

血清 CA19-9、PIVKA-Ⅱ、VEGF 联合检测对胰腺癌的诊断价值研究

邢瑞青, 彭道荣[△]

(空军军医大学附属西京医院临床实验研究所, 陕西西安 710032)

摘要:目的 探讨血清糖蛋白抗原 199(CA19-9)、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、表皮生长因子(VEGF)联合检测对胰腺癌的诊断价值。方法 对 73 例胰腺癌患者(胰腺癌组), 71 例胰腺良性病变者(胰腺良性病变组)和 56 例健康对照者(健康对照组), 分别进行血清 CA19-9、PIVKA-Ⅱ、VEGF 水平的检测, 并对检测结果进行统计分析, 探讨其对胰腺癌的诊断价值。结果 胰腺癌组血清 PIVKA-Ⅱ水平显著高于健康对照组、胰腺良性病变组, 差异有统计学意义($Z = -6.18, -1.94$, 均 $P < 0.05$), 而胰腺良性病变组与健康对照组之间, 差异无统计学意义($Z = -1.30, P > 0.05$)。血清 CA19-9 水平在胰腺癌组高于健康对照组、胰腺良性病变组, 差异有统计学意义($Z = -7.69, -2.10$, 均 $P < 0.05$), 而胰腺良性病变组与健康对照组之间差异无统计学意义($Z = -1.01, P > 0.05$)。用于评价胰腺癌的受试者工作特征曲线下面积 CA19-9 最大(0.798), CA19-9、PIVKA-Ⅱ曲线下面积差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。CA19-9、PIVKA-Ⅱ、VEG 3 项联合检测可使诊断的灵敏度和阴性预测值分别提高到 87.80% 和 75.50%, 特异度和准确度均维持在 70.00% 左右。结论 CA19-9、PIVKA-Ⅱ和 VEGF 对胰腺癌的诊断均具有重要临床价值; CA19-9、PIVKA-Ⅱ和 VEGF 联合检测可提高胰腺癌的诊断灵敏度。

关键词:胰腺癌; 糖蛋白抗原 199; 异常凝血酶原; 表皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.011

中图法分类号:R736.7; R446.1

文章编号:1673-4130(2019)05-0554-03

文献标识码:A

Diagnostic value of combined detection of serum CA19-9, PIVKA-Ⅱ, VEGF in pancreatic cancer

XING Ruiqing, PENG Daorong[△]

(Research Institute of Clinical Laboratory, Xijing Hospital Affiliated to Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum CA19-9, PIVKA-Ⅱ, VEGF in pancreatic cancer. **Methods** A total of 73 pancreatic cancer patients, 71 benign pancreatic patients and 56 healthy controls were collected. The results were analyzed statistically to explore the diagnostic value of serum levels of CA19-9, PIVKA-Ⅱ and VEGF for pancreatic cancer. **Results** The serum PIVKA-Ⅱ level in pancreatic cancer group was significantly higher than that in healthy control group and benign pancreatic lesion group ($Z = -6.18, -1.94$, all $P < 0.05$), but there was no significant difference between benign pancreatic lesion group and healthy control group ($Z = -1.30, P > 0.05$). The level of serum CA19-9 in pancreatic cancer group was higher than that in healthy control group and benign pancreatic lesion group ($Z = -7.69, -2.10$, all $P < 0.05$), but there was no significant difference between benign pancreatic lesion group and healthy control group ($Z = -1.01, P > 0.05$). The CA19-9 of area under ROC curve for pancreatic cancer patients was the largest (0.798), and the area under CA19-9 and PIVKA-Ⅱ curve was significantly different ($P < 0.05$). The combined detection of CA19-9, PIVKA-Ⅱ and VEG could increase the sensitivity and negative predictive value of diagnosis to 87.80% and 75.50% respectively, and the specificity and accuracy were maintained at about 70.00%. **Conclusion** CA19-9, PIVKA-Ⅱ and VEGF have important clinical value in the diagnosis of pancreatic cancer. The combined detection of CA19-9, PIVKA-Ⅱ and VEGF can improve the diagnostic sensitivity of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; CA19-9; PIVKA-Ⅱ; VEGF

胰腺癌为胰腺最常见的恶性肿瘤之一, 占消化道恶性肿瘤的 8%~10%^[1]。由于其恶性程度高, 容易发生肝转移, 经手术治愈的病例极少, 预后差, 5 年生存率不足 10%^[2-3]。作为病死率最高的恶性肿瘤之一, 目

前仍没有一种血清标志物对胰腺癌的诊断具有满意的灵敏度和特异度。血清糖蛋白抗原 199(CA19-9)是胰腺癌的传统血清肿瘤标志物之一, 且在胰腺癌的诊断方面仍然存在一定的局限性^[4-5]。近年来, 在胰

作者简介:邢瑞青, 女, 住院医师, 主要从事临床免疫学检验及临床相关疾病的研究工作。 [△] 通信作者, E-mail: daorongp@aliyun.com。

本文引用格式:邢瑞青, 彭道荣. 血清 CA19-9、PIVKA-Ⅱ、VEGF 联合检测对胰腺癌的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 554-556.

腺癌的临床诊断方面又出现了一些新的相关标志物,如异常凝血酶原(PIVKA-II)、表皮生长因子(VEGF)等。本研究旨在探讨 CA19-9、PIVKA-II、VEGF 联合检测对胰腺癌的 诊断价值,为提高胰腺癌的早期诊断率提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月来本院就诊并经病理证实且未经手术等相关治疗的胰腺癌患者 73 例(胰腺癌组),其中男 53 例,女 20 例,平均(54.92±11.50)岁。胰腺良性病变(胰腺炎、胰腺囊肿)患者 71 例(胰腺良性病变组),其中男 46 例,女 25 例,平均(56.24±13.45)岁。健康对照组均来自本院体检健康人群,随机抽取 56 例,其中男 31 例,女 25 例,平均(51.05±9.28)岁。患病组与健康对照组年龄、性别经统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$),资料具有可比性。所有研究对象入选前均签署知情同意书。排除标准:肝癌转移性胰腺癌患者,伴有肝硬化的胰腺癌患者,存在凝血功能障碍的胰腺癌患者均不纳入胰腺癌组;伴有肝硬化,凝血功能障碍的胰腺炎、胰腺囊肿患者亦不被纳入胰腺良性病变组。所有研究对象近 3 个月均未使用维生素 K 和华法林等药物治疗。

1.2 仪器与试剂 CA19-9 采用瑞士罗氏 E601 型电化学发光分析仪进行检测,罗氏原装试剂,应用伯乐肿瘤标志物复合质控,校准品为罗氏原装。PIVKA-II 采用日本 Lumipulse G1200 全自动化学发光酶联免疫分析仪检测,试剂由珠海丽珠股份有限公司提供。VEGF 采用厦门天中达 TZD-CL-200S 化学发光免疫分析仪检测,试剂由威海威高生物科技有限公司提供。PIVKA-II 和 VEGF 质控品、校准品均为原装配套试剂。

1.3 方法 标本收集方法:受检者均于入院后第 2 天清晨空腹静脉采血 3~4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清于一 70 ℃ 冻存待测。对照组采集清晨空腹静脉血 3~4 mL,同样按上述方法处理。所有标本均无乳糜及溶血。指标阳性判断标准:CA19-9>27 U/mL,PIVKA-II>40 mAU/mL,VEGF>160 pg/mL 为阳性,小于上述值为阴性;联合检测中有一项阳性即为阳性标准。检测方法:CA19-9 采用电化学发光法检测;PIVKA-II 采用化学发光酶联免疫法检测;VEGF 采用化学发光法检测。所有检验操作严格按照实验室室内质量控制文件进行。在试验标本检测前、检测中、检测后分别进行质控检测。室内质控和室间质评均合格。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。因样本浓度均呈偏态分布,故以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 MannWhitney U 检验。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积。

2 结果

2.1 3 组血清 CA19-9、PIVKA-II、VEGF 水平比较 胰腺癌组血清 PIVKA-II 水平显著高于健康对照组、胰腺良性病变组,差异有统计学意义($Z=-6.18$ 、 -1.94 , $P<0.05$),而胰腺良性病变组与健康对照组之间,差异无统计学意义($Z=-1.30$, $P>0.05$)。血清 CA19-9 水平在胰腺癌组高于健康对照组、胰腺良性病变组,差异有统计学意义($Z=-7.69$ 、 -2.10 , $P<0.05$),而胰腺良性病变组与健康对照组之间,差异无统计学意义($Z=-1.01$, $P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 CA19-9、PIVKA-II、VEGF 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CA19-9(U/mL)	PIVKA-II(mAU/mL)	VEGF(pg/mL)
胰腺癌组	73	92.70(20.80,857.90)*#	30.00(21.00,45.00)*#	133.80(56.00,234.70)
胰腺良性病变组	71	11.60(5.50,23.70)	25.00(18.00,33.00)	91.50(64.00,151.20)
健康对照组	56	10.30(4.80,22.10)	22.00(17.00,26.00)	89.10(61.20,147.30)

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$;与胰腺良性病变组相比,# $P<0.05$

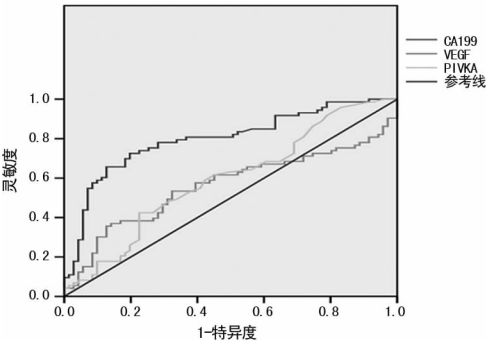


图 1 ROC 曲线评价各指标单独对胰腺癌的 诊断价值图

2.2 CA19-9、PIVK II、VEGF 用于评价胰腺癌诊断

价值的 ROC 曲线分析 结果显示,用于评价胰腺癌的 ROC 曲线下面积 CA19-9 最大,其次为 PIVKA-II、VEGF;与参考线下面积相比,除 VEGF 外,CA19-9、PIVKA-II 曲线下面积差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 1、表 2。

表 2 ROC 曲线评价各指标单独对胰腺癌的 诊断价值参数

项目	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	95%CI
CA19-9	0.798	0.038	0.000	0.724~0.872
PIVKA-II	0.611	0.041	0.042	0.501~0.737
VEGF	0.562	0.049	0.202	0.465~0.658

2.3 不同标志物单项与联合检测对胰腺癌诊断的诊断价值 CA19-9、PIVKA-II、VEGF、CA19-9+PIVKA-II

+VEGF 在对胰腺癌诊断的灵敏度、阴性预测值、准确度方面的差异具有统计学意义(χ^2 分别=43.01、18.24、20.23,均 $P<0.05$),3 项联合检测可使诊断的灵敏度和阴性预测值分别提高到 87.80%和 75.50%,特异度和准确度均维持在 70.00%左右。见表 3。

表 3 不同标志物单项与联合检测对胰腺癌诊断的诊断价值(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CA19-9	69.90	78.90	77.30	71.80	74.30
PIVKA-II	26.00	80.30	57.60	51.40	52.80
VEGF	43.80	81.70	71.10	58.60	62.50
CA19-9+PIVKA-II+VEGF	87.80	70.60	67.80	75.50	70.80

3 讨 论

CA19-9 是胰腺癌诊断常用的肿瘤标志物之一,与既往报道一致,本研究结果显示,胰腺癌组血清 CA19-9 水平显著高于胰腺良性病变组与健康对照组。近年来,在胰腺癌的临床诊断方面又出现了一些新的相关标志物,有研究报道,PIVKA-II 除对原发性肝细胞癌具有特异的诊断价值外,对胰腺癌等其他消化道肿瘤亦具有一定的临床诊断价值^[6-8]。PIVKA-II 是指维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导的蛋白质,又称为脱- γ -羧基凝血酶原,它是肝脏合成的无凝血活性的异常凝血酶原。1984 年 LIEBMAN 等^[6]首次提出 PIVKA-II 可能是原发性肝细胞癌的肿瘤标志物。MATSUEDA 等^[9]报道则发现,PIVKA-II 在胰腺的肝样癌中也有高表达。与报道一致,本研究结果亦发现,胰腺癌组血清 PIVKA-II 水平显著高于胰腺良性病变组和健康对照组。

VEGF 又称血管通透因子,是一种特异度高的促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。有研究报道,胰腺癌组织中 VEGF 的表达与肿瘤分期和淋巴转移密切相关^[10-11]。本研究中胰腺癌组血清 VEGF 水平与胰腺良性病变组及健康对照组并无显著差异,可能与本研究标本多数来自早期胰腺癌患者相关。

有研究报道,不同血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值存在差异,目前仍没有一种血清标志物对胰腺癌的诊断具有满意的灵敏度和特异度^[12-13]。本研究结果显示,CA19-9、PIVKA-II、VEGF 单项检测诊断胰腺癌时,PIVKA-II、VEGF 的诊断特异度虽高,但灵敏度、阴性预测值及准确度均在 60.00%以下;与 PIVKA-II 和 VEGF 相比,CA19-9 的 ROC 曲线下面积最大,诊断效能最佳,但其诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度也仅维持在 70.00%左右;而 CA19-9+PIVKA-II+VEGF 3 项联合检测时,可显著提高胰腺癌的诊断灵敏度,使诊断的灵敏度和阴性预测值分别提高到 87.80%和 75.50%,准

确度仍维持在 70.00%左右。

4 结 论

CA19-9、PIVKA-II 及 VEGF 对胰腺癌的诊断均具有重要临床价值;CA19-9、PIVKA-II、VEGF 3 项联合检测可显著提高胰腺癌诊断的灵敏度。

参考文献

[1] LIN Q J, YANG F, JIN C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 7988-8003.

[2] NIHARIKA B M, JAMES L A. Clinical Insights Into the Biology and Treatment of Pancreatic Cancer[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(1): 17-23.

[3] 杨尹默. 胰腺癌外科治疗的热点和难点[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(8): 612-614.

[4] DRANKA-BOJAROWSKA D, LEKSTAN A, OLAKOWSKI M, et al. The assesment of serum concentration of adiponectin, leptin and seerum carbohydrate antigen-19. 9 in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. J Pharmacol, 2015, 66(5): 653-663.

[5] REITZ D, GERGER A, SEIDEL J, et al. Combination of tumour markers CEA and CA19-9 improves the prognostic prediction in patients with pancreatic cancer[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(6): 427-433.

[6] LIEBMAN H, FURIE B C, TONG M J, et al. Des-gamma-carboxy(abnormal)prothrombin as a serum marker of primary hepato-cellular carcinomal[J]. N Engl J Med, 1984, 310(22): 1427-1431.

[7] KATO K, IWASAKI Y, TANIGUCHI M, et al. Primary colon cancer with a high serum PIVKA-II level[J]. Int J Surg Case Rep, 2015, 6(3): 95-99.

[8] OGASAWARA N, TAKAHASHI E, MATSUMOTO T, et al. Prolonged survival in a case of chemotherapy-sensitive gastric cancer that produced alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist-II[J]. Case Rep Gastroenterol, 2015, 9(1): 113-119.

[9] MATSUEDA K, YAMAMOTO H, YOSHIDA Y A. Hepatoid carcinoma of the pancreas producing protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP)[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(10): 1011-1019.

[10] 潘超, 李朱骁, 杨坤兴, 等. 胰腺癌患者血清 VEGF-C 及 uPA 水平检测的临床意义[J]. 中华胰腺病杂志, 2016, 16(5): 345-347.

[11] COSTACHE M, IOANA M, IORDACHE S, et al. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies; a review of the literature[J]. Rom J Intern Med, 2018, 53(3): 199-208.

[12] 雷旦生, 喻晶. 血清异常凝血酶原水平在胰腺癌诊治中的应用价值[J]. 中华胰腺病杂志, 2016, 16(4): 217-220.

[13] 贾志凌, 张宏艳, 刘畅, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在胰腺癌诊断中应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(2): 130-131.