

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.021

CT 灌注参数联合血清 LRG1、CA19-9 在早期胰腺癌诊断中的价值

穆亚娟¹, 韩瑞瑞^{1△}, 张 璞², 杨金艳¹, 李飞飞¹, 刘庆东¹

陕西省榆林市第一医院:1. 消化内科;2. 急诊科, 陕西榆林 719000

摘 要:目的 探讨 CT 灌注参数联合血清富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1(LRG1)、血清癌抗原 19-9(CA19-9)在早期胰腺癌诊断中的价值。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的 102 例早期胰腺癌患者作为胰腺癌组,另选取同期收治的 50 例肿块型胰腺炎患者作为胰腺炎组。检测并比较两组患者 CT 灌注参数[血容量(BV)、对比剂平均通过时间(MTT)、血流量(BF)、表面通透性(PS)]及血清 LRG1、CA19-9 水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 单独及联合预测早期胰腺癌的价值。结果 胰腺癌组患者 BV、BF、PS 低于胰腺炎组,而 MTT 高于胰腺炎组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胰腺癌组血清 LRG1、CA19-9 水平显著高于胰腺炎组($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,BV、MTT、BF、PS 与血清 LRG1、CA19-9 联合检测早期胰腺癌的曲线下面积(AUC)优于各指标单独检测。结论 CT 灌注参数、血清 LRG1、CA19-9 均可作为预测胰腺癌的标志物,且联合检测可提高早期胰腺癌的诊断率。

关键词:CT 灌注参数; 富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1; 癌抗原 19-9; 胰腺癌

中图法分类号:R735.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3193-04

Value of CT perfusion parameters combined with serum LRG1 and CA19-9 in the diagnosis of early pancreatic cancer

MU Yajuan¹, HAN Ruirui^{1△}, ZHANG Pu², YANG Jinyan¹, LI Feifei¹, LIU Qingdong¹

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Emergency,
Yulin First Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: Objective To explore the value of CT perfusion parameters combined with serum leucine-rich α -2 glycoprotein 1(LRG1) and serum cancer antigen 19-9(CA19-9) in the diagnosis of early pancreatic cancer. **Methods** A total of 102 patients with early pancreatic cancer in Yulin First Hospital from June 2019 to June 2022 were selected as pancreatic cancer group, and 50 patients with mass pancreatitis in the same period were selected as pancreatitis group. The CT perfusion parameters [blood volume (BV), mean transit time (MTT), blood flow (BF) and surface permeability (PS)] and serum LRG1, CA19-9 levels of the two groups were detected and compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves were employed to analyzed the value of CT perfusion parameters and serum LRG1, CA19-9 alone or in combination in predicting early pancreatic cancer. **Results** Compared with the pancreatitis group, BV, BF and PS in pancreatic cancer group decreased significantly($P < 0.05$), while MTT increased obviously ($P < 0.05$). The serum levels of LRG1 and CA19-9 in the pancreatic cancer group were significantly higher than those in the pancreatitis group ($P < 0.05$). ROC curves analysis showed that the AUC of combined detection of BV, MTT, BF, PS and serum LRG1, CA19-9 in predicting early pancreatic cancer was superior to the individual detection of the above indexes. **Conclusion** CT perfusion parameters and serum LRG1, CA19-9 can be used as markers to predict pancreatic cancer, and combined detection can improve the early diagnosis rate of pancreatic cancer.

Key words:CT perfusion parameters; leucine-rich α -2 glycoprotein 1; cancer antigen 19-9; pancreatic cancer

胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,由于起病隐匿,早期症状缺乏特异性,且胰腺位于腹膜后,易被腹腔组织器官遮挡,导致胰腺癌早期确诊困难,延

误治疗时机,影响患者预后^[1-2]。随着影像学技术的不断发展,CT 灌注成像已广泛应用于临床中,通过其为组织器官血流动力学提供的影像学参数判定组织

的良、恶性,为胰腺癌患者提供诊断依据^[3]。富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1(LRG1)是一种血清糖蛋白,由 312 个富含亮氨酸重复序列的氨基酸组成,已有研究表明,LRG1 可调节细胞黏附、凋亡和迁移,并且与各种生物过程相关^[4]。血清癌抗原 19-9(CA19-9)是检测胰腺癌的常规生物标志物,但其局限性在于其只在几种良性疾病和多种类型的晚期胃肠腺癌中增加,且对于仍处于可治愈阶段的小肿瘤的灵敏度较差^[5]。有研究显示,影像学成像、血清生物标志物已被广泛用于早期胰腺癌的诊断中^[6-7]。但 CT 灌注参数联合血清生物标志物用于胰腺癌患者早期检测的研究较少。因此,本次研究探讨了 CT 灌注参数联合血清 LRG1、CA19-9 在早期胰腺癌诊断中的价值,旨在为临床诊断提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月本院收治的 102 例早期胰腺癌患者作为胰腺癌组,另选取同期收治的 50 例肿块型胰腺炎患者作为胰腺炎组。胰腺癌组男 58 例,女 44 例;年龄 32~60 岁,平均(48.37±5.72)岁;体质指数(BMI):18.69~24.53 kg/m²,平均(20.57±1.12)kg/m²;症状:腹痛 88 例,黄疸 19 例,其他 58 例;根据美国癌症联合委员会胰腺癌分期标准进行分期:I 期 57 例,II 期 45 例。胰腺炎组男 29 例,女 21 例;年龄 33~65 岁,平均(48.16±5.93)岁;BMI 18.37~24.61 kg/m²,平均(20.81±1.04)kg/m²;症状:腹痛 44 例,黄疸 9 例,其他 29 例。两组患者性别、年龄、BMI 及症状比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)胰腺癌组患者符合胰腺癌诊断标准^[8],且分期为 I~II 期;(2)胰腺炎组患者符合肿块型胰腺炎诊断标准^[9];(3)均为首次发病。排除标准(1)既往有腹部手术史者;(2)伴有恶病质体征者;(3)伴有其他全身性感染性疾病者;(4)伴有凝血功能障碍者;(5)伴有严重肝、肾功能不足者;(6)伴有其他恶性肿瘤者;(7)伴有认知功能障碍者。所有患者或其家属均签署知情同意书。本次研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 CT 灌注成像检测 所有入组患者均采用飞利浦 CT 灌注成像仪(型号:briliance256)检查胰腺及胰周,检查当天禁饮、禁食。患者取仰卧位,扫描期间屏气 10~15 s,扫描参数:100 kV,190 mA,螺距:0.6,层厚:5 mm;采用 ADMIER 重建算法,强度为 3,卷积核 Bv40,视野(FOV)为 300 mm×300 mm,重建层厚 7 mm,层间隔 7 mm;以 5 mL/s 注入碘对比剂

50 mL 后延迟 40 s,生成重建图像。然后再次注射 70 mL 碘对比剂多角度观察病变及病变周围。图像采集完成后采用 Perfusion2 软件分析病灶组织、胰腺组织及腹主动脉的血容量(BV)、对比剂平均通过时间(MTT)、血流量(BF)和表面通透性(PS)。

1.2.2 血清 LRG1、CA19-9 检测 采集所有入组患者清晨静脉血 3 mL,3 000r/min 离心 5 min,分离上清液,置于-20 ℃环境下保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LRG1、CA19-9 水平,试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 预测胰腺癌的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CT 灌注参数比较 胰腺癌组患者 BV、BF、PS 低于胰腺炎组,MTT 显著高于胰腺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 CT 灌注参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BV (mL/kg)	MTT[mL/ (min·kg)]	BF[mL/ (min·kg)]	PS (s)
胰腺癌组	102	8.09±2.73	12.43±3.86	89.69±23.64	16.81±5.03
胰腺炎组	50	16.86±5.14	7.54±2.41	127.52±29.65	23.58±6.75
<i>t</i>		-13.750	8.201	-8.507	-6.941
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者血清 LRG1、CA19-9 水平比较 胰腺癌组血清 LRG1、CA19-9 水平显著高于胰腺炎组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清 LRG1、CA19-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LRG1(μg/mL)	CA19-9(U/mL)
胰腺癌组	102	8.16±2.54	65.67±21.84
胰腺炎组	50	5.39±1.71	30.67±7.46
<i>t</i>		6.970	11.005
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 单独及联合预测胰腺癌的价值 ROC 曲线分析结果显示,BV、MTT、BF、PS 与血清 LRG1、CA19-9 可用于胰腺癌的预测,且联合检测的曲线下面积(AUC)优于各指标单独检测。见表 3、图 1。

表 3 CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 单独及联合预测胰腺癌的价值

指标	AUC	SE	P	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
BV	0.920	0.025	<0.001	0.864~0.957	12.793 mL/kg	74.0	99.0
MTT	0.924	0.023	<0.001	0.870~0.961	10.069 mL/(min·kg)	82.0	90.2
BF	0.829	0.037	<0.001	0.759~0.885	102.933 mL/(min·kg)	78.0	78.4
PS	0.854	0.035	<0.001	0.788~0.906	22.215 s	76.0	86.3
LRG1	0.844	0.037	<0.001	0.776~0.897	6.566 ug/mL	82.0	82.4
CA19-9	0.960	0.021	<0.001	0.914~0.985	44.144 U/mL	90.0	98.0
6 项联合	0.984	0.004	<0.001	0.964~0.997	—	94.0	98.0

注：—表示无数据。

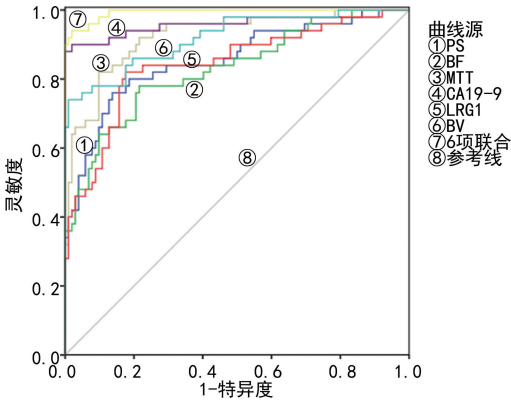


图 1 CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 单独及联合预测胰腺癌的 ROC 曲线

3 讨 论

胰腺癌是常见的恶性肿瘤之一，其特征是进展迅速、病死率高^[10]。由于胰腺位于腹腔深处，缺乏特异性检测方法，并且早期胰腺癌无独特症状，导致其早期检测困难^[11]。CT 检测是评估疑似胰腺和胰周疾病的常用成像方式，尤其是可用于胰腺癌的诊断。在胰腺癌的检测和诊断中，CT 检测对于确定手术不可切除性的灵敏度较高，但对于确定可切除性时，准确度较低^[12]。而 CT 灌注参数的应用极大地提高了 CT 检测对胰腺成像的能力，并可对胰腺和胰周病变进行评估^[13]。本次研究显示，胰腺癌组患者 BV、BF、PS 低于胰腺炎组，MTT 高于胰腺炎组 ($P<0.05$)，说明相较于胰腺炎患者，胰腺癌患者血供较低，病灶血管壁不完整。进一步 ROC 曲线分析发现，BV、BF、PS、MTT 对胰腺癌均有一定的诊断价值。相关研究显示，CT 灌注参数对胰腺癌诊断具有一定临床价值^[14]，与本次研究结果一致。

血清 CA19-9 作为胰腺癌广泛使用的生物标志物，其是唾液酸化的 Lewis 血型抗原的表位，具有较好的诊断性能，在有症状的胰腺癌患者中灵敏度较高，但 CA19-9 水平在胰腺炎和其他良性胰腺疾病中也会出现升高现象，因此其诊断胰腺癌的特异性较差^[15]。在本次研究中，胰腺癌组患者 CA19-9 水平显著高于胰腺炎组 ($P<0.05$)，说明 CA19-9 在胰腺癌

患者中水平升高更为显著。进一步 ROC 曲线分析发现，CA19-9 可作为胰腺癌的预测指标。相关研究显示，CA19-9 联合影像学检测可有效提高胰腺癌诊断的准确率^[16]，与本次研究结果相符。

血清 LRG1 是一种新的中性粒细胞早期分化的标志物，在不同情况下与血管生成相关的血清糖蛋白，并在胰腺癌组织中呈高表达，此外，LRG1 的表达可象征调节胰腺癌细胞的生存力、迁移和侵袭^[17]。相关研究显示，LRG1 在卵巢癌、胃癌、食管癌、子宫内膜癌中均呈高表达，因此 LRG1 表达水平改变被认为是预测癌症患者预后的生物标志物^[18]。在本次研究中，胰腺癌组 LRG1 水平显著高于胰腺炎组 ($P<0.05$)，且经 ROC 曲线分析显示，LRG1 可作为胰腺癌患者的预测因子，表明 LRG1 作为胰腺癌诊断预测的新候选生物标志物的潜力。相关研究显示，胰腺癌组织中 LRG1 水平显著高于癌旁组织，且其表达与胰腺癌患者临床病理特征及预后显著相关，可作为预后指标^[19]，与本次研究结果相似，说明 LRG1 与胰腺癌的发生、发展有关，可作为胰腺癌早期诊断的潜在生物标志物。

本次研究还发现，CT 灌注参数联合血清 LRG1、CA19-9 诊断胰腺癌的 AUC 高于各指标单独检测，可能是由于 CT 灌注参数可评价器官、组织血供情况及血流动力学状态，同时 CT 灌注参数有完善的图像处理功能，利用不同模式，为早期诊断胰腺癌提供完善影像学信息^[20]。

综上所述，CT 灌注参数、LRG1、CA19-9 均可作为预测胰腺癌的标志物，且 BV、BF、PS 水平越低，MTT 水平越高，胰腺癌的发生率越大，但本研究并未对患者治疗过程中的 CT 灌注参数及 LRG1、CA19-9 水平进行探讨，后续研究应加大样本量，扩大研究范围，为胰腺癌患者治疗及预后提供多标志物。

参考文献

[1] 任自敬,徐红霞,李星阅,等. N-乙酰-L-半胱氨酸通过 AMPK/mTOR 途径激活保护性自噬降低青蒿琥酯诱导

的胰腺癌细胞死亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022,43(3):354-360.

[2] 葛英霖,李孟磊,肖纪涛. 多层螺旋 CT 在胰腺癌诊治中的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(4):104-106.

[3] 廖娟,鲜锐,杨菊生,等. MRI 联合 MSCT 在胰腺癌术前诊治中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(8):111-113.

[4] 李雁儒,李娟,李培龙,等. 胰腺癌不同进展期血清外泌体蛋白质组学分析[J]. 山东大学学报(医学版),2022,60(10):33-41.

[5] 钱佳璐,汤娜. 血小板与淋巴细胞比值联合 CA19-9 预测胰腺癌预后[J]. 现代消化及介入诊疗,2022,27(4):512-515.

[6] 周欣,杨学燕,胡迎,等. 多层螺旋 CT 与 MRI 扫描对胰腺癌、慢性胰腺炎的诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(3):94-96.

[7] 张金令,王青青,魏艳蕾,等. 血清 CEACAM-1、CA199、MIC-1 联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):108-111.

[8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014 版)[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(11):831-837.

[9] 赵建国,王震侠. 慢性肿块型胰腺炎诊断和外科治疗[J]. 肝胆胰外科杂志,2015,27(4):308-310.

[10] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(7):493-502.

[11] 王子铭,单小霞,江峰. 超声、CT 检查对急性胰腺炎诊断及临床治疗的辅助作用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022(2):102-104.

[12] 朱亚莹,朱奎江,陈俊才. CT 检查联合血淀粉酶、脂肪酶在慢性胰腺炎分期诊断中的应用价值[J]. 川北医学院学报,2022,37(10):1325-1328.

[13] 李真真,黄明刚,冯永恒,等. 多层动态容积 CT 胰腺癌灌注成像的临床应用研究[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(5):829-832.

[14] 李婷婷,李海燕,薛乐. 腹部 MSCT 检查联合 AMY、CRP 及 PCT 指标对胰腺炎的诊断价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(11):115-117.

[15] ZHANG J,WANG Y,ZHAO T,et al. Evaluation of serum MUC5AC in combination with CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):31.

[16] 周长升,荀欣,黄建钊,等. CEA 联合 CA19-9 检查在胆胰腺癌诊断中的价值连续 13 年单中心回顾性研究[J]. 肝胆外科杂志,2022,30(1):52-56.

[17] CAI D,CHEN C,SU Y,et al. LRG1 in pancreatic cancer cells promotes inflammatory factor synthesis and the angiogenesis of HUVECs by activating VEGFR signaling[J]. J Gastrointest Oncol,2022,13(1):400-412.

[18] 周思思,马颖才,赵相,等. LRG1 及 CA19-9 在胰腺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(7):1149-1152.

[19] 余道武,余天雾,荀毅,等. 胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治,2022,35(3):49-53.

[20] 蒋忠洋,孙欢,马世伟,等. MSCT 联合血清脂肪酶、淀粉酶检测对重型胰腺炎的诊断效能研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(7):110-111.

(收稿日期:2023-02-06 修回日期:2023-08-25)

(上接第 3192 页)

[30] CHATTERJEE P,PEDRINI S,ASHTON N J,et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement,2022,18(6):1141-1154.

[31] ARORA S,LAYEK B,SINGH J. Design and validation of liposomal ApoE2 gene delivery system to evade blood-brain barrier for effective treatment of Alzheimer's disease[J]. Mol Pharm,2021,18(2):714-725.

[32] FERINGA F M,VAN DER KANT R. Cholesterol and Alzheimer's disease: from risk genes to pathological effects[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:690372.

[33] MARTENS Y A,XU S,TAIT R,et al. Generation and validation of *APOE* knockout human iPSC-derived cerebral organoids[J]. STAR Protoc,2021,2(2):100571.

[34] ROSENBERG J B,KAPLITT M G,DE B P,et al. AAVrh. 10-mediated APOE2 central nervous system gene therapy for apoe4-associated Alzheimer's disease[J]. Hum Gene Ther Clin Dev,2018,29(1):24-47.

[35] KOLLER E J,GONZALEZ DE LA CRUZ E,WEINRICH M,et al. Intracerebral expression of AAV-APOE4 is not sufficient to alter tau burden in two distinct models of tauopathy[J]. Mol Neurobiol,2020,57(4):1986-2001.

[36] PENNEY J,RALVENIUS W T, TSAI L H. Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells[J]. Mol Psychiatry,2020,25(1):148-167.

[37] HOU X,ZHANG X,ZOU H,et al. Differential and substrate-specific inhibition of γ -secretase by the C-terminal region of ApoE2, ApoE3, and ApoE4[J]. Neuron,2023,111(12):1898-1913.

[38] SIEDLINSKI M,CARNEVALE L,XU X,et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure[J]. Eur Heart J,2023,44(23):2114-2125.

(收稿日期:2023-02-05 修回日期:2023-09-05)