

血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科 浙江省宁波市 315800

居晓丹, 副主任医师, 主要从事胆道感染方面研究.

作者贡献分布: 此课题由居晓丹设计; 研究过程、数据分析及撰写由居晓丹、李鹏飞及张鹏斌完成.

通讯作者: 居晓丹, 副主任医师, 315800, 浙江省宁波市北仑区庐山东路1288号, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科. juxiaodandan163@163.com
电话: 0574-86776580

收稿日期: 2017-07-10

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-27

在线出版日期: 2017-09-28

Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Dan Ju, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, 1288 Lushan East Road, Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. juxiaodandan163@163.com

Received: 2017-07-10

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-27

Published online: 2017-09-28

Abstract

AIM

To evaluate the value of serum liver function

parameters and tumor markers in the diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

METHODS

The clinical data of 423 choledocholithiasis patients with obstructive jaundice treated at our hospital were analyzed retrospectively. According to the presence of secondary acute cholangitis or not, the patients were divided into two groups: acute cholangitis group and non-acute cholangitis group. The levels of serum liver function parameters and tumor markers in the two groups were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to assess their diagnostic value.

RESULTS

There was no statistical difference in serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, TBIL or DBIL between the acute cholangitis group and non-acute cholangitis group ($P > 0.05$). Serum levels of CA199 and CA125 in the acute cholangitis group were significantly higher than those in the non-acute cholangitis group ($P < 0.05$), although no statistical difference was observed in serum levels of CA153, CEA or AFP ($P > 0.05$). ROC analysis showed that the areas under the curve of serum CA199 and CA125 for diagnosis of acute cholangitis were 0.845 and 0.628, respectively. With cut-off values of 50.61 KU/L and 24.08 KU/L, the sensitivities were 78.2% and 57.3%, and the specificities were 80.6% and 68.4%, respectively.

CONCLUSION

Abnormally elevated serum CA199 has major diagnostic value for secondary acute

背景资料

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病. 近年我国胆总管结石发生率逐渐上升, 严重威胁着人类健康.

同行评议者

崔梅花, 博士, 主任医师, 航天中心医院消化科; 高道键, 博士, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 范一宏, 硕士, 教授, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研发前沿

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 其死亡率居高不下的原因是不能早期预测, 及时治疗。

cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledocholithiasis; Obstructive jaundice; Acute cholangitis; Tumor markers; CA199; Diagnosis

Ju XD, Li PF, Zhang PB. Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2475>

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆总管结石病; 梗阻性黄疸; 急性胆管炎; 肿瘤标记物; CA199; 诊断

核心提要: 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2475>

摘要

目的

探讨异常血清肿瘤标记物对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎的诊断价值。

方法

回顾性分析宁波市北仑区人民医院收治的423例患者临床资料。根据是否继发急性胆管炎, 设为胆管炎组和黄疸组, 比较两组患者血清肝功能及肿瘤标记物水平, 选取有统计学意义指标进一步行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析。

结果

肝功能指标比较: 胆管炎组与黄疸组患者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素及直接胆红素比较无统计学差异($P>0.05$)。血清肿瘤标记物比较: 胆管炎组患者血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)及CA125水平明显高于黄疸组($P<0.05$)。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、癌胚抗原及甲胎蛋白比较无统计学差异($P>0.05$)。ROC曲线分析: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845、0.628, 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%。

结论

血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

0 引言

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 由Charcot^[1]教授于1877年首次提出, 其典型表现为右上腹疼痛、发热及黄疸三联征。急性胆管炎的诊断要依靠临床表现、检验及影像学检查结果相结合。由于该病发病急、进展迅速, 临床上很快会出现全身炎症反应综合征、脓毒血症, 甚至患者死亡, 其死亡率仍然高达11%-27%^[2]。导致患者死亡率居高不下最主要的问题在于不能早期预测, 及时治疗^[3]。我们通过长期对急性胆管炎患者临床观察, 发现大多数患者出现血清学肿瘤标记物异常。现通过回顾性分析宁波市北仑区人民医院近年收治的急性胆管炎患者临床资料, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采用回顾性队列研究方法。收集宁波市北仑区人民医院2011-01/2017-01收治的423例胆总管结石梗阻性黄疸患者的临床资料。其中165例患者出现继发性急性胆管炎, 设为急性胆管炎组(简称胆管炎组); 258例单纯胆总管结石梗阻性黄疸患者, 设为梗阻性黄疸组(简称黄疸组)。所有患者均于入院后完善腹部B超、CT和/或磁共振(MRI+MRCP)检查, 诊断其黄疸原因为胆总管结石梗阻, 最终经手术证实存在胆总管结石。两组患者的性别、年龄、合并高血压病、合并糖尿病、合并高脂血症、胆总管直径的比较, 差异均无统计学意义, 资料具有可比性($P>0.05$, 表1)。

■ 相关报道

近年来研究发现, 血清学糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等肿瘤标记物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高。

表 1 2组患者一般临床资料比较

| 分组 | n | 性别 | | 年龄(mean ± SD, 岁) | 合并高血压病 | 合并糖尿病 | 合并高脂血症 | 胆总管直径 (mean ± SD) |
|--------------|-----|-------|-----|------------------|--------|-------|--------|----------------------|
| | | 男 | 女 | | | | | |
| 胆管炎组 | 165 | 79 | 86 | 51.48 ± 12.05 | 35 | 21 | 12 | 1.21 ± 0.29 |
| 黄疸组 | 258 | 120 | 138 | 49.61 ± 13.54 | 41 | 37 | 13 | 1.07 ± 0.24 |
| χ^2/t 值 | | 0.076 | | 0.327 | 1.933 | 0.222 | 0.903 | 0.328 |
| P值 | | 0.783 | | 0.681 | 0.164 | 0.638 | 0.342 | 0.705 |

表 2 2组患者血清肝功能指标及血肌酐比较 (mean ± SD)

| 分组 | n | ALT(U/L) | AST(U/L) | GGT(U/L) | ALP(U/L) | TBIL(μ mol/L) | DBIL(μ mol/L) | 血肌酐(μ mol/L) |
|------|-----|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 胆管炎组 | 165 | 263.26 ± 61.09 | 287.11 ± 71.07 | 687.88 ± 167.23 | 599.23 ± 127.45 | 129.34 ± 35.51 | 50.59 ± 13.37 | 65.12 ± 16.41 |
| | | 246.17 ± 52.41 | 269.67 ± 73.42 | 651.27 ± 148.25 | 565.71 ± 133.06 | 112.07 ± 30.05 | 46.68 ± 11.20 | 63.59 ± 116.87 |
| t值 | | 0.769 | 0.728 | 0.709 | 0.608 | 0.784 | 0.472 | 0.212 |
| P值 | | 0.437 | 0.439 | 0.462 | 0.524 | 0.395 | 0.619 | 0.885 |

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 梗阻性黄疸: 总胆红素 >34.2 μ mol/L, 以直接胆红素为主; 影像学检查提示胆总管扩张, 或明确梗阻原因及位置。继发性急性胆管炎: 明确患者因胆总管结石梗阻性黄疸入院, 入院24 h后出现腹痛及高热(体温>39 °C, 且除外其他原因导致的发热), 血常规检查提示白细胞及中性粒细胞比率升高。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断为胆总管结石梗阻性黄疸患者; (2)入院24 h后发作的急性胆管炎; (3)患者入院24 h以内采血完善肝功能及肿瘤标记物检查。排除标准: (1)合并肝内胆管结石; (2)黄疸原因为恶性梗阻性黄疸(包括胆管癌、胆囊癌、胰头癌、壶腹周围癌等); (3)合并各种急慢性肝炎、肝硬化、硬化性胆管炎等; (4)合并肝癌、肝脓肿及囊肿合并感染等; (5)合并急慢性胰腺炎。

1.2.3 检测指标: 检测两组患者血清肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL); 肾功能: 血肌酐; 肿瘤标记物: 糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA125、CA153、癌胚抗原

(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)。选取有统计学意义指标构建受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。根据ROC曲线计算各指标的临界值、灵敏度和特异度。

1.2.4 观察指标: (1)2组患者血清肝功能指标(ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL)比较; (2)2组患者血清肿瘤标记物(CA199、CA125、CA153、CEA、AFP)比较; (3)ROC曲线分析结果。

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析。正态分布的计量资料用mean ± SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验。计数资料组间两两比较采用 χ^2 检验。有统计学意义的指标进一步行ROC曲线分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝肾功能结果比较 胆管炎组与黄疸组患者血清ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及血肌酐的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.2 血清肿瘤标记物比较 胆管炎组患者血清CA199及CA125水平明显高于黄疸组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、CEA、AFP的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表3)。

创新盘点

目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

应用要点

患者入院后检测血清CA199水平超过50.61 KU/L时, 需高度重视该患者极可能继发急性胆管炎, 应早期预防性引流手术, 避免急性胆管炎发生。

■名词解释

CA199: 一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高。

表 3 2组患者血清肿瘤标志物比较 (mean ± SD)

| 分组 | n | CA199(U/mL) | CA125(U/mL) | CA153(U/mL) | CEA(ng/mL) | AFP(ng/mL) |
|------|-----|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 胆管炎组 | 165 | 82.33 ± 23.01 | 31.08 ± 6.72 | 8.14 ± 2.03 | 2.16 ± 0.59 | 3.08 ± 0.65 |
| 黄疸组 | 258 | 36.75 ± 12.58 | 19.25 ± 4.03 | 7.68 ± 2.16 | 1.91 ± 0.54 | 3.23 ± 0.71 |
| t值 | | 16.295 | -4.471 | 0.352 | 0.407 | 0.237 |
| P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.783 | 0.683 | 0.869 |

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原; AFP: 甲胎蛋白。

表 4 ROC曲线分析

| 指标 | 面积 | SE | sig | 95%CI | 临界值(KU/L) | 灵敏度 | 特异度 |
|-------|-------|-------|-------|--------------|-----------|-------|-------|
| CA199 | 0.845 | 0.033 | 0.000 | 0.779, 0.910 | 50.61 | 0.782 | 0.806 |
| CA125 | 0.628 | 0.056 | 0.011 | 0.519, 0.738 | 24.08 | 0.573 | 0.684 |

ROC: 受试者工作特征曲线; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125。

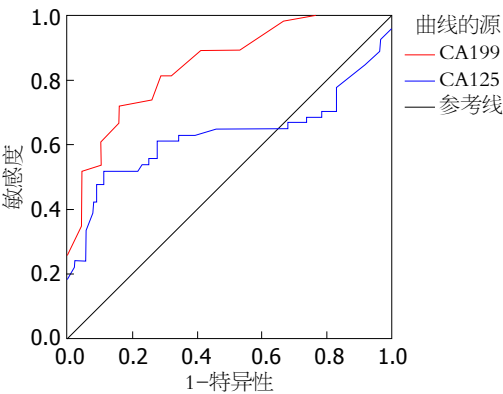


图 1 ROC曲线分析图。

2.3 ROC曲线分析结果 ROC曲线分析结果显示: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845(95%CI: 0.779-0.910)和0.628(95%CI: 0.519-0.738), 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%(表4, 图1)。

3 讨论

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病^[4]。随着我国经济水平提高和人民生活水平改善, 胆石症发病率逐年升高, 胆总管结石的发生率也呈上升趋势。作为急性胆管炎的最常见病因, 胆总管结石的存在严重威胁着人类健康。针对胆总管结石的择期手术治疗, 目前主要包括: (1)一步法——腹腔镜胆道探查取石+胆囊切除术; (2)两步法——

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、内镜乳头括约肌切开取石术+腹腔镜胆囊切除术^[5]。即使在胆总管结石继发急性胆管炎的早期, 若能及时诊断、及时处理, 同样可以选择上述两种微创治疗方法, 具体优选哪一种? 目前国内外均无统一标准^[6]。应视患者具体情况、医院综合实力及手术医生自身技术优势综合评估后个体化选择。但是, 临床工作中仍然有不少患者在择期手术术前准备过程中即出现急性胆管炎发作, 甚至进展为重症急性胆管炎, 需紧急行ERCP下鼻胆管引流术、经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或急诊手术, 增加手术风险、术后并发症, 甚至危及患者生命。尽管目前对胆道结石的检查方法不断改进, 检查准确度不断提高, 但是临床上胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎, 甚至重症急性胆管炎的发病率和病死率却没有明显下降^[7]。其关键是目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

本研究结果显示, 两组患者血清肝功能指标ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及肿瘤标志物中CA153、CEA、AFP的比较均无统计学差异($P>0.05$), 说明胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎后上述指标可能并不会发生特异性改变。胆管炎组患者血清CA125水平明显高于黄疸组($P<0.05$), 但鉴于其总体均数数值尚属于正常检验参考值范

围之内, 且进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA125对应曲线下面积较小, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较低. 说明血清CA125水平在胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎时可能会发生一定程度变化, 但对急性胆管炎的发作并不具备有效的预测价值.

CA199是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高, 但其诊断价值较为普遍认可的是作为胰腺癌的早期诊断及预后作用评估^[8,9]. 近年来研究发现, 血清学CA199等肿瘤标志物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高^[10-12]. 本研究结果显示, 胆管炎组患者血清CA199水平明显高于黄疸组($P<0.05$), 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎具有重要警示作用. 进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA199对应曲线下面积均较大, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较高. 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 我们认为血清CA199异常升高的原因可能是结石梗阻造成胆管内胆汁压力升高, 导致胆管内皮细胞分泌的CA199逆流入血. 因此, 上述结果提示患者入院后检测血清CA199水平超过上述临界值(50.61 KU/L)时, 患者胆管内胆汁压力可能已明显升高, 需高度重视该患者极可能继发性胆管炎, 应早期手术去除结石或行ERCP、PTCD等预防性引流手术, 避免急性胆管炎、甚至重症急性胆管炎的发生, 降低严重并发症的发生率及患者死亡率.

总之, 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广. 当然, 本研究也具有一定局限性, 如研究方法为回顾性研究、样本量相对有限等. 在后续研究中将会继续设计前瞻性随机对照试验及大宗病例研究, 进一步证实上述研究结果.

4 参考文献

- Charcot M. De la fièvre hépatique symptomatique-Comparaison avec la fièvre uroseptique. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. Paris: Bourneville et Sevestre, 1877: 176-185
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017; 87: 554-559 [PMID: 28337833 DOI: 10.1111/ans.13981]
- Murayama KM. Acute Cholangitis Management: Prevention of Organ Failure and Death. *JAMA Surg* 2016; 151: 1045 [PMID: 27556590 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2351]
- Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 191729 [PMID: 23997958 DOI: 10.1155/2013/191729]
- 梅永, 彭慈军, 朱洪江, 舒德军, 李雄雄, 李伟男. 腹腔镜再次与首次胆道手术治疗肝外胆管结石的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3320-3324
- March B, Burnett D, Gani J. Single-stage laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography: is this strategy feasible in Australia? *ANZ J Surg* 2016; 86: 874-877 [PMID: 27445110 DOI: 10.1111/ans.13676]
- 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA19-9早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 445-447
- Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer. *Minerva Med* 2016; 107: 62-69 [PMID: 26824636]
- Chen Y, Gao SG, Chen JM, Wang GP, Wang ZF, Zhou B, Jin CH, Yang YT, Feng XS. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are Biomarkers for the Efficacy and Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1287-1291 [PMID: 25486903 DOI: 10.1007/s12013-014-0345-2]
- Filipovic B, Milinić N, Gacic J, Markovic O, Djokovic A, Filipovic B. Benign Hydronephrosis and Elevated of Serum Levels of Carbohydrate Antigen CA 19-9: A Case Report. *Am J Case Rep* 2016; 17: 395-397 [PMID: 27287959 DOI: 10.12659/AJCR.897900]
- Sparić R, Kadija S, Buzadić S, Likić I. Giant asymptomatic borderline ovarian tumor in a patient suffering from choledocholithiasis and cholangitis. *Acta Chir Jugosl* 2012; 59: 111-114 [PMID: 22924315 DOI: 10.2298/ACH201111S]
- Ma J, Xia D, Hu J, Fu R, Xu L, Zhang Y, Zhang M, Li B, Yang J, Wen Y. Predictive Role of Serum Tumor Markers in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Iran J Public Health* 2016; 45: 435-440 [PMID: 27252912]

同符评价

本研究探讨了异常血清肿瘤标志物对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎的诊断价值, 结果提示血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 本文立题有一定的创新性, 设计合理, 数据分析全面, 结论可靠, 书写较为规范.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

