

胰腺癌诊断的有效方法与敏感性研究

李 强¹, 姜 华¹, 王汝良¹, 潘洪良^{2△}

(牡丹江医学院附属红旗医院:1.放射线科;2.设备科;黑龙江牡丹江 157011)

[摘要] **目的** 探讨 CT 联合细胞膜糖蛋白(Endoglin)、血管生长因子(VEGF-C)及血清糖链抗原 19-9(CA19-9)检测胰腺癌诊断的敏感性与特异性。**方法** 选取 2010 年 2 月至 2016 年 2 月来该院进行治疗的胰腺病变患者,根据病理检测结果将其分为胰腺癌组(44 例)和良性病变组(48 例),另选 40 例健康人群作为对照组。对所有受试者进行 CT 检测,并测定其血清 Endoglin、VEGF-C 和 CA19-9 水平,计算联合诊断在胰腺癌诊断中的敏感性与特异性。**结果** 胰腺癌组患者 CT 图像中出现病灶变形、边缘模糊和密度不均匀的比例显著高于非胰腺组患者和对照组受试者($P < 0.05$);胰腺癌组患者血清 Endoglin $[5.78(3.95 \sim 9.27) \mu\text{g/L}]$ 、VEGF $[1\ 084.34(493.24 \sim 2\ 103.45) \text{ng/mL}]$ 和 CA19-9 水平 $[58.34(31.02 \sim 90.34) \text{U/mL}]$ 高于对照组和非胰腺癌患者($P < 0.05$);联合诊断的敏感性和阴性预测率分别为 97.72% 和 98.46%,与病理检查结果的一致性最高($Kappa = 0.77, P < 0.01$)。CT、Endoglin、VEGF-C 和 CA19-9 单独诊断的 AUC 分别为 0.760、0.860、0.860 和 0.670,四者联合诊断的 AUC 为 0.892,高于单独检测($P < 0.05$)。**结论** CT 联合 Endoglin、VEGF-C 及 CA19-9 检测用于胰腺癌诊断的敏感性优于 CT 和血清肿瘤标志物单独诊断的敏感性。

[关键词] 体层摄影术;螺旋计算机;细胞膜糖蛋白;血管生长因子;血清糖链抗原 19-9

[中图分类号] R442.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)23-3057-04

Study on the effective methods and sensitivity of the diagnosis of pancreatic cancer

LI Qiang¹, JIANG Hua¹, WANG Ruliang¹, PAN Hongliang^{2△}

(1. Department of Radiology; 2. Department of Equipment, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the sensitivity and specificity of CT combined with Endoglin, vascular growth factor (VEGF-C) and serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in diagnosis of pancreatic cancer. **Methods** The patients with pancreatic diseases treated in hospital were selected from February 2010 to February 2016. According to the pathological findings, they were divided into the pancreatic cancer group (44 cases) and the non pancreatic cancer group (48 cases), and 40 healthy people were chosen as the control group. All subjects were examined by CT, and their serum levels of Endoglin, VEGF-C and CA19-9 were measured to evaluate the sensitivity and specificity of the combined diagnosis. **Results** In the pancreatic cancer group, the proportion of lesion deformation, edge blurring and density inhomogeneity in the CT images were significantly higher than those in the non pancreas cancer group and the control group ($P < 0.05$). The serum levels of Endoglin $[5.78(3.95 - 9.27) \mu\text{g/L}]$, VEGF $[1\ 084.34(493.24 - 2103.45) \text{ng/mL}]$ and CA19-9 $[58.34(31.02 - 90.34) \text{U/mL}]$ in the pancreatic cancer group were higher than those in the control and non pancreatic cancer groups ($P < 0.05$). The sensitivity and negative predictive rates of combined diagnosis were 97.72% and 98.46% respectively, and pathological examination showed the highest consistency ($Kappa = 0.77, P < 0.01$). The AUC of CT, Endoglin, VEGF-C and CA19-9 individually were 0.760, 0.860, 0.860 and 0.670 respectively. The AUC of the four combined diagnosis was 0.892, which was significantly higher than that of the individual diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The sensitivity of CT combined with Endoglin, VEGF-C, and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer is superior to that of individual diagnosis.

[Key words] tomography, spiral computed; Endoglin; vascular growth factor; serum carbohydrate antigen 19-9

胰腺癌作为一种多发性消化系统肿瘤,早期症状隐匿,不易被发现,患者在确诊时往往已经处于疾病的中晚期,治疗难度大,预后差^[1]。CT 检查一直被作为胰腺癌鉴别和诊断的常用方法,但是仅对疑似胰腺癌患者进行 CT 检查,诊断灵敏度和特异性都较差,容易造成误诊和漏诊。目前,临床上最常用于诊断胰腺癌的血清肿瘤标志物是血清糖链抗原 19-9(CA19-9),作为一种单延酸神经节苷酯抗原,在单独进行胰腺癌诊断时的灵敏度和特异性都较高^[2-3]。另外,血管生长因子(VEGF-C)具有刺激血管内皮细胞增生的生理作用,细胞膜糖蛋白 Endoglin 可通过调节其他细胞因子参与血管的重塑和发育过程^[4-5]。因此,本研究也将 Endoglin 和 VEGF-C 作为肿瘤标志物进行检测。本研究旨在探讨 CT 联合上述 3 种血清肿瘤标志物检测用于胰腺癌诊断的敏感性和特异性,为临床胰腺癌的诊断提供更多的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 2 月至 2016 年 2 月来本院进行治疗的胰腺病变患者,按照纳入标准和排除标准选择其中 92 例。对所有 92 例患者均进行手术或穿刺活检,经病理检查确诊为胰腺癌或非胰腺癌。其中胰腺癌组 44 例,男 23 例,女 21 例;年龄 45~72 岁,平均年龄(59.83±2.61)岁,其中有 12 例胰体癌患者、18 例胰尾癌患者和 14 例胰体尾癌患者;非胰腺癌组 48 例,男 26 例,女 22 例;年龄 42~69 岁,平均年龄(58.24±2.43)岁,其中有 18 例炎性假瘤患者、17 例胰腺癌患者和 13 例胰腺假性囊肿患者。另选择同一时间来本院进行体检的健康人群 40 例,作为对照组,其中,男 21 例,女 19 例;年龄 41~67 岁,平均年龄(57.63±2.90)岁。3 组对象在性别和年龄上比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得了医院医学伦理委员会的批准,所有受试者均对研究内容知情同意并签署了知情同意书。纳入标准:(1)所有胰腺病变患者均接受病理切片检查;(2)患者在本研究之前半年内未接受过其他任何形式的治疗;(3)患者依从性较好,可以配合完成各项检查和治疗;(4)入选的健康受试者近期 3 次体检均未出现任何生化指标超标,血压平稳,血糖正常。排除标准:(1)肝肾功能不全患者;(2)HIV 携带者;(3)并发严重高血压、糖尿病、心肺严重疾病及其他重要器官功能障碍者;(4)对研究使用的对比剂过敏者。

1.2 方法

1.2.1 CT 成像检查 患者分组成功后即可接受 CT 成像检查。本研究采用购自东芝公司的 Toshiba Aquilion 64 排螺旋 CT 对所有患者进行 CT 检查。参数设置如下:120kV、mA 自动匹配,螺距 1.375,层

厚/间距为 5 mm,自动重建 2.0 mm。首先平扫患者上腹,而后双期动态增强扫描患者胰腺区域。采用高压注射器由患者的肘静脉向患者体内注入 100 mL 碘对比剂,注射后 40 s 开始进行胰腺期扫描,60 s 后进行门静脉期扫描。同时由 3 位主任医师对所有患者的 CT 图像进行评价,记录患者图像中病灶有无变形、局限性增大、边缘模糊、密度不均匀、胰管扩张特征,并对胰腺病变进行定性诊断,若 3 人意见不一致,以其中意见一致的 2 人的 CT 阳性判断为准。

1.2.2 血液样品采集和检测 患者 CT 检查后进行血样采集。所有患者均禁食 12 h 后取静脉血,离心,收集血清用于 Endoglin、CA19-9 和 VEGF 水平测定。采用贝克曼库尔特 UniCelDxI 800 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒测定血清 CA19-9 水平;采用优尔武汉生物科技公司的 ELISA 试剂盒和北京普天新桥技术有限公司的 PT-3502 型自动酶标仪测定患者血清中 Endoglin 和 VEGF 水平。血清 Endoglin 的参考上限值为 4.5 $\mu\text{g/L}$,CA19-9 的参考上限值为 37 U/mL,VEGF 的参考上限值为 720 ng/mL^[7]。联合诊断时,4 项指标只要有一项指标检出胰腺癌,即表示检出胰腺癌,若 4 项指标均为阴性,则表示未检出。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件分析,计量资料进行正态检验,非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,统计学分析使用非参数 Mann-Whitney 检验;计数资料用例数或百分率表示,采用 χ^2 分析;一致性检验采用 Kappa 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者 CT 征象比较 胰腺癌组患者 CT 图像中出现病灶变形、边缘模糊和密度不均匀的比例显著高于非胰腺组患者和对照组受试者($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组患者血清标志物检测结果 胰腺癌组患者血清 Endoglin、CA19-9 和 VEGF 水平高于对照组受试者($P<0.05$),也显著高于非胰腺癌患者($P<0.05$),良性病变组患者血清 Endoglin、CA19-9 和 VEGF 水平与对照组受试者相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 CT 图像和血清标志物单独以及联合诊断分析 CT 图像和血清肿瘤标志物单独诊断和联合诊断见表 3,联合诊断可显著提高胰腺癌的诊断的敏感性和阴性预测值,与病理检查结果的一致性最高。CT 图像和血清肿瘤标志物单独诊断和联合诊断的受试者工作特征(ROC)曲线见图 1,CT、Endoglin、VEGF-C 和 CA19-9 单独诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.760、0.860、0.860 和 0.670,四者联合诊断的 AUC 为 0.892,高于单独检测($P<0.05$)。

表 1 3 组对象 CT 成像征象对比[n(%)]

组别	n	变形	局限性增大	边缘模糊	密度不均匀	胰管扩张
胰腺癌组	44	31(70.45)	9(20.45)	34(77.27)	23(52.27)	13(29.55)
良性病变组	48	12(25.00)	10(20.83)	16(33.33)	9(18.75)	16(33.33)
对照组	40	4(10.00)	7(17.50)	3(7.5)	2(5.00)	9(22.50)
χ^2		30.493	0.745	37.955	24.415	2.874
P		0.000	0.241	0.000	0.000	0.075

表 2 3 组对象血清标志物检测水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	Endoglin($\mu\text{g/L}$)		VEGF(ng/mL)		CA19-9(U/mL)	
		检测值	阳性例数	检测值	阳性例数	检测值	阳性例数
胰腺癌组	44	5.78(3.95~9.27) ^{ab}	31	1 084.34(493.24~2 103.45) ^{ab}	34	58.34(31.02~90.34) ^{ab}	29
良性病变组	48	3.28(1.48~5.30)	9	495.45(123.95~1 385.83)	14	19.32(9.83~40.29)	19
对照组	40	3.12(1.28~5.09)	7	439.58(98.37~1 184.71)	11	17.49(8.02~39.85)	14

^a: P<0.05, 与对照组比较; ^b: P<0.05, 与良性病变组比较

表 3 CT 图像和血清标志物单独以及联合诊断比较

诊断方法	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Kappa	P
CT	84.09	67.05	56.06	89.39	0.38	<0.01
Endoglin	70.45	81.82	65.96	84.71	0.33	0.01
VEGF-C	77.27	72.73	58.62	86.49	0.19	0.10
CA19-9	65.91	62.50	46.77	78.25	0.06	0.65
联合诊断	97.72	72.72	64.18	98.46	0.77	<0.01

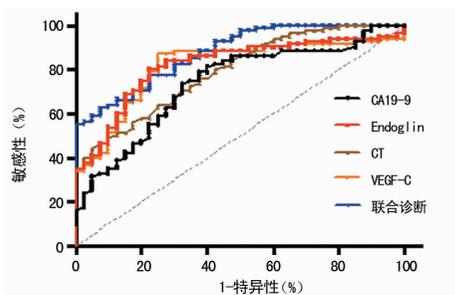


图 1 单独检测和联合检测的 ROC 工作曲线

3 讨论

目前,对胰腺癌的临床治疗要求对疾病做到尽早发现,从而及时切除病灶,可有效延长患者的生存期限。过去,CT 成像一直为胰腺癌的诊断提供很多有价值的临床信息,随着影像学检查技术的发展,现在,一次 CT 扫描可得到重建不同层厚 CT 图像的数据,成像速度快,包容范围大,可实现某些脏器的多时相动态增强检查及功能研究^[6-7]。本研究采用 64 排螺旋 CT 对所有受试者进行胰腺扫描检查,结果显示,胰腺癌患者的 CT 图像表现出典型的特征。绝大多数胰腺癌患者的病灶在 CT 图像中都显示出出现病灶变形、边缘模糊和密度不均匀。本研究中,3 名主治医师对所有患者的 CT 图像进行诊断判别,最终显示,仅采

用 CT 图像作为诊断指标虽然敏感性高,但诊断特异性较低,仅为 67.05%。CT 图像对胰腺癌进行诊断,扫描速度快,可快速获得图像结果,且图像分辨率较高、可以进一步进行图像的后期处理,虽然特异性不高,但是在临床运用中仍然存在巨大价值^[8-9]。

血清肿瘤标志物由机体与肿瘤细胞相互作用分泌产生,通过对其检测可以有效反映肿瘤组织内部环境和肿瘤细胞生长状况。近年来,随着诊断科学的不断发展,对血清肿瘤标志物的检测越来越受到临床工作者重视,这种检测方法方便、快捷,可以为临床诊断提供有价值的信息^[10-11]。Endoglin、VEGF-C 和 CA19-9 是 3 种典型的血清肿瘤标志物。其中,Endoglin 是一种由 633 个氨基酸构成的膜结合性糖蛋白,在正常机体中,Endoglin 是机体血管生成和生长所必需的因子,表达较低,但在肿瘤患者体内,由于肿瘤细胞的生长、增殖和转移都离不开新血管的生成,Endoglin 会过度表达^[12]。VEGF-C 是体内重要的血管生长调节因子,它可以促进肿瘤组织周围血管的生长,确保肿瘤组织的血氧供应^[13]。CA19-9 在胰腺癌的诊断中运用广泛,即可运用到胰腺癌的早期诊断中,也可作为患者预后监测的指标。本研究表明,胰腺癌组患者血清 Endoglin、CA19-9 和 VEGF 水平高于对照组受试

者($P < 0.05$),也显著高于非胰腺癌患者($P < 0.05$),良性病变组患者血清 Endoglin、CA19-9 和 VEGF 水平与对照组受试者相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外,在此 3 种标志物中,Endoglin 的特异性最高,为 81.82%,VEGF-C 的敏感性最高,为 77.27%。总体而言,3 种血清肿瘤标志物单独运用时对胰腺癌诊断的特异性和敏感性都不十分高,这是由于其一他们在健康机体中也存在少量表达,其二在非肿瘤患者体内当存在内皮损伤时 Endoglin 和 VEGF-C 也会大量表达。为了提高胰腺癌诊断的敏感性和特异性,将这 3 种血清肿瘤标志物检测和 CT 检测联合起来,进行诊断,可以显著增加诊断的敏感性。联合诊断的敏感性高达 97.72%,可以满足临床需求。

胰腺癌的发病机制多样,其分子生物学特征也复杂多变,仅仅依靠 CT 检测或是血清肿瘤标志物检测无法得到令人满意的效果。研究表明,迄今为止发现和运用到临床的多种血清肿瘤标志物几乎都无法做到同时具有较高的敏感性和特异性。因此,在临床中对胰腺癌的诊断还是需要多种诊断手段互补,以发挥不同的诊断方式之间的优势,增加诊断的准确性。目前,临床医学的发现趋势也是将影像学手段与分子生物学的检测相结合,服务于临床诊断和治疗^[14]。一方面 CT 图像可以帮助判断病灶位置、癌症分期和分型,但是无法获得肿瘤细胞的生物学信息;另一方面肿瘤标志物由肿瘤组织和机体相互作用产生,可以很好地反映肿瘤组织的增殖分化状况,但是它却无法直观描述对肿瘤的外在形态^[15]。因此,将两者有机地结合起来是目前临床诊断的发展方向。

综上所述,CT 联合 Endoglin、VEGF-C 和 CA19-9 检测用于胰腺癌诊断的敏感性与特异性均优于 CT 和血清肿瘤标志物单独诊断的敏感性与特异性。

参考文献

[1] WOLFGANG C L, HERMAN J M, LAHERU D A, et al. Recent progress in pancreatic cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(5): 318-348.

[2] WANG X Y, YANG F, JIN C, et al. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*,

2014, 20(42): 15580-15589.

- [3] HUMPHRIS J L, CHANG D-K, JOHNS A L, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer [J]. *Annals Oncol*, 2012, 23(7): 1713-1722.
- [4] 张小博,李艳会,李开良,等. VEGF、MMP-2、MMP-9 在胰腺癌中的表达及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2): 327-329.
- [5] PAL K, PLETNEV A A, DUTTA S K, et al. Inhibition of endoglin-GIPC interaction inhibits pancreatic cancer cell growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2264-2275.
- [6] FIELD J K, DUFFY S W, BALDWIN D R, et al. UK lung cancer RCT pilot screening trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening [J]. *Thorax*, 2016, 71(2): 161-170.
- [7] BACH P B, MIRKIN J N, OLIVER T K, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review [J]. *JAMA*, 2012, 307(22): 2418-2429.
- [8] 周东升,蔡瑞萍. 小胰腺癌的多层螺旋 CT 诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2014, 24(2): 247-249.
- [9] 茅国群,敖炜群,张宏霞,等. 双源 CT 能谱成像在胰腺癌诊断中的应用价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(7): 1243-1246.
- [10] 方恒忠,陈炯. 血清肿瘤标志物在胰腺癌早期诊断中的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2015, 42(9): 642-645.
- [11] 林文科,吴吉芳,郑志昂. 多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值及相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(1): 120-125.
- [12] 陈日寿,张健清. 血清可溶性 Endoglin 检测在胰腺癌诊断中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(14): 2041-2042.
- [13] 周璉,潘超,杨士勇,等. 胰腺癌组织 HSP90 α 、VEGF-C 蛋白表达及其临床意义 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(2): 129-131.
- [14] 么国旺,卢洪军,张大鹏,等. 血清 CA199、CA242、CEA 联合螺旋 CT 检查在胰腺癌诊断中的应用价值 [J]. *山东医药*, 2014, 10(32): 64-65.
- [15] 杨彦辉,邓波,王如文,等. 应用 ROC 曲线评价 PET/CT 联合肿瘤标志物对肺癌的诊断效能 [J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(2): 110-115.

(收稿日期:2018-02-21 修回日期:2018-03-28)