

血清胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 在胰腺癌诊断中的应用价值

崔婷婷¹ 张莉¹ 吴琦玮¹ 陆玒¹ 曹建彪²

1.首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院消化内科,北京 100043;

2.解放军北京军区总医院全军肝病治疗中心,北京 100700

[摘要] 目的 分析血清胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 在胰腺癌诊断中的应用价值。方法 选取解放军北京军区总医院、石景山医院诊断为胰腺癌未经治疗的患者 25 例,随机选取体检中心健康体检者 35 例为对照组。入组者均留取血清标本,采用 ELISA 法半定量检测血清胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 的含量。结果 血清胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 诊断胰腺癌 ROC 曲线下面积均 >0.5 ($P<0.05$),其中胰蛋白酶原-2 曲线下面积最大,其次为 CA199,CA50 与 CA242 相仿。结论 4 种血清肿瘤标志物胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 对胰腺癌均有一定的诊断价值,但因各自具有局限性,均非单一理想诊断胰腺癌的肿瘤标志物。

[关键词] 胰腺癌;血清胰蛋白酶原-2;CA199;CA50;CA242

[中图分类号] R735.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2014)11(a)-0054-04

The value of serum trypsinogen-2,CA199,CA50,CA242 in diagnosis of pancreatic cancer

CUI Ting-ting¹ ZHANG Li¹ WU Qi-wei¹ LU Di¹ CAO Jian-biao²

1.Department of Gastroenterology,Capital University of Medical Sciences Shijingshan Teaching Hospital,Beijing Shijingshan Hospital,Beijing 100043,China;2.Department of Hepatology,General Hospital of Chinese PLA Beijing Command,Beijing 100700,China

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic value of serum trypsinogen-2,CA199,CA50,CA242 in pancreatic cancer. **Methods** 25 cases of patients diagnosed pancreatic cancer,but not carried out treatment in General Hospital of Chinese PLA Beijing Command and Beijing Shijingshan Hospital were collected,35 cases of healthy people were selected as control group,serum samples were collected from all patients,the level of serum trypsinogen-2,CA199,CA50 and CA242 was detected by ELISA. **Results** The area of ROC curve of serum trypsinogen-2,CA199,CA50 and CA242 exceeded 0.5 ($P<0.05$),of which,the area of ROC curve of serum trypsinogen-2 was largest,then was the CA199,CA50 and CA242 were similar. **Conclusion** There is certain diagnostic value of serum trypsinogen-2,CA199,CA50 and CA242 in pancreatic cancer.But all of them have limitations,is not a single ideal diagnosis of pancreatic cancer tumor markers.

[Key words] Pancreatic cancer;Serum trypsinogen-2;CA199;CA50;CA242

胰腺癌是一种起病隐匿、进展速度快、预后极差的消化系恶性肿瘤,5 年生存率在所有恶性肿瘤中最低,在美国仅为 6%左右,即使已行早期根治性手术切除的患者 5 年生存率也只有 24%,但因其起病隐匿,53%的患者发现时已有远处转移,5 年生存率仅为 0~2%^[1]。在胰腺癌早期诊断方法中,肿瘤标志物检测方法简便、费用低廉,已被广泛应用于临床。目前比较普遍应用于胰腺癌诊断的血清学肿瘤标志物有 CA199、CA50、CA242 等。胰蛋白酶原-2,丝氨酸蛋白酶,绝大部分由胰腺腺泡分泌,以酶原的形式分泌到胰液中,

[作者简介] 崔婷婷(1984-),女,山东济宁人,硕士,住院医师

Hedström 等^[2]的研究提示,胰蛋白酶原-2 可能与胰腺癌相关,本研究采用 ELISA 法定量检测胰腺癌、正常对照者血清中胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 含量,应用 ROC 曲线探讨其在检测胰腺癌中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 12 月~2011 年 6 月解放军北京军区总医院、2011 年 6 月~2012 年 2 月北京市石景山医院就诊内、外科未经治疗的胰腺癌住院患者 25 例为胰腺癌组,其中男 14 例,女 11 例,平均年龄(66.36±

12.98)岁,入组前均未行手术及放化疗治疗,均由术后病理或影像学资料+长期随访证实。随机选取同期于解放军北京军区总医院及石景山医院体检中心进行健康体检的 35 例为健康对照组,其中男 20 例,女 15 例,平均年龄(43.54±11.28)岁,均无明显上消化道症状及胰腺疾病病史;并排除其他肿瘤患者及孕妇、酗酒者、药瘾者。本研究获得上述两家医院伦理委员会伦理审查批准。

1.2 标本采集与检测

留取清晨空腹静脉全血 4 ml,标本经 1000×g 离心后去上层血清分装至 Eppendorf(EP)管冻存于-70℃,检测前 1 天将冻存标本于 4℃冷藏室解冻,检测前取出放置室温(20℃)1 h,应用标准 ELISA 操作流程(双抗体夹心法)检测,采用全自动多功能酶标仪及相应检测统计软件进行分析,胰蛋白酶原-2 及 CA199、CA242、CA50 检测试剂盒由北京永瀚星港生物技术有限公司惠赠,酶标仪为全自动多功能酶标仪(OLY-MPUS5421 全自动生化分析仪)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计学软件处理数据,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线),找出最佳截断点(ROC 曲线上最左上方的点,此时灵敏度及特异度均较高,或根据文献设定的临界值选取临界点),因数据呈非正态分布,采用中位数、四分位数间距描述各组结果。

2 结果

各肿瘤标志物 ROC 曲线如图 1。

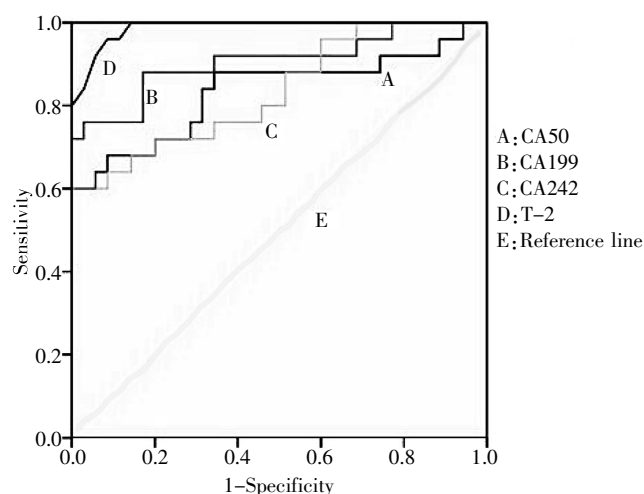


图 1 各肿瘤标志物 ROC 曲线

胰蛋白酶原-2: AUC=0.988, $P<0.01$, 拒绝无效假设(AUC=0.5); CA199: AUC=0.906, $P<0.01$, 拒绝无效假设(AUC=0.5); CA50: AUC=0.833, $P<0.01$, 拒绝无效假设(AUC=0.5); CA242: AUC=0.834, $P<0.01$, 拒绝无效假设(AUC=0.5)

2.1 血清胰蛋白酶原-2 鉴别正常人和胰腺癌的灵敏度和特异度

以点 SEN 0.960(1-SPE 0.086)为最佳临界点,其对应的临界值为 1.85 ng/ml, ROC 曲线下面积为 0.988 ($P<0.01$),此时血清胰蛋白酶原-2 用于鉴别胰腺癌患者与正常人的灵敏度为 96%、特异度为 91.4%(图 1D),两组血清胰蛋白酶原-2 含量见表 1。

表 1 两组血清胰蛋白酶原-2 含量的检测值(ng/ml)

组别	n	M	QL-QU	Min-Max
对照组	35	0.8	0.60~1.20	0.30~2.10
胰腺癌组	25	13.2	2.25~49.15	1.60~261.60

M: 中位数; QL-QU: 四分位数间距; Min-Max: 最小值-最大值

2.2 CA199 鉴别正常人和胰腺癌的灵敏度和特异度

当前通常以 37 U/ml 作为胰腺癌诊断临界值,本试验选取最接近点 SEN 0.88(1-SPE 0.171),相应临界值为 37.20 U/ml, ROC 曲线下面积为 0.906 ($P<0.01$),此时 CA199 鉴别胰腺癌与正常人的灵敏度为 88%、特异度为 82.9%(图 1B),两组血清 CA199 含量的检测值见表 2。

表 2 两组血清 CA199 含量的检测值(U/ml)

组别	n	M	QL-QU	Min-Max
对照组	35	12.8	6.7~26.4	2.8~88.0
胰腺癌组	25	211.6	42.0~326.7	7.6~1600.0

M: 中位数; QL-QU: 四分位数间距; Min-Max: 最小值-最大值

2.3 CA50 鉴别正常人和胰腺癌的灵敏度和特异度

当前通常以 20 U/ml 作为胰腺癌诊断临界值,本试验选取最接近点 SEN 0.72(1-SPE 0.200),相应临界值为 19.68 U/ml, ROC 曲线下面积为 0.833 ($P<0.01$),此时 CA50 鉴别胰腺癌与正常人的灵敏度为 72%、特异度为 80%(图 1A),两组血清 CA50 含量的检测值见表 3。

表 3 两组血清 CA50 含量的检测值(U/ml)

组别	n	M	QL-QU	Min-Max
对照组	35	5.95	2.22~18.42	0.02~33.57
胰腺癌组	25	49.21	12.87~78.54	0.22~152.00

M: 中位数; QL-QU: 四分位数间距; Min-Max: 最小值-最大值

2.4 CA242 鉴别正常人和胰腺癌的灵敏度和特异度

当前通常以 20 U/ml 作为胰腺癌诊断临界值,本试验选取最接近点 SEN 0.68(1-SPE 0.143),相应临界值为 20.45 U/ml, ROC 曲线下面积为 0.834 ($P<0.01$),此时 CA242 鉴别胰腺癌与正常人的灵敏度为 68%、特异度为 85.7%(图 1C),两组血清 CA242 含量的检

测值见表 4。

表 4 两组血清 CA242 含量的检测值(U/ml)

组别	n	M	QL-QU	Min-Max
对照组	35	8.15	5.15~11.75	1.8~25.2
胰腺癌组	25	37.05	9.09~99.57	5.8~220.0

M:中位数;QL-QU:四分位数间距;Min-Max:最小值-最大值

3 讨论

胰腺癌是预后极差的恶性肿瘤,近年我国胰腺癌发病率明显上升,且多数胰腺癌确诊时已属中晚期,失去了最佳治疗时机,预后差^[3]。Pelaez-Luna 等^[4]回顾性分析 45 例胰腺癌患者 114 次 CT 扫描(胰腺癌诊断时或诊断前),发现在临床诊断胰腺癌前 6 个月做 CT 扫描,部分未检测到病变,部分为可切除性病变,但有临床症状患者几乎均属于不可切除性胰腺癌,提示在胰腺癌临床诊断前,仅有 6 个月的时间窗,此时病灶多数可切除。但多数无症状者,一般不会就诊,故“因症就诊”者是不太可能检测到真正意义上的早期可治愈的胰腺癌的,必须对无症状者进行筛查才有可能发现早期胰腺癌^[5]。肿瘤标志物是指在肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞所产生或分泌并释放到血液、细胞及体液中,反映肿瘤存在和生长的一类物质,已被广泛应用于临床,在肿瘤的诊断和预后判断中发挥了巨大作用。糖类抗原 CA199 是一种非特异性的肿瘤相关抗原,在胰腺癌患者血清中升高最为显著^[6],是当前国内外应用最广泛的胰腺癌肿瘤标志物^[7]。CA50 是一种缺少岩藻糖残基碳水化合物的糖蛋白,其构型与 CA199 有相似的抗原决定簇,Lewis 抗原阳性或阴性的人种均能检测出,故认为 CA50 对肿瘤的识别谱较 CA199 更为广泛^[8]。CA242 主要存在于胰腺和结肠恶性肿瘤细胞中,是不同于 CA199 和 CA50 的唾液酸化糖酯类抗原,它的单克隆抗体与 Lewis-a 血型物质及唾液酸化的半乳糖苷均不发生反应,在胰腺癌中有较高的特异度、灵敏度。胰蛋白酶原-2,绝大部分以胰腺腺泡酶原的形式分泌到胰液中,并在肠内被肠激酶激活。近年来发现,胰蛋白酶原-2 在一些肿瘤细胞中呈高表达^[9-12]。本试验胰腺癌组胰蛋白酶原-2 含量明显高于正常组,提示血清胰蛋白酶原-2 与胰腺癌关系密切。本文采用 ROC 曲线对胰蛋白酶原-2、CA199、CA50、CA242 在诊断胰腺癌中进行分析,结果显示,胰蛋白酶原-2 鉴别胰腺癌与正常人曲线下面积为 0.988,以 1.85 ng/ml 为临界点,灵敏度为 96%,特异度为 91.4%。CA199 鉴别胰腺癌与正常人曲线下面积为 0.906,以 37.2 U/ml 为临界点,灵敏度为 88%,特异度为 82.9%。CA50 鉴别胰腺癌与正常人曲线下面积为

0.833,以 19.68 U/ml 为临界点,灵敏度为 72%,特异度为 80%。CA724 鉴别胰腺癌与正常人曲线下面积为 0.834 U/ml,以 20.45 U/ml 为临界点,灵敏度为 68%,特异度为 85.7%。

本试验中可见 4 种标志物 ROC 曲线下面积,胰蛋白酶原-2 最高,其次为 CA199、CA242 和 CA50 接近,均>0.5,提示以上肿瘤标志物用于诊断胰腺癌均有一定的临床意义。据文献报道及临床试验观察,提示各自有其局限性:CA50 无器官特异度,多种肿瘤中均可增高,尤其是胃肠癌,在肝胆疾病患者,尤其是黄疸中也升高^[7],因此单独测定 CA50 对胰腺癌的诊断意义较小。Kawa 等^[13]认为,CA242 比 CA199 和 CA50 更特异,在胰腺炎、慢性肝炎和肝硬化等良性疾病中也很少升高,并且不受肝实质损害、胆汁淤积的影响,但也有文献报道 CA242、CA50 的灵敏度和特异度均不优于 CA199^[14]。尽管 CA199 是目前对胰腺癌灵敏度最好的标志物^[7],但在 Lewis 阴性基因人群中无法表达,因此此血清型的肿瘤患者表现为 CA199 阴性。此外,急性胰腺炎、胆囊炎、胆管阻塞、肝炎、肝硬化等疾病中,CA199 也有不同程度的升高,且在分化差的肿瘤中表达也较低^[15-16]。目前鲜有关于胰蛋白酶原-2 与胰腺肿瘤大小、病情严重程度、病理分期相关性,及是否能预测胰腺癌预后、评价治疗效果的研究报道,且有文献报道^[17]胰蛋白酶原-2 在急性胰腺炎患者血清中呈现高表达,因此,胰蛋白酶原-2 也非胰腺癌绝对理想指标。目前尚未发现单一理想诊断胰腺癌的肿瘤标志物,近年倾向于将灵敏度、特异度较高的肿瘤标志物联合检测。

[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] Hedström J, Kempainen E, Andersen J, et al. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2- α 1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(2): 424-430.
- [3] Long H, Li Q, Wang Y, et al. Effective combination gene therapy using Ceacam6-shRNA and the fusion suicide gene yCDgly TK for pancreatic carcinoma in vitro[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 155-161.
- [4] Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, et al. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(10): 2157-2163.
- [5] 李兆申. 胰腺癌早期诊断研究现状及展望[J]. 临床肝胆

- 疾病杂志,2010,5(26):451-458.
- [6] Banfi G,Bravi S,Ardemagni A,*et al.*CA199,CA242 and CEA in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer[J].*Int J Biol Markers*,2006,11(2):77-81.
- [7] Szajda SD,Waszkiwicz N,Chojnowska S,*et al.*Carbohydrate markers of pancreatic cancer[J].*Biochem Soc Trans*,2011,39(1):340-343.
- [8] 赖建平,孔令山,邹爱珍,等.CA50、CA199、CEA 联检在胰腺疾病诊断中的价值[J].*放射免疫学杂志*,2004,17(3):168-169.
- [9] Miyata S,Miyagi Y,Miyagi E,*et al.*Stimulation of cellular growth and adhesion to fibronectin and vitronectin in culture and tumorigenicity in nude mice by overexpression of trypsinogen in human gastric cancer cells[J].*Clin Exp Metastases*,1998,16(7):613-622.
- [10] Miyata S,Koshikawa N.Expression of trypsin in human cancer cell lines and cancer tissues and its tight binding to soluble form of Alzheimer amyloid precursor protein in culture[J].*J Biochem*,1999,125(6):1067-1076.
- [11] Hirahara F,Miyagi Y.Trypsinogen expression in human ovarian carcinomas[J].*Int J Cancer*,1995,63(2):176-181.
- [12] Kawano N,Osawa H,Ito T,*et al.*Expression of gelatinase A,tissue inhibitor of metalloproteinases -2,matrixin, and trypsin (ogen) in lung neoplasms:an immunohistochemical study[J].*Hum Pathol*,1997,28(5):613-622.
- [13] Kawa S,Tomoo M,Hasebe O,*et al.*Comparative study of CA242 and CA199 for the diagnosis of pancreatic cancer[J].*Br J Cancer*,1994,70(3):481-486.
- [14] Goonetilleke KS,Siriwardena AK.Systematic review of carbohydrate antigen (CA199) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer[J].*Eur J Surg Oncol*,2007,33(3):266-270.
- [15] 王继恒,高革,李浩然,等.血清 CA199 水平在胆总管结石中的临床意义[J].*胃肠病学和肝病学杂志*,2010,19(7):659-660.
- [16] 陈达,樊艳华.CA199 在胰腺癌中的应用价值及局限性[J].*临床肝胆病杂志*,2013,29(3):239-241.
- [17] Itkonen,Outi.Human trypsinogens in the pancreas and in cancer[J].*Scand J Clin Lab invest*,2010,70(2):136-143.
- (收稿日期:2014-09-29 本文编辑:郭静娟)

(上接第 50 页)

[参考文献]

- [1] 吴玉芳.LEEP 联合药物内服外敷治疗中重度宫颈糜烂疗效观察[J].*吉林医学*,2014,35(1):25-27.
- [2] 任丽霞,宁艳,宁丽.LEEP 刀和微波在宫颈糜烂治疗中的临床效果分析[J].*中国卫生产业*,2013,10(32):32-33.
- [3] 杨春莲,彭薇.LEEP 刀治疗对中重度宫颈糜烂患者炎症因子与宫颈微循环状态的影响研究[J].*当代医学*,2013,19(34):30-31.
- [4] 夏维珍,潘洪玲,梁容.利普术联合益宫颗粒治疗宫颈糜烂 80 例的疗效分析[J].*贵阳中医学院学报*,2013,35(5):55-57.
- [5] Cordoba Munoz MI,Acevedo-Alvarez M,Monteagudo A,*et al.*Three-dimensional sonographic virtual cystoscopy for diagnosis of cervical cerclage erosion into the bladder[J].*Ultrasound Obstet Gynecol*,2013,42(4):487-489.
- [6] 刘志杰,徐玉伟,许萍,等.保妇康栓配合高频电波电圈切除术治疗不同程度宫颈糜烂 100 例临床观察[J].*中国医师进修杂志*,2013,36(27):47-48.
- [7] 陈思.LEEP 刀联合干扰素栓治疗重度宫颈糜烂效果评价[J].*现代诊断与治疗*,2013,24(9):2118-2119.
- [8] 马会贤,张晓,常晓钦.微波与 LEEP 刀治疗中重度宫颈糜烂的疗效观察[J].*河北医药*,2013,35(12):1869-1870.
- [9] 杜毅勤.LEEP 刀在宫颈病变中的临床应用[J].*临床合理用药杂志*,2014,7(10):150-151.
- (收稿日期:2014-06-16 本文编辑:郭静娟)

(上接第 53 页)

- [8] 王雨生.翼状胬肉的治疗及其并发症[J].*国外医学眼科学分册*,2014,18(1):116.
- [9] 张亦田,郭灿新,李润铭,等.两种不同翼状胬肉切除手术方式的疗效比较[J].*中外医学研究*,2013,9(10):40-41.
- [10] 周金长.翼状胬肉不同手术方法临床疗效分析[J].*中外医学研究*,2012,8(36):111.
- [11] 李景翠,张雪菲.翼状胬肉发病机制及治疗研究新进展[J].*眼科新进展*,2011,31(6):590-593.
- [12] 蔡海英,曹洪欣.翼状胬肉三种不同术式的疗效分析[J].*眼科研究*,2013,25(5):328.
- [13] 潘晓霞,高建红,王东.三种不同术式治疗翼状胬肉临床观察[J].*长治医学院学报*,2011,12(15):105-106.
- [14] 胡颖娟.前弹力层表面翼状胬肉切除术的临床疗效观察[J].*中国医药指南*,2013,3(20):199-200.
- [15] 谭思敏,魏进芬,周舟.三种不同术式翼状胬肉切除术的临床对比观察[J].*中国医学创新*,2014,11(5):59-60.
- (收稿日期:2014-08-08 本文编辑:郭静娟)