

• 经验交流 •

5 种肿瘤标志物检测对胰腺癌诊断价值研究

游永强¹, 林发全², 龚道元³, 李子萍³

(1. 广东省佛山市南海经济开发区人民医院官窑分院 528000; 2. 广西医科大学附属第一医院
检验科, 广西南宁 530000; 3. 佛山科学技术学院医学院, 广东佛山 528000)

摘 要:目的 探讨癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、癌抗原 242(CA242)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)和癌胚抗原(CEA)单项和联合检测对胰腺癌的诊断价值。方法 采用 ELISA 法、电化学发光免疫分析法和生化比色法检测 50 例胰腺癌患者、50 例慢性胰腺炎患者和 60 名健康者(对照组)血清中 CEACAM1、CA19-9、CA242、TSGF、CEA 水平, 分析和比较单项和 2 项不同组合肿瘤标志物联合检测对胰腺癌的诊断价值。结果 胰腺癌患者血清 5 种肿瘤标志物水平均明显高于慢性胰腺炎患者和对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$); CEACAM1、CA19-9、CA242、TSGF 和 CEA 单项检测时的敏感性分别为 88.0%、78.0%、80.0%、69.7%、42.6%, 特异性分别为 46.0%、58.0%、64.0%、55.2%、62.3%; 2 项指标联合检测时平行试验敏感性最大者为 CEACAM1、CA242 组合(96.5%), 系列试验特异性最大者为 CA242、CA19-9 组合(85.4%)。结论 CEACAM1、CA19-9、CA242、TSGF 和 CEA 对胰腺癌诊断有一定价值, 2 项指标联合检测可提高胰腺癌的诊断效率。诊断胰腺癌时 CEACAM1+CA242、CA192+CA242 联合检测为首选。

关键词:胰腺肿瘤; 生物学标记; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.060 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2012)10-1266-02

胰腺癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 恶性程度高, 发展快, 预后差, 5 年生存率低于 5%^[1-2], 早期诊断对胰腺癌的治疗和预后具有十分重要的意义。血清肿瘤标志物检测是一种无创伤而且有效的诊断方法, 目前已有十几种胰腺癌相关肿瘤标志物, 但单一血清肿瘤标志物对胰腺癌诊断的敏感性和特异性均不理想^[3]。本研究通过检测慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)、胰腺癌患者, 以及健康者血清中癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、癌抗原 242(CA242)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)和癌胚抗原(CEA)等 5 种肿瘤标志物水平, 以评价 5 种肿瘤标志物单独和联合检测对胰腺癌诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择南方医科大学附属南方医院、珠江医院、佛山市第一人民医院 2008 年 1 月至 2009 年 10 月体检者及住院患者共 160 例, 其中胰腺癌组 50 例, 男 27 例, 女 23 例; 平均年龄(56.1±7.59)岁, 胰腺癌诊断依据主要包括病理学、影像学、临床或手术探查加影像学检查等, 符合任何一项即可诊断为胰腺癌。CP 组 50 例, 男 29 例, 女 21 例; 平均年龄(51.2±4.21)岁, CP 诊断标准为在排除胰腺癌基础上, 有以下 4 项依据者: (1)典型临床表现(腹痛、胰腺外分泌功能不全等症状); (2)病理学检查; (3)影像学检查有 CP 胰胆改变征象; (4)实验室检查有胰腺外分泌功能不全的依据。对照组 60 名为健康体检者, 男 32 名, 女 28 名; 平均年龄(50.4±6.34)岁。3 组检测对象在年龄、性别等方面比较, 差异无统计学意义。

1.2 标本采集 采集检测对象空腹外周静脉血 3 mL, 自然凝固后 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min 分离血清, 分装至 EP 管, 放入-80℃超低温冰箱备用。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 CEACAM1 测定用 ELISA 法, 酶标测定仪为 Thermo Multiskan Ascent 酶标仪, 试剂盒为 Usen Life Science Inc 人 CEACAM1 ELISA 试剂盒; CA19-9、CA242、CEA 采用电化学发光免疫分析法, 分析仪器为 Roche 公司电化学发光免疫分析仪, 试剂、定标及质控品均由 Roche 公司提供; TSGF 测定用化学比色法, 试剂由福建新大陆生物技术有限公司提供。参考值: CA19-9<37 U/mL, CA242<25 U/mL, TSGF<64 U/mL, CEA<5.0 ng/mL, 小于参考值者为阴性, 大于或等于参考值者为阳性。

1.3.2 指标计算方法 敏感性=胰腺癌组检查阳性例数/胰腺癌组病例数; 特异性=胰腺炎组检测阴性例数/胰腺炎组病例数; 阳性预测值=胰腺癌组检测阳性例数/(胰腺癌组检测阳性例数+胰腺炎组检测阳性例数); 阴性预测值=胰腺炎组检测阴性例数/(胰腺癌组检测阴性例数+胰腺炎组检测阴性例数)。两种肿瘤标志物联合检测, 采用平行试验和系列试验作为评价计算标准。平行试验阳性标准: 两种肿瘤标志物中任何一项大于或等于参考值或临界值即为阳性, 计算敏感性、特异性及其他评价指标; 系列试验阳性标准: 两种肿瘤标志物同时都大于或等于参考值或临界值即为阳性, 计算敏感性、特异性及其他评价指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理。血清肿瘤标志物水平检测结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料以百分率表示, 分别用 t 、 χ^2 检验进行数据分析, 各组测定数值的比较用方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各种肿瘤标志物检测水平比较 见表 1。

表 1 各组血清中 5 种肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEACAM1(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA242(U/mL)	TSGF(U/mL)	CEA(ng/mL)
对照组	60	1.5±1.3	17.9±8.3	12.1±6.3	44.8±8.8	1.9±0.9
CP 组	50	4.9±1.7 [△]	32.0±10.1 [△]	20.0±7.1 [△]	55.3±6.8 [△]	2.1±1.0 [△]
胰腺癌组	50	40.5±20.0*	3 297.0±78.3*	311.1±86.1*	86.5±7.1*	13.4±8.7*

*: $P<0.01$, 与对照组、CP 组比较; [△]: $P>0.05$, 与对照组比较。

2.2 确定 CEACAM1 临界值 根据 ROC 曲线,选取灵敏度和特异度之和最高点为截断值,制定本实验 CEACAM1 临界值为 13.9 ng/mL,小于临界值者为阴性,大于或者等于临界值者为阳性。

2.3 各单项指标对胰腺癌的诊断价值 见表 2。

表 2 各单项指标对胰腺癌的诊断价值(%)				
肿瘤标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
CEACAM1	88.0	46.0	61.9	79.3
CA19-9	78.0	58.0	65.0	72.5
CA242	80.0	64.0	72.0	69.0
TSGF	69.7	55.2	62.1	65.2
CEA	42.6	62.3	70.2	59.4

2.4 两项肿瘤标志物联合检测对胰腺癌的诊断价值 见表 3。

表 3 两项肿瘤标志物联合检测对胰腺癌的诊断价值(%)				
肿瘤标志物	平行试验		系列试验	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
CEACAM1+CA19-9	95.5	39.9	62.3	69.1
CEACAM1+CA242	96.5	43.7	70.5	75.8
CEACAM1+TSGF	92.2	37.1	60.5	65.2
CEACAM1+CEA	91.3	42.6	63.2	74.9
CA19-9+CA242	87.5	53.5	64.1	85.4
CA19-9+TSGF	84.6	40.7	61.5	70.3
CA19-9+CEA	83.7	52.1	57.8	81.8
CA242+TSGF	86.9	51.8	67.6	80.6
CA242+CEA	84.1	55.3	58.9	85.1
TSGF+CEA	75.3	48.2	55.3	78.5

3 讨 论

本研究结果显示,胰腺癌患者血清中 CEACAM1、CA19-9、CA242、TSGF、CEA 等 5 种肿瘤标志物的水平均高于对照组和 CP 组,差异有统计学意义($P<0.01$),用于胰腺癌的诊断时有一定临床价值。

CA19-9 曾被称为胰腺癌诊断首选肿瘤标志物,其阳性率最高为 70.0%~80.0%,但 CA19-9 对胰腺癌的特异性不高,而导致假阳性结果^[4],本研究结果显示,CA19-9 对胰腺癌诊断的敏感性为 78.0%,但特异性为 58.0%,与文献报道一致^[4]。CA242 也是胰腺癌诊断的常用肿瘤标志物,CA242 对胰腺癌诊断的敏感性与 CA19-9 相近,对胰腺癌诊断比 CA19-9 有较好的特异性^[5],本研究结果显示,CA242 对胰腺癌诊断的敏感性为 80.0%,特异性为 64.0%,也证实了这一点。CEACAM1 是近年来新发现的肿瘤相关因子,在鉴别胰腺癌患者与健康者方面较 CA19-9 有明显优势^[6],CEACAM1 逐渐成为胰腺癌肿瘤标志物研究的重点^[7-8],本研究结果显示,CEACAM1 对胰腺癌诊断的敏感性和特异性分别为 88.0%、46.0%,提示

CEACAM1 对胰腺癌诊断有较高的敏感性,但特异性较低,也不能单独作为胰腺癌满意的诊断指标。TSGF 是一种广谱的肿瘤标志物,是恶性肿瘤患者细胞及周边毛细管大量扩增的物质基础,具有恶性肿瘤的高度特异性,并在胰腺癌等恶性肿瘤早期即可达到临床可检测水平^[9],本研究结果显示,TSGF 对胰腺癌诊断的敏感性为 69.7%,特异性为 55.2%,敏感性与文献报道基本一致,但特异性比文献报道偏低^[10]。CEA 为消化系统肿瘤标志物,在胰腺癌时可升高。本研究证实胰腺癌组血清 CEA 明显高于对照组,表明血清 CEA 的检测对胰腺癌有诊断价值,但同时显示其敏感性较低(42.6%)。

目前还未发现具有足够高敏感性和特异性的胰腺癌肿瘤标志物,所以联合检测可以弥补单一检测的不足,提高诊断效能。考虑临床诊断有效及患者经济,本研究选用 2 项指标联合检测,结果显示,联合检测平行试验特异性下降,但可显著提高诊断的敏感性,以 CEACAM1、CA242 组合的敏感性最高(96.5%);系列试验敏感性下降,但可显著提高诊断特异性,以 CA19-9、CA242 组合特异性最高(85.4%)。CEACAM1、CA242 组合(平行试验)比较适用于无特异性消化道症状的门诊患者的筛检,而 CA19-9、CA242 组合(序列试验)则比较适用于胰腺癌的确诊。因此,胰腺癌诊断时以 CEACAM1+CA242、CA192+CA242 联合检测为首选。

参考文献

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.

[2] 周刚, 邱大卫, 秦大江, 等. 二重荧光定量 RT-PCR 检测胰腺癌患者 CD44v6 基因的表达[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(18): 2051-2054.

[3] 王玉, 杨晓春, 申咏梅, 等. 血清多种肿瘤标志物检测对胰腺癌的诊断价值[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2010, 30(1): 157-159.

[4] MeLangwlin RO, Hanlon D, Kerin M, et al. Are elevated levels of the tumour mrker CA19-9 of any significance-an evaluation[J]. Ir J Med Sci, 1999, 168(2): 124-126.

[5] 汤厚阔, 陈炯. 肿瘤标志物 CA199、CA242、CEA 和 CA125 联合检测在胰腺癌诊断中意义[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(2): 95-97.

[6] Obrink B. On the role of CEACAM1 in cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 60(3): 309-312.

[7] Samsen A, Bogoevska V, Klampe B, et al. DC-SIGN and SRCL bind glycans of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1): recombinant human glycan-binding receptors as analytical tools[J]. Eur J Cell Biol, 2010, 89(1): 87-94.

[8] Chaturvedi P, Singh AP, Moniaux N, et al. MUC4 mucin potentiates pancreatic tumor cell proliferation, survival, and invasive properties and interferes with its interaction to extracellular matrix proteins[J]. Mol Cancer Res, 2007, 5(4): 309-320.

[9] 杨威, 胡虞乾, 金枕. TSGF、CA199、CA242 联合检测对胰腺癌术后复发诊断的应用[J]. 检验医学, 2007, 22(2): 125-127.

[10] 石青峰, 罗云. 6 种肿瘤标志物联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(5): 782-783.