

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.005

CA199、IL-10、CHI3L1 联合检测在胰腺癌诊断中的价值^{*}

贺龙梅^{1,2}, 马燕粉¹, 王晓倩¹, 蔡晓辉³, 刘静文³, 马运峰⁴, 王晓琴^{1△}

1. 西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710061; 2. 陕西省中医医院检验科, 陕西西安 710082;

3. 中国人民解放军空军第九八六医院儿科, 陕西西安 710054;

4. 西安交通大学基础医学院病原生物学与免疫学系, 陕西西安 710082

摘要:目的 探讨血清糖类抗原(CA)199、白细胞介素(IL)-10 及壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)检测在胰腺癌诊断中的价值。方法 选取诊断明确的胰腺癌患者 40 例作为胰腺癌组, 肺癌患者 40 例(肺癌组)作为其他肿瘤对照, 胰腺炎患者 40 例(胰腺炎组)作为炎症对照, 同期健康体检者 40 例作为健康对照组。纳入研究者共 160 例。采用化学发光法测定 CA199 水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CHI3L1 和 IL-10 水平, 比较胰腺癌组与其他各组血清 CA199、IL-10、CHI3L1 水平。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CA199、IL-10 及 CHI3L1 检测在胰腺癌诊断中的价值。结果 与健康对照组比较, 胰腺癌组血清 CA199、IL-10 及 CHI3L1 水平均升高($P<0.05$)。单项指标检测中, CA199 对胰腺癌的诊断特异度最高, 为 95.0%, 曲线下面积(AUC)为 0.908。IL-10 对胰腺癌的诊断灵敏度最高, 为 87.5%, AUC 为 0.936; CHI3L1 诊断胰腺癌的 AUC 为 0.820。3 项指标联合检测的特异度、灵敏度分别为 97.5%、97.5%, AUC 为 0.996。结论 血清 CA199、IL-10 和 CHI3L1 联合检测在胰腺癌的诊断中具有较高的价值。

关键词:糖类抗原 199; 白细胞介素-10; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 胰腺癌

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)24-3521-04

Application value of combined detection of CA199, IL-10 and CHI3L1 in the diagnosis of pancreatic cancer^{*}

HE Longmei^{1,2}, MA Yanfen¹, WANG Xiaoqian¹, CAI Xiaohui³,

LIU Jingwen³, MA Yunfeng⁴, WANG Xiaoqin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanxi Traditional Chinese

Medicine Hospital, Xi'an, Shaanxi 710082, China; 3. Department of Pediatrics, PLA Air

Force 986 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China; 4. Department of Pathogenic Microbiology and I

mmunology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710082, China

Abstract: Objective To investigate the application of serum carbohydrate antigen 199 (CA199), interleukin-10 (IL-10) and chitosanase 3-like protein 1 (CHI3L1) in the diagnosis of pancreatic cancer. **Methods** Forty patients with pancreatic cancer were enrolled as the pancreatic cancer group, 40 patients with lung cancer (lung cancer group) were enrolled as the other tumor control, 40 patients with pancreatitis (pancreatitis group) were enrolled as the inflammation control, and 40 healthy people were enrolled as the healthy control group. The serum levels of CA199, CHI3L1 and IL-10 were measured by chemiluminescence method and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum levels of CA199, IL-10 and CHI3L1 between the pancreatic cancer group and the other groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of CA199, IL-10 and CHI3L1 in the diagnosis of pancreatic cancer. **Results**

Compared with the healthy control group, the serum levels of CA199, IL-10 and CHI3L1 in pancreatic cancer group significantly increased ($P<0.05$). The specificity of CA199 in the diagnosis of pancreatic cancer was 95.0%, and the area under the curve (AUC) was 0.908. The sensitivity of IL-10 was 87.5%, AUC was

^{*} 基金项目: 陕西省国际科技交流与合作计划项目(2015KW-045)。

作者简介: 贺龙梅, 女, 主管技师, 主要从事胰腺癌的早期诊断及机制研究。△ 通讯作者, E-mail: 1493722680@qq.com。

本文引用格式: 贺龙梅, 马燕粉, 王晓倩, 等. CA199、IL-10、CHI3L1 联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24):

0.936, and the AUC of CHI3L1 was 0.820. The specificity and sensitivity of the combined detection of the three indicators were 97.5% and 97.5%, respectively, and the AUC was 0.996. **Conclusion** The combined detection of serum CA199, IL-10 and CHI3L1 has great value in the diagnosis of pancreatic cancer.

Key words: carbohydrate antigen 199; interleukin-10; chitosanase 3-like protein 1; pancreatic cancer

胰腺癌是一种高度恶性且进展迅速的消化系统肿瘤,其5年生存率仅为5%。2020年美国癌症协会发布的数据显示,美国胰腺癌新发病例数位居男性恶性肿瘤的第10位,女性恶性肿瘤的第9位,病死率居恶性肿瘤的第3位^[1]。中国国家癌症中心最新统计数据也显示,胰腺癌发病率位居中国城市男性恶性肿瘤的第8位,胰腺癌死亡率居北京市和上海市人群恶性肿瘤死亡率的第6位^[2]。虽然现有的影像学方法极大地提高了胰腺癌诊断的特异度和灵敏度,但是受胰腺解剖学和胰腺癌生物学特征的影响,胰腺癌患者早期临床表现不典型,易侵犯周围组织器官以及发生远处转移,多数患者确诊时已属晚期,仅有约20%的患者在确诊时有接受根治性手术的机会^[3-5]。血清肿瘤标志物检测简单、快捷,已成为胰腺癌筛查的首选方法。目前胰腺癌相关肿瘤标志物有多种,但单一指标检测均具有一定的局限性。本研究旨在探讨血清糖类抗原(CA)199、白细胞介素(IL)-10及壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)联合检测在胰腺癌临床诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年9月至2019年2月西安交通大学第一附属医院收治的胰腺癌患者40例,将其作为胰腺癌组;另外,选取肺癌患者40例(肺癌组)作为其他肿瘤对照,胰腺炎患者40例(胰腺炎组)作为炎症对照,西安交通大学第一附属医院同期体检健康者40例作为健康对照组。所有纳入研究的患者均经病理、实验室检查或影像学检查(超声、CT和磁共振等)等手段确诊。健康对照组人群经体检检查(包括常规生化检查、超声检查、心电图、胸部X线片等),排除有心脏、肝脏及肾脏等重要器官疾病者。各组间性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

组别	年龄		性别	
	≥60岁	<60岁	男	女
胰腺癌组	25	15	26	14
肺癌组	24	16	24	16
胰腺炎组	22	18	25	15
健康对照组	17	23	24	16
χ^2	3.838		0.916	
P	0.279		0.821	

1.2 仪器与试剂 CA199的检测采用罗氏E170电化学发光分析仪及其配套试剂;IL-10的检测采用达优生物技术有限公司IL-10检测试剂盒;CHI3L1检测采用杭州普望生物技术有限公司试剂盒;采用美国Thermo公司的超微量分光光度计检测吸光度(A)。

1.3 方法 采集清晨空腹静脉血5 mL于促凝管中,3 000 r/min离心10 min后分离血清,将血清分装为3管,其中1管用于CA199的检测,将另2管血清冻存于-80℃,直至所有标本收集完毕。标本收集完毕后于检测当日将冻存的血清取出置于室温复融,充分混匀后严格按照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测IL-10和CHI3L1。用超微量分光光度计在450 nm处读取A值。应用软件拟合最优标准曲线,再输入样本A值计算相应检测指标水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0软件进行数据分析,计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验;采用Logistic回归分析CA199、IL-10、CHI3L1水平对胰腺癌发生的影响;用Medcalc19.8软件绘制各检测指标的受试者工作特征(ROC)曲线;利用多元Logistic回归模型,由各指标的线性组合计算预测概率P,然后用预测概率P计算联合检测的曲线下面积(AUC)^[6];分析AUC、灵敏度与特异度; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间血清CA199、IL-10、CHI3L1水平的比较 胰腺癌组血清CA199水平高于其他各组($P<0.05$);胰腺癌组IL-10水平高于胰腺炎组和健康对照组($P<0.05$);胰腺癌组CHI3L1水平高于肺癌组和健康对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 各指标水平对胰腺癌发生的影响 CA199、IL-10、CHI3L1是胰腺癌发生的危险因素($P<0.05$),见表3。

2.3 各项指标检测用于胰腺癌诊断的效能 单项指标检测中,CA199对胰腺癌的诊断特异度最高,为95.0%,AUC为0.908;IL-10对胰腺癌的诊断灵敏度最高,为87.5%,AUC为0.936;CHI3L1诊断胰腺癌的AUC为0.820。3项指标联合检测的特异度、灵敏度分别为97.5%、97.5%,AUC为0.996。CA199、IL-10、CHI3L1联合检测时,AUC优于CA199、IL-10、CHI3L1单独检测,见表4、图1。

表 2 各组血清 CA199、IL-10、CHI3L1 水平比较[$n=40, M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组	CA199(U/mL)	IL-10 (pg/mL)	CHI3L1(ng/mL)
胰腺癌组	60.71(31.02~2 038.79)	37.87(27.58~59.24)	203.47(133.43~319.16)
肺癌组	17.39(10.96~27.11)*	29.55(22.11~38.77)	120.60(64.34~149.2)*
胰腺炎组	14.76(7.42~25.62)*	26.21(19.94~32.94)*	280.45(199.39~327.93)
健康对照组	10.66(7.64~14.70)*	20.32(17.37~21.48)*	101.82(60.27~146.93)*
H	51.34	55.82	70.55
P	<0.001	<0.001	<0.001

注：与胰腺癌组比较，* $P<0.05$ 。

表 3 Logistic 回归分析各指标对胰腺癌发生的影响

检测指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
CA199	0.099	0.049 226	4.055 5	0.044	1.104	1.003~1.216
IL-10	0.532	0.231 320	5.283 9	0.022	1.702	1.082~2.678
CHI3L1	0.036	0.015 013	5.905 0	0.015	1.037	1.007~1.068

表 4 单独及联合检测 CA199、IL-10、CHI3L1 对胰腺癌的诊断效能分析

诊断指标	最佳临界值	AUC	95%CI	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
CA199	24.3 U/mL	0.908	0.823~0.961	0.750	80.0	95.0
IL-10	25.4 pg/mL	0.936	0.858~0.978	0.775	87.5	90.0
CHI3L1	183.5 ng/mL	0.820	0.718~0.897	0.575	62.5	95.0
联合检测	—	0.996	0.946~1.000	0.950	97.5	97.5

注：—表示该项无数据。

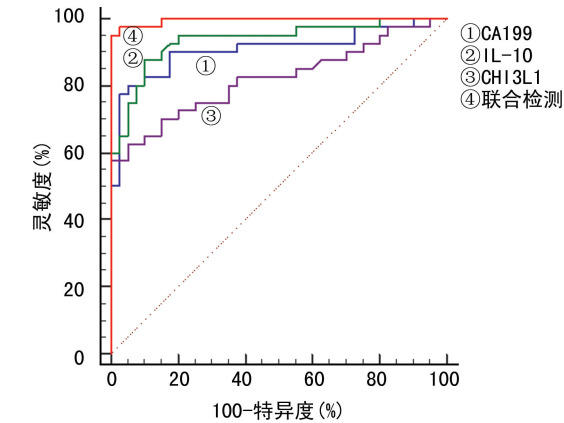


图 1 CA199、IL-10、CHI3L1 单独及联合检测用于胰腺癌诊断的 ROC 曲线

3 讨论

胰腺癌是一种恶性程度很高,诊疗较为困难的消化道恶性肿瘤,是预后最差的恶性肿瘤之一,而其发病率和死亡率近年来明显上升。胰腺癌的发生机制尚不十分清楚,但家族史、肥胖、吸烟、慢性胰腺炎及糖尿病史等都被认为是胰腺癌的危险因素。受胰腺解剖学和胰腺癌生物学特征的影响,胰腺癌患者早期无明显临床症状或症状较轻,当有典型临床表现时,疾病往往已进展至中后期,80%的患者确诊时已因肿瘤转移或侵袭到胰外器官而无法行根治性切除术,75%的胰腺癌患者在确诊后 1 年内死亡,中位生存时

间为 4~6 个月。早期诊断、早期治疗能提高胰腺癌患者的 5 年生存率,延长患者生存时间^[7-8]。如何提高胰腺癌早期检出率是当前众多临床学者研究的重点。近年来,由于血清肿瘤标志物检测具有准确、快速、微量,患者痛苦小,接受度高等优点,其作为新的诊断技术在胰腺癌的早期发现以及肿瘤的诊断、鉴别诊断与分期等方面的应用有了进一步的进展。

CA199 是一种存在于细胞膜上的糖蛋白,表达于健康人的正常胰腺导管上皮细胞,通常以唾液黏蛋白存在于血清中,健康人血清中的水平相对较低^[9],是胰腺癌中最有效的生物标志物和异常糖基化的指标。CA199 在胰腺癌中起着生物标志物、预测因子和启动子的作用。作为一种生物标志物,其面临的主要挑战在于炎症和非胰腺癌所造成的假阳性和 Lewis 阴性个体造成的假阴性。当使用 CA199 作为生物标志物时,应确定 Lewis 抗原状态^[10-11]。本研究显示,胰腺癌患者血清 CA199 水平显著高于健康对照组和胰腺炎组,特异度为 95.0%,灵敏度为 80.0%,AUC 为 0.908。这与秦牛等^[11]的研究报道一致。

IL-10 是肿瘤细胞的生长因子,可以维持肿瘤细胞生长和增殖,IL-10 水平升高与某些癌症有关,例如卵巢癌、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤。值得注意的是,IL-10 表达升高可能是由于多种原因引起的,其意义截然不同:IL-10 可由肿瘤细胞自身表达,也可由参与

宿主抗肿瘤反应的活化细胞产生,它可能是一种有效的炎性反应而不是免疫抑制指标。在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤中,IL-10 血清水平升高被认为是生存或治疗反应的影响因素;血清中可检测到的 IL-10 也被认为是肝细胞癌、肺癌、肾癌、胃癌或结直肠癌以及其他实体瘤临床转归的阴性指标;相反,在一项弥漫性大细胞淋巴瘤的研究中,血清 IL-10 水平与预后无关^[12]。综上所述,IL-10 在肿瘤及其预后中的作用尚不明确。迄今为止,国内外关于 IL-10 在胰腺癌患者血清中的变化研究较少。本研究发现,胰腺癌组患者血清 IL-10 水平显著高于健康对照组和胰腺炎组,特异度为 90.0%,灵敏度为 87.5%,AUC 为 0.936,对胰腺癌具有较高的诊断价值。

CHI3L1 是哺乳动物壳多糖酶家族的成员,又称为 YKL-40。其在肿瘤中的生物学机制和生理功能尚未完全阐明,CHI3L1 通过促炎、促肿瘤和促血管生成因子的生成而在癌症中发挥作用,了解 CHI3L1 的生物学和生理学功能对于治疗炎症性疾病以及诊断与治疗肿瘤至关重要^[13]。随着研究的不断深入,有学者发现血浆 CHI3L1 水平的增加与酒精性肝炎、胰腺损伤等疾病有关^[14]。本课题组成员前期研究发现,CHI3L1 与胰腺癌具有相关性,在胰腺癌中呈高表达,且与胰腺癌 TNM 分期显著相关^[15]。一直以来,胰腺癌发病的众所周知的高危因素是胰腺炎,并且在遗传性胰腺炎综合征患者中,这种癌症的终生风险可达到 40%,与 SPINK1 和 PRSS1 的突变有关。这与本研究中 CHI3L1 血清水平在胰腺炎与胰腺癌患者中均高于健康体检者的结果相一致。

本研究在前期研究的基础上,初步探讨了 CA199、IL-10、CHI3L1 3 项指标单独检测与联合检测的诊断效能。通过 ROC 曲线分析发现,CA199、IL-10、CHI3L1 对胰腺癌患者均有一定的诊断价值,其中 IL-10 的诊断价值最大(AUC=0.936)。CA199、IL-10 和 CHI3L1 在胰腺癌患者血清中呈高表达,IL-10 和 CHI3L1 有望成为胰腺癌新的临床诊断指标。在胰腺癌患者中联合检测血清 CA199、IL-10 及 CHI3L1 水平具有较高的临床诊断价值。下一步本课题组将扩大样本量,对 IL-10 和 CHI3L1 在胰腺癌中的作用机制进行研究,以期进一步地明确胰腺癌发生、发展的机制。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南(2020 版)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2): 81-100.
- [3] XU J, CAO Z, LIU W, et al. Plasma miRNAs effectively distinguish patients with pancreatic cancer from controls;

- a multicenter study[J]. Ann Surg, 2016, 263(6): 1173-1179.
- [4] COHEN J D, JAVED A A, THOBURN C, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(38): 10202-10207.
- [5] MA L, TIAN X, GUO H, et al. Long noncoding RNA H19 derived miR-675 regulates cell proliferation by down-regulating E2F-1 in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Cancer, 2018, 9(2): 389-399.
- [6] 秦正积, 沈毅, 崔晓莉, 等. Logistic 回归在疾病多指标联合诊断中的应用[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(1): 116-117.
- [7] MCWILLIAMS R R, MAISONNEUVE P, BAMLET W R, et al. Risk factors for early-onset and very-early-onset pancreatic adenocarcinoma: a pancreatic cancer case-control consortium (PanC4) analysis[J]. Pancreas, 2016, 45(2): 311-316.
- [8] ZHOU Y, HE C H, YANG D S, et al. Galectin-3 interacts with the chi3l1 axis and contributes to hermansky-pudlak syndrome lung disease[J]. J Immunol, 2018, 200(6): 2140-2153.
- [9] PEREIRA S P, OLDFIELD L, NEY A, et al. Early detection of pancreatic cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(7): 698-710.
- [10] LUO G, LIU C, GUO M, et al. Potential biomarkers in Lewis negative patients with pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2017, 265(4): 800-805.
- [11] 秦牛, 周鑫, 钱祝银, 等. CA19-9 及 CA72-4 联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(23): 4463-4465.
- [12] KRAWIEC P, PAWLOWSKA-KAMIENIAK A, PAC-KOZUCHOWSKA E. Interleukin 10 and interleukin 10 receptor in paediatric inflammatory bowel disease: from bench to bedside lesson[J]. J Inflamm (Lond), 2021, 18(1): 13.
- [13] ZHOU Y, HE C H, YANG D S, et al. Galectin-3 interacts with the CHI3L1 axis and contributes to Hermansky-Pudlak syndrome lung disease[J]. J Immunol, 2018, 200(6): 2140-2153.
- [14] KJAERGAARD A D, BOJESEN S E, NORDESTGAARD B G, et al. YKL-40 and alcoholic liver and pancreas damage and disease in 86 258 individuals from the general population: cohort and mendelian randomization studies[J]. Clin Chem, 2014, 60(11): 1429-1440.
- [15] 马燕粉, 贺乐梅, 王晓琴, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 联合相关标志物检测在胰腺癌诊断中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(4): 450-454.