

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.032

胰腺癌患者血清 CEA、CA242、CA199 水平变化 及联合诊断的 ROC 曲线分析*

陈卫红¹ 杨 楷¹ 叶 巍¹ 王文工¹ 许树才²

(1 湖北省中西医结合医院检验科 湖北 武汉 430015; 2 湖北省中西医结合医院肿瘤科 湖北 武汉 430015)

摘要 目的:探讨胰腺癌患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 242(CA242)、糖类抗原 199(CA199)水平变化,并分析上述指标对胰腺癌的联合诊断价值,为胰腺癌的临床诊断提供参考。**方法:**选择 2014 年 2 月至 2018 年 2 月我院收治的 186 例胰腺癌患者(胰腺癌组)、89 例胰腺炎患者(胰腺炎组)作为研究对象,并取同期来我院检查的 268 例健康人作为对照组。比较三组受试者的血清 CEA、CA242、CA199 水平变化,对比分析血清 CEA、CA242、CA199 的单一以及联合诊断的准确度、特异度以及灵敏度,并绘制 ROC 曲线以分析上述指标的诊断价值。**结果:**三组受试者血清 CEA、CA242、CA199 水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。且胰腺炎组和胰腺癌组的血清 CEA、CA242、CA199 水平明显高于对照组,胰腺癌组患者的血清 CEA、CA242、CA199 水平明显高于胰腺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,CEA 诊断价值最大,CA199 诊断价值最小。CEA 是胰腺癌单项肿瘤标志物中敏感度最高的,为 85.48%;特异度最高的为 CA242(96.72%);三项肿瘤标志物联合诊断的准确度增加至 92.27%,敏感度增加至 95.16%,特异度相比略有下降。**结论:**与单一肿瘤标志物诊断胰腺癌相比,CEA、CA242、CA199 联合诊断的敏感度和准确度均明显升高,可以明显改善胰腺癌的漏诊率,提高患者的生存率,具有较好的临床应用价值。

关键词:胰腺癌;癌胚抗原;糖类抗原 242;糖类抗原 199;ROC 曲线;联合诊断

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-144-04

Changes of Serum CEA, CA242 and CA199 Levels in Patients with Pancreatic Cancer and Analysis of ROC Curve for Combined Diagnosis*

CHEN Wei-hong¹, YANG Kai¹, YE Wei¹, WANG Wen-gong¹, XU Shu-cai²

(1 Department of Clinical Laboratory, Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan, Hubei, 430015, China; 2 Department of Oncology, Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan, Hubei, 430015, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 242 (CA242) and carbohydrate antigen 199 (CA199) levels in patients with pancreatic cancer, and to analyze the combined diagnostic value of the above indicators for pancreatic cancer, so as to provide reference for clinical diagnosis of pancreatic cancer. **Methods:** 186 patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group) and 89 patients with pancreatitis (pancreatitis group) admitted to our hospital from February 2014 to February 2018 were selected as the study subjects, and 268 healthy persons who came to our hospital for examination during the same period were selected as the control group. The changes of serum CEA, CA242 and CA199 levels were compared among the three groups. The accuracy, specificity and sensitivity of single and combined diagnosis of serum CEA, CA242 and CA199 were compared and analyzed. The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of the above indicators. **Results:** There were significant differences in serum CEA, CA242 and CA199 levels among the three groups ($P<0.05$). The levels of serum CEA, CA242 and CA199 in pancreatitis group and pancreatic cancer group were significantly higher than those in control group. The levels of serum CEA, CA242 and CA199 in pancreatic cancer group were significantly higher than those in pancreatitis group ($P<0.05$). ROC curve showed that CEA had the greatest diagnostic value and CA199 had the smallest diagnostic value. CEA was the most sensitive single tumor marker for pancreatic cancer (85.48%), CA242 (96.72%) had the highest specificity; the accuracy of combined diagnosis of three tumor markers increased to 92.27%, the sensitivity increased to 95.16%, and the specificity decreased slightly. **Conclusion:** Compared with single tumor marker in the diagnosis of pancreatic cancer, the sensitivity and accuracy of CEA, CA242 and CA199 combined diagnosis were significantly increased, which could significantly improve the missed diagnosis rate of pancreatic cancer, improve the survival rate of patients, and have better clinical application value.

Key words: Pancreatic cancer; CEA; CA242; CA199; ROC curve; Combined diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-144-04

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(WJ2019M243)

作者简介:陈卫红(1967-),男,硕士,主管技师,研究方向:临床检验,E-mail: xhyychenwh@126.com

(收稿日期:2019-03-31 接受日期:2019-04-27)

前言

胰腺癌是我国临床上最为常见的一种消化系统恶性肿瘤,近20年来,我国发病率增加了6倍,美国发病率增加了3倍,病死率高居恶性肿瘤的第4位,严重危及患者的生命健康^[1-3]。由于胰腺癌在早期没有较为特异性的诊断标志物以及临床症状,发现时往往已经错过最佳治疗时机。故而对胰腺癌进行早期诊断、治疗是降低死亡率的关键手段^[4-6]。目前临床上由于治疗诊断不及时,造成胰腺癌的死亡率和复发率逐渐升高,致使胰腺癌的预后和初步诊断不合人意^[7]。调查显示,目前临床上对于能够早期进行诊断治疗的胰腺癌患者不超过30%,而对于这30%的患者进行随访研究显示,5年生存率提高51%左右^[8]。故而加强预防是胰腺癌治疗诊断的关键,同时对于胰腺癌病发的高危人群进行监测,并对胰腺癌病例尽早作出诊断。为对胰腺癌早期患者进行较为精确诊断,并及时给予相应的治疗,增加患者5年生存率,改善其预后生活质量,寻求靶向分子标志物对胰腺癌患者进行治疗显得尤为重要^[9]。CEA、CA242、CA199是目前临床上最常用于胰腺癌诊断的肿瘤标记物分子,但其评测诊断效果尚不理想。故本文探讨胰腺癌患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原242(CA242)、糖类抗原199(CA199)水平变化,并分析上述指标对胰腺癌的联合诊断价值,为胰腺癌的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年2月至2018年2月我院收治的186例胰腺癌患者(胰腺癌组)、89例胰腺炎患者(胰腺炎组)作为研究对象,并取同期来我院检查的268例健康人作为对照组,其中胰腺癌组患者男122例,女64例,年龄30-65岁,平均年龄(42.35±3.62)岁;胰腺炎组患者男58例,女31例,年龄30-64岁,平均年龄(42.41±3.70)岁;对照组患者男174例,女94例,年龄31-65岁,平均年龄(42.52±3.71)岁,三组受试者在年龄、性别等一般资料方面差异不显著,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

①至少一条影像学证据以及实物性肿块或者手术探查;②病理学诊断确诊;③必须包含有2条以上的影像学诊断支持,外加①②中的1项,具体如下:④胰胆管磁共振造影技术显示胆管或者胰管同时胰腺占位性病变、扩张、狭窄;⑤经皮肝穿刺胆管造影结果显示胆总管扩张、阻塞以及偏心狭窄;⑥经内镜逆行性胰胆管造影术结果显示双管征、胆管牵拉征、管壁僵硬不规则、断端呈现鼠尾征以及胰管截然中断等;⑦CT结果提示胰腺发生占位性病变和局部增大;⑧B超结果提示胆囊和胆总管肿大、胰管扩张以及胰腺存在低密度区;⑨必要时进行正电子计算机断层成像检查;⑩血管造影显示胰外血管受侵或者胰腺内肿瘤血管征;⑪应用管腔内超声波检查显示胰腺区存在占位病变;⑫超声内镜显示胰腺区存在低密度占位性病变。符合上述①②③中任何1条即可确诊为胰腺癌^[10]。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:①胰腺癌组患者符合上述诊断标准,同时伴有黄疸、腹部不适、体重下降、消化不良、厌食乏力以及消瘦等症

状;②胰腺炎组患者伴有一定程度的腹泻和上腹部疼痛,急性发作时表现有血、尿淀粉酶升高,CT或者B超结果显示胰腺弥漫性或者局限性萎缩增大、胰管扩张以及胰腺钙化等;③患者及家属均知情同意且经本院医学伦理委员会批准。排除标准:④合并有胃癌、肺癌、肾癌等其他组织器官恶性肿瘤者;⑤合并有自身免疫功能障碍者;⑥妊娠哺乳期患者;⑦依从性差,中途退出者。

1.4 方法

抽取所有受试者5 mL清晨空腹静脉血,加入35 μ L 10%的乙二胺四乙酸抗凝,通过离心机(Ortho BioVue,强生(上海)医疗器材有限公司)在4℃、离心半径为10.5 cm、转速3000 r/min条件下,离心10 min,分离得到血清,冰箱-75℃条件下保存,待测。采用化学发光免疫分析系统(Dxl800 Access,贝克曼公司)对血清CA242、CA199水平进行测定,试剂盒购于Roche公司;采用酶联免疫吸附法对血清CEA水平进行测定,试剂盒购于苏州艾莱萨生物科技有限公司。临界值的界定范围:CEA<5 ng/mL、CA242<22U/mL、CA199<37U/mL。CA242、CA199、CEA $\geq$ 临界值则为阳性,小于临界值则为阴性^[11]。

1.5 观察项目

根据各组受试者的血清肿瘤标记分子,计算胰腺癌诊断的准确度、特异度以及敏感度^[12]。其中准确度=(健康对照组阴性例数+胰腺癌组阳性例数)/(健康对照组例数+胰腺癌组例数) $\times$ 100%;特异度=对照组阴性例数/对照组例数 $\times$ 100%;敏感度=胰腺癌组阳性例数/胰腺癌组例数 $\times$ 100%。

1.6 统计学分析

应用SPSS22.0软件进行统计分析,其中计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间数据行t检验,多组数据采用F检验,计数资料采用[例(%)]表示,行卡方检验,检验水准设置为 $\alpha=0.05$,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析CA242、CA199、CEA单项与联合检测效能并确定其临界值,以曲线下面积(AUC)>0.5为有诊断意义。

2 结果

2.1 三组受试者 CEA、CA242、CA199 检测水平比较

三组受试者血清CEA、CA242、CA199水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。且胰腺炎组和胰腺癌组的血清CEA、CA242、CA199水平明显高于对照组,胰腺癌组患者的血清CEA、CA242、CA199水平明显高于胰腺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 血清 CEA、CA242、CA199 和预测概率 pre-1 的统计参数结果

以诊断结果为状态变量,以CEA、CA242、CA199和预测概率pre-1为检验变量,进行ROC曲线的绘制,如图1。另外,由其AUC面积结果显示,CEA诊断价值最大,CA199诊断价值最小,见表2。

2.3 血清 CEA、CA242、CA199 单独检测和联合检测结果

CEA是胰腺癌单项肿瘤标志物中敏感度最高的,为85.48%;特异度最高的为CA242(96.72%);三项肿瘤标志物联合诊断的准确度增加至92.27%,敏感度增加至95.16%,特异度略有下降。

表 1 三组受试者 CEA、CA242、CA199 检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CEA, CA242 and CA199 levels among three groups of subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	CEA(ng/mL)	CA242(U/mL)	CA199(U/mL)
Control group(n=268)	3.32± 1.25	18.54± 9.87	54.35± 16.63
Pancreatitis group(n=89)	8.72± 3.66*	26.82± 11.37*	100.57± 17.25*
Pancreatic cancer group(n=186)	11.98± 5.02**	86.62± 13.63**	253.18± 20.31**
F	10.964	13.567	19.865
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the pancreatitis group, ** $P<0.05$.

表 2 血清 CEA、CA242、CA199 和预测概率 pre-1 的统计参数结果

Table 2 Statistical parameters of serum CEA, CA242, CA199 and predictive probability pre-1

Indexes	AUC	95% confidence interval	Standard error	P
CEA	0.876	0.779-0.836	0.030	0.000
CA242	0.854	0.726-0.871	0.031	0.000
CA199	0.723	0.645-0.814	0.025	0.001
pre-1	0.945	0.925-0.985	0.017	0.000

3 讨论

目前临床上主要通过影像学和肿瘤标志物的检查来诊断胰腺癌^[13-15]。肿瘤标志物是指恶性肿瘤在增殖或者病发的过程中,由机体对肿瘤反应而异常升高或者产生的或者是由肿瘤细胞的基因直接性的表达分泌形成的,可以对肿瘤生长和存在进行一定反映的物质,对肿瘤的预后评价、疗效评价以及临床诊断具有一定的价值^[16,17]。而临床上对于理想的肿瘤标志物也具有一定的限定,具体如下:对肿瘤预后以及治疗效果具有一定的预测性;与肿瘤分期、大小以及严重程度具有较好的相关性;可以对肿瘤进行定位,具有一定的器官特异性;特异性好,可以进行诊断鉴别;高灵敏度,可以及时发现相关肿瘤。与其他肿瘤一样,胰腺癌的发展是经由多种基因,经过多重复杂的生物学过程以及相对较长的时间逐渐形成的,这就造成对于胰腺癌的

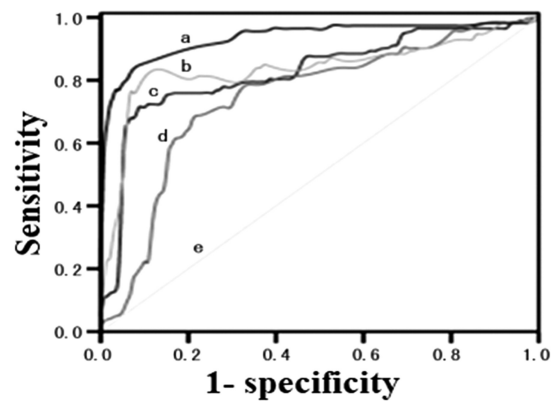


图 1 血清 CEA、CA242、CA199 和预测概率 pre-1 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of serum CEA, CA242, CA199 and predictive probability pre-1

Note: e:reference line, d:CA199, c:CA242, b:CEA, a:pre-1.

表 3 血清 CEA、CA242、CA199 单独检测和联合检测结果

Table 3 Serum CEA, CA242, CA199 separate and combined detection results

Diagnostic results	CEA	CA242	CA199	CEA+CA242+CA199
Sensitivity	85.48%	69.35%	76.88%	95.16%
Specificity	93.26%	96.72%	95.03%	90.89%
Accuracy	89.13%	80.61%	86.19%	92.27%
Positive predictive value	91.34%	95.12%	93.52%	60.35%
Negative predictive value	87.36%	77.38%	81.46%	93.26%

诊断不能仅仅靠单一的肿瘤标记物进行诊断,尤其是在其发病早期,更不能特异敏感地对其进行诊断^[18]。而由于其病发是由多个阶段的复杂生物学过程发展而成的,其也为联合诊断提供了病理学基础^[19]。多种肿瘤标记物的联合诊断,可以最大程度的对单个肿瘤标记物诊断的局限性进行降低,提高肿瘤标记物在胰腺癌诊断中的作用已成为近些年的发展趋势。

CA199 是一种存在于细胞膜上的糖蛋白,表达于正常健康人的胰腺导管上皮,通常以唾液黏蛋白存在于血清中,健康人血清含量相对较低^[20,21]。当人体的导管上皮细胞发生癌变时,用于调控黏蛋白的基因受到外界刺激而被活化,上调 CA199 的表达量。另外,胰管和胰腺小导管被肿瘤细胞阻塞以后,致使其中的 CA199 蓄积增多,逐渐向癌灶周边的血液和基质转移,造

成血清中的 CA199 含量逐渐升高^[22]。另外,临床研究显示,血清 CA199 水平通常受到诸多因素的影响,正常人体内的子宫内膜乳腺、胃、胆囊、胆管以及胰腺等均存在不等量的 CA199,在上述组织器官发生一定程度病变时,血清中的 CA199 含量均会升高^[23],容易造成 CA199 诊断假阳性出现,故而本研究 CA199 诊断的敏感度为 76.88%,ROC 曲线中的 AUC 下面积为 0.723,均相对较小,单一诊断胰腺癌的价值较低。CEA 是存在于细胞表面的糖蛋白家族成员之一,由 Gold 于 1965 年在胚胎期结肠和结肠癌黏膜组织中分离而得,主要用于结肠癌、胰腺癌等常见消化道肿瘤的辅助性诊断^[24]。CA242 是经过唾液酸化的一种鞘脂类抗原,其表达不受胆汁分泌以及 Lewis 抗原的影响^[25-27]。另外,研究显示,CA242 在急性胰腺炎以及胆管良性疾病时表达量甚少,基本上不受急性胰腺炎以及胆汁淤积的影响,然而当胰腺病变甚至病发胰腺癌时,表达量升高^[29]。本次研究中三种肿瘤标记物的联合诊断 ROC 曲线结果显示,准确度和敏感度均明显升高,而特异性存在一定程度的下降,提示对于胰腺癌的联合诊断虽然是以牺牲特异度为代价,但是在准确度和敏感度升高的基础上,是可以显著的对胰腺癌的漏诊率进行降低的,尽早及时的给予相应治疗,提高患者的生存率。

综上所述,与单一肿瘤标记物诊断胰腺癌相比,CEA、CA242、CA199 联合诊断的敏感度和准确度均明显升高,可以明显改善胰腺癌的漏诊率,提高患者的生存率,具有较好的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Madhavan B, Yue S, Galli U, et al. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(11): 2616-2627
- [2] 徐露阳,代娟娟,田聆.胰腺炎-癌转化研究进展[J].*肿瘤研究与临床*, 2018, 30(11): 785-789
- [3] 栗志磊,范新奇,包伟,等.局部进展期胰腺癌的诊治策略进展[J].*中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(11): 789-792
- [4] Xu HX, Li S, Wu CT, et al. ostoperative serum CA19-9, CEA and CA125 predicts the response to adjuvant chemoradiotherapy following radical resection in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(6): 671-677
- [5] 李强,姜华,王汝良,等.胰腺癌诊断的有效方法与敏感性研究[J].*重庆医学*, 2018, 47(23): 3057-3060
- [6] 邱华锋,张伊娜,王颖,等.联合检测 CA199、CA242、CA50 对胰腺癌诊断价值的 Meta 分析[J].*临床医学进展*, 2018, 8(4): 433-445
- [7] O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 622-631
- [8] 李冰震,王理富,吴文元,等. IL-32 α 抑制胰腺癌细胞上皮间质转化和侵袭转移作用机制研究[J].*浙江医学*, 2018, 40 (5): 443-447
- [9] Rachagani S, Macha M A, Heimann N, et al. Clinical implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis and therapy of pancreatic cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81(9): 16-33
- [10] 穆岚,钟鑫平,刘红梅. DC-CIK 对经化疗治疗中晚期胰腺癌的床疗效评价[J].*贵州医药*, 2016, 40(5): 532-535
- [11] Zhang Y, Yang J, Li H, et al. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11683-11691
- [12] Engebretson A, Matrisian L, Thompson C. Pancreatic cancer: Patient and caregiver perceptions on diagnosis, psychological impact, and importance of support[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(6): 701-707
- [13] Krishnan S, Whitwell HJ, Cuenca J, et al. Evidence of Altered Glycosylation of Serum Proteins Prior to Pancreatic Cancer Diagnosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2670-2679
- [14] 路静. 血清 CA19-9、CA242、CEA 联合检测对胰腺癌的诊断价值 [J].*现代医学影像学*, 2018, 27(6): 2184-2185
- [15] 魏伟,王艺,杨旭光.CA19-9、CEA 对不同 CRP 水平晚期胰腺癌患者预后判断的临床价值[J].*中华胰腺病杂志*, 2018, 18(6): 384-388
- [16] Pietrasz D, Pécuchet N, Garlan F, et al. Plasma Circulating Tumor DNA in Pancreatic Cancer Patients Is a Prognostic Marker [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 116-123
- [17] 李加廷,李轶龙,吕新建,等.胰腺癌预后相关标志物研究进展[J].*中华医学杂志*, 2018, 98(44): 3630-3632
- [18] Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 (CA199) in pancreatic cancer [J]. *Minerva Med*, 2016, 107(1): 62-69
- [19] Lei XF, Jia SZ, Ye J, et al. Application values of detection of serum CA199, CA242 and CA50 in the diagnosis of pancreatic cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(2): 383-388
- [20] 郭李娜,秦刚,郭弘.血清 CA199、CA125 和 CEA 联合检测对胰腺癌的的诊断价值[J].*中国实用医刊*, 2018, 45(3): 60-62
- [21] 茅肖娜,汪莉莉.血清 miR-21 和 CA199 对胰腺癌临床诊断的应用价值探讨[J].*重庆医学*, 2018, 47(17): 2319-2322
- [22] Teng D, Wu K, Sun Y, et al. Significant increased CA199 levels in acute pancreatitis patients predicts the presence of pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 12745-12753
- [23] 郭学青,高宏伟,李晓阳.血清 miR-21 与 CA199 联合检测对胰腺癌诊断的临床意义[J].*中华检验医学杂志*, 2017, 40(5): 400-403
- [24] Chen Y, Gao SG, Chen JM, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are Biomarkers for the Efficacy and Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1287-1291
- [25] 陈守庆,薄维波.CA199、CA242、DKK1 联合检测在胰腺癌中的诊断价值[J].*国际检验医学杂志*, 2017, 38(4): 496-499
- [26] 赵丽,李明星,周静.CA19-9、CA242 联合常规超声、超声造影、PET/CT、CT 在胰腺癌诊断中的临床价值[J].*中国临床医学影像杂志*, 2018, 29(7): 483-485, 490
- [27] 王平.外周血 CA19-9、CA242 联合 CEA 检测在胰腺癌患者诊断中的临床价值初探[J].*标记免疫分析与临床*, 2017, 24(10): 1142-1144
- [28] Gu YL, Lan C, Pei H, et al. Applicative Value of Serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in Diagnosis and Prognosis for Patients with Pancreatic Cancer Treated by Concurrent Chemoradiotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15): 6569-6573
- [29] 诸静文,张洁,叶柳青,等.血清 CA19-9、CA50、CA242、CA125 及 CEA 联合检测在 I ~ III 期可切除胰腺癌中的临床应用价值[J].*现代实用医学*, 2018, 30(9): 1128-1130, 1215