

• 论 著 •

血清标志物检测在胰腺癌患者中的诊断价值

谢海林, 陈芳, 李丽, 孟海华

(青海省第五人民医院/青海省肿瘤医院, 西宁 810007)

摘要:目的 探讨癌胚抗原相关细胞黏附分子-1(CEACAM-1)、糖类抗原 242(CA242)、巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)检测在胰腺癌诊断的临床价值。方法 选择 2014 年 5 月至 2015 年 12 月该院就诊的胰腺癌患者 45 例(胰腺癌组), 随机选择良性胰腺病患者 48 例(良性胰腺病组)和健康体检者 50 例(健康对照组)。采用电化学发光分析仪检测各组 CA242 水平, 使用酶联免疫吸附试验检测各组 CEACAM-1、MIC-1 水平。受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标的诊断效能, 比较 3 种指标诊断胰腺癌的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值。结果 胰腺癌组患者 MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平明显高于其他 2 组($P < 0.05$), 良性胰腺病组患者 MIC-1 水平高于健康对照组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析, MIC-1、CEACAM-1、CA242 曲线下面积(AUC)分别为 0.892(95%CI 0.831~0.952)、0.935(95%CI 0.872~0.961)、0.827(95%CI 0.717~0.895), 截断值分别为 1 108.8 pg/mL、9.6 ng/mL、32.1 U/mL。CA242 诊断敏感性为 82.2%, 特异性为 87.5%; MIC-1 为 91.1% 和 85.4%; CEACAM-1 为 86.7% 和 93.7%。三者联合检测任意一个阳性诊断胰腺癌的敏感性达 97.8%, 特异性达 75.0%。结论 MIC-1、CEACAM-1、CA242 联合检测有助于提高胰腺癌诊断的特异性和敏感性。

关键词:胰腺癌; 巨噬细胞抑制因子-1; 癌胚抗原相关细胞黏附分子-1; 糖类抗原 242

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.021 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2061-03

Application of serum marker in the diagnosis of pancreatic cancer

XIE Hailin, CHEN Fang, LI Li, MENG Haihua

(the Fifth People's Hospital of Qinghai Province/Tumor Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai 810007, China)

Abstract: Objective To explore the application of MIC-1, CEACAM-1 and CA242 in the diagnosis of Pancreatic Cancer. **Methods** 45 cases of Pancreatic Cancer patients admitted to our hospital from May 2014 to December 2015 were selected, 48 cases of benign Pancreatic disease and 50 cases of healthy persons were selected. The concentration of CA242 in each group were detected by electrochemiluminescence analyzer. The serum MIC-1 and CEACAM-1 level in each group were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The receiver operating characteristic curve was drawn for evaluating the diagnostic efficiency of each index in each group. **Results** The concentrations of MIC-1, CEACAM-1 and CA242 in Pancreatic cancer patients were significantly higher than those in benign Pancreatic disease group and healthy control group ($P < 0.05$). The concentrations of CEACAM-1 in benign Pancreatic disease group were higher than those healthy control group ($P < 0.05$). The area under ROC curve were 0.892(95%CI 0.831-0.952), 0.935(95%CI 0.872-0.961), 0.827(95%CI 0.717-0.895). Based on the ROC curve, the cut-off values of MIC-1, CEACAM-1 and CA242 were 1 108.8 pg/mL, 9.6 ng/mL and 32.1 U/mL, respectively. CA242 sensitivity 82.2% and specificity 87.5%, MIC-1 sensitivity 91.1% and specificity 85.4%, CEACAM-1 sensitivity 86.7% and specificity 93.7%. The sensitivity of any positive of the three markers was increased to 97.8% and the specificity of combined detection of the three markers was increased to 75.0%. **Conclusion** Combined detection of MIC-1, CEACAM-1, CA242 can improve the specificity and sensitivity of Pancreatic Cancer diagnosis.

Key words: pancreatic cancer; macrophage inhibitory cytokine 1; carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1; carbohydrate antigen 242

胰腺癌是致死性的恶性肿瘤, 5 年生存率只有 5%, 早期诊断困难^[1]。胰腺癌症状无特异性, 因此诊断被延误, 准确的血清学检测有利于胰腺癌高危人群的筛查。国外研究表明, 巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)及癌胚抗原相关细胞黏附分子-1(CEACAM-1)是目前用于筛查胰腺癌的新肿瘤标志物, 但国内报道甚少。现检测血清 MIC-1、CEACAM-1、糖类抗原 242(CA242)水平, 探讨 3 种肿瘤标志物对胰腺癌诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2015 年 12 月该院就诊的胰腺癌患者 45 例, 均经病理和(或)细胞学明确诊断, 无其他部位恶性肿瘤, 无严重肝肾功能障碍, 无血液系统等其他疾病。

另随机选择良性胰腺病患者 48 例和健康体检者 50 例。胰腺癌组: 男 31 例, 女 14 例, 年龄 38~81 岁, 平均年龄(64.3±9.7)岁。良性胰腺病组: 男 35 例, 女 13 例, 年龄 34~80 岁, 平均年龄(59.6±7.8)岁; 健康对照组: 男 39 例, 女 11 例, 年龄 34~76 岁, 平均年龄(58.8±5.7)岁。3 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 采用由德国罗氏诊断试剂公司生产电化学发光分析仪 Cobas6000-e601 及 CA242 诊断试剂盒。MIC-1 由美国 R&D 公司提供, CEACAM-1 由 ABNOVA 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 方法 抽取各组研究对象的空腹外周静脉血标本 4 mL,

离心后取上清液置-20℃待检。使用电化学发光分析仪检测各组 CA242 水平。应用酶联免疫吸附试验检测血清 MIC-1、CEACAM-1 水平。

1.4 观察指标 (1)比较各组 MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平。(2)根据受试者工作特征(ROC)曲线确定 MIC-1、CEACAM-1、CA242 对胰腺癌诊断的最佳临界值,计算其特异性、敏感性、阳性预测值、阴性预测值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用单因素方差分析,两样本均数的比较采用 SNK-*q* 检验;2 组间比较应用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象各指标检测结果比较 胰腺癌组患者 MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平明显高于其他 2 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	MIC-1 (pg/mL)	CEACAM-1 (ng/mL)	CA242 (U/mL)
胰腺癌组	45	3 542.3 ± 1 021.3 ■	42.2 ± 18.4 ■	162.4 ± 72.6 ■
良性胰腺病组	48	941.0 ± 510.4 ■●	4.87 ± 2.8 ■●	20.3 ± 7.4 ■●
健康对照组	50	328.9 ± 170.6	1.48 ± 1.2	12.7 ± 5.4
<i>F</i>		78.23 102.64	123.34	
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,■ $P < 0.05$;与胰腺癌组比较,● $P < 0.05$

表 2 3 种标志物对胰腺癌诊断价值的结果比较(%)

检测指标	敏感性	特异性	阳性 预测值	阴性 预测值
CA242	82.2	87.5	86.0	84.0
MIC-1	91.1	85.4	85.4	91.1
CEACAM-1	86.7	93.7	92.8	88.2
MIC-1、CEACAM-1、CA242 任一阳性	97.8	75.0	78.6	97.3
MIC-1、CEACAM-1、CA242 均阳性	64.5	95.8	93.5	74.2

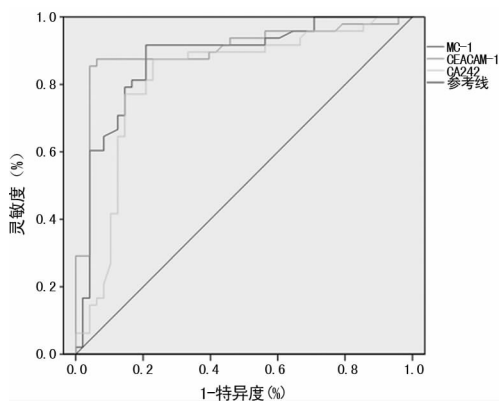


图 1 ROC 曲线图

2.2 3 种标志物对胰腺癌的诊断价值 MIC-1、CEACAM-1、CA242 曲线下面积(AUC)分别为 0.892(95%CI 0.831~0.952)、0.935(95%CI 0.872~0.961)、0.827(95%CI 0.717~0.895),MIC-1、CEACAM-1、CA242 诊断胰腺癌最佳临界值

分别为 1 108.8 pg/mL、9.6 ng/mL、32.1 U/mL。与 CA242 和 CEACAM-1 比较,MIC-1 对胰腺癌的敏感性最高,为 91.1%;与 CA242 和 MIC-1 比较,CEACAM-1 对胰腺癌的特异性最高,为 93.7%。MIC-1、CEACAM-1、CA242 联合检测任意一个阳性对胰腺癌的敏感性达 97.8%,阴性预测值为 97.3%,均高于单项指标对胰腺癌的诊断,但特异性仅为 75.0%。MIC-1、CEACAM-1、CA242 联合检测均阳性对胰腺癌的特异性为 95.8%,均高于单项指标检测,但敏感性仅为 64.5%。见表 2 和图 1。

3 讨论

内镜和胰腺组织活检是确诊胰腺癌的金标准,但由于侵袭性检查方法患者难以接受,且检查成本和操作风险较高,不适宜低风险人群筛查。血清肿瘤标志物属于无创性检测,已被广泛应用于恶性肿瘤的筛查诊断和治疗效果的判断。CA242 是临床常用的血清肿瘤标志物,可出现不同程度的升高,但由于其低特异性和低敏感性不符合临床诊断要求^[2-4]。

MIC-1 是转化生长因子 β 超家族成员的一种分泌形式,最初在巨噬细胞中被发现,正常情况下稳定地表达在大多数组织,病理情况下,如发生癌症时,MIC-1 大量、异常表达。MIC 在癌形成相关活性中起关键作用,如细胞增殖、迁徙、凋亡和血管形成,其在胚胎发育和细胞压力信号应答方面起调节作用,参与复合物调节机制和其他生长因子信号网络的相互作用^[5-6]。患者病情加重时,癌细胞、血清或脑脊液中的 MIC-1 表达水平极大地增加,可能与患者预后不良和生存率低下呈正相关^[7]。Kaur 等^[8]研究表明,MIC-1 是胰腺癌潜在的新肿瘤标志物,与良性胰腺肿瘤和健康对照者比较,胰腺癌患者 MIC-1 水平显著增加,并与胰腺癌进展有关。

CEACAM-1 是一种免疫球蛋白超家族成员,由 N 末端和可变的多种细胞外 Ig 样结构域组成,在上皮细胞或活化内皮细胞表面表达,在细胞与细胞之间黏附、分化、凋亡、免疫应答等多种细胞进程中起作用。CEACAM-1 是一种跨膜糖蛋白,与健康对照组比较 CEACAM-1 在胰腺癌患者血清中高表达^[9-10]。Gebauer 等^[11]研究表明,CEACAM-1 可作为诊断胰腺癌的肿瘤标志物,其特异性优于 CA242。最新发现,胰腺癌患者血清 MIC-1 水平呈不同程度增加。CA242 是消化道肿瘤细胞的一种唾液酸化糖蛋白,在肿瘤发生、发展中被肿瘤细胞合成和分泌至血液,其表达量的增加与胰腺癌进展有关。CA242 是早期诊断胰腺癌的血清肿瘤标志物,CA242 对胰腺癌的特异性和敏感性均优于 CA125 和癌胚抗原,CA242 对胰腺癌的特异性优于 CA19-9,但对胰腺癌诊断的敏感性低于 CA19-9^[12]。

本研究结果显示,胰腺癌组与健康对照组比较,MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平均显著升高,且胰腺癌组患者 MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平高于良性胰腺病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示胰腺癌患者 MIC-1、CEACAM-1、CA242 水平显著升高,表明 MIC-1、CEACAM-1、CA242 检测有助于胰腺癌的鉴别诊断。

本研究结果显示,MIC-1、CEACAM-1、CA242 对胰腺癌诊断的 AUC 分别是 0.892(95%CI 0.831~0.952)、0.935(95%CI 0.872~0.961)、0.827(95%CI 0.717~0.895)。根据 ROC 曲线确定的 MIC-1、CEACAM-1、CA242 对胰腺癌诊断的最佳临界值,MIC-1 敏感性最高,高于 CA242。CEACAM-1 特异性高,优于 MIC-1 和 CA242,但敏感性低于 MIC-1。MIC-1、CEACAM-1、CA242 联合检测对胰腺癌诊断的敏感性和特异

性均高于单项检测指标,提示 MIC-1、CEACAM-1、CA242 联合检测可弥补单项指标的局限性。

综上所述, MIC-1、CEACAM-1 具有重要的临床应用价值, MIC-1、CEACAM-1 与 CA242 联合检测,可提高诊断的敏感性和特异性,有助于胰腺癌的筛查和辅助诊断。

参考文献

[1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.

[2] 何全利, 刘伟, 鲁之中, 等. 血清铁蛋白及 CA19-9、CA242 和 CEA 联合检测对胰腺癌的诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(6):696-698.

[3] Lee MX, Saif MW. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma: An urgent call [J]. *JOP*, 2009, 10(2):104-108.

[4] Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(3):626-635.

[5] Khaled YS, Elkord E, Ammori BJ, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1: a review of its pleiotropic actions in cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11(5):186-190.

[6] Wang X, Li Y, Tian H, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) as a novel diagnostic serum biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 8(4):564-578.

[7] Mehta RS, Song MY, Bezawada N, et al. A prospective study of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and risk of colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(4):16-19.

[8] Kaur S, Chakraborty S, Baine MJ, et al. Potentials of plasma NGAL and MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55171.

[9] Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMS) in cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3/4):634-671.

[10] Gong DY, Fu HX, Peng Y, et al. Diagnostic value of serum CEACAM1 in patients with pancreatic cancer [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31(1):164-166.

[11] Gebauer F, Wicklein D, Horst J, et al. Carcinoembryonic antigen-Related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e113023.

[12] Gu YL, Lan CJ. Applicative value of serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in patients with diagnosis and prognosis for pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15):6569-6573.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-02-24)

(上接第 2060 页)

参考文献

[1] 叶宏波, 金晓慧. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作并 II 型呼吸衰竭的疗效分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11):2778-2780.

[2] Garcia-Delgado M, Navarrete I, Garcia-Palma MJ, et al. Post-operative respiratory failure after cardiac surgery: use of noninvasive ventilation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(14):443-447.

[3] 王迪佳, 朱光发, 刘双, 等. 无创正压通气治疗心脏术后急性呼吸衰竭的疗效和安全性研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2013, 32(2):169-173.

[4] 卓安山, 李奕, 官振标, 等. 无创正压通气治疗老年急性左心衰竭合并肺水肿的临床研究 [J]. *中华肺部疾病杂志*, 2015, 8(5):590-594.

[5] 孟宪浩, 吴业新, 王英亮, 等. 无创正压通气治疗急性左心衰竭合并低氧血症患者的效果观察 [J]. *中国综合临床*, 2014, 30(2):135-137.

[6] Shi JX, Xu J, Suv WK, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(1):140-147.

[7] 余开颜, 祝敏芳, 李赛琪, 等. 无创正压通气治疗食管癌术后急性呼吸衰竭患者的临床研究 [J]. *中华危重症医学杂志*, 2015, 8(5):306-308.

[8] 程蓬江. 早期应用无创正压通气治疗 COPD 急性加重期患者的有效性与安全性研究 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11

(5):706-707.

[9] Pisani L, Nava S. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(4):501-506.

[10] 刘志强, 张敏, 陈光喜, 等. 无创正压通气治疗 AECOPD 伴呼吸衰竭、意识障碍患者的临床观察 [J]. *中华保健医学杂志*, 2014, 16(6):445-447.

[11] Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 24(2):698-705.

[12] 彭军, 董丽霞, 曹洁, 等. 无创正压通气成功治疗 14 岁 II 型呼吸衰竭 1 例 [J]. *中华肺部疾病杂志*, 2014, 16(6):445-447.

[13] 纪颖, 安晓杰, 邓赶飞, 等. 无创正压机械通气治疗支气管哮喘急性发作合并呼吸衰竭的疗效观察 [J]. *中华临床医师杂志*, 2015, 9(24):4543-4546.

[14] Mosier JM, Hypes C, Joshi R, et al. Ventilator strategies and rescue therapies for management of acute respiratory failure in the emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 2015, 66(5):529-541.

[15] 董学敏, 王斐. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭 30 例患者应用无创呼吸机治疗的护理 [J]. *中华肺部疾病杂志*, 2016, 9(1):109-110.

(收稿日期:2017-02-11 修回日期:2017-04-10)