

巨噬细胞抑制因子-1、恶性肿瘤生长因子与 CA19-9 联合检测对胰腺癌的临床诊断价值*

陶光丽¹, 任传路², 丁庆莉^{2△} (1. 江苏省昆山市花桥人民医院检验科 215332; 2. 解放军 100 医院检验病理科, 苏州 215007)

【摘要】 目的 通过检测巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)和 CA19-9 在胰腺癌患者血清中的表达水平,并结合经典标志物 CA19-9 的联合检测结果,评价其在疾病中的临床诊断价值。**方法** 收集 86 例胰腺癌患者和 90 例健康体检者血清,速率法检测恶性肿瘤生长因子(TSGF),化学发光法检测 CA19-9,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 MIC-1 表达水平。**结果** 胰腺癌患者血清中,3 项肿瘤标志物检测结果均较健康对照组明显上升。单一标志物检测时, MIC-1 的敏感性明显高于 CA19-9,差异有统计学意义($P<0.05$),CA19-9 的特异性明显高于其余两项指标,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。将 MIC-1 与 CA19-9 联合检测,较单独检测 CA19-9,敏感性得到提高,差异有统计学意义($P<0.05$),将 TSGF 与 CA19-9 联合检测时,虽较单独检测 CA19-9,其对胰腺癌诊断的敏感性有提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。当将 3 项指标进行联合检测时,较单独检测 CA19-9,联合检测对胰腺癌诊断的敏感性及准确性均得到提高,差异有统计学意义($P<0.05$),特异性有提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** MIC-1 与 CA19-9 联合检测可以提高 CA19-9 诊断胰腺癌的敏感性,提高 MIC-1 诊断的特异性;而将 MIC-1、TSGF、CA19-9 联合检测时,则不仅提高了 CA19-9 诊断的敏感性,还提高了其诊断胰腺癌的准确性。因此,将此 3 项肿瘤标志物联合检测可有效提高胰腺癌的诊断效率。

【关键词】 胰腺癌; 巨噬细胞抑制因子-1; 恶性肿瘤生长因子; CA19-9

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0215-02

胰腺癌是一类恶性程度很高的消化道肿瘤,早期诊断困难,病情进展迅速,预后极差。据文献报道早期手术治疗可将胰腺癌 5 年生存率由 0%~5% 提高到 15%~40%,因此早期筛查和诊断胰腺癌是提高和改善其预后的关键因素^[1]。目前对胰腺癌诊断有临床意义的主要肿瘤标志物仍为 CA19-9,但敏感性和特异性均一般^[2]。巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)是近年发现的过度表达于多种上皮来源的肿瘤细胞,并与肿瘤的发生、发展密切相关的一类蛋白^[3]。恶性肿瘤生长因子(TSGF)是一种已证明在多种恶性肿瘤早期的血液中明显增高的广谱肿瘤标志物^[4]。本文拟对 MIC-1、TSGF 在胰腺癌人群中的表达水平进行检测,并通过与胰腺癌经典标志物 CA19-9 相比较,判断联合此 3 种标志物对胰腺癌的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 胰腺癌组选择 2011 年 2 月至 2014 年 3 月解放军 100 医院病理确诊胰腺癌患者 86 例,其中男 47 例,女 39 例;年龄 43~78 岁,平均 63.4 岁。健康对照组选择 2013 年 4 月至 2014 年 3 月解放军 100 医院健康体检者 90 例,其中男 48 例,女 42 例;年龄 38~71 岁,平均 50.6 岁。

1.2 仪器与方法 所有检测对象均采取空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 后收集上层血清立即采用速率法检测 TSGF(仪器和试剂分别由迈瑞公司、福建新大陆有限公司提供),采用化学发光法检测 CA19-9(仪器和试剂由新天地生物有限公司提供)。剩余血清存于 -20 ℃ 冰箱,复融后采用 ELISA 检测 MIC-1(试剂盒由 R&D Systems 公司提供);酶标仪由 BioTek 公司提供,所有操作流程严格按照仪器和试剂盒

标准操作流程进行。判断标准:MIC-1 $\geq$ 1 000 pg/mL 为阳性, TSGF $\geq$ 65 U/mL 为阳性,CA19-9 $\geq$ 35 U/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 所有统计结果均采用 SPSS17.0 软件进行分析处理。3 项肿瘤标志物测定值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。检测结果的敏感性、特异性、准确性采用百分率表示,敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times$ 100%,特异性=真阴性/(真阳性+假阳性) $\times$ 100%,准确性=(真阳性+真阴性)/总例数 $\times$ 100%,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 MIC-1、TSGF 与 CA19-9 检测结果分析 与健康对照组相比,胰腺癌组 3 项检测指标值均明显升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 3 种肿瘤标志物血清表达水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MIC-1(pg/mL)	TSGF(U/mL)	CA19-9(U/mL)
胰腺癌组	86	1 567.823 $\pm$ 221.089*	98.543 $\pm$ 22.097*	76.35 $\pm$ 14.253*
健康对照组	90	481.392 $\pm$ 75.435	49.278 $\pm$ 10.912	8.714 $\pm$ 4.486

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.2 3 项肿瘤指标单独检测与联合检测的敏感性、特异性、准确性分析比较 单一标志物检测时,MIC-1 的敏感性明显高于 CA19-9,差异有统计学意义($P<0.05$),CA19-9 的特异性明显高于其余两项指标,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。将

* 基金项目:南京军区科技攻关课题资助项目(07M016)。

△ 通讯作者,E-mail:dingql100@aliyun.com。

MIC-1 与 CA19-9 联合检测,较单独检测 CA19-9,敏感性得到提高,差异有统计学意义($P<0.05$),将 TSGF 与 CA19-9 联合检测时,虽较单独检测 CA19-9 其对胰腺癌诊断的敏感性有提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。当将 3 项指标进行联合检测时,较单独检测 CA19-9,联合检测对胰腺癌诊断的敏感性 & 准确性均得到提高,差异有统计学意义($P<0.05$),特异性有提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 三项标志物单独检测与联合检测时敏感性、特异性、准确性比较[%(n/n)]

检测指标	敏感性	特异性	准确性
MIC-1(A)	79.07(68/86)*	78.89(71/90)*	78.97(139/176)
TSGF(B)	69.77(60/86)	82.22(74/90)	76.14(134/176)
CA19-9(C)	70.93(61/86)	85.56(77/90)	78.41(138/176)
A+C	82.56(71/86)*	81.11(73/90)	81.82(144/176)
B+C	75.58(65/86)	83.33(75/90)	79.55(140/176)
A+B+C	84.88(73/86)#	87.78(79/90)	86.36(152/176)*

注:与 C 比较,* $P<0.05$,# $P<0.01$ 。

3 讨 论

胰腺癌因其恶性程度高,早期无明显的症状及体征且病情发展迅速,成为预后最差的消化道恶性肿瘤之一。近年来,胰腺癌的发病率和病死率明显上升,早期发现和诊断已成为治疗胰腺癌的关键因素。目前临床上用于诊断和判断预后的胰腺癌肿瘤标志物常包括 CA19-9、CA242、CA50、癌胚抗原等,但这些指标的特异性及敏感性均不高^[5-6]。因此寻找更新、更合适的肿瘤标志物成为研究的热点。MIC-1 是人转化生长因子 β (TGF- β)超家族中的一个重要分支成员,正常情况下主要在胎盘组织中高表达^[7]。近年来大量研究表明,MIC-1 水平在多种肿瘤(如结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等)细胞及组织中显著升高,而在健康人群中通常是稳定正常的^[8-9]。这一发现为其可能作为一种良好的肿瘤标志物提供了条件。TSGF 是恶性肿瘤及其周边毛细血管扩增所产生的一类多肽物质,并随着肿瘤的形成和增长逐渐释放到外周血液。研究发现,TSGF 在恶性肿瘤形成的早期即可出现明显升高,但目前认为 TSGF 的升高无具体脏器特异性,因此作为一种广谱的肿瘤标志物在临床上普遍应用^[10]。本文通过对 MIC-1、TSGF 在胰腺癌人群中的表达水平进行检测,判断这两种肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值;并通过与胰腺癌目前最常用也最被认可的经典标志物 CA19-9 检测水平的敏感性、特异性、准确性相比较,旨在判断联合此 3 种标志物对胰腺癌诊断中可能具有的临床应用价值。

本研究发现,胰腺癌患者血清中,这 3 项肿瘤标志物检测结果均较健康对照组有明显提高。单一标志物检测时,MIC-1 的敏感性明显高于 CA19-9,差异有统计学意义($P<0.05$),CA19-9 的特异性明显高于其余两项指标,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);单独检测 TSGF 的敏感性和特异性在胰腺癌诊

断中的表现并不突出。将 MIC-1 与 CA19-9 联合检测,较单独检测 CA19-9,敏感性得到提高,差异有统计学意义($P<0.05$);将 TSGF 与 CA19-9 联合检测时,虽较单独检测 CA19-9 其对胰腺癌诊断的敏感性有提高,但差异并无统计学意义($P>0.05$)。当将 3 项指标进行联合检测时发现,与单独检测 CA19-9 相比,联合检测对胰腺癌诊断的敏感性 & 准确性均有提高,差异均有统计学意义($P<0.05$),特异性有提高但差异无统计学意义($P>0.05$)。因此本研究发现,MIC-1 与 CA19-9 联合检测可以提高 CA19-9 诊断胰腺癌的敏感性,提高 MIC-1 诊断的特异性;而将 MIC-1、TSGF、CA19-9 联合检测时,则不仅提高了 CA19-9 诊断的敏感性,还提高了其诊断胰腺癌的准确性。这一结果提示,将此 3 项肿瘤标志物联合检测可有效提高胰腺癌的诊断效率。

参考文献

[1] Greer JB, Brand RE. New developments in pancreatic cancer[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(2): 131-139.

[2] 胡晶晶,许崇安,李琳. CT 和血清 CA19-9 联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 22(10): 2036-2038.

[3] 李晓明,汪丽珠,龚国,等. 胰腺癌患者血清中巨噬细胞因子-1、糖链抗原 19-9、糖链抗原 242 及癌胚抗原的检测分析[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(1): 31-33.

[4] 王欣,丁修冬,李潇. 血清 TSGF 的水平与结肠癌诊断及术后疗效的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 22(5): 115-119.

[5] 洪秀宇,张立清,钱春清. 肿瘤标志物联合检测在胰腺癌诊断和疗效评价中的作用[J]. 浙江创伤外科, 2012, 17(3): 294-297.

[6] 李宁,沈世强,刘建超,等. 血清 CA19-9、CA242、CEA 及 CA125 在胰腺癌诊断和预后中的价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(3): 300-304.

[7] 李振业,牟永告. 巨噬细胞抑制因子-1 与肿瘤关系的研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(5): 702-704.

[8] 王小兵,付超,吴凡,等. 胰腺癌患者血清中巨噬细胞抑制因子-1 的大样本临床研究[J]. 癌症进展, 2011, 9(4): 367-373.

[9] Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumor igenesis and diagnosis of cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(10): 4983-4986.

[10] 常文龙,赵静,张炳信,等. 肿瘤标志物 TSGF 与 CA19-9 联合检测在良、恶性腹水鉴别诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 236-240.