

• 临床研究 •

3 种肿瘤标志物联合检测对胆管癌诊断的临床意义

马洪波,黄涛[△],韩风,陈伟瑜
(河南省肿瘤医院肝胆胰外科,郑州 450008)

摘要:目的 探讨胆管癌患者糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)和细胞角蛋白 19(CK19)的血清学变化及临床意义。方法 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测 54 例胆管癌患者(观察组)和 42 例健康体检者(对照组) CA19-9、CA125 及 CK19 的血清学水平,并计算 3 种标志物单项以及联合检测在胆管癌诊断中的敏感性、特异性及准确性。结果 血清 CA19-9 和 CK19 水平诊断胆管癌的敏感性较好(分别为 81.48%和 92.59%),血清 CA125 的特异度(61.29%)最好,3 种标志物联合检测的准确性为 92.07%,特异性为 92.59%,敏感性为 87.04%。结论 肿瘤标志物联合检测对胆管癌的临床诊断有协同和优势互补的作用,可使准确性增加,误诊率降低。

关键词:胆管肿瘤;CA-125 抗原;CA-19-9 抗原;角蛋白细胞;诊断
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.013 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)25-2603-02

Clinical significance of combined detection of CA19-9,CA125 and CK19 in diagnosing cholangiocarcinoma

Ma Hongbo, Huang Tao[△], Han Feng, Cheng Weiyu
(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou, Henan 450008, China)

Abstract: Objective To explore the serum concentration variation of CA19-9,CA125 and CK19 in cholangiocarcinoma and its clinical significance. **Methods** The electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) was adopted to detect serum CA19-9,CA125 and CK19 levels in 54 patients with cholangiocarcinoma and 42 healthy people with physical examination. The sensitivity,specificity and accuracy of the single and combined detection of these 3 markers were calculated. **Results** Serum CA19-9 and CK19 had better sensitivity in diagnosing cholangiocarcinoma,and the rates were 81.48% and 92.59%,respectively. Serum CA125 had the best specificity(61.29%). The accuracy of combined detection of 3 markers was 92.07%,the specificity was 92.59%. The misdiagnosis rate was decreased to 87.04%. **Conclusion** The combined detection of tumor markers has synergic action and plays the role of complementary advantages in the diagnosis of cholangiocarcinoma,which can increase the diagnostic accuracy and reduce the misdiagnosis rate.

Key words: bile duct neoplasms;CA-125 antigen;CA-19-9 antigen;keratinocytes;diagnosis

胆管癌通常是指原发于肝外胆道上皮细胞的恶性肿瘤。因其起病隐匿,且病理变化较为复杂,致使术前诊断率较低,预后较差。近年来,肿瘤标志物对肿瘤的诊断价值成为研究的热点。与此同时越来越多的肿瘤相关抗原的检测也被应用到胆管癌的诊断中。然而目前尚无一种标志物的血清学水平对胆管癌的诊断具有绝对的特异性,因此将多种肿瘤标志物联合检测可弥补单项检测的不足,有助于提高诊断的准确率^[1]。目前一致认为糖类抗原 19-9(CA19-9)是胆管癌诊断最重要的指标,敏感性虽然很高,但特异性却不高。而糖类抗原 125(CA125)的特点是其血清学水平较少受到炎症和胆道结石病的影响,对胆管癌诊断的特异性相对较高。细胞角蛋白 19(CK19)表达于原发病灶在胆管的肿瘤细胞,而在肝细胞癌中不表达,可以用于鉴别诊断肝细胞癌和胆管癌。可见这 3 种标志物各有优点,也各有不足。本研究将对胆管癌患者血清 CA19-9、CA125 和 CK19 的水平变化进行联合检测,以提高胆管癌诊断的敏感性及特异性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院经手术和病理证实为胆管癌的患者 54 例作为观察组,其中,男 32 例,女 22 例;年龄 51~74 岁,平均 58 岁。另选择 42 例同期健康体检者作为对照组,男 28 例,女 14 例;年龄 20~59 岁,平均 47.5 岁;经查心、肝、肾、肺功能均正常,除胆道系统及其他各系统的恶性肿瘤。两组对象的

一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 所有受检者均空腹静脉采血 3 mL,待血自凝后离心分离,将上层血清置于-20℃低温保存待测。采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测样本血清中 CA19-9、CA125 及 CK19 的水平,检测方法均按说明书进行。根据试剂厂家提供的参考值,以 CA19-9>27 U/mL、CA125>35 U/mL、CK19>5 ng/mL 作为阳性判断标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对所有数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CA19-9、CA125、CK19 水平比较 结果显示,观察组 3 种肿瘤标志物的血清学水平均较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 CA19-9、CA125、CK19 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	CK19(ng/mL)
观察组	54	267.64±86.67 [△]	89.72±14.51 [*]	11.31±0.56 [△]
对照组	42	12.36±7.48	4.81±3.43	1.19±0.61

^{*}: $P<0.05$,[△]: $P<0.01$,与对照组比较。

2.2 血清 CA19-9、CA125、CK19 水平诊断胆管癌的准确性、特异性及敏感性 根据肿瘤标记物试剂厂家规定的阳性诊断

[△] 通讯作者,E-mail:mhbht001@163.com。

标准进行判断。CA19-9、CA125、CK19 对胆管癌诊断的敏感性分别为 81.48%(44/54)、37.04%(20/54)、92.59%(50/54),其中 CA19-9 和 CK19 的敏感性较高。CA19-9 的特异性最低,而准确性最高。CK19 的各项指标均较好。3 种肿瘤标志物联合检测的准确性、特异性、敏感性,见表 2。

表 2 3 种肿瘤标志物诊断胆管癌的准确性、特异性及敏感性(%)

检测指标	准确性	特异性	敏感性
CA19-9	81.67	31.35	81.48
CA125	44.78	61.29	37.04
CK19	69.35	50.23	92.59
CA19-9+CA125+CK19	92.07	92.59*	87.04

*: $P<0.05$,与单一指标检测比较。

3 讨 论

肿瘤标志物 CA19-9 是一种低聚糖类肿瘤相关抗原,在消化道肿瘤尤其是胆管和胰腺肿瘤中常见明显升高,目前是诊断胆管癌和胰腺癌最有效的肿瘤标志物^[2-3]。然而随着 CA19-9 血清学检查在临床上的广泛应用,人们逐渐发现血清 CA19-9 升高也经常出现在良性疾病中,尤其在胆道结石所致的阻塞性黄疸患者中血清 CA19-9 阳性率较高,与胆胰恶性肿瘤相比其阳性率无明显差异,有关良性疾病血清 CA19-9 水平明显增高的报道越来越多^[4-5]。因此,CA19-9 并非肿瘤细胞所特有,其在许多良性疾病中的升高表明 CA19-9 血清学检测对胆胰肿瘤的诊断存在局限性。而本文的结果也显示 CA19-9 血清学检测敏感性较高,但特异性较低。因此须与其他标志物联合检测方能提高诊断的准确性。

CA125 是一种相对分子质量大于 2×10^6 的糖蛋白表面抗原,是一种广谱肿瘤标志物。在胚胎发育过程中由体腔上皮细胞表达,出生后消失。有人认为 CA125 血清水平的增高与肿瘤负荷的增加有关^[6]。Chen 等^[7]认为 CA125 的特点是其血清学水平较少受到炎症和胆道结石病的影响,并具有相对较高的特异性。本文的结果也显示 CA125 在胆管癌诊断中的特异性高于其他两种指标,但敏感性和准确性却相对较低。

CK19 属于细胞骨架蛋白的一种,在胆道中有特异性表达,其表达方式与患者的年龄、性别无明显关系,只与组织的良、恶性存在明显关系,即当上皮组织出现恶变,并向血液中开始转移时,才可以在外周血液中检测到,而有报道证实大多数的肿瘤早期就可以出现血液微转移^[8-12]。国外有研究表明 CK19 在肝细胞癌和肝细胞腺瘤状增生细胞中不表达,是鉴别胆管癌和肝细胞癌的有效指标^[13-16]。本文结果显示 CK19 除特异性(50.23%)较 CA125 稍低外,其余两项指标均有助于胆管癌的诊断。

在对肿瘤的诊断当中,多种肿瘤标志物联合检测可弥补单一指标检测的不足,并且能够提高隐匿性病灶的检出率。本文通过联合检测与胆管癌相关的肿瘤标志物 CA19-9、CA125 和 CK19 的血清学水平发现,其准确性、特异性和敏感性分别为 92.07%、92.59%和 87.04%。可见,肿瘤标志物联合检测对胆管癌的诊断具有优势互补、相互协同的作用,可使准确度增加,漏诊概率降低,因此可以联合影像学手段实行对胆管癌的早期诊断,从而提高治疗效果,改善预后。

参考文献:

[1] 熊俊,郑启昌,胡俊华. 肿瘤标志物 CA19-9 和 CA242 联

合检测在胆管癌中的诊断价值[J]. 肝胆外科杂志,2005,13(3):203-205.

[2] 谢飞,吕军,冯景,等. CA15-3、CEA 和 CYFRA21-1 联检对乳腺癌诊断的临床意义[J]. 邵阳医学院学报,2009,28(1):45-47.

[3] Ramage JK,Donaghy A,Farrant JM,et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis[J]. Gastroenterology,1995,108(3):865-869.

[4] 姜玉庆,杨秀疆. CA19-9 检测在消化系统良性疾病中的临床意义[J]. 实用医药杂志,2004,21(3):236.

[5] 陈建明,何穗,龙国文,等. 良性胆道疾病 CA19-9 检测的临床意义[J]. 中国医疗前沿,2008,3(13):91.

[6] 刘明涛,韩国宏,吴开春. 肝硬化患者血清 CA125 水平变化的临床意义[J]. 现代医学,2004,32(1):33-34.

[7] Chen CY,Shiesh SC,Tsao HC,et al. The assessment of biliary CA125,CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis[J]. Hepatogastroenterology,2002,49(45):616-620.

[8] 崔永琴. 检测血清 CA125 对恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国现代药物应用,2010,4(4):96-97.

[9] 周文策,李玉民. 细胞角蛋白 7、18、19 在壶腹周围癌淋巴结微转移灶的检测及临床意义[J]. 消化外科,2005,4(4):271-274.

[10] Zhang F,Chen XP,Zhang W,et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma originating from hepatic progenitor cells: immunohistochemical and double-fluorescence immunostaining evidence [J]. Histopathology, 2008, 52(2):224-232.

[11] Yang Z,Liang Y,Li C,et al. Serum CA125 elevation is independently associated with serositis in SLE patients[J]. Clin Exp Rheumatol,2012,30(1):93-98.

[12] Yuan W,Xia G,Zhao C,et al. Anti-idiotypic single chain mimicking CA125 linked with tuftsin provides protective immunity against ovarian cancer in mice[J]. Mol Med Report,2012,5(2):388-394.

[13] Dorigo O,Berek JS. Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening[J]. Cancer Prev Res(Phila),2011,4(9):1356-1359.

[14] Wu G,Ba J,Wang E,et al. Diagnostic value of determination of CEA,CA125,CA153 and CA199 assay in pleural fluid for lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2004,7(1):35-37.

[15] Leelawat K,Narong S,Udomchaiprasertkul W,et al. Prognostic relevance of circulating CK19 mRNA in advanced malignant biliary tract diseases[J]. World J Gastroenterol,2012,18(2):175-181.

[16] Tong J,Wang Y,Da JP. Usefulness of CK19,HBME-1 and galectin-3 expressions in differential diagnosis of thyroid papillary microcarcinoma from benign lesions[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2011,33(8):599-604.