

• 论 著 •

CA19-9 联合血常规及肝功能指标对胰腺癌的诊断价值评估\*

罗熙子, 杨 翔, 府伟灵<sup>△</sup>

陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

**摘 要:**目的 探讨糖类抗原 19-9(CA19-9)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、碱性磷酸酶(ALP)和直接胆红素(DBIL)与胰腺癌临床病理特征的关系及其联合检测在胰腺癌诊断中的意义,为胰腺癌的早期诊断和预后评估提供参考。**方法** 纳入该院 185 例胰腺癌患者(胰腺癌组)、91 例胰腺良性占位病变患者(胰腺良性占位病变组)和 90 例健康人(健康组)为研究对象。比较不同组别之间,不同胰腺癌 TMN 病理分期和临床分期之间 PLR、NLR、CA19-9、ALP 和 DBIL 水平的差异。采用 Spearman 相关分析指标间的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析各指标单独及联合检测对胰腺癌的诊断价值。**结果** 胰腺癌组的 PLR、NLR、CA19-9、ALP、DBIL 水平均高于健康组和胰腺良性占位病变组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。胰腺癌患者 CA19-9 水平与 NLR 呈正相关( $r=0.18, P<0.05$ ),PLR、NLR、ALP、DBIL 之间两两呈相关( $P<0.05$ )。对胰腺癌的病理分期分析结果显示,T4 期较 T1 期和 T2 期 CA19-9 水平显著升高( $P<0.05$ );N2 期较 N0 期 NLR 显著升高,N2 期较 N0 期和 N1 期 CA19-9 水平显著升高( $P<0.05$ );M1 期较 M0 期 NLR 和 CA19-9 水平显著升高,DBIL 水平显著降低( $P<0.05$ )。对胰腺癌临床分期结果显示,随着临床分期增加,胰腺癌患者 PLR、NLR、CA19-9 水平升高,DBIL 水平降低;Ⅳ期较Ⅰ期和Ⅱ期 CA19-9 水平显著升高,Ⅲ期较Ⅱ期 CA19-9 水平显著升高,Ⅳ期较Ⅰ期 DBIL 水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。CA19-9、PLR、ALP、DBIL 联合检测时,ROC 曲线下面积最大(0.974),且灵敏度最高(86.49%)。**结论** CA19-9、血常规和肝功能指标与胰腺癌的病理分期及临床分期密切相关,CA19-9、PLR、ALP、DBIL 联合检测可提高胰腺癌的诊断效能,对胰腺癌的早期诊断和预后判断有一定的指导意义。

**关键词:**胰腺癌; 病理特征; 糖类抗原 19-9; 血常规; 肝功能; 诊断价值

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.006 **中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2022)12-1434-06 **文献标志码:**A

Evaluation of CA19-9 combined with indicators of blood routine and liver function  
in the diagnosis of pancreatic cancer\*

LUO Xizi, YANG Xiang, FU Weiling<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical  
University, Chongqing 400038, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), platelet to lymphocyte ratio (PLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin (DBIL) and the clinicopathological features of pancreatic cancer and the significance of combined detection in the diagnosis of pancreatic cancer, to provide reference for early diagnosis and prognosis evaluation of pancreatic cancer. **Methods** A total of 185 patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group), 91 patients with benign pancreatic lesions (benign pancreatic lesions group) and 90 healthy subjects (healthy group) were selected. The levels of PLR, NLR, CA19-9, ALP and DBIL were compared among different groups and among patients with pancreatic cancer of different TMN pathological stages and clinical stages. Spearman correlation was used to analyze the correlation between indicators. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of single and combined detection of each index for pancreatic cancer. **Results** The levels of PLR, NLR, CA19-9, ALP and DBIL in pancreatic cancer group were significantly higher than those in benign pancreatic lesions group and healthy group ( $P<0.05$ ). The level of CA19-9 in patients with pancreatic cancer was positively correlated with the level of NLR ( $r=0.18, P<0.05$ ), and PLR, NLR, ALP and DBIL were positively correlated with each other ( $P<0.05$ ). The results of analysis of

\* 基金项目:后勤科研重大项目(AWS17J010)。

作者简介:罗熙子,男,医师,主要从事临床检验及太赫兹超材料生物传感器方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:fwl@tmmu.edu.cn。

pathological stage showed that the level of CA19-9 in T4 stage was significantly higher than that in T1 and T2 stage ( $P < 0.05$ ), NLR in N2 stage was significantly higher than that in N0 stage, CA19-9 level in N2 stage was significantly higher than that in N0 stage and N1 stage ( $P < 0.05$ ), NLR and CA19-9 level in M1 stage was significantly higher than that in M0 stage, while DBIL level was significantly lower than that in M0 stage ( $P < 0.05$ ). The results of clinical staging of pancreatic cancer showed that with the increase of clinical stage, the levels of PLR, NLR and CA19-9 increased while the level of DBIL decreased. The level of CA19-9 in stage IV was significantly higher than that in stage I and II. The level of CA19-9 in stage III was significantly higher than that in stage II, and the level of DBIL in stage IV was significantly lower than that in stage I ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of combined detection of CA19-9, PLR, ALP and DBIL was the largest (0.974) and the sensitivity was the highest (86.49%). **Conclusion** CA19-9, blood routine and liver function-related parameters are closely related to the pathological and clinical stages of pancreatic cancer. Combination of with multi-indicator detection can improve the diagnostic efficiency of pancreatic cancer and has a certain guiding significance for early diagnosis and prognosis of pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic cancer; pathological features; carbohydrate antigen 19-9; blood routine; liver function; diagnostic value

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤,起病隐匿且早期缺乏典型症状,早期诊断困难,80%的患者被诊断时已为晚期<sup>[1]</sup>。因此,寻找新的胰腺癌早期诊断标志物和筛查方法已成为目前的研究热点。目前研究认为,糖类抗原 19-9(CA19-9)是诊断胰腺癌最有价值的肿瘤标志物之一,尽管如此,其灵敏度和特异性不足限制了其在临床的运用<sup>[2]</sup>。因此,将 CA19-9 与其他的检验指标联合,有望提高胰腺癌的实验室诊断效能。

肿瘤与炎症的关系密不可分,炎症因子在肿瘤微环境中发挥着促进肿瘤发展和转移的重要作用。血常规是最常用于反映机体炎症状况的检查项目之一,其中血小板与淋巴细胞比值(PLR)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)已被广泛研究用于肿瘤的预后监测<sup>[3-5]</sup>。胰腺癌常因浸润、占位引起胆道梗阻,可伴碱性磷酸酶(ALP)、转氨酶、胆红素的升高,虽然缺乏特异性,却仍能够在胰腺癌的诊断中提供一定的帮助。这些指标与胰腺癌病理分期及临床分期间的关系还有待阐明,其对胰腺癌的诊断效能也缺乏系统的研究。因此,本研究拟对 CA19-9、血常规指标及肝功能指标与胰腺癌病理分期和临床分期进行研究,并筛选最合适的检测指标组合,以提高胰腺癌的诊断效能。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在本院就诊并经病理学诊断确定的胰腺癌患者 185 例作为胰腺癌组,其中男 115 例、女 70 例,平均年龄( $61.75 \pm 10.57$ )岁。选取同期入院并经影像学或病理学检查确诊的胰腺假性囊肿或胰腺浆液性囊腺瘤共 91 例作为胰腺良性占位病变组,其中男 48 例、女 43 例,平均年龄( $59.56 \pm 12.66$ )岁。同时选取 90 例健康体检者作为健康组,其中男 45 例、女 45 例,平均年龄( $59.68 \pm 12.81$ )岁。3 组研究对象间的性别构成

和年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)患者入院时健康体检者体检时进行了血常规检测、肝功能检测和 CA19-9 检测;(2)胰腺癌患者均经病理学确诊,胰腺良性占位病变均经影像学或病理学确诊;(3)所有受试者基本资料(包括性别、年龄)须完整,胰腺癌患者临床资料完整(完整的病历、TNM 分期、临床分期等)。排除标准:(1)接受过任何形式治疗的胰腺癌患者;(2)有严重的心、肝、肺、肾等重要脏器原发病;(3)近期有严重感染、外伤或手术史;(4)近期使用过免疫抑制药物或糖皮质激素等。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 血常规检测使用五分类血球计数仪及其配套试剂(日本 Sysmex XN-9000),肝功能检测使用生化分析仪及其配套试剂(美国 Beckman Coulter AU5800),CA19-9 检测使用全自动高通量免疫检测系统及其配套试剂(中国 TESMI F3999,美国 Luminex 200)。

**1.3 方法** 抽取所有受试者清晨空腹状态下的静脉血,全血标本用于检测血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的绝对值,血清标本用于检测 ALP、直接胆红素(DBIL)、CA19-9,并根据检测结果计算各组受试者的 PLR、NLR。相关指标的参考范围:血小板,  $(125 \sim 350) \times 10^9/L$ ;中性粒细胞,  $(1.8 \sim 6.3) \times 10^9/L$ ;淋巴细胞,  $(1.1 \sim 3.2) \times 10^9/L$ ;CA19-9,  $0 \sim 37 U/mL$ ;ALP,  $45 \sim 125 IU/L$ ;DBIL,  $0 \sim 6 \mu mol/L$ 。同时,结合患者的手术病理资料,对纳入研究的 185 例胰腺癌患者进行 TNM 分期和临床分期。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验;非正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验。采用 Spearman 相关分析指标

间的相关性;采用二元 Logistic 回归计算多指标联合检测时受试者的预测概率并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胰腺癌组、胰腺良性占位病变组和健康组的 CA19-9、血常规、肝功能指标的比较 3 组间 PLR、NLR、CA19-9、ALP、DBIL 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两两比较发现,胰腺癌组的 PLR、NLR、CA19-9、ALP、DBIL 水平均高于健康组和胰腺良性占位病变组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );胰腺良性占位病变组 PLR 和 ALP 高于健康组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 胰腺癌患者血清 CA19-9、血常规和肝功能指标的相关性分析 结果显示,PLR、NLR、ALP、DBIL 间两两呈正相关( $P<0.01$ ),而 CA19-9 与 NLR 呈正相关( $r=0.18, P<0.05$ ),CA19-9 与其余指标无相关性( $P>0.05$ )。见图 1。

2.3 胰腺癌患者 TNM 分期与 CA19-9、血常规及肝功能指标的关系 对胰腺癌患者的原发肿瘤浸润程度(T)与血清 CA19-9、血常规及肝功能指标的关系进

行分析,T1~T4 期胰腺癌患者 PLR、NLR、ALP、DBIL 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );T1~T4 期胰腺癌患者 CA19-9 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两两比较发现,T4 期患者 CA19-9 较 T1 期及 T2 期患者 CA19-9 水平显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

对胰腺癌患者区域淋巴结转移(N)与血清 CA19-9、血常规及肝功能指标的关系进行分析,N0~N2 期胰腺癌患者 PLR、ALP、DBIL 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );N0~N2 期胰腺癌患者 NLR 和 CA19-9 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两两比较发现,N2 期患者的 NLR 较 N0 期患者显著升高,N2 期患者较 N0 及 N1 期患者 CA19-9 水平显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

对胰腺癌患者的远处转移(M)与血清 CA19-9、血常规及肝功能指标进行分析,M0 和 M1 期胰腺癌患者间的 PLR 和 ALP 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 NLR、CA19-9 和 DBIL 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 1 3 组 CA19-9、血常规及肝功能指标比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

| 组别        | n   | PLR                                 | NLR                           | CA19-9(U/mL)                       | ALP(IU/L)                          | DBIL( $\mu$ mol/L)              |
|-----------|-----|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 健康组       | 90  | 63.65(50.80,80.17)                  | 1.96(1.55,2.52)               | 8.79(6.39,14.68)                   | 74.00(59.00,87.75)                 | 2.20(1.61,2.90)                 |
| 胰腺良性占位病变组 | 91  | 127.36(97.54,198.33) <sup>a</sup>   | 1.99(1.53,3.26)               | 9.65(6.51,17.86)                   | 92.00(72.00,112.00) <sup>a</sup>   | 2.50(1.70,3.05)                 |
| 胰腺癌组      | 185 | 167.70(127.08,227.27) <sup>ab</sup> | 3.40(2.30,5.02) <sup>ab</sup> | 301.17(90.40,800.00) <sup>ab</sup> | 184.00(84.00,460.00) <sup>ab</sup> | 5.90(2.30,102.90) <sup>ab</sup> |

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与胰腺良性占位病变组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

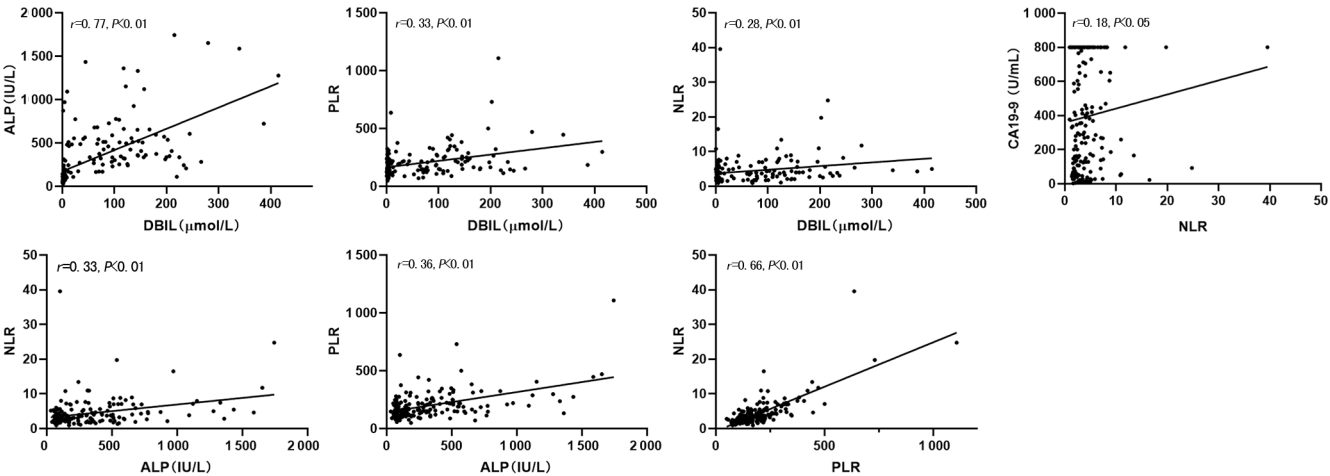


图 1 胰腺癌患者 PLR、NLR、CA19-9、ALP、DBIL 的相关性分析散点图

表 2 不同 T 分期的胰腺癌患者 CA19-9、血常规及肝功能指标的比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

| T 分期 | n  | PLR                   | NLR             | CA19-9(U/mL)                        | ALP(IU/L)             | DBIL( $\mu$ mol/L) |
|------|----|-----------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| T1 期 | 33 | 188.43(145.09,239.18) | 3.37(2.16,4.38) | 163.30(46.47,651.07)                | 360.00(143.00,512.00) | 69.40(4.00,112.48) |
| T2 期 | 77 | 154.31(119.11,218.48) | 3.28(1.94,5.02) | 280.05(70.38,705.51)                | 208.00(83.00,375.00)  | 11.50(2.40,117.90) |
| T3 期 | 23 | 216.54(132.05,263.74) | 3.72(2.76,6.34) | 356.58(104.75,800.00)               | 187.10(100.00,485.00) | 4.30(2.37,75.05)   |
| T4 期 | 52 | 172.23(137.92,226.40) | 3.47(2.74,4.80) | 579.52(161.42,800.00) <sup>ab</sup> | 109.50(76.75,302.63)  | 3.45(2.10,72.28)   |

注:与 T1 期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 T2 期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 3 不同 N 分期胰腺癌患者 CA19-9、血常规及肝功能指标的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| N 分期 | n  | PLR                   | NLR                          | CA19-9(U/mL)                        | ALP(IU/L)             | DBIL( $\mu$ mol/L) |
|------|----|-----------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| N0 期 | 77 | 162.07(127.43,218.97) | 3.011(2.11,4.58)             | 267.12(71.02,712.31)                | 174.00(80.00,360.00)  | 9.00(2.60,96.20)   |
| N1 期 | 69 | 167.70(117.14,251.25) | 3.39(2.16,4.48)              | 273.99(89.18,800.00)                | 166.00(83.00,426.00)  | 3.40(2.20,88.30)   |
| N2 期 | 39 | 187.77(138.32,233.08) | 4.11(2.84,5.72) <sup>a</sup> | 649.21(230.75,800.00) <sup>ab</sup> | 258.00(115.00,551.50) | 40.10(3.35,134.75) |

注：与 N0 比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ ；与 N1 比较，<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 不同 M 分期胰腺癌患者 CA19-9、血常规及肝功能指标的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| M 分期 | n   | PLR                   | NLR                          | CA19-9(U/mL)                       | ALP(IU/L)            | DBIL( $\mu$ mol/L)            |
|------|-----|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| M0 期 | 115 | 164.55(122.91,219.72) | 2.94(2.05,4.38)              | 174.21(55.44,615.54)               | 244.00(87.00,491.50) | 33.10(2.63,117.75)            |
| M1 期 | 70  | 192.53(135.65,250.50) | 4.01(2.79,5.62) <sup>a</sup> | 618.56(267.78,800.00) <sup>a</sup> | 151.00(80.25,384.25) | 3.70(2.10,38.79) <sup>a</sup> |

注：与 M0 期比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.4 胰腺癌临床分期与 CA19-9、血常规及肝功能指标的关系** 对胰腺癌患者的临床分期与各检验指标间关系进行分析,发现 I ~ IV 期胰腺癌患者间的 PLR、NLR、ALP 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 CA19-9 和 DBIL 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );两两比较发现,IV 期患者的血清 CA19-9 水平较 I 期和 II 期患者升高,III 期患者的血清 CA19-9 水平较 II 期患者升高,IV 期患者的 DBIL 水平较 I 期患者降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。胰腺癌 I ~ IV 期患者所有指标均高于健康组,其中胰腺癌

I ~ IV 期患者的 CA19-9、ALP、DBIL 水平均高于胰腺良性占位病变组( $P<0.05$ ),胰腺癌 I ~ III 期患者与胰腺良性占位病变组的 PLR 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而胰腺癌 IV 期患者的 PLR 显著高于胰腺良性占位病变组( $P<0.05$ )。胰腺癌 I ~ II 期患者与胰腺良性占位病变组的 NLR 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而胰腺癌 III ~ IV 期患者 NLR 显著高于胰腺良性占位病变组,且胰腺癌 IV 期患者 NLR 显著高于 I 期患者( $P<0.05$ )。见图 2。

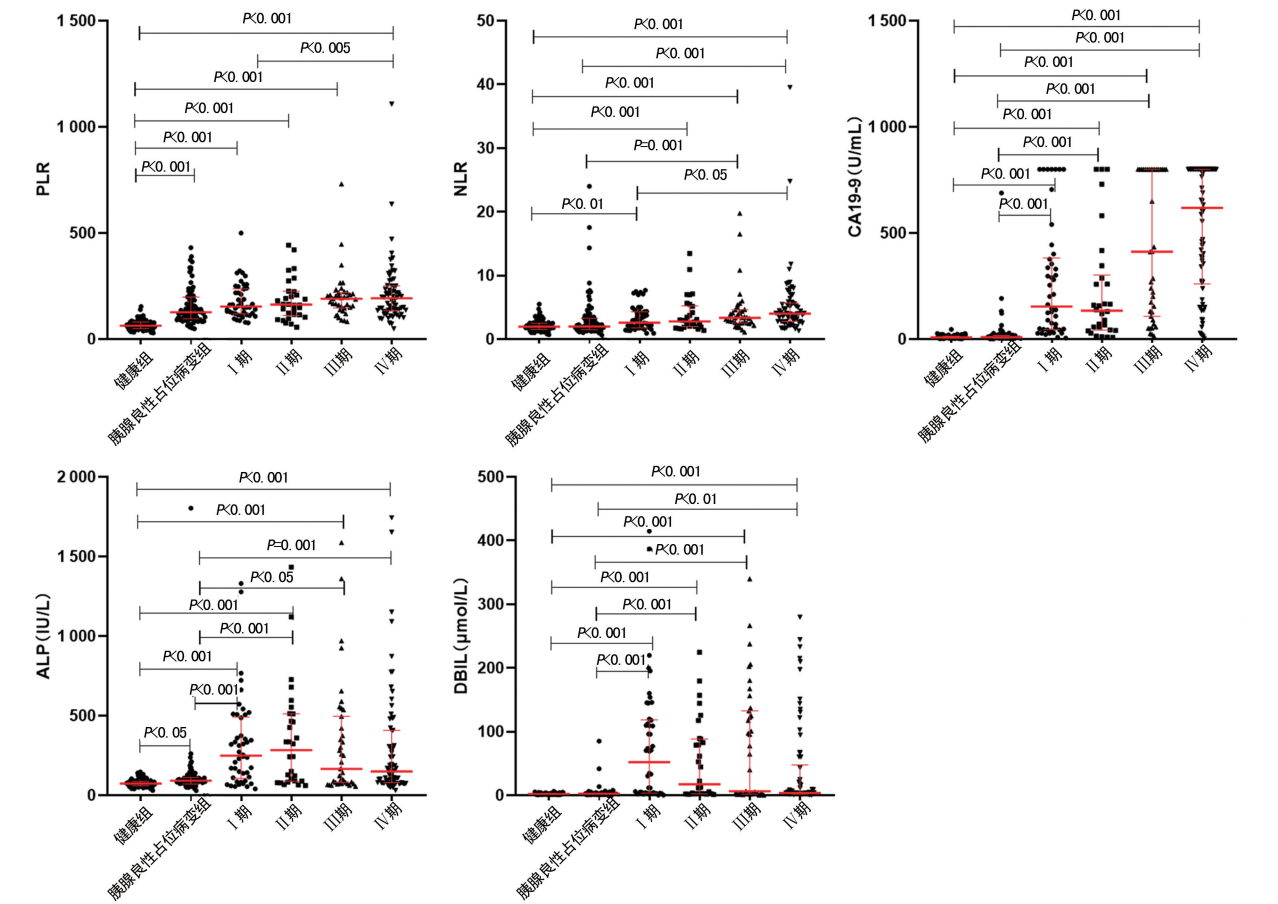


图 2 健康组、胰腺良性占位病变组及胰腺癌不同临床分期患者的各指标比较

**2.5 CA19-9、血常规及肝功能指标对胰腺癌的诊 断 价 值** 各指标单独或联合预测胰腺癌的曲线下面积

(AUC)、最佳截断值、灵敏度、特异度见表 6。各指标单独检测胰腺癌时,CA19-9 的 AUC 最大,为 0.961;CA19-9+PLR+ALP+DBIL 联合检测时,AUC 最大(0.974),且灵敏度最高(86.49%)。

表 5 胰腺癌的临床分期与 CA19-9、血常规及肝功能指标的关系[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

| 临床分期 | n  | PLR                   | NLR             | CA19-9(U/mL)                        | ALP(IU/L)             | DBIL(μmol/L)                 |
|------|----|-----------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| I期   | 46 | 153.49(121.19,232.04) | 2.60(1.81,4.31) | 153.39(46.89,371.24)                | 249.00(111.90,459.00) | 52.05(3.41,116.55)           |
| II期  | 30 | 162.80(114.84,220.60) | 2.81(2.02,4.91) | 134.30(47.10,280.78)                | 284.00(92.50,500.50)  | 17.40(2.50,86.98)            |
| III期 | 39 | 190.27(148.35,216.63) | 3.35(2.55,4.51) | 411.85(118.07,800.00) <sup>b</sup>  | 166.00(81.00,459.00)  | 6.40(2.23,128.65)            |
| IV期  | 70 | 192.53(135.65,250.50) | 4.01(2.79,5.62) | 618.56(267.78,800.00) <sup>ab</sup> | 151.00(80.25,384.25)  | 3.7(2.10,38.79) <sup>a</sup> |

注:与 I 期比较,<sup>a</sup>P<0.05;与 II 期比较,<sup>b</sup>P<0.05。

表 6 各指标单独及联合检测对胰腺癌的 diagnostic 价值分析

| 指标                      | AUC   | 截断值         | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) |
|-------------------------|-------|-------------|---------|---------|
| PLR                     | 0.806 | 107.064     | 85.90   | 65.20   |
| NLR                     | 0.748 | 2.656       | 65.40   | 74.60   |
| CA19-9                  | 0.961 | 27.685 U/mL | 92.40   | 92.80   |
| ALP                     | 0.780 | 147.5 IU/L  | 56.80   | 95.00   |
| DBIL                    | 0.757 | 5.55 μmol/L | 51.40   | 96.10   |
| CA19-9+NLR              | 0.965 | —           | 79.46   | 96.13   |
| CA19-9+PLR              | 0.965 | —           | 83.24   | 94.48   |
| CA19-9+ALP              | 0.973 | —           | 85.95   | 97.24   |
| CA19-9+DBIL             | 0.967 | —           | 84.86   | 97.24   |
| CA19-9+NLR+PLR          | 0.964 | —           | 83.78   | 94.48   |
| CA19-9+ALP+DBIL         | 0.974 | —           | 85.95   | 97.24   |
| CA19-9+NLR+ALP+DBIL     | 0.974 | —           | 85.95   | 97.24   |
| CA19-9+PLR+ALP+DBIL     | 0.974 | —           | 86.49   | 96.69   |
| CA19-9+NLR+PLR+ALP+DBIL | 0.972 | —           | 85.95   | 96.69   |

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

胰腺癌起病隐匿,恶性程度高,如何提高早期诊断效率一直备受关注。CA19-9 作为临床一线广泛使用的胰腺癌肿瘤标志物,灵敏度约 80%<sup>[6]</sup>,实际应用时可能受感染、高胆红素血症以及非胰腺癌等疾病的假阳性干扰<sup>[2,7]</sup>,此外,Lewis 血型阴性的胰腺癌患者由于不表达 CA19-9 而可能出现假阴性<sup>[8]</sup>。因此,部分研究将 CA19-9 与其他检验指标结合以提高筛查能力。例如,联合检测 CA19-9、白细胞介素-10(IL-10)和壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1),可以提高胰腺癌的诊断效能<sup>[9]</sup>;CA19-9 与黏糖蛋白 5AC(MUC5AC)联合检测可以提高 CA19-9 鉴别胰腺癌与胰腺假性囊肿和胰腺浆液性囊腺瘤方面的诊断价值<sup>[10]</sup>;CA19-9 与癌胚抗原相关细胞附着分子 1(CEACAM-1)、巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)联合检测比单独检测 CA19-9 可以更有效地鉴别胰腺癌样本与急性胰腺炎和健康对照样本<sup>[11]</sup>。

研究表明,癌症进展、周围组织的持续炎症和细胞外基质重塑是 3 个高度相互关联的过程<sup>[12]</sup>,大多数

肿瘤可被炎症环境中富含免疫浸润性细胞产生的各种因子识别,诱导宿主细胞分化并产生更有利于肿瘤细胞存活和转移的基质,提示炎症状态是肿瘤进展的重要环节。目前,一些炎症标志物如 NLR、PLR 被广泛报道为各种恶性肿瘤患者预后的重要预测因子<sup>[13-16]</sup>。ALP 是一种表达于几乎所有组织和器官的同二聚体酶,以肝脏、胆管、肾脏和骨骼等最为丰富,有研究表明,血清 ALP 水平与胰腺癌不良预后相关<sup>[17]</sup>。血清胆红素水平则与胰腺癌肿瘤位置密切相关,大部分胰腺癌癌肿位于胰头,易合并胆道梗阻,常以无痛性进行性黄疸为首发症状就诊,血清 DBIL 水平筛查有助于发现早期胆总管阻塞,从而提前介入其他的检查检验方法以发现潜在的胰腺癌。本研究对 NLR、PLR、CA19-9、ALP、DBIL 和胰腺癌的关系进行了研究。

本研究通过对 3 组研究对象的血常规、肝功能和 CA19-9 检测结果进行统计分析,发现胰腺癌组 NLR、PLR、CA19-9、ALP 和 DBIL 水平较胰腺良性占位病变组和健康组均显著升高(P<0.05)。研究表明,炎症在肿瘤的侵袭和转移中起着关键作用,肿瘤细胞分泌髓系生长因子和促血小板生成因子,促进中性粒细胞和血小板的产生<sup>[18-19]</sup>,另一方面,通过分泌免疫细胞因子如 IL-10 和转化生长因子-β 而降低淋巴细胞功能<sup>[20]</sup>,从而导致肿瘤患者的 PLR 和 NLR 显著升高。这些可能解释了随着区域淋巴结转移、远处转移以及临床分期增大时,胰腺癌患者的 PLR 和 NLR 也随之增大,提示 PLR 或 NLR 可能与胰腺癌的临床进展密切相关。胰腺癌组患者的肝功能相关指标 ALP 和 DBIL 水平较胰腺良性占位病变组和健康组均显著升高(P<0.05),提示胰腺癌患者的肝功能出现异常,而各临床分期患者的 ALP 水平差异无统计学意义(P>0.05)。同时本研究显示,M1 期患者 DBIL 水平显著低于 M0 期(P<0.05),T 分期、N 分期及临床分期各组 DBIL 水平差异无统计学意义(P>0.05),可能因为 DBIL 水平与疾病的进展无关,而与患者确诊的时机有关。胰腺癌起病隐匿,大部分患者发现时已处于中晚期,部分患者的首发症状仅为无痛性进行性黄疸,而黄疸的程度与肿瘤的位置密切相关,当肿瘤侵犯胆道系统时会出现胆红素水平异常,因此,对于原

发肿瘤初始侵犯胆总管的患者,更容易因黄疸在早期就诊而被诊断,而多数胰腺癌患者多因无特异性不适症状而延误就诊,因此表现为 I 期的患者 DBIL 水平更高。本研究结果显示,CA19-9 作为经典的胰腺癌肿瘤标志物,其血清水平与胰腺癌的临床进展密切相关,随着 TNM 分期及临床分期的增加,其水平显著升高( $P<0.05$ )。

相关性分析表明,NLR、PLR、ALP、DBIL 水平两两之间均呈正相关( $P<0.05$ ),NLR 与 CA19-9 也呈正相关( $P<0.05$ ),这提示可以将这些指标联合运用以提高胰腺癌的检测效能。ROC 曲线分析结果显示,单独检测 CA19-9 有较好的诊断价值( $AUC=0.961$ ),而多指标联合检测时,CA19-9+PLR+ALP+DBIL 联合检测的 AUC 最大,且灵敏度最高。

综上所述,胰腺癌患者血常规、肝功能指标及 CA19-9 水平与 TNM 分期及临床分期密切相关,为胰腺癌的诊断、治疗效果评价及预后评估提供了参考。联合检测 CA19-9、血常规及肝功能指标可以显著提高胰腺癌的诊断效能。本研究存在以下不足:所用的全自动高通量免疫检测系统检测 CA19-9 的上限为 800 U/mL,对于超过检测上限的患者样本,在本研究中均记为 800 U/mL,因此不能精准地反映出部分患者 CA19-9 的真实水平;其次,本研究为单中心回顾性研究,纳入病例数有限,在结果解释上具有一定的局限性,还需要进行多中心、大样本的临床研究。

# 参考文献

- [1] 朱鑫哲,李浩,徐华祥,等. 2021 年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志,2022,32(1):1-12.
- [2] LUO G, JIN K, DENG S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2):188409.
- [3] BHATTI I, PEACOCK O, LLOYD G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio[J]. Am J Surg, 2010, 200(2):197-203.
- [4] YANG X G, HUANG Y C, WANG C H, et al. Predictive Value of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Transarterial Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation[J]. Cancer Invest, 2022, 20:1-31.
- [5] SPRINZL M F, KIRSTEIN M M, KOCH S, et al. Improved Prediction of Survival by a Risk Factor-Integrating Inflammatory Score in Sorafenib-Treated Hepatocellular Carcinoma[J]. Liver Cancer, 2019, 8(5):387-402.
- [6] LUO G, GUO M, JIN K, et al. Optimize CA19-9 in detecting pancreatic cancer by Lewis and Secretor genotyping[J]. Pancreatolgy, 2016, 16(6):1057-1062.
- [7] GOH S K, GOLD G, CHRISTOPHI C, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a

mini review for surgeons[J]. ANZ J Surg, 2017, 87(12): 987-992.

- [8] WANNHOFF A, HOV J R, FOLSERAAS T, et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2013, 59(6):1278-1284.
- [9] 贺龙梅,马燕粉,王晓倩,等. CA199、IL-10、CHI3L1 联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24):3521-3524.
- [10] 李祥苏,王冬冬,吴旭东. 血清 MUC5AC 和 CA199 联合检测在胰腺癌诊断中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5):852-855.
- [11] 张金令,王青青,魏艳蕾,等. 血清 CEACAM-1、CA199、MIC-1 联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1):108-111.
- [12] MAROZZI M, PARNIGONI A, NEGRI A, et al. Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment[J]. Inter J Mol Sci, 2021, 22(15):8102.
- [13] SATO Y, NAKANO K, WANG X, et al. Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Marker of Pazopanib Treatment for Soft-Tissue Sarcoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24):6266.
- [14] TOKUMARU Y, OSHI M, MURTHY V, et al. Low intratumoral genetic neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with favorable tumor immune microenvironment and with survival in triple negative breast cancer (TNBC)[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11):5743-5755.
- [15] ZURLO I V, SCHINO M, STRIPPOLI A, et al. Predictive value of NLR, TILs ( $CD4^{+}/CD8^{+}$ ) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(1):45-55.
- [16] WANG J, LI H, XU R, et al. The MLR, NLR, PLR and D-dimer are associated with clinical outcome in lung cancer patients treated with surgery[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1):104.
- [17] XIAO Y, LU J, CHANG W, et al. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):785.
- [18] ASAKA T, MIYAMOTO A, MAEDA S, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer[J]. Pancreatolgy, 2016, 16(3):434-440.
- [19] 牛佳慧,沈国双. 血小板相关参数与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(1):86-90.
- [20] BELLONE G, TURLETTI A, ARTUSIO E, et al. Tumor-associated transforming growth factor-beta and interleukin-10 contribute to a systemic Th2 immune phenotype in pancreatic carcinoma patients[J]. Am J Pathol, 1999, 155(2):537-547.