

普通健康人群血清 CA19-9 升高的临床分析

邓若尘(广东省中西医结合医院, 广东佛山 528200)

【摘要】 目的 分析研究普通健康体检人群血清 CA19-9 升高的临床意义, 为血清 CA19-9 人群的临床就诊提供更好的指导意义。**方法** 收集于 2009 年 10 月至 2010 年 10 月广东省中西医结合医院体检保健科进行健康体检人群, 选取其中 CA19-9 升高的人群作进一步相关检查及随访检测, 在随访过程中, 如发现恶性肿瘤依据或血清 CA19-9 降至正常, 则停止随访, 如血清 CA19-9 保持较高水平或呈进行性升高趋势, 则对该人群继续随访一年, 根据随访结果对血清 CA19-9 升高原因进行临床分析。**结果** 在所研究体检人群中, 1.8% 血清 CA19-9 升高, 男、女性别之间差异有统计学意义 ($P=0.001$)。对上述升高人群中的 90% 人群进行追踪随访, 其中恶性肿瘤占 1.9%, 且恶性肿瘤与无恶性肿瘤人群血清 CA19-9 水平有差异, 其中部分人群随访过程中血清降至正常, 定义为下降组, 部分人群随访后血清 CA19-9 仍保持较高水平, 定义为增高组, 下降组与增高组间血清 CA19-9 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 在血清 CA19-9 增高体检人群中, 恶性肿瘤检出率为 1.9%, 单纯依靠血清 CA19-9 作为体检人群恶性肿瘤的初筛工具不理想, 联合多种肿瘤标志物检测可以提高恶性肿瘤的诊断价值, 在临床工作中可以结合必要的影像学检查对血清 CA19-9 增高人群进行评估分析。

【关键词】 CA19-9; 体检人群; 肿瘤筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.20.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)20-2575-02

Clinical analysis of serum CA19-9 increase in normal healthy population DENG Ruo-chen (Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan, Guangdong 528200, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical significance of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) increase in normal healthy people to provide better guidance suggestion for the clinical treatment of the serum CA19-9 crowd. **Methods** The population with increased CA19-9 was collected from the healthy individuals for physical examination in the health care department of this hospital from October 2009 to October 2010 and performed the further related detection and follow up detection. During follow up period, if malignant tumor was found or serum CA19-9 was decreased to normal level, follow up was stopped, if serum CA19-9 maintained higher level or showed increasing trend, this crowd continued to be followed up for 1 year. According to follow up results, the causes of CA19-9 increase were clinically analyzed. **Results** Among the studied crowd of physical examination, 1.8% of serum CA19-9 was increased, the differences between the sexes had statistical significance ($P=0.001$). 90% of the above-mentioned increased population were tracingly followed up, malignant tumors accounted for 1.9%. The levels of CA19-9 had difference between the malignant tumors crowd and the non-malignant tumor crowd. Among them, serum CA19-9 in partial crowd was reduced to normal during follow-up period, defined as the decline group, while which remained high level, defined as the increase group. The serum CA19-9 levels had no difference between the decline group and the increase group ($P>0.05$). **Conclusion** In the physical examination crowd of serum CA19-9 increase, the detection rate of malignant tumor is 1.9%. Solely relying on serum CA19-9 as primary screening tool of malignant tumors in the physical examination population is not ideal. The joint detection of multiple tumor markers can increase the diagnostic value of malignant tumors. In clinical work, serum increased CA19-9 crowd may be assessed and analyzed by combining with the necessary imaging examination.

【Key words】 serum CA19-9; physical examination population; tumor screening

糖抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 是一种高分子量的糖脂类肿瘤标志物, 最早是由 Koprowski 等于 1979 年用结肠癌细胞株免疫小鼠得到一种肿瘤特异性单克隆抗体 1116-NS-19-9, 它所识别的抗原称为 CA19-9^[1], 是 Lacto-N-fucopentaose II 的唾液衍生物, 是由 5 个糖单位组成的糖脂。CA19-9 是肿瘤相关的抗原, 胚胎期间胎儿的胰腺、肝脏、胆囊、胃肠等组织存在这种抗原, 健康成人的胰腺、肝胆、胃肠以及唾液等器官上皮细胞也可微量分泌。作者收集广东省中西医结合医院体检保健科健康体检人群 CA19-9 检测情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 10 月至 2010 年 10 月广东省中西医结合医院体检保健科进行健康体检人群 53 631 例, 年龄 35~65 岁, 既往体健(无良恶性肿瘤、慢性疾病及传染病等病史), 检查项目包括全身详细体格检查, 血常规、尿常规、大便常规+潜血试验(OB), 血肿瘤标志物[CA19-9、癌胚抗原(CEA)、CA125、甲胎蛋白(AFP)]、肝肾功能常规、空腹血糖及血脂、胸部 X 线检查, 心电图、B 超检查肝胆脾胰等。

1.2 检测方法 所有体检对象均在空腹状态下(禁食 8 h 以

上)抽取静脉血,30 min 内送去本院实验室检测中心,仪器为德国罗氏公司 Elecsys2010,采用该公司提供配套的 CA19-9 试剂盒,用微粒子免疫分析技术测定。诊断标准:血清 CA19-9 取正常值为 CA19-9<37 U/mL。血清 CA19-9>37 U/mL 鉴定为其增高,血常规、肝肾功能、空腹血糖及血脂,肿瘤标志物其他几项指标等均取本院对应参考范围,超出该参考范围鉴定为异常。

1.3 随访方法 选取体检人群中血清 CA19-9 增高人群,对初次发现血清 CA19-9 增高的人群进行复查(一般为 2~4 周),若复查血清 CA19-9 结果仍升高,则详细询问既往病史及影像学检查资料,对升高人群进行必要的相关检查,如血甲状腺激素全套、CT、MRI、内镜检查、ERCP 等检查,对于女性患者,可加做乳腺 B 超及子宫附件 B 超等。对于有异常发现的患者,则按照专科门诊进行处理,同时对血清 CA19-9 进行追踪随访。若血清 CA19-9 水平降至正常,则停止随访,若血清 CA19-9 仍保持较高水平或呈持续升高趋势,前 3 个月需每月监测,如仍无恶性肿瘤依据,则可改为每 3 个月随访,所有对象均随访 1 年。

1.4 随访分组 根据血清 CA19-9 增高人群随访结果分类,(1)恶性肿瘤组:随访过程中发现恶性肿瘤依据;(2)下降组:随访过程中血清 CA19-9 水平降至正常;(3)升高组:随访结束血清 CA19-9 仍升高。

1.5 统计学分析 所有观察资料通过 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验统计分析;不符合正态分布计量资料用中位数(最小值-最大值)表示,采用非参数检验 Wilcoxon 检验统计分析;对计数资料采用检验统计分析。

2 结 果

2.1 血清 CA19-9 升高人群与健康人群特点比较 选取符合标准体检人群 53 631 例,男性占 43.9%(23 544/53 631),女性

占 56.1%(30 087/53 631),平均年龄(49.2±14.3)岁;其中血清 CA19-9 增高人群占 1.8%(965/53 631),男性占 0.6%(322/53 631),女性占 1.2%(643/53 631),平均年龄(46.2±12.3)岁。血清 CA19-9 升高在不同性别中有差异,女性是男性的 2 倍,增高在不同性别中差异有统计学意义($P=0.001$)。见表 1。

表 1 血清 CA19-9 升高人群与健康人群特点比较[n(%)]

项目	CA19-9 升高	CA19-9 正常	合计
男性	322(0.6)	23 222(43.3)	23 544(43.9)
女性	643(1.2)	29 444(54.9)	30 087(56.1)
总计	965(1.8)	52 666(98.2)	53 631(100.0)

2.2 血清 CA19-9 升高人群随访特点 对 965 例血清 CA19-9 升高人群进行随访,其中 10%(96/965)随访失踪,失访原因主要是流动人口失去联系及电话随访不配合;90%(869/965)人群顺利随访,男性占 37.6%(327/869),女性占 62.4%(542/869),平均年龄(47.3±12.4)岁。CA19-9 中位数为 53.4 U/mL(37.3~1 634.5 U/mL),分布以青壮年为主。根据血清 CA19-9 升高人群随访结果,1.9%(17/869)患者被确诊为恶性肿瘤,平均年龄(55.3±8.9)岁,血清 CA19-9 中位数为 80.1 U/mL(42.3~1 050.7 U/mL)。65.7%(571/869)降至正常,平均年龄(44.2±13.5)岁,血清 CA19-9 中位数为 49.5 U/mL(37.3~1 635.5 U/mL)。32.4%(281/869)仍保持较高水平,平均年龄(44.7±12.8)岁,血清 CA19-9 中位数为 61.9 U/mL(37.1~353.2 U/mL)。不同性别之间血清 CA19-9 水平差异无统计学意义($t=0.572, P=0.568$);恶性肿瘤组与下降组及升高组之间血清 CA19-9 水平差异有统计学意义($W=126 532.000, P=0.026$);下降组与升高组间血清 CA19-9 水平差异无统计学意义($t=0.271, P=0.784$),下降组与升高组间男女性别差异无统计学意义($\chi^2=0.336, P=0.544$),见表 2。

表 2 血清 CA19-9 升高人群随访特点[n(%)]

项目	恶性肿瘤	下降组		升高组		总计
		良性疾病	无异常疾病	良性疾病	无异常疾病	
男	10(1.1)	145(16.7)	75(8.6)	76(8.8)	21(2.4)	327(37.6)
女	7(0.8)	153(17.6)	198(22.8)	105(12.0)	79(9.2)	542(62.4)
总计	17(1.9)	298(34.3)	273(31.4)	181(20.8)	100(11.6)	869(100.0)

3 讨 论

血清 CA19-9 是消化系统恶性肿瘤敏感性及特异性较高的肿瘤标志物,但是作为体检人群恶性肿瘤的初筛工具不够理想^[2-3]。大量数据表明,单靠血清 CA19-9 水平并不能准确地鉴别恶性肿瘤和良性疾病,也不能单纯依靠血清 CA19-9 的高低作为鉴别良恶性的标准^[4-5];因此,对于血清 CA19-9 增高的临床意义必须慎重对待,必须结合患者的个体临床特点^[6]。本研究对体检人群中血清 CA19-9 增高人群进行随访及检查,通过对血清 CA19-9 增高的体检人群中恶性肿瘤、良性疾病和无异常疾病情况的分析,结合其他相关检查,经过对体检人群中血清 CA19-9 升高的分析,发现其主要分布于消化系统、妇科疾病、甲状腺疾病及肺部疾病,为血清 CA19-9 增高体检人群下一步的检查、随访和转归起一定的指导价值。

本研究中发现在体检人群中大约有 1.8% 人群血清

CA19-9 升高,与早先报道相似^[7-8];且通过比较发现,在血清 CA19-9 增高人群中,男女之间差异有统计学意义,女性比男性更易引起血清 CA19-9 增高,同时在下降组及增高组的良性疾病与无异常疾病之间差异也有统计学意义。分析原因可能为女性患者多数生殖系统疾病可引起血清 CA19-9 升高,而男性生殖系统疾病引起血清 CA19-9 增高的情况很少见。

总之,在临床工作中,许多良性疾病都会不同程度地引起血清 CA19-9 增高,并且在血清 CA19-9 增高的普通人群中恶性肿瘤的发生率非常低,所以单纯依靠血清 CA19-9 指标作为体检人群的肿瘤筛查指标不够理想。同时,在本研究中,一些良性疾病包括部分恶性疾病只能作为血清 CA19-9 升高的可能原因,因此,对于能引起血清 CA19-9 升高的疾病要更加的关注,同时需进一步的研究来探讨血清 CA19-9 升高的病因。

(下转第 2578 页)

种方法灵敏度不等或不全相等。

表 1 4 种方法检测结果比较

检测方法	病例组			对照组		
	阳性	阴性	灵敏度(%)	阳性	阴性	灵敏度(%)
涂片法	28	84	25.00	0	53	100
IMS 涂片	44	68	39.29	0	53	100
痰培养	42	70	37.50	0	53	100
FQ-PCR	76	36	67.86	0	53	100

3 讨 论

从表 1 中可以看出,除 IMS-涂片和痰培养间灵敏度基本一样外,其他的检出方法之间灵敏度是有差异的,普通涂片法最低,其次是 IMS-涂片和痰培养,FQ-PCR 法的灵敏度明显高于其他的方法。

痰涂片抗酸染色法是全球结核病实验室都在使用的最基本的细菌学检查方法,其优点是简便、快速和价廉,当日即可回报结果,缺点是敏感度低。本次实验检测出的阳性率为 25.00%,和万朝敏^[2]、王成勇等^[3]的报道基本一致。而结核杆菌培养法是诊断结核病的较佳方法,灵敏度也提高不少,但其缺点是需时太久,通常 4~8 周才能获得结果,早期感染者不易得到阳性结果,而且各种抗酸菌均可着色,需进一步检查才可确定是否为结核杆菌,失去了早发现、早治疗的良机,不利于及时诊断^[4]。免疫磁珠能特异性地分离出结核杆菌,从而有效避免了杂质、杂菌的影响,且提高了模板浓度,其具有分离速度快、操作简单、无需昂贵仪器设备、且不影响被分离物生物学性状和功能的优点,目前已经广泛用于各种细胞的分离、核酸及蛋白质的纯化,也被应用于环境和食品中大肠杆菌 O157:H7 和沙门菌等的检测^[5]。FQ-PCR 法作为一种实验诊断技术,在特异性、敏感性方面都优于传统的涂片法和培养法,自动化程度高。PCR 及其后的结果分析均由计算机来完成且耗时短,1~2 d 内即可有检验报告,快速易行,是结核病早诊断、早发现的重要方法,在结核病的诊断方面显现出巨大的潜力和价值,有利于结核病患者的早期发现和管理。

FQ-PCR 技术对结核分枝杆菌的诊断具有快速、特异、敏感的特点,成为结核病分子诊断的最有力工具。虽然在对照组中没检出假阳性,但在大批量临床应用中,PCR 作为一种诊断手段仍然存在一定的假阳性和假阴性,特别是假阳性的产生^[6]。虽然大多数实验室均设阴阳性对照来检测敏感性和特异性,但由于标本预处理和 DNA 纯化过程操作不当,可造成

标本的污染和结核菌的丢失,以致出现假阳性和假阴性。此外,PCR 检测结核杆菌 DNA 假阴性主要是由于标本中结核杆菌 DNA 含量太少、标本处理和模板 DNA 中抑制物的存在、扩增仪孔间温度差异等所致;假阳性也可由于扩增循环过多或退火温度过低而引起非特异性扩增产物所致。故有研究者提出为确保 PCR 在结核病诊断中的可靠性需要寻求一个切实、可行的敏感性和特异性监测系统^[7]。同时,由于分枝杆菌 L 型生物学上的特性致使 FQ-PCR 在分枝杆菌 L 型的检出率上要较涂片和培养阳性率低^[8]。故临床上使用 FQ-PCR 法检测结核分枝杆菌,需要对 FQ-PCR 法的原理、操作细节及注意事项有充分的认识,制订相应的操作程序,尽量防止或减少假阳性和假阴性的发生。

综上所述,FQ-PCR 法还是不能完代替抗酸染色法和培养法,FQ-PCR 法和 IMS-涂片可作为普通抗酸染色法和培养法的重要补充或是互补的方法,对提高检出率、早发现、早治疗极具临床意义。

参考文献

[1] 徐宁. 痰中结核杆菌的检测方法及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(4): 536.

[2] 万朝敏. 结核病诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(10): 725-728.

[3] 王成勇, 李益荣. 3479 例肺结核患者痰标本抗酸杆菌检查结果分析[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(6): 605-606.

[4] 马连学, 席云, 吴丽霞, 等. 荧光定量 PCR 诊断肺结核的临床应用研究[J]. 新医学, 2009, 40(3): 166-168.

[5] 郑玉群, 许卫国, 陆伟, 等. 免疫磁珠分离涂片和 PCR 检测痰内结核分枝杆菌的诊断价值研究[J]. 江苏预防医学, 2010, 21(2): 14-16.

[6] Sarker G, Sommer SS. Shedding light on PCR contamination[J]. Nature, 1990, 343(6253): 27-30.

[7] 杨伟洪, 陈罡, 罗殿, 等. PCR 检测结核杆菌的优越性及局限性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(10): 142-143.

[8] 张永乐, 朱明利, 张利诚, 等. 增菌荧光定量 PCR 检测痰及血液中结核杆菌的临床应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(9): 1834-1835.

(收稿日期: 2012-03-31)

(上接第 2576 页)

参考文献

[1] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies[J]. Somatic Cell Genet, 1979, 5: 957-972.

[2] 罗晓红, 段朝晖, 潘品怡, 等. 血清 CA125、CA199 及 CEA 联合检测在卵巢肿瘤诊断中的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(7): 878-879.

[3] 田满福, 韩波. 检测 CA199、CA125、CA153 及 CEA 在肿瘤诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(4): 483-485.

[4] Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive

jaundice[J]. Eur J Surg Oncol, 2000, 26: 474-479.

[5] 雷培森, 何芙蓉, 何明, 等. 肿瘤相关物质检测在恶性肿瘤临床中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(9): 1830-1831.

[6] Kim HJ, Kim MH, Yuong SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94: 1941-1946.

[7] Kim BJ, Lee KT, Moon TG, et al. How do we interpret an elevated carbohydrate asymptomatic subjects[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41: 364-369.

[8] 林云华. 1 128 例健康体检者 Ca199 结果分析报告[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(1): 221.

(收稿日期: 2012-03-26)