

· 短篇论著 ·

## 胰液中黏蛋白 1 水平对胰腺良恶性疾病的诊断价值

陶友江, 崔 萧, 张 翼, 黄 斌<sup>△</sup>

宜宾市第二人民医院肝胆胰脾科, 四川宜宾 644000

**摘要:**目的 评价胰液中黏蛋白 1(MUC1)水平对胰腺良恶性疾病的诊断价值。方法 选取 2014 年 10 月至 2017 年 1 月该院肝胆胰脾科收治的 70 例胰腺疾病患者作为研究对象。其中恶性胰腺疾病患者 39 例, 包括 PDAC 34 例(PDAC 组)和 IPMC 5 例(IPMC 组); 良性胰腺疾病患者 31 例, 包括 IPMN 19 例(IPMN 组)和胰腺炎性病变 12 例(炎性病变组)。各组均进行胰液细胞学检查(PJC)和胰液 MUC1 水平测定, 分析 PJC 和 MUC1 联合检测对胰腺良恶性疾病的诊断价值。结果 PDAC 组和 IPMN 组患者胰液中 MUC1 水平均高于炎性病变组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, PJC、MUC1 联合诊断胰腺良恶性疾病的灵敏度、特异度和准确度分别为 97.4%、96.8%、97.1%。结论 胰液中 MUC1 水平对 PDAC 诊断的准确度较高, MUC1 水平与 PJC 联合检测可有效提高胰腺良恶性疾病的诊断效能。

**关键词:**黏蛋白 1; 胰腺癌; 导管内乳头状黏液癌; 胰液细胞学

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.027

**文章编号:**1673-4130(2022)16-2043-04

**中图法分类号:**R576; R735.9

**文献标志码:**A

胰腺癌是癌症相关死亡的第五大原因, 是患者存活率最低的实体肿瘤之一, 胰腺导管腺癌(PDAC)患者的 5 年生存率大多低于 3.5%<sup>[1]</sup>。胰腺炎性病变如慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎等疾病的预后相对较好<sup>[2]</sup>。内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)是最常用的诊断检查手段, 用于评估通过导管获得的胰液成分<sup>[3]</sup>。胰液细胞学检查(PJC)被认为是诊断导管内乳头状黏液癌(IPMC)较准确的诊断方法<sup>[4]</sup>。然而, PJC 对 PDAC 和 IPMC 诊断的准确度并不令人满意, 需要联合其他方式来提高诊断效能<sup>[5]</sup>。黏蛋白 1(MUC1)是一种膜相关黏蛋白, 根据不同的糖形式有多种类型, 在胃肠道组织中广泛表达<sup>[6]</sup>。研究表明, MUC1 在胃肠道肿瘤组织中的异常表达具有重要意义, 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关<sup>[7]</sup>。INAGAKI 等<sup>[8]</sup>发现, MUC1 可有效地用于诊断导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN), 几乎所有 PDAC 标本的免疫组化检测 MUC1 均呈阳性。本研究分析胰腺疾病患者胰液中 MUC1 的表达水平, 以及 PJC 和胰液中 MUC1 水平检测对胰腺疾病的诊断价值, 以期为这类患者的有效诊断提供更多依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 10 月至 2017 年 1 月本院肝胆胰脾科收治的 70 例胰腺疾病患者作为研究对象, 男 42 例、女 28 例, 年龄 35~83 岁、中位年龄 70.2 岁。纳入标准:(1)均接受 PJC 及胰液中 MUC1 水平检测。(2)均接收病理学检查。入选的 70 例胰腺疾病患者中, 恶性胰腺疾病患者 39 例, 包括 PDAC 34 例(PDAC 组)和 IPMC 5 例(IPMC 组); 良性胰腺疾

病患者 31 例, 包括 IPMN 19 例(IPMN 组)和胰腺炎性病变 12 例(炎性病变组)。本研究获得所有受试者的知情同意, 并经本院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

**1.2.1 PJC 及 MUC1 水平检测** 患者取仰卧位, 在十二指肠镜引导下找到乳头开口, 通过导丝, 导管被推入主胰管, 拔出导丝, 用注射器收集胰液, 见清亮液体为胰液, 黄色则提示混有胆汁, 应重新插管。约 5 min 后停止吸引, 将导管拔出。胰液收集完成后, 尽快在 4 °C、3 000 r/min 条件下离心 20 min, 分别收集上清与沉淀, 保存于 -80 °C 冰箱。取上述沉淀用 Papanicolaou's 法进行 PJC, 取上清液 10 μL 进行 MUC1 水平检测。采用 PICOLUMI MUC1 试剂盒(日本东京 EIDIA 公司)一式两份重复测定 MUC1 水平, 取平均值。

**1.2.2 免疫组化检测** 手术获取胰腺组织, 用 10% 中性缓冲甲醛溶液处理后, 常规石蜡包埋, 4 μm 切片, 脱蜡, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 浸泡除去内源性的过氧化氢酶, 血清封闭后与 MUC1 单克隆抗体(稀释 1:2 000)共同孵育过夜, 磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后加入二抗, 加上链霉亲和素-生物素复合物(SABC), 然后置于 37 °C 温箱中 0.5 h。二氨基联苯胺(DAB)显色, 复染, 脱水, 封片, 显微镜下观察, 出现棕黄色颗粒为阳性。

**1.2.3 诊断结果判定** 最终诊断根据 PJC 结果、临床随访和手术病理确定。对胰腺无恶性病变的患者(不包括慢性胰腺炎、自身免疫胰腺炎和 IPMN)进行影像学随访。密切观察所有患者的即时或延迟性并

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:taoyoujianghwyy@163.com。

发症。根据 Cotton 等的标准判断 ERCP 后胰腺炎的严重程度。所有接受 PJC 的患者信息均已在检查前输入数据库中。记录的数据包括病变的位置、类型、大小和内镜特征、充分性、细胞学结果、最终诊断等资料。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行数据处理, 符合正态分布且方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步比较采用 SNK-q 检验; 偏态分布或方差不齐的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PJC 和(或)胰液 MUC1 水平检测对

胰腺疾病的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 患者基本临床资料** 患者基本临床资料见表 1。各组患者年龄及肿瘤最大径比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); PDAC 组和 IPMC 组患者胰液癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9(CA19-9)、Span-1、DU-PAN-2、白细胞介素 6(IL-6)水平明显高于炎性病变组和 IPMN 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对合并良性主胰管狭窄的 IPMN 组患者进行超声或 CT 随访, 随访时间 13~27 个月, 中位时间 18.7 个月, 无一例发现恶性病变。

表 1 各组患者基本临床资料 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

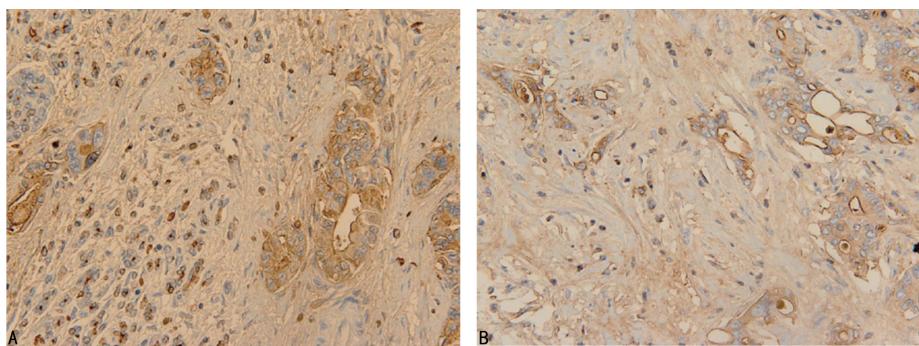
项目	良性胰腺疾病患者( $n=31$ )		恶性胰腺疾病患者( $n=39$ )	
	炎性病变组( $n=12$ )	IPMN 组( $n=19$ )	IPMC 组( $n=5$ )	PDAC 组( $n=34$ )
年龄(岁)	65.7(42.3,75.8)	71.2(55.6,78.2)	79.8(74.8,82.4)	69.6(45.4,77.8)
肿瘤最大径(mm)	—	30.0(17.5,53.2)	28.5(15.4,42.6)	31.8(18.5,55.6)
CEA(ng/mL)	2.2(1.8,3.6)	2.9(2.2,4.3)	3.7(2.9,4.7) <sup>ab</sup>	21.7(12.8,36.4) <sup>ab</sup>
CA19-9(U/mL)	10.5(6.8,15.1)	9.4(6.5,16.4)	17.8(12.4,29.6) <sup>ab</sup>	1 536.5(1 256.5,1 842.6) <sup>ab</sup>
Span-1(U/mL)	7.2(4.2,13.5)	12.6(7.4,19.7)	38.7(22.6,49.2) <sup>ab</sup>	936.5(576.4,1 365.8) <sup>ab</sup>
DU-PAN-2(U/mL)	33.5(24.6,56.4)	53.2(38.4,72.6)	59.2(42.6,79.8) <sup>ab</sup>	2 411.8(1 642.5,3 265.8) <sup>ab</sup>
IL-6(ng/mL)	248.6(189.8,320.9)	268.4(173.2,400.8)	296.8(187.5,413.8) <sup>ab</sup>	426.1(303.1,672.8) <sup>ab</sup>

注:与炎性病变组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 IPMN 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 各组患者胰液中 MUC1 水平比较** PDAC 组 [167.7(125.6,286.5)U/mL] 和 IPMC 组 [(86.9±21.1)U/mL] 患者胰液中 MUC1 水平均明显高于炎性病变组 [17.5(11.6,22.8)U/mL], 差异有统计学意义 ( $P = 0.034$ ); IPMC 组 [167.7(125.6,286.5)U/mL] 患者胰液中 MUC1 水平明显高于 IPMN 组

[( $14.4 \pm 2.0$ )U/mL], 差异有统计学意义 ( $P = 0.026$ )。

**2.3 免疫组化检测** PDAC 组及 IPMC 组胰腺组织中 MUC1 的表达 免疫组化检测结果显示, MUC1 主要定位于 PDAC 组和 IPMC 组胰腺组织的细胞质, 在细胞膜上也有少量表达。见图 1。



注:A 为 PDAC 组患者胰腺组织 MUC1 表达;B 为 IPMC 组患者胰腺组织 MUC1 表达。

图 1 免疫组化染色检测胰腺组织中 MUC1 表达( $\times 100$ )

## 2.4 MUC1 鉴别胰腺良恶性疾病的 ROC 曲线

ROC 曲线分析显示, MUC1 水平鉴别胰腺良性疾病(炎性病变和 IPMN)、恶性疾病(PDAC 和 IPMC)的临界值为 16 U/mL, 曲线下面积(AUC)为 0.752。见

图 2。

**2.5 PJC 及 MUC1 水平单独及联合检测对良恶性疾病的诊断效能** MUC1 水平、胰液 PJC 单独及联合检测诊断良、恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、

阴性预测值和准确度见表2。本研究中,PJC未确诊的7例患者中,6例(85.7%)胰液中检测到MUC1水平异常,最终诊断为PDAC和IPMC;10例患者(14.3%)在PJC后出现并发症,均为轻度胰腺炎。所有患者均经保守治疗后痊愈。

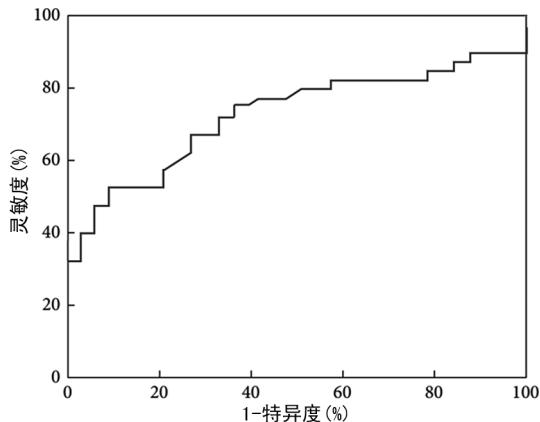


图2 MUC1鉴别胰腺良、恶性的ROC曲线

表2 胰液PJC、MUC1对不同胰腺病变的诊断价值(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
MUC1	79.5	64.5	73.8	71.4	72.9
PJC	82.1	96.8	97.0	81.1	88.6
联合检测	97.4	96.8	97.4	96.8	97.1

### 3 讨 论

MUC1在炎症和癌症中具有多种功能,有研究显示,MUC1可通过细胞外基质促进肿瘤侵袭,有助于早期肠道肿瘤的形成,以及在肠癌和胃癌中调控促结缔组织增生反应<sup>[9]</sup>。MUC1可在肺损伤模型中控制促结缔组织增生反应和趋化因子的释放,在胰腺炎症中诱导腺泡细胞凋亡<sup>[10]</sup>。各种肿瘤标志物,如CEA、CA19-9、Span-1和DU-PAN-2已被广泛用于检测PDAC和IPMC<sup>[11]</sup>。有研究者报道,44%的胰腺癌患者血清MUC1、PJC标本的MUC1水平可测得,而已发表的报道包括了相对较少的PDAC和IPMC患者<sup>[12]</sup>。

本研究中,PDAC和IPMC患者有较高的MUC1水平,联合MUC1水平检测可明显提高PJC诊断PDAC和IPMC的灵敏度和准确度。PJC结果不确定或阴性的7例患者中,6例患者胰液中MUC1水平升高,最终诊断为PDAC和IPMC。此外,胰液中MUC1水平有助于鉴别IPMC和IPMN,当根据临床病程或影像学表现怀疑IPMN时,胰液中MUC1水平可能有助于排除IPMN。

MUC1水平的测定不会影响PJC的诊断能力,因为MUC1水平是用胰液检测的,PJC是从胰液中取出细胞团进行的检测。有研究表明,PJC对胰腺癌的灵敏度为33.3%~67.0%,特异度为100.0%,准确度为46.7%~94.0%<sup>[13]</sup>。HASEGAWA等<sup>[14]</sup>的研究

表明,PJC对胰管狭窄诊断的灵敏度为71.4%~93.0%,特异度为100.0%,阳性预测值为100.0%,阴性预测值为75.0%~84.4%,准确度为88.8%~94.0%。有研究显示,PJC对胰腺恶性肿瘤表现出极好的诊断能力<sup>[15]</sup>。在本研究中,10例(14.3%)患者在PJC后发生轻度胰腺炎,与文献<sup>[16]</sup>研究结果相近。因此,建议将PJC限制在内镜超声引导下细针穿刺活检无法获得证据时。

本研究结果发现,胰液中MUC1水平与PJC联合检测可有效提高胰腺良恶性疾病的诊断效能。但本研究样本量尚小,未来有待实施更大样本量的研究,以得出更具说服力的证据。

### 参 考 文 献

- 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):554-557.
- 李勃,丁秀文,时霄寒,等. 肿瘤内坏死与胰腺导管腺癌预后的相关性研究[J]. 腹部外科, 2020, 33(5):351-354.
- 刘飞,刘波,祁春春,等. 内镜逆行胰胆管造影诊治高龄高危IPMN[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(8):496-498.
- CHRISTENSON E S, JAFFEE E, AZAD N S. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3):e135-e145.
- 卢家俊,袁周. DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(1):13-19.
- JING X, LIANG H, HAO C, et al. Overexpression of MUC1 predicts poor prognosis in patients with breast cancer[J]. Oncol Rep, 2019, 41(2):801-810.
- LI N, ZONG S, ZHANG Y, et al. A SERS-colorimetric dual-mode aptasensor for the detection of cancer biomarker MUC1[J]. Anal Bioanal Chem, 2020, 412(23):5707-5718.
- INAGAKI Y, XU H, NAKATA M, et al. Clinicopathology of sialomucin; MUC1, particularly KL-6 mucin, in gastrointestinal, hepatic and pancreatic cancers [J]. Biosci Trends, 2009, 3(6):220-232.
- OLINGER E, HOFMANN P, KIDD K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1 [J]. Kidney International, 2020, 98(3):717-731.
- JIANG Z B, HUANG J M, XIE Y J, et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8<sup>+</sup> T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):249.
- 张雁,李非,方育,等. 肿瘤免疫营养指标对预测胰腺癌可切除性的价值探讨[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(6):703-707.
- BEATSON R, TAJADURA-ORTEGA V, ACHKOVA D, et al. The mucin MUC1 modulates the tumor immunological microenvironment through engagement of the

- lectin Siglec-9[J]. Nature Immunol, 2016, 17(11): 1273-1281.
- [13] OLOU A A, KING R J, YU F, et al. MUC1 oncoprotein mitigates ER stress via CDA-mediated reprogramming of pyrimidine metabolism [J]. Oncogene, 2020, 39(16): 3381-3395.
- [14] HASEGAWA M, TAKAHASHI H, RAJABI H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 11756.
- [15] MATSUMOTO K, TAKEDA Y, HARADA K, et al.

## • 短篇论著 •

Effect of pancreatic juice cytology and/or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for pancreatic tumor[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 223-227.

- [16] YAMAGUCHI T, SHIRAI Y, NAKAMURA N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing[J]. Pancreas, 2012, 41(8): 1225-1229.

(收稿日期:2021-09-02 修回日期:2022-07-14)

## 精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 联合检测对男性不育症的诊断价值

陈雨晴<sup>1</sup>, 李剑<sup>2</sup>, 靖小珍<sup>1</sup>, 姚文瑛<sup>1△</sup>

上海交通大学医学院附属第九人民医院:1. 检验科;2. 实验中心, 上海 201901

**摘要:**目的 探讨男性不育症患者精液中 miRNA 表达水平的差异,分析相关 miRNA 的表达水平对男性不育症的诊断价值。**方法** 纳入 2019 年 4 月至 2021 年 4 月该院收治的 168 例男性不育症患者,其中 20 例通过高通量测序分析其精液中 miRNA 表达水平,另外 148 例作为研究组;同时纳入 168 例男性健康志愿者,其中 20 例通过高通量测序分析其精液中 miRNA 表达水平,另外 148 例作为对照组。检测并比较两组受试者精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 的相对表达量。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 检测对男性不育症的诊断价值。**结果** 高通量测序发现,20 例健康志愿者与 20 例男性不育症患者精液中多种 miRNA 的表达水平具有差异,其中表达上调的 miRNA 有 58 个,表达下调的 miRNA 有 22 个。选取表达差异最大的 3 个 miRNA(miR-34b、miR-122、miR-429)进行表达水平的验证和诊断价值的分析。实时荧光定量 PCR 发现,两组精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 的相对表达量比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,miR-34b、miR-122、miR-429 诊断男性不育症的灵敏度分别为 91.89%、93.92%、92.57%,特异度分别为 93.24%、94.59%、93.24%;精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 联合检测诊断男性不育症的灵敏度为 96.62%,特异度为 91.22%,准确度为 93.92%。**结论** 精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 可作为男性不育症的潜在生物标志物。

**关键词:**精液; miR-34b; miR-122; miR-429; 男性; 不孕不育**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.028**文章编号:**1673-4130(2022)16-2046-03**中图法分类号:**R698+.2**文献标志码:**A

有研究显示,大约 15% 的夫妇在无保护措施的性交 1 年后无法受孕<sup>[1]</sup>。在 20% 的不孕夫妇中,男性因素是唯一的原因,在另外 30%~40% 的不孕夫妇中,男性因素是促成因素<sup>[2]</sup>。基本的男性不育症评估需要全面的病史和精液分析,仅其中一项不能准确区分不明原因的男性不育症,因此,分子无创检测可以为医生提供有价值的信息,进一步对不明原因的男性不育症进行评估和诊断<sup>[3]</sup>。此外,仅通过组织学工作评估睾丸组织标本的传统测试,在检测和分类精子生成障碍方面的准确性和敏感性都不高<sup>[4]</sup>。miRNA 是一类短(20~23 个核苷酸)的单链非编码核苷酸,能够通过 mRNA 降解或翻译抑制来调节基因表达<sup>[5]</sup>。miRNA 参与了各种生物过程,如增殖、分化、发育和凋亡<sup>[6]</sup>。有报道显示,miRNA 表达模式的改变与不同

的人类睾丸组织病理学模式、生精功能障碍有关<sup>[7]</sup>。因此,精液 miRNA 可以作为评估人类男性生育状况的特定生物标志物。基于此,本研究通过高通量测序检测精液中 miRNA 表达水平,探讨精液中 miRNA 表达水平对男性不育症的诊断价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2019 年 4 月至 2021 年 4 月本院收治的 168 例男性不育症患者,其中 20 例通过高通量测序分析其精液中 miRNA 表达水平,年龄 23~39 岁,平均(32.45±6.23)岁;另外 148 例为研究组,年龄 22~41 岁,平均(32.54±5.29)岁。排除标准:(1)采集精液前接受任何治疗的患者;(2)肿瘤患者;(3)全身性自身免疫性疾病患者;(4)严重心、肝、肾功能损害者;(5)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制

△ 通信作者, E-mail: ynjanfnmusf@163.com。