, CA19-9 and CA125 levels of peritoneal metastasis in postoperative gastric cancer patients[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2016, 23(11): 1321–1326. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.11.024.
- [15] 谢海涛. 肿瘤标志物CA724、CA19-9、CA242、CEA联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1):127–129. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.056.
- Xie HT. Application of combined detection of tumor markers CA724, CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of gastric cancer in the elderly[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37

- (1):127-129. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.056.
- [16] 万莉, 王金焱, 徐瀚峰, 等. 循环游离DNA在晚期恶性肿瘤中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2021, 34(12): 1610-1613. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.003.
- Wan L, Wang JY, Xu HF, et al. Circulating cell-free DNA in advanced malignant tumor[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2021, 34(12): 1610-1613. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.003.
- [17] Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 7098-7112. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1704.
- [18] Tie J, Cohen JD, Wang YX, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for

stage III colon cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1710-1717. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3616.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:胡巍, 邱东达, 段智, 等. 联合检测血清肿瘤标志物与腹腔灌洗液ctDNA在消化道恶性肿瘤腹膜转移诊断中的价值[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1560-1564. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250271

Cite this article as: Hu W, Qiu DD, Duan Z, et al. The value of combined detection of serum tumor markers and peritoneal lavage ctDNA in diagnosing peritoneal metastasis of gastrointestinal malignancies[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(7): 1560-1564. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250271