

[15] 梅洁卉, 胡伟新, 刘春蓓. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎肾损害的临床病理分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 127-133.

[16] 王丽萍, 韩丙遵, 王洪英. 脑卒中患者抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 中国医药指南, 2010, 8(6): 10-11.

(收稿日期: 2011-12-20)

• 经验交流 •

肿瘤相关抗原 CA199、CEA 和空腹血糖联合检测对胰腺癌的诊断价值

段秀群, 龚国富
(武汉大学医学院鄂州市第一医院 436000)

摘要:目的 评价血清肿瘤相关抗原糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)和空腹血糖联合检测对胰腺癌的诊断价值。方法 标本来自 2003 年 1 月至 2010 年 12 月的住院患者及健康体检者, 其中胰腺癌组 40 例, 胰腺炎组 50 例, 健康对照组 60 例。采用日立 7600 全自动生化分析仪测定上述人群空腹血糖, 贝克曼 ACCESS 2 化学发光免疫分析仪测定 CA199、CEA 水平。结果 胰腺癌组 CA199、CEA 和空腹血糖的测定值均异常, 均值高于胰腺炎组; 而胰腺炎组测定均值高于健康对照组; 胰腺癌组 CA199、CEA 单项检测与胰腺炎组及健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$); 胰腺癌组空腹血糖与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$), 与胰腺炎组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 胰腺癌组和胰腺炎组 3 项指标联合检测, 阳性率与单项检测阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 CA199、CEA 和空腹血糖联合检测可提高胰腺癌的早期检出率, 也对胰腺癌及胰腺炎的鉴别诊断具有重要的临床意义。

关键词:胰腺肿瘤; 糖类抗原 199; 癌胚抗原; 血糖

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.049 文献标识码: B 文章编号: 1673-4130(2012)15-1896-02

胰腺癌是一种恶性程度高、病情进展快、预后极差的消化系统肿瘤。近年来其发病率明显增高, 其发病率可排在 9~10 位, 病死率可排在 4~5 位, 绝大多数胰腺癌患者在诊断后的 1 年内死, 5 年生存率即使行根治性切除术, 也只有 10%~25%^[1], 是所有癌症中生存率最低的一种恶性肿瘤。当前, 手术切除是治疗胰腺癌最好的选择, 但 80% 以上的患者确诊时已经是晚期或不能手术切除, 这也是切除率和生存率低的原因。因此, 提高切除率的关键在于早期诊断, 对胰腺癌特别是早期胰腺癌目前缺乏特异和敏感的诊断方法。单一的肿瘤标志物的测定, 对肿瘤的诊断有一定的局限性。本文选用了联合检测肿瘤相关糖抗原——糖类抗原 199(CA199)、肿瘤相关胚胎类抗原——癌胚抗原(CEA)和空腹血糖对其在胰腺癌患者、胰腺炎患者及健康人群中的表达水平进行比较, 旨在探讨 CA199、CEA 及空腹血糖联合检测对胰腺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本均来自本院 2003 年 1 月至 2010 年 12 月住院患者及健康体检者; 胰腺癌组 40 例均为经病理确诊胰腺癌的本院住院者, 年龄 36~78 岁, 平均年龄 49.5 岁; 胰腺炎组 50 例均经临床诊断为胰腺炎的本院住院者, 年龄 18~69 岁, 平均 42.8 岁; 健康对照组 60 例来自本院体检中心排除胰腺疾病健康体检者, 年龄 20~70 岁, 平均 40.6 岁。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 日立 7600 全自动生化分析仪测定血糖; 美国贝克曼库尔特 ACCESS 2 全自动发光免疫分析仪测定 CA199、CEA。

1.2.2 试剂 血糖试剂(葡萄糖氧化酶法)由北京豪迈生物工程有限公司提供, 质控品由英国朗道提供; CA199(双位点夹心法)、CEA(双位点夹心法)试剂及质控品均由美国贝克曼库尔特公司提供。

1.3 方法 取 3 组文件操作规程实验者的静脉血 3 mL 分离血清, 在规定时间内严格按 SOP 文件操作规程分别在生化分析仪和发光免疫分析仪上进行测定。生物参考区间: CA199<25 U/mL, CEA<10 ng/mL, 空腹血糖 3.9~6.1 mmol/L

(CA199、CEA 参考值来源于贝克曼库尔特仪器及试剂说明书; 空腹血糖参考值来源于《全国临床检验操作规程》)。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间数据资料分析应用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验。各项测定结果以大于对应各项生物参考区间为阳性, 阳性率比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

胰腺癌组 CA199、CEA 单项检测与胰腺炎组及健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$); 胰腺癌组空腹血糖与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$), 与胰腺炎组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 胰腺炎组 CA199 平均水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 联合检测 CA199、CEA、空腹血糖的阳性率在胰腺癌和胰腺炎组均显著高于健康对照组($P<0.01$); 且显著高于检测单一肿瘤标志物的阳性率($P<0.05$)。不同组中, 两种肿瘤标志物及血糖的检测结果见表 1, 不同组的单项检测与联合检测阳性率的比较见表 2, 胰腺癌组 CA199、CEA 低值与胰腺炎组 CA199、CEA 高值重叠率见表 3。

表 1 不同组中两种肿瘤标志物及血糖的检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	胰腺癌组	胰腺炎组	健康对照组
CA199(U/mL)	476.51±129.43*	25.66±6.32*	8.63±5.26
CEA(ng/mL)	34.22±16.75*	10.67±2.58	5.08±2.30
空腹血糖(mmol/L)	10.62±6.24*	8.23±4.36#	4.68±1.23

*: $P<0.01$, 与胰腺炎组或健康对照组比较; #: $P<0.05$, 与其他各组比较。

表 2 不同组的单项检测与联合检测阳性率的比较[n(%)]

组别	胰腺癌组	胰腺炎组	健康对照组
CA199	31(77.5)	10(20.0)	0(0.0)
CEA	27(67.5)	6(12.0)	2(3.3)

续表 2 不同组的单项检测与联合检测阳性率的比较[n(%)]

组别	胰腺癌组	胰腺炎组	健康对照组
空腹血糖	23(57.5)	24(48.0)	3(5.0)
联合 3 项检测	36(90.0)*#	38(76.0)*	5(8.3)

*: $P<0.01$, 与健康对照组比较; #: $P<0.05$, 与其他单项指标组比较。

表 3 胰腺癌组 CA199、CEA 低值与胰腺炎组 CA199、CEA 高值的重叠率[n(%)]

组别	CA199(16~31 U/mL)	CEA(8~12 ng/mL)
胰腺癌	16(40)	20(50)
胰腺炎	18(36)	11(22)
总重叠率	34(38)	31(34)

3 讨 论

CA199 是一种 Lewis 血型抗原, 在成人正常血液中含量较低, 而当胰、胆、肝、肠等部位发生恶性病变时, 其血中 CA199 水平可明显升高, 尤以胰腺明显, 故认为 CA199 检测是诊断胰腺癌的首选肿瘤标志物^[1], 并且 CA199 单独诊断效能优于 CEA 单独诊断效能^[2]。血清 CA199 阳性的临界值为 25 U/mL, 有学者报道胰腺癌患者 85%~95% 为阳性^[3]。本文结果显示为 77.5%, 比该报道略低。当 CA199 小于 1 000 U/mL 时, 有一定的手术意义, 肿瘤切除后 CA199 水平会下降, 如再上升, 则可表示复发。CA199 对胰腺癌的早期发现、早期诊断、早期治疗具有重要的临床意义^[4]。

尽管 CA199 为迄今对胰腺癌敏感性最高, 临床应用最多和最有价值的肿瘤标志物^[5], 但在胰腺炎等患者 CA199 也有轻度增高, 尤以合并黄疸者显著。本文结果显示, 胰腺炎患者 CA199 有 20% 会升高。同时 CA199 是 Lewisa 血型抗原的组成部分, 因此, 缺少这一表达的患者即使发生胰腺癌, CA199 也不会增高, 而且在分化差的肿瘤中表达也低。所以, 如果选择以 CA199 为主联合两种或两种以上的物质进行联合检测的方法, 可有助于胰腺癌的早期诊断^[6]。

CEA 是从结肠腺癌和胎儿肠中提取的一种肿瘤胚胎抗原, 是具有人类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白。它是一个广谱性肿瘤标志物, 能向人们反映出多种肿瘤的存在, 对大肠癌、乳腺癌和胰腺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后估计是一个较好的肿瘤标志物^[7]。CEA 对临床 IV 期的胰腺癌阳性率可达 78.2%^[3], 阴性者平均生存期为 38.6 个月, 比阳性者明显延长, 可以用来判断预后。本文结果显示, 在胰腺癌中 CEA 阳性率达 67.5%, 具有较高的阳性率, 而在健康对照组中具有较低的假阳性率(3.3%), 这说明虽然 CEA 的特异性不强, 但也是一个很好的胰腺癌辅助诊断指标之一。

有一种观点认为, 糖尿病可能是胰腺癌的首发症状, 是胰腺癌所引起的后果之一^[8]。但在临床上对出现消瘦、乏力等症状的中老年人, 往往只想到 2 型糖尿病, 而忽略了胰腺癌的可能性, 失去了手术治疗的最佳时机。同时, 消瘦、乏力等是肿瘤恶病质的表现之一, 提示高血糖参与了肿瘤恶病质的发生发展。其具体机制表现为糖类代谢异常^[9], 胰腺癌患者糖耐量异常的发生率高达 80%, 合并糖尿病的占 30%~40%^[10-11], 胰腺炎患者血糖也会增高。本实验中胰腺癌组与胰腺炎组空腹血糖阳性率分别达到 57.5%、48.0%。患者产生高血糖机制多与应激状态下皮质激素分泌过多、胰岛素释放减少和胰高血糖素释放增加有关, 特别是炎症反应促使胰高血糖素释放, 甚至

可达正常血液水平的 10 倍, 胰高血糖素有很强的促进糖原分解和糖异生作用, 致使血糖升高。所以对年龄大于 40 岁、上腹部非特异症状、胰腺癌家族史、突发糖尿病者, 尤其是不典型的糖尿病, 缺乏家族史、无肥胖, 很快形成胰岛素抵抗的患者, 作者要引起重视, 结合临床要考虑胰腺病变的可能。因此, 对血糖升高的患者进行 CA199、CEA 的筛查是有必要的, 有利于胰腺癌的早期发现。所以, 将空腹血糖的检测列入联合检测项目之一是有实际意义的。

本文结果显示, 胰腺癌组的 CA199、CEA、血糖平均水平高于胰腺炎组和健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 可用于胰腺癌和胰腺炎的鉴别诊断; 而胰腺炎组的 CA199、空腹血糖平均水平也高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。因此, CA199、CEA、血糖的联合检测对胰腺癌和胰腺炎的诊断、鉴别诊断和筛查是一种重要的方法。本文结果还显示, 胰腺癌组联合检测 CA199、CEA、空腹血糖的阳性率可以达到 90%, 胰腺炎组的检出率也可达到 76%, 对胰腺炎的诊断也有很好的参考作用。但从表 3 的结果可以看出, 胰腺炎组 CA199、CEA 高值与胰腺癌 CA199、CEA 低值有一定的重叠性, 提示临床对于这样检测结果“灰区”的患者要行 B 超、病理等协诊, 或抗炎、手术等治疗后的复检, 以免漏诊及误诊。

结果显示, 在胰腺癌的诊断中, CA199、CEA、血糖 3 项联合检测比单项检测的敏感性有显著提高, 可弥补单项检测对诊断胰腺癌阳性率不高的缺点, 为胰腺癌的早期诊断提供了很好的参考价值。

参考文献

[1] Dai H, Li R, Wheeler T, et al. Enhanced survival in perineural invasion of pancreatic cancer: an in vitro approach[J]. Hum Pathol, 2007, 38(2): 299-307.

[2] Liang Z, Wang HF, Wu AZ, et al. Clinical value of multi-tumor markers protein biochip in diagnosis of pulmonary carcinoma[J]. Journal of Southern Medical University, 2010, 30(11): 2516-2518.

[3] Locker GY, Hamilton S. ASCO2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer[J]. Clin Oncol, 2006, 24(33): 5313-5327.

[4] Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA199, CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2005, 31(2): 164.

[5] Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma[J]. Hematol Oncol Clin Am, 2002, 16(1): 37-52.

[6] Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, et al. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by plasma K-ras mutations and serum CA-199 analysis[J]. Pancreas, 2002, 25(6): 336-345.

[7] Toll AD, Kowalski T, Loren D, et al. The added value of molecular testing in small pancreatic cysts[J]. JOP, 2010, 11(6): 582-586.

[8] Chari ST, Leibson CL, Rhee KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer[J]. Gastroenterology, 2008, 134(1): 95-101.

[9] 周浩锋, 牟小洋, 付文广, 等. 肿瘤恶病质发病机制及其相关因素的研究进展[J]. 中国实用医药, 2008, 3(3): 142-144.

[10] 苗毅. 糖尿病患者行胰腺手术时的围手术期处理[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(2): 89-91.

[11] 杨飞, 许樟荣, 胡成伟, 等. 糖尿病对腹部外科手术的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(5): 268-272.