

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.014

CA19-9 及 CA72-4 联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值*

秦 牛 周 鑫 杨晓俊 李亚男 钱祝银[△]

(南京医科大学第二附属医院胰腺中心 江苏 南京 211161)

摘要 目的:探究联合检测血清糖类抗原(CA)19-9 和 CA72-4 水平在胰腺癌诊断中的应用价值。方法:回顾性选取我院 2016 年 1 月~2017 年 12 月收治的 72 例胰腺癌患者作为胰腺癌组,以同期住院的 68 例良性胰腺病患者作为良性胰腺疾病组,同时纳入 67 例健康体检者作为对照组。检测三组人群血清 CA19-9 和 CA72-4 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析评估各单项检测指标及联合检测指标对胰腺癌特异性诊断的价值。结果:胰腺癌组患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平分别为 (137.69 ± 25.32) U/mL 和 (6.96 ± 1.25) U/mL,显著高于良性胰腺疾病组和对照组($P < 0.05$)。血清 CA19-9 和 CA72-4 联合检测诊断胰腺癌的 ROC 曲线 AUC 高于其单独检测($P < 0.05$),CA19-9 和 CA72-4 的最佳临界值分别为 86.94 U/mL 和 4.23 U/mL,此时联合检测诊断胰腺癌的敏感性为 94.7%,特异性为 95.2%。结论:联合检测血清 CA19-9 和 CA72-4 诊断胰腺癌的临床价值明显优于其单独检测。

关键词: 血清 CA19-9;CA72-4;联合检测;胰腺癌;特异性诊断

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)23-4463-03

Clinical Value of Combined Detection of Serum CA19-9 and CA72-4 Levels for the Diagnosis of Pancreatic Cancer*

QIN Niu, ZHOU Xin, YANG Xiao-jun, LI Ya-nan, QIAN Zhu-yin[△]

(Pancreatic Center, second affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211161, China)

ABSTRACT Objective: To explore the value of combined detection of serum CA19-9 CA72-4 levels for the diagnosis of pancreatic cancer. **Methods:** 72 patients with pancreatic cancer in our hospital were retrospectively selected as the pancreatic cancer group from January 2016 to December 2016. 68 cases of benign pancreatic disease patients during the same period were chosen as the benign pancreatic disease group, and 67 cases of healthy physical examination people were selected as the control group. The serum levels of CA19-9 and CA72-4 were detected. The receiver-operating characteristic curve (ROC curve) and the area under curve (AUC) were employed to assess each individual and combined detection of index values for the diagnosis of pancreatic cancer. **Results:** The serum CA19-9 and CA72-4 levels of patients in the pancreatic cancer were (137.69 ± 25.32) U/mL and (6.96 ± 1.25) U/mL, which were significantly higher than those of the benign pancreatic disease group and the control group ($P < 0.05$). The ROC curve AUC of combined detection of CA19-9 and CA72-4 for the diagnosis of pancreatic cancer was higher than single detection ($P < 0.05$). The best threshold values of CA19-9 and CA72-4 were 86.94 U/mL and 4.23 U/mL. The sensitivity and specificity of combined detection for the diagnosis of pancreatic cancer were 94.7% and 95.27%. **Conclusion:** The clinical value of combined detection of serum CA19-9 and CA72-4 for the diagnosis of pancreatic cancer was superior to the single detection.

Key words: CA19-9; CA72-4; Combined detection; Pancreatic cancer; Specificity diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)23-4463-03

前言

胰腺癌是恶性程度最高的消化系统肿瘤之一,其发病率逐年攀升^[1-3]。受胰腺解剖学和胰腺癌生物学特征的影响,胰腺癌早期易侵犯周围组织器官和发生远处转移^[4-6],患者确诊时多属晚期,仅有约 20%的患者在确诊时有接受根治性手术的机会^[7,8]。胰腺癌的早期诊断已成为近年来胰腺癌领域的研究热点^[9,10]。

血清肿瘤标志物检测简单、快捷,已成为胰腺癌筛选的首选方法。血清糖类抗原(CA)19-9、AFP、CEA 和 CA72-4 是消化系统恶性肿瘤常见的标志物^[11-13],CA19-9 在胰腺癌诊断中应用最多的标志物,但上述单项指标诊断的准确率不到 70%^[14,15]。为提高胰腺癌诊断的准确性和敏感性,本研究联合测定胰腺癌患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平,探索其在胰腺癌诊断中的应用价值,具体报道如下。

* 基金项目:江苏省卫计委“六个一工程”科研项目(LGY2017081)

作者简介:秦牛(1985-),本科,主治医师,研究方向:胰腺相关疾病,电话:13451899518

[△] 通讯作者:钱祝银,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:胰腺外科,电话:15366136520

(收稿日期:2019-05-28 接受日期:2019-06-23)

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选取南京医科大学第二附属医院 2016 年 1 月~2017 年 12 月收治的 72 例胰腺癌患者作为胰腺癌组,以同期住院的 68 例良性胰腺病患者作为良性胰腺疾病组,同时纳入 67 例健康志愿者,且体检正常人群作为对照组。研究对象纳入标准^[9]:① 胰腺癌组经实验室病理学及影像学检查,确诊为胰腺癌;② 良性胰腺疾病组确诊为良性胰腺病;③ 临床资料及血清肿瘤标志物检测资料完整;④ 心脏、肝脏等其他脏器功能正常。排除标准:① 合并自身免疫疾病及其他恶性肿瘤者;② 一个月内有手术史、免疫抑制剂用药史者;③ 合并心、脑、肝肾严重疾病者;④ 精神异常,不配合者。

胰腺癌组患者(n=72)男 41 例,女 31 例;年龄 37~78 岁,平均年龄(53.64± 6.79)岁;良性胰腺疾病组(n=68)男 38 例,女 30 例;年龄 36~75 岁,平均年龄(52.47± 7.04)岁,其中胰腺炎患者 40、胰腺良性囊肿患者 17 例及胰腺囊肿性肿瘤患者 11 例;对照组患者(n=67)男 37 例,女 29 例;年龄 38~79 岁,平均年龄(52.92± 5.44)岁。三组患者性别比例、年龄等一般资料均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经院伦理委员会批准,且

患者及其家属同意签字后开展。

1.2 方法

3 组患者均于清晨空腹抽取外周静脉血(2 mL),3000 r/min 离心 10 min,分离取上层血清,-80℃ 冰箱冷冻保存待测。CA19-9 和 CA72-4 是消化系统癌症最常见的肿瘤标志物,采用双抗体夹心电化学发光免疫法检测 3 组患者血清中 CA19-9 和 CA72-4 的表达水平(检验科人员按照说明书严格操作测定)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用独立样本 t 检验分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。同时,对 CA19-9、CA72-4 各单项检测结果及联合检测结果进行 ROC 曲线分析并比较曲线下面积(AUC),以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CA19-9 和 CA72-4 水平的比较

胰腺癌组患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平分别为(137.69± 25.32)U/mL 和(6.96± 1.25)U/mL,均显著高于良性胰腺疾病组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组血清 CA19-9 和 CA72-4 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the serum CA19-9 and CA72-4 levels among three groups

Divide into groups		CA19-9 (U/mL)	CA72-4 (U/mL)
Pancreatic cancer group	n=72	102.69± 25.32* [#]	6.96± 1.85* [#]
Benign pancreatic cancer group	n=68	34.78± 18.46*	3.31± 1.54*
Control group	n=67	23.35± 7.82	1.52± 0.37

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the benign pancreatic disease group, [#] $P<0.05$.

2.2 联检血清 CA19-9 和 CA72-4 诊断胰腺癌的敏感性和特异性

将各组患者血清检测的 CA19-9 和 CA72-4 结果做 ROC 曲线分析,结果如图 1 所示。CA19-9 的诊断敏感性为 89.5%,特异性为 90.5%,临界值为 86.94 U/mL;CA72-4 的诊断敏感性

为 73.3%,特异性为 85.8%,临界值为 4.23 U/mL;联合检测 2 项指标的敏感性为 94.7%,特异性为 95.27%,AUC 为 0.978。联合检测结果的诊断敏感性及特应度均显著高于单项检测($P<0.05$)。具体见表 2。

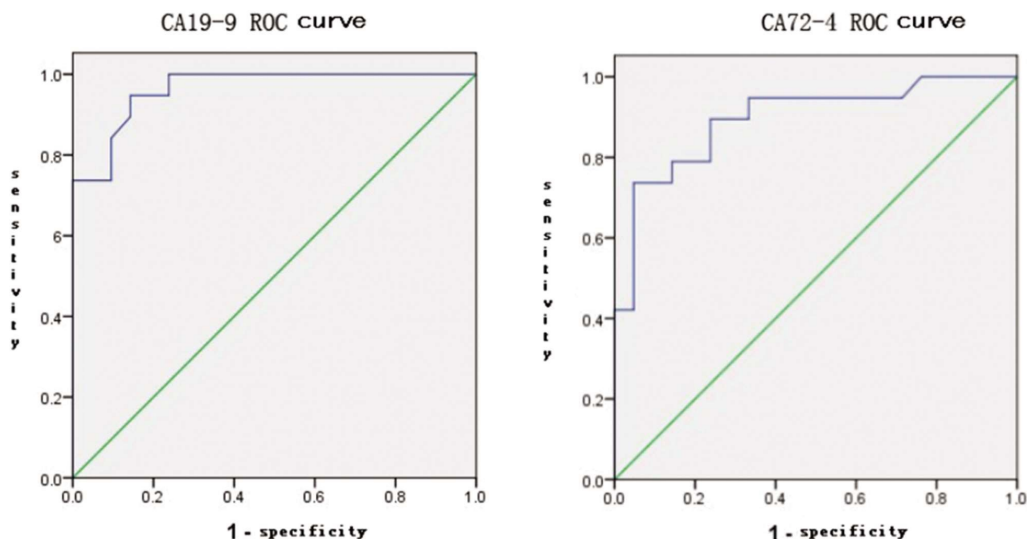


图 1 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve

表 2 联检血清 CA19-9 和 CA72-4 诊断胰腺癌的敏感性和特异性

Table 2 The sensitivity and specificity of diagnosis for the pancreatic cancer by combined detection with serum CA19-9 and CA72-4

Divide into groups	AUC	SE	95% credibility interval
CA19-9	0.946	0.024	0.667-1.000
CA72-4	0.896	0.051	0.726-0.996
Combination	0.978	0.022	0.803-1.000

3 讨论

早期诊断、早期治疗能提高胰腺癌患者的五年生存率,延长患者生存时间^[16-18]。但胰腺癌早期症状不典型给胰腺癌的早期诊断造成了极大的困难,绝大多数患者确诊时已处于中晚期,丧失了接受根治性手术的机会。近年来,肿瘤标志物检测作为新的诊断技术在肿瘤的早期筛查方面具有重要意义^[19-21]。胰腺癌常见的肿瘤标志物有糖类抗原 CA19-9、CEA、AFP、CA50 等,该类物质是在肿瘤的发生发展过程中产生的,在一定程度上能特异性地反映患者肿瘤的发生发展情况。糖蛋白抗原 CA19-9 广泛存在于胰腺、胆道、胃肠等上皮细胞中,细胞增殖癌变后表达上调,有报道称 CA19-9 是目前诊断胰腺癌灵敏度和特异性最高的肿瘤标志物,但是仍有 10%-20%的胰腺癌患者 CA19-9 不升高;CA72-4 则是一种由 cc49 和 B72-3 单抗识别黏蛋白样的大分子糖蛋白抗原^[22-24],在消化道恶性肿瘤患者血清中表达升高,对胰腺癌的诊断也具有一定的价值^[25,26]。联合检测多种特异性较高的肿瘤标志物有助于提高恶性肿瘤的检出率,可以弥补单项指标检测的不足。为提高诊断的准确性,本研究通过测定胰腺癌患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平,探讨联合检测 CA19-9 和 CA72-4 水平在胰腺癌诊断中的价值。

本研究结果显示胰腺癌组患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平均显著高于良性胰腺疾病组及对照组。胰腺癌患者和良性胰腺病患者血清 CA19-9 和 CA72-4 水平有不同程度的升高,说明 CA19-9 和 CA72-4 与肿瘤的发生发展密切相关,这和刘兰凤等人的报道一致^[27]。郑旭、郝一等人的研究也证实胰腺癌患者血清 CA19-9 表达水平明显高于正常人群,能有效辅助胰腺癌的临床诊断和预后评估^[28,29]。胰腺癌组患者血清 CA19-9 水平上升的同时,CA72-4 水平也明显升高,这和高柳艳的报道相同^[30],具有一定的特异性。

同时,本研究还采用 ROC 曲线分析探讨了 CA19-9 联合 CA72-4 对提高胰腺癌诊断特异性价值。以不同截断点的真阳性率(敏感性)为纵坐标,假阳性率(1-特异性)为横坐标绘制曲线,用 AUC 大小来评价不同标志物对肿瘤的诊断效能,AUC 越大说明诊断价值越大。结果显示:单项检测中 CA19-9 的诊断敏感性为 89.5%,特异性为 90.5%,而 CA72-4 的诊断敏感性为 73.3%,特异性为 85.8%。临床报道显示胰腺癌患者血清 CA19-9 水平有不同程度的升高,其水平与胰腺癌的进展分期、肿瘤大小密切相关^[30]。不同研究得出的 CA19-9 诊断胰腺癌的临界点各有不同,本文经过 ROC 曲线分析得出 CA19-9 的临界值为 86.94 U/mL,而 CA72-4 的临界值为 4.23 U/mL,单独检测 CA72-4 对胰腺癌有一定辅助诊断价值,但意义不大。当联合检测以上 2 项指标时,敏感性为 94.7%,特异性为 95.2%,均

显著高于单项检测 ($P<0.05$)。单独检测 CA19-9 和 CA72-4 的 AUC 分别为 0.946 和 0.896,联合检测的 AUC 为 0.978,该结果再次表明了联合两项指标对胰腺癌的诊断有更大的参考价值。综上所述,联合检测血清 CA19-9 和 CA72-4 诊断胰腺癌的临床价值明显优于其单独检测。

参考文献(References)

- [1] 郭晨光,孟岩,张静平,等. CTA 联合肿瘤标志物检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2250-2253
- [2] Qiu C, Yang L, Wang B, et al. The role of 2-arachidonoylglycerol in the regulation of the tumor-immune microenvironment in murine models of pancreatic cancer [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 115: 70-81
- [3] Martin K, Dunne P, Connolly A, et al. Biomarker glycosylation evaluation in pancreatic cancer utilising biochip array technology[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 493: 143-143
- [4] 李祥,严骏. 血清 CA19-9 联合 CEA 判断胰腺癌可切除性的临床价值[J]. 湖北医药学院学报, 2017, 36(03): 260-264
- [5] 冯辉,王彤. CEA、CA19-9、CA72-4、SCC、NSE 在良恶性心包积液鉴别诊断中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(20): 54-55
- [6] 胡晶晶,许崇安,李琳,等. CT 和血清 CA19-9 联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2036-2038
- [7] 刘俊,秦海春. CT 和血清 CA19-9 联合检测在胰腺癌诊断中的临床意义研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(3): 531-533
- [8] Wu Y, Tan X, Liu P, et al. ITGA6 and RPSA synergistically promote pancreatic cancer invasion and metastasis via PI3K and MAPK signaling pathways[J]. Experimental Cell Research, 2019, 379(1): 30-47
- [9] Sasaki N, Toyoda M, Hasegawa F, et al. Fetal bovine serum enlarges the size of human pancreatic cancer spheres accompanied by an increase in the expression of cancer stem cell markers [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 514(1): 112-117
- [10] Liu S, Hong Y, Markowiak S, et al. BIRC5 is a target for molecular imaging and detection of human pancreatic cancer[J]. Cancer Letters, 2019, 457: 10-19
- [11] 孙洁,孟祥军. 检测血清 CA19-9 和 CA72-4 在胰腺癌的诊断价值[J]. 江苏医药, 2015, 41(08): 892-894
- [12] 杨丽萍,田家强. 肿瘤标志物 CA19-9、AFP、CEA 及 CA72-4 联合诊断老年消化系统恶性肿瘤的价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 2026-2029
- [13] 李靖华,张涛,杨季红,等. 术前血清 CA19-9 水平对胰腺癌可切除性的评价[J]. 河北医药, 2014, 36(18): 2744-2746
- [14] 穆晓峰,曹京旭,王迎选,等. 血清 CA19-9、CEA、CA125 联合检测对胰腺癌同期放疗患者诊断及预后的临床意义 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(02): 113-116
- [15] 王梦啸,孙洁,周云. CEA、AFP、CA50 和 CA72-4 在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(8): 1352-1354

- [9] Zhou X, Zhang C, Wang M, et al. Dezocine for Preventing Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136091
- [10] Gal TJ, DiFazio CA. Ventilatory and analgesic effects of dezocine in humans[J]. Anesthesiology, 1984, 61(6): 716-722
- [11] 项雪琴. 吗啡复合地佐辛用于剖宫产术后镇痛 100 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(11): 147-149
- [12] 李建春. 腰硬麻醉联合地佐辛静脉自控镇痛对剖宫产术后镇痛及泌乳素的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(22): 5753-5756
- [13] Vermersch P. Advances in the management of MS symptoms: recently proposed clinical management algorithms[J]. Neurodegener Dis Manag, 2015, 5 (6 Supple): 23-26
- [14] 费宏亮, 黎荣福, 裕红, 等. 地佐辛用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13): 169-170
- [15] De-Brito-Cancado TO, Omais M, Ashmawi hA, et al. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2012, 62(6): 762-774
- [16] Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects[J]. Pain physician, 2008, 11: S105-S120
- [17] 马加旭. 右美托咪定复合地佐辛在剖宫产手术硬膜外镇痛中的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(35): 92-93
- [18] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel Molecular Targets of Dezocine and Their Clinical Implications[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-723
- [19] 彭志勇, 曹小娟, 黎健君, 等. 单次静脉注射地佐辛对剖宫产术后硬膜外吗啡作用的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(11): 1639-1641
- [20] 王鹏, 倪小平. 地佐辛在术后镇痛中应用效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(93): 18359-18360
- [21] 魏洪伟, 韩念国, 杨康. 地佐辛应用于剖宫产患者术后硬膜外镇痛效果观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(03): 446-448
- [22] Martina Zvěřová, Zdeněk Fišar, Roman Jiráček, et al. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms[J]. Med Sci Monitor, 2013, 19(1): 681-689
- [23] 彭红军, 李凌江, 贺忠. 抑郁症患者前扣带回代谢特征与下丘脑-垂体-肾上腺轴活性水平的氢质子波谱研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(8): 624-628
- [24] 李晓环, 张文真, 贾爽, 等. 孕妇焦虑与去甲肾上腺素及 5-羟色胺的关系[J]. 中国妇幼保健, 2006, (18): 2545-2547
- [25] 刘幸清, 凌晨, 麦勤玲, 等. 硬膜外腔单次注射吗啡联合地佐辛静脉自控镇痛对剖宫产产妇产后抑郁症和血清 5-羟色胺水平的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(09): 1224-1227
- [26] 程丽丽. 剖宫产及硬膜外分娩镇痛对产后泌乳的影响及机制探讨[J]. 中国医药指南, 2011, 9(12): 86-87
- [27] 王爱芳, 王艳. 剖宫产术后硬膜外自控镇痛对产妇产后泌乳的影响[J]. 中国妇幼保健, 2005, (04): 74-75
- [28] Shen S, Lu J, Zhang L, et al. Single fasting plasma glucose measurement compared with 75 g oral glucose-tolerance test in prediction of adverse perinatal outcomes: a prospective cohort study from China[J]. Lancet, 2016, 388: S8
- [29] 张小伟. 剖宫产术后硬膜外自控镇痛对产妇产后泌乳的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(01): 86-87
- [30] 熊志刚, 郑永顺, 刘晓峰. 地佐辛静脉自控镇痛对剖宫产妇产后泌乳素浓度的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(12): 1462-1465

(上接第 4465 页)

- [16] 高柳艳, 汤建林, 唐秀萍. CEA、AFP、CA50、CA19-9 和 CA72-4 联合检测在消化道恶性肿瘤诊断中的应用价值 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(10): 71-72
- [17] Li W. Combined detection of tumor markers combined magazine, research on the application of malignant tumor of digestive traction modern[J]. Chinese and Western medicine, 2014, 18: 1954-1956
- [18] 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
- [19] Wang Z, Tian YP. Clinical value of serum tumor markers CA19-9, CA125 and CA72-4 in the diagnosis of pancreatic carcinoma [J]. MolClinOncol, 2014, 2: 265-268
- [20] 张太平, 邱江东, 冯梦宇, 等. 胰腺癌多学科诊疗进展与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, (5): 937-940
- [21] 梁廷波. 胰腺癌新辅助治疗的现状与展望 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, (05): 946-952
- [22] 方驰华, 张鹏. 数字智能化诊疗技术在胰腺癌中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, (05): 941-945
- [23] 张程, 孟迪, 张粟业, 等. 外泌体在胰腺癌诊断中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, (05): 1165-1167
- [24] 李晓君, 赖韶钦, 谭俊青. 胰腺癌肿瘤标志物对胰腺癌早期诊断的研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(03): 12-14
- [25] 赵莹, 张辉, 蒋惠莉, 等. 联合检测 5 种肿瘤标志物对提高胰腺癌诊断准确性的价值[J]. 河北医药, 2018, 40(15): 2337-2340
- [26] 孙立慧. 肿瘤标志物联合检测对胰腺癌诊断的价值 [J]. 医疗装备, 2018, 31(02): 66-67
- [27] 艾力江·吐尔逊, 张月芬, 包永星. 胰腺癌患者联合检测 CA19-9、CA125、CA242、CEA 的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(16): 33-35
- [28] 郑旭, 邱雄, 邵泽勇, 等. 胰腺癌患者血清 CEMIP、CA19-9 和 CA242 水平变化及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(02): 280-284
- [29] 郝一, 张煦, 李红超, 等. 血清糖类抗原 19-9 与血红蛋白及嗜酸粒细胞分数鉴别自身免疫性胰腺炎与胰腺癌的临床价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(33): 4077-4081
- [30] 高柳艳, 汤建林, 唐秀萍. CEA、AFP、CA50、CA19-9 和 CA72-4 联合检测在消化道恶性肿瘤诊断中的应用价值 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(10): 71-72