

• 临床检验研究论著 •

血清肿瘤标志物 CA19-9 的临床应用研究^{*}

蒙秀坚,陈秀勤,陆爱英,欧宁江,汤敏中[△]

(梧州市红十字会医院医学检验科,广西梧州 543002)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物糖类抗原 19-9(CA19-9)在不同类型肿瘤患者及健康人血清中的检测水平,系统性地评价其在肿瘤中的临床应用价值。**方法** 采用化学发光免疫蛋白定量分析法对 767 例肿瘤患者(病例组)及 288 例同期健康体检个体(对照组)进行血清 CA19-9 检测。**结果** 在对照组中,CA19-9 普遍具有较低的表达水平,均值为(14.2±8.9)IU/mL,但是在不同系统的恶性肿瘤中均发现血清 CA19-9 水平显著上升,在同一系统不同类型的恶性肿瘤当中,血清 CA19-9 水平也各有差异,呈现出表达水平的异质性。**结论** CA19-9 在食管癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌等恶性肿瘤中呈高水平表达,提示 CA19-9 在临床检测中具有较高的应用价值,但在一些良性肿瘤和炎症病变中的高表达也提示临床在 CA19-9 的应用中仍需注意对相关良性肿瘤的鉴别分析。

关键词:肿瘤标志物; 糖类抗原 19-9; 血清

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)12-1566-03

Study on clinical application of CA19-9^{*}

Meng Xiujian, Chen Xiuqin, Lu Aiyin, Ou Ningjiang, Tang Minzhong[△]

(Clinical Laboratory, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China)

Abstract:Objective To evaluate the clinical application value of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in different kinds of tumors. **Methods** Serum levels of CA19-9 were detected in 767 tumor or benign tumor patients (case group) and 288 health subjects (control group) by using chemoluminescence assay. **Results** Serum level of CA19-9 in control group was (14.2±8.9)IU/mL, which was significantly lower than case group. Serum levels of CA19-9 were with differences in patients with cancers of different systems, and those in patients with different types of cancers of the same system were also with differences, indicating that serum CA19-9 expression levels could be heterogeneous in cancer patients. **Conclusion** High serum expression levels of CA19-9 could be detected in patients with esophageal carcinoma, liver cancer, pancreatic cancer, or gallbladder carcinoma and so on, indicating that CA19-9 might be with important clinical value. But high expression levels of serum CA19-9 in some benign tumors might indicate that more attention should be paid for the differential diagnosis of benign tumors in clinical application.

Key words:serum tumor marker; CA19-9; serum

应用血清学肿瘤标志物检测筛查各种类型肿瘤在国内外多有报道。糖类抗原 19-9(CA19-9)是一种能与结肠癌细胞免疫小鼠所得单克隆抗体 1116-NS-19-9 反应的低聚糖类肿瘤相关抗原,1979 年由 Koprowski 等^[1]识别并命名。在健康个体及大多数的良性疾病病例中,CA19-9 水平很低,但在一些恶性肿瘤生长和转移的过程中,脱落的肿瘤细胞与体循环的直接接触,可导致血清中 CA19-9 水平升高。体液中 CA19-9 水平与恶性肿瘤的发生、临床分级、病理分型和淋巴结转移等呈现相关关系,被认为可作为一种肿瘤标志物协助恶性肿瘤的诊断、指导治疗以及判断预后^[2-4]。本文采用化学发光免疫蛋白定量分析方法检测了不同类型肿瘤患者血清中的 CA19-9 水平并进行分析,旨在系统性地探讨 CA19-9 在不同类型肿瘤中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组包含本院 2011 年 2 月至 2013 年 2 月经病理检查或影像学检查确诊为肿瘤的 767 例患者,年龄 11~

85 岁,平均(53.9±14.7)岁,均在治疗前采集血清样品。病例组根据病理或影像学检查结果划分为:呼吸运动系统恶性肿瘤组、泌尿生殖系统恶性肿瘤组、消化系统恶性肿瘤组、血液及内分泌系统肿瘤组及良性肿瘤组。选择同期健康体检者 288 例为对照组,年龄 15~72 岁,平均(42.1±9.7)岁。

1.2 方法 空腹抽取静脉血 3 mL 并分离血清,并于 12 h 内进行检测。实验检测采用西门子公司提供的免疫化学发光仪和西门子 CA19-9 配套试剂盒进行,按标准操作规程(SOP)严格进行操作和质量控制。实验检测设高、中、低 3 个质控值,采用 6 点定标,要求测定值均在±2s 范围内,正常参考值为 CA19-9 <37 IU/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件包进行统计学分析,各组间总体比较采用 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验;各肿瘤组与对照组的组间差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,计量数据用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。同一系统内各类型肿瘤($n \geq 3$)CA19-9 检

^{*} 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2013GXNSFCA019014);广西科技计划项目(114004A-49);梧州市科技计划项目(201301046)。

作者简介:蒙秀坚,女,主管技师,主要从事临床生化与检验研究。 [△] 通讯作者,E-mail:gxtom2000@gmail.com。

测水平与对照组组间差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。

2 结 果

2.1 对照组及病例组 CA19-9 水平分布情况 288 例健康体检人群中,CA19-9 表达水平为(14.2±8.9) IU/mL,最大值为 48.1 IU/mL,最小值为 0.01 IU/mL,见表 1。

表 1 病例组与对照组血清 CA19-9 水平分布情况

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	CA19-9[IU/mL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]
病例组			
呼吸及运动系统恶性肿瘤组	232	53.6±14.9	53.3(42.0~64.8)
泌尿生殖系统恶性肿瘤组	75	55.9±15.1	14.5(7.2~31.0)
消化系统恶性肿瘤组	141	53.8±14.6	18.4(9.7~34.9)
血液及内分泌系统恶性肿瘤组	239	57.0±13.6	16.7(8.5~30.3)
良性肿瘤组	80	48.6±14.1	17.4(10.8~31.1)
对照组	288	42.1±9.7	12.3(7.2~19.7)

2.2 病例组与对照组的 CA19-9 检测水平比较 对研究入组 767 例个体的血清 CA19-9 水平进行检测分析,其中病例组根据病理或影像学检查结果划分为:呼吸运动系统恶性肿瘤组、泌尿生殖系统恶性肿瘤组、消化系统恶性肿瘤组、血液及内分泌系统肿瘤组及良性肿瘤组。各病例亚组与对照组比较差异有统计学意义($\chi^2=358.6, P<0.01$),对比分析见图 1-A(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.3 良性肿瘤组与对照组的 CA19-9 检测水平比较 良性肿瘤组 80 例患者中包括子宫平滑肌瘤 25 例、卵巢畸胎瘤 9 例、椎管内良性肿瘤 6 例、结肠良性肿瘤 6 例、垂体良性肿瘤各 5 例、乳腺纤维腺瘤 5 例、海绵状血管瘤 4 例、颌下腺及甲状腺良性肿瘤各 4 例、肢体脂肪瘤 2 例、鼻咽良性肿瘤 2 例及其他 8 种部位良性肿瘤各 1 例。与对照组相比,乳腺纤维腺瘤患者血清 CA19-9 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),乳腺纤维瘤患者中 CA19-9 阳性者约占良性肿瘤组的 16.3%,各种良性肿瘤血清 CA19-9 水平见图 1-B(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.4 呼吸及运动系统恶性肿瘤组与对照组的 CA19-9 检测水平比较 呼吸及运动系统恶性肿瘤组共 232 例,其中鼻咽恶性肿瘤 135 例,肺恶性肿瘤 80 例,喉恶性肿瘤、胸腺恶性肿瘤、下颌骨恶性肿瘤、下肢短骨恶性肿瘤、下肢皮肤恶性肿瘤各 3 例,肠系膜间质瘤 2 例。与对照组相比,鼻咽癌和肺恶性肿瘤组 CA19-9 的水平差异有统计学意义($P<0.05$)。呼吸及运动系统各肿瘤组血清 CA19-9 检测水平见图 1-C(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.3 泌尿生殖系统恶性肿瘤组与对照组的 CA19-9 检测水平比较 泌尿生殖系统恶性肿瘤组共 75 例,其中子宫颈恶性肿瘤 22 例、膀胱恶性肿瘤 12 例、卵巢恶性肿瘤 11 例、前列腺恶性肿瘤 9 例,子宫内膜恶性肿瘤 9 例、睾丸恶性肿瘤及肾恶性肿瘤各 4 例、输卵管恶性肿瘤 2 例、泪腺恶性肿瘤及绒毛膜上皮恶性肿瘤各 1 例。在子宫内膜恶性肿瘤及肾恶性肿瘤中,血清 CA19-9 水平显著升高,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。泌尿及生殖系统各肿瘤组血清 CA19-9 检测水平见图 1-D(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.4 消化系统恶性肿瘤组与对照组的 CA19-9 检测水平比较

消化系统恶性肿瘤组共 141 例,其中肝恶性肿瘤 58 例、食管恶性肿瘤 18 例、直肠恶性肿瘤 17 例、结肠恶性肿瘤 13 例、胃体恶性肿瘤 15 例、胰腺恶性肿瘤 6 例、腮腺恶性肿瘤 4 例、胆管胆囊恶性肿瘤 5 例、腮恶性肿瘤 2 例及舌恶性肿瘤、牙龈恶性肿瘤及扁桃体恶性肿瘤各 1 例。对比分析显示,肝恶性肿瘤、食管恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤及胆管胆囊恶性肿瘤血清 CA19-9 水平显著升高,与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。消化系统各肿瘤组血清 CA19-9 检测水平见图 1-E(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.5 血液及内分泌系统恶性肿瘤组与对照组的 CA19-9 检测水平比较 血液及内分泌系统恶性肿瘤共 239 例,其中广泛转移性肿瘤 60 例、乳腺恶性肿瘤 38 例、骨继发恶性肿瘤 41 例、纵隔继发恶性肿瘤 37 例、淋巴结继发恶性肿瘤 25 例、非霍奇金氏淋巴瘤 11 例、多发性骨髓瘤 6 例、胸腔恶性肿瘤 5 例、恶性淋巴瘤 4 例、急性淋巴细胞白血病 4 例、急性髓细胞性白血病 3 例、霍奇金病 2 例,甲状腺恶性肿瘤、脊髓恶性肿瘤及骨髓增生异常综合征各 1 例。广泛转移性肿瘤、骨继发恶性肿瘤及纵隔继发恶性肿瘤患者的血清 CA19-9 水平与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。血液及内分泌系统各肿瘤组血清 CA19-9 检测水平见图 1-F(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

肿瘤的发生、发展及侵袭常伴随着相关糖蛋白的糖基化改变,因此检测相关糖类抗原在恶性肿瘤患者血清中的表达已成为一种快捷简便、安全的临床监测手段。CA19-9 主要存在于胚胎期间胎儿的胰腺、胆囊、肝、肠、唾液中。CA19-9 是胰腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、胆囊癌的相关标志物^[5-6],85%~95%的胰腺癌患者为 CA19-9 阳性,CA19-9 测定有助于胰腺癌的鉴别诊断和病情监测^[7-8]。如果以正常参考范围上限(37 IU/mL)为诊断标准,CA19-9 对胰腺癌的诊断灵敏度和特异度均可达 90%以上。肿瘤复发时,CA19-9 水平可再度升高,并且发生于影像学诊断之前,因此 CA19-9 可用作监测肿瘤复发的指标。本研究中,6 例入组的胰腺癌患者中,5 例患者血清 CA19-9 水平呈现高表达[(229.7±228.9)IU/mL],灵敏度达 83%,对同一地区不同肿瘤分组的血清 CA19-9 水平进行系统分析,可保证研究群体的同质性,从而消除环境因素、遗传背景等外来因素对结果产生的偏倚,有助于进一步探讨其在临床中的应用价值。本文通过检测各系统恶性肿瘤及良性肿瘤患者的血清 CA19-9 水平,并与同地区健康对照者进行比较,对血清中 CA19-9 的特性进行系统分析。

研究数据表明,在健康体检人群中,CA19-9 普遍具有较低的表达水平,为(14.2±8.9)IU/mL。但是在胰腺癌和其他消化系统恶性肿瘤中均发现血清 CA19-9 水平的显著上升,而消化系统恶性肿瘤中以胰腺癌 CA19-9 高表达最为明显。食管恶性肿瘤、肝恶性肿瘤及胆管胆囊恶性肿瘤中 CA19-9 亦呈现显著的高表达。同一系统不同类型的恶性肿瘤当中,血清 CA19-9 水平也各有差异,呈现出表达水平的异质性。肺癌、鼻咽癌及食管癌均是我国南方地区高发的恶性肿瘤,CA19-9 在这些恶性肿瘤中的高表达亦提示检测血清中 CA19-9 水平在肺癌、食管癌及鼻咽癌的临床治疗监测中具有实际意义。在泌尿生殖系统恶性肿瘤中,肾恶性肿瘤、子宫内膜恶性肿瘤中呈现较高的 CA19-9 表达水平。CA19-9 在继发性肿瘤及广泛转移性肿瘤中的高表达亦提示其在抗肿瘤疗效(下转第 1570 页)

0.799)。此外,GP73 浓度与肿瘤大小具有相关性,提示 GP73 可用于 HCC 的早期诊断和疗效监测。总之,本研究进一步证实了 GP73 是一种良好的肝癌标志物,与 Hou 等^[4]和 Wu 等^[5]的结果相呼应。

Zhao 等^[6]通过 qRT-PCR 和免疫组织化学方法检测肝癌组织和癌旁组织中 PTEN mRNA 和蛋白质的表达水平,发现肝癌组织中的 PTEN 蛋白水平明显低于癌细胞周边组织。在本研究中,首次应用 ELISA 技术检测健康对照者、慢性乙型肝炎患者、肝硬化患者和 HCC 患者的血清 PTEN 表达水平,结果显示 HCC 患者血清 PTEN 表达水平显著低于其他各组,差异有统计学意义($P < 0.01$),与国内外诸多研究结果是一致的^[7-8]。ROC 曲线分析显示 PTEN 诊断 HCC 的最佳临界值为 1.35 ng/mL,此时 PTEN 诊断 HCC 的敏感度和特异度分别为 78.9% 和 78.9%,与 GP73 和 AFP 相近。PTEN 诊断 HCC 的 ROC AUC 为 0.872,高于 AFP(AUC 为 0.799),差异有统计学意义($P = 0.019$),结果表明血清 PTEN 是 HCC 诊断的良好指标。

由于 GP73、PTEN 和 AFP 三者诊断 HCC 的灵敏度和特异度相似,因此本研究同时探讨了 3 项指标联合检测的诊断效能。结果显示 GP73 和 PTEN 二者联合检测的灵敏度为 94.44%,大大提高了诊断敏感性,同时其诊断特异度和诊断符合率分别为 65.93% 和 73.06%,优于其他组合。

综上所述,本研究结果显示 GP73 和 PTEN 是 2 种较灵敏的标志物,二者联合检测可以提高诊断 HCC 的敏感性和诊断符合率。由于血清 GP73 表达水平与肿瘤大小具有相关性,因此 GP73 可以用于 HCC 的早期诊断和疗效监测。

参考文献

[1] Stefaniuk P, Cianiara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and fu-

(上接第 1567 页)

监测及预后分析中的潜在价值。同时,本研究数据亦发现,血清中 CA19-9 的高水平表达不仅限于特定恶性肿瘤当中,在乳腺纤维瘤、垂体良性肿瘤等良性肿瘤病例中亦呈现较高的 CA19-9 表达水平。提示应用 CA19-9 作为筛查指标的时候同时应关注这些疾病对 CA19-9 表达水平的影响,进行鉴别诊断。

本研究对肿瘤患者血清 CA19-9 水平进行了系统分析,发现 CA19-9 在胰腺癌、肺癌、食管癌、胆囊癌等恶性肿瘤中呈高水平表达,提示 CA19-9 在临床检测中具有较高的应用价值。CA19-9 在继发性肿瘤及广泛转移性肿瘤中的高水平表达也为临床进行疗效监测和预后分析提供了可监测性的指标。今后的工作方向一方面可以对 CA19-9 高表达的恶性肿瘤进行追踪分析及分层分析,另一方面可联合检测 CA19-9 及其他肿瘤标志物,以提高诊断的特异度和灵敏度。

参考文献

[1] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies[J]. Somatic Cell Genet, 1979, 5(6): 957-971.
[2] Distler M, Pilarsky E, Kersting S, et al. Preoperative CEA and CA

ture possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(4): 418-424.
[2] Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2744-2755.
[3] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2005, 43(6): 1007-1012.
[4] Hou SC, Xiao MB, Ni RZ, et al. Serum GP73 is complementary to AFP and GGT- γ for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 1152-1158.
[5] Wu QP, Xie FY, Meng QL, et al. Value of combined detection of GP73 and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Experimental Clin Virol, 2012, 26(2): 148-149.
[6] Zhao B, Zhu Y, Cui K, et al. Expression and significance of PTEN and miR-92 in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(5): 1413-1416.
[7] Bassullu N, Turkmen I, Dayangac M, et al. The predictive and prognostic significance of c-erb-B2, EGFR, PTEN, mTOR, PI3K, p27, and ERCC1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. Hepat Mon, 2012, 12(10): e7492.
[8] Zhu X, Qin X, Fei M, et al. Combined phosphatase and tensin homolog(PTEN) loss and fatty acid synthase(FAS) overexpression worsens the prognosis of Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(8): 9980-9991.

(收稿日期: 2014-01-14)

19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas-A retrospective tumor marker prognostic study[J]. Int J Surg, 2013, 11(10): 1067-1072.
[3] Yang GY, Malik NK, Chandrasekhar R, et al. Change in CA 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2013, 4(4): 361-369.
[4] 王洛伟, 李兆申, 余志良, 等. 血清 CA19-9 水平对胰腺癌的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(4): 302-303.
[5] 朱薇, 葛君刚, 张利强, 等. AFP、CEA、CA199、CA-125 联合检测对肝癌、肝硬化诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(15): 1902-1904.
[6] 郭勤华, 敖海燕, 蔡清华, 等. CEA、CA199 和 CA72-4 联合检查在结直肠癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 896-897.
[7] 李汛, 严俊, 孟文勃, 等. 胆管癌患者血清, 胆汁中的 CA19-9 水平 ROC 曲线分析及临床参考价值评估[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(7): 369-371.
[8] 罗国培, 龙江, 刘辰, 等. 血清癌抗原 19-9 水平对胰腺癌可切除性判断的临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(6): 436-438.

(收稿日期: 2014-01-11)