

MIC-1、OPN及CA19-9联合检测对胰腺癌的诊断价值

杨晓莉, 李小京

■背景资料

胰腺癌是一种临床表现隐匿, 发展迅速和预后极差的消化系统肿瘤, 胰腺癌早期症状缺乏特异性, 虽然影像学检查比较直观, 但敏感性、特异性不高, 尤其对良、恶性以及在慢性胰腺炎之间经常很难作出正确的鉴别诊断, 因而寻求早期诊断方法对提高生存率意义重大。

杨晓莉, 李小京, 南昌大学抚州医学分院组胚教研室 江西省抚州市 344000

杨晓莉, 讲师, 主要从事组织学的相关研究。

作者贡献分布: 杨晓莉负责论文的设计、资料的收集及文章的撰写; 李小京负责文章的审核、校对以及论文写作的指导。

通讯作者: 杨晓莉, 讲师, 344000, 江西省抚州市东临路9号, 南昌大学抚州医学分院组胚教研室。

zhenhechen76@126.com

收稿日期: 2014-04-28 修回日期: 2014-05-08

接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-07-18

Combined detection of serum OPN, MIC-1 and CA19-9 for diagnosis of pancreatic cancer

Xiao-Li Yang, Xiao-Jing Li

Xiao-Li Yang, Xiao-Jing Li, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Jing Li, Lecturer, Fuzhou Medical College of Nanchang University, 9 Donglin Road, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China. zhenhechen76@126.com

Received: 2014-04-28 Revised: 2014-05-08

Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of combined detection of serum OPN, MIC-1 and CA19-9 in pancreatic cancer.

METHODS: Serum levels of OPN, MIC-1 and CA19-9 were detected and compared in 20 pancreatic cancer patients, 20 patients with benign pancreatic tumors, 20 patients with chronic pancreatitis, and 20 normal controls by ELISA. By plotting the ROC curve, the diagnostic performance of these tumor markers alone or in combination was compared.

RESULTS: Compared with the normal group, serum levels of CA19-9, OPN, and MIC-1 in the chronic pancreatitis, pancreatic cancer and benign groups were significantly increased. Serum levels of CA19-9, OPN, and MIC-1 were not significantly different between the pancreatic cancer, benign tumors and chronic pancreatitis groups. The ability of individual biomarkers to identify pancreatic cancer, chronic pancreatitis

and benign tumors was limited, while combined detection of OPN, MIC-1 and CA19-9 was better than detection of single markers. The sensitivity and specificity of combined detection of the three tumor markers were 91.23% and 92.30% in distinguishing pancreatic cancer and benign tumor, and 90.45% and 91.89% in distinguishing pancreatic cancer and chronic pancreatitis.

CONCLUSION: Combined detection of serum OPN, MIC-1 and CA19-9 can help to improve the diagnosis of pancreatic cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Macrophage inhibitory factor; Osteopontin; Combined detection

Yang XL, Li XJ. Combined detection of serum OPN, MIC-1 and CA19-9 for diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2966-2970
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2966.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2966>

摘要

目的: 探讨OPN和MIC-1联合CA19-9检测胰腺癌的诊断价值。

方法: ELISA检测方法检测20例胰腺癌、20例胰腺良性肿瘤、20例慢性胰腺炎、及20例正常人血清中的OPN、MIC-1以及CA19-9表达情况。比较不同组别血清中OPN、MIC-1与CA19-9表达差异的统计学意义。通过绘制ROC曲线, 比较不同肿瘤标记物单独以及联合应用的诊断效能。

结果: 与正常组比较, 胰腺癌和良性肿瘤以及慢性胰腺炎组血清中CA19-9、OPN和MIC-1均显著增高; 而胰腺癌与良性肿瘤组较难分开, 胰腺癌和慢性胰腺炎也不易分辨。单个指标在鉴别胰腺癌、慢性胰腺炎及胰腺良性肿瘤的检验效能有限, 而OPN、MIC-1和CA19-9三者联合诊断效果优于单个肿瘤标志物, 诊断胰腺癌和良性肿瘤的灵敏性和特异性分别为91.23%和92.30%; 诊断胰腺癌和慢性胰腺炎

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

的灵敏性和特异性分别为90.45%和91.89%。

结论: 联合检测有助于提高胰腺癌的诊断率, 对于胰腺癌筛查有重要意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 巨噬细胞抑制因子; 骨桥蛋白; 联合检测

核心提示: 尽管用于诊断胰腺癌的指标众多, 但单项指标对胰腺癌的诊断均存在一定的缺陷性, 为提高胰腺癌早期诊断和胰腺肿瘤术前评估的准确率, 联合检测近年来成为研究热点, 联合检测有助于提高胰腺癌的诊断率, 对于胰腺癌筛查有重要意义。

杨晓莉, 李小京. MIC-1、OPN及CA19-9联合检测对胰腺癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2966-2970
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2966.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2966>

0 引言

胰腺癌是一种临床表现隐匿、发展迅速和预后极差的消化系统肿瘤, 胰腺癌早期症状缺乏特异性, 虽然影像学检查比较直观, 但敏感性、特异性不高, 尤其对良、恶性以及在慢性胰腺炎之间经常很难作出正确的鉴别诊断, 因而寻求早期诊断方法对提高生存率意义重大^[1]。血清肿瘤标志物检测因其检测方便, 费用低廉已在临床广泛应用; 目前已经应用于胰腺癌临床诊断的血清肿瘤标志物仍以CA19-9、CA242最为理想^[2,3]。其他还有CA50、CA195、Dupan-2、Span-1、CA72-4等糖类抗原, 另外还有癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、胰腺癌胚胎抗原(pancreatic oncofetal antigen, POA)和胰腺癌相关抗原(pancreas cancer-associated antigen, PCAA)、半乳糖苷转移酶同工酶II、核糖核酸酶(RNase)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等, 他们的诊断敏感性和特异性都低于CA19-9, 实际应用价值不确定^[4]。巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)是人TGF- β 超家族中重要的一员。已有学者证实其在胰腺癌患者中表达增高^[5], 在近期的研究中, Koopmann等^[6]报道血清MIC-1是比CA19-9更敏感的胰腺癌肿瘤标志物, 在鉴别胰腺癌和慢性胰腺炎时, MIC-1不如CA19-9。这些研究表明, 对胰腺癌发生的高危人群进行MIC-1筛查有助于提高胰腺癌的早期诊断率。骨桥蛋

白OPN是一种分泌型的糖基化粘附蛋白, 有研究报道OPN可以作为其他肿瘤标志物的互补指标以提高胰腺癌的诊断准确率^[7]。CA19-9并非胰腺癌所特有, 单凭CA19-9不能确诊胰腺癌。本文主要探讨OPN和MIC-1联合CA19-9检测胰腺癌的诊断价值, 分析MIC-1和OPN与胰腺癌的侵犯转移、TNM分期的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-2013年就诊于南昌大学抚州医学院的胰腺癌(pancreatic cancer, PC组)20例、胰腺良性肿瘤(benign tumors of the pancreas, BP组)20例、慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP组)患者20例的临床资料; 40例肿瘤患者均经手术切除获得病理, 经组织学检查证实, 20例慢性胰腺炎经针刺活检术获得病理诊断; 取患者清晨空腹静脉血1.0 mL。每组患者中男女比例为1:1; 中位年龄53岁(29-76岁)。另收集健康体检者和献血者(normal control, NC)组20例的静脉血作为对照, 其中男10例, 女10例, 平均年龄49岁(30-69岁)。人类CA19-9 ELISA试剂盒购自Abcam(USA); 人类MIC-1和OPN ELISA试剂盒购自R&D Systems(USA); 酶标仪(美国BIO-TEK公司)。

1.2 方法 静脉取血后4℃静置30 min, 5000 r/min离心取上清备用; 取已制备好的血清, 在包被好的酶标板上加入待测血清, 37℃反应2.5 h, 洗板机5次洗板, 然后加入检测抗体, 37℃反应1.5 h; 洗板5次后加入HRP羊抗鼠酶标二抗, 37℃反应45 min, 洗板5次后加入显色底物, 室温避光15 min反应, 最后用稀硫酸终止, 酶标仪读取 A_{450} 值, 双对数直线拟合绘制标准曲线, 并根据标准曲线计算各样品对应的浓度, 每组样品点3孔重复。ELISA方法测定样品血清中CA-19-9、MIC-1和OPN的表达水平。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件分析数据。实验所得数据采用mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用ANOVA方差分析, 应用ROC曲线评价CA19-9、MIC-1和OPN的表达水平在诊断中的效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CA19-9、MIC-1、OPN在4组血清样品中表达水平 与NC组相比较, CP组、BP组和PC组的CA19-9、MIC-1和OPN均显著升高。与CP组比

■ 研发前沿
血清肿瘤标志物检测因其检测方便, 费用低廉已在临床广泛应用; 目前已经应用于胰腺癌临床诊断的血清肿瘤标志物仍以CA19-9、CA242最为理想。

■创新盘点

CA19-9并非胰腺癌所特有,单凭CA19-9不能确诊胰腺癌。本文主要探讨OPN和MIC-1联合CA19-9检测胰腺癌的诊断价值,分析MIC-1和OPN与胰腺癌的侵犯转移、TNM分期的相关性。

表 1 血清中各细胞因子的表达水平 ($n = 20$)

分组	CA19-9(U/mL)	MIC-1(ng/mL)	OPN(ng/mL)
NC组	10.34 ± 1.87	0.15 ± 0.02	20.87 ± 8.79
CP组	122.12 ± 31.45 ^a	0.22 ± 0.14 ^a	118.94 ± 18.13 ^a
BP组	149.08 ± 22.90 ^a	0.89 ± 0.21 ^{ac}	89.11 ± 28.09 ^a
PC组	283.67 ± 52.21 ^{ace}	2.19 ± 0.24 ^{ac}	141.23 ± 13.9 ^{ae}

^a $P < 0.05$ vs NC组; ^a $P < 0.05$ vs CP组; ^a $P < 0.05$ vs BP组. PC组: 胰腺癌; BP组: 胰腺良性肿瘤; CP组: 慢性胰腺炎; NC组: 健康体检者和献血者. MIC-1: 巨噬细胞抑制因子-1.

表 2 CA19-9、MIC-1和OPN用于分辨BP和PC的诊断价值

变量	ROC曲线下面积值	标准误	灵敏度(%)	特异性(%)
CA19-9	0.83	0.09	72.45	83.29
MIC-1	0.68	0.08	62.32	68.56
OPN	0.72	0.08	79.12	60.31

MIC-1: 巨噬细胞抑制因子-1. PC: 胰腺癌; BP: 胰腺良性肿瘤.

表 3 CA19-9、MIC-1和OPN用于分辨CP和PC的诊断价值

变量	ROC曲线下面积值	标准误	灵敏度(%)	特异性(%)
CA19-9	0.89	0.09	76.33	89.87
MIC-1	0.73	0.07	78.54	62.12
OPN	0.78	0.08	68.09	79.65

MIC-1: 巨噬细胞抑制因子-1. PC: 胰腺癌; CP: 慢性胰腺炎.

较, PC组CA19-9、MIC-1均显著升高, 而OPN无显著差异; BP组的MIC-1有统计学差异, 而BP组的CA19-9和OPN无显著差异. 与BP组相比, PC组的CA19-9和OPN显著升高, 而MIC-1无显著差异; 数据结果证明NC组与PC和BP组较易区分, 而PC组与BP组较难区分, PC与CP组较难区分(表1).

2.2 CA19-9、MIC-1、OPN对胰腺癌的诊断能力
用这三种指标分别来区分BP组和PC组时, ROC曲线用来评价其诊断能力. CA19-9诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为72.45%、83.49%和77.65%. 而MIC-1的诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为62.32%、68.56%和59.59%, 诊断价值有限. OPN的诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为79.12%、60.31%和69.19%, 对比其他指标灵敏度较高, 而特异性较低. 结果说明单一指标对于区分BP和PC的诊断价值有限(表2).

用这三种指标分别来区分CP组和PC组时, ROC曲线用来评价其诊断能力. CA19-9诊断

灵敏性和特异性以及符合率分别为76.33%、89.87%和79.99%. 而MIC-1的诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为78.54%、62.12%和67.98%, 诊断灵敏度较高, 而特异性较低. OPN的诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为68.09%、79.65%和65.90%, 对比其他指标诊断价值有限. 结果说明单一指标对于区分CP和PC的诊断价值有限(表3).

2.3 CA19-9、MIC-1和OPN联合检测对胰腺癌的
诊断价值 单个指标检测胰腺癌的
诊断价值有限, 难以同时满足灵敏性和特异性的需要. 选择二元Logistic回归分析评价3项指标联合诊断的价值, 使用CA19-9、MIC-1和OPN联合诊断区分BP和PC时其ROC曲线下面积最高为0.92, 其灵敏性和特异性分别为91.23%和92.30%; 其次为CA19-9和OPN联合诊断, 其灵敏性和特异性分别为86.30%和89.49%(表4). 诊断价值最低的为CA19-9和MIC-1联合诊断, 其灵敏性和特异性分别为78.60%和76.13%.

表 4 CA19-9、MIC-1和OPN联合用于分辨BP和PC的诊断价值

变量	ROC曲线下面积值	标准误	灵敏度(%)	特异性(%)
CA19-9+MIC-1+OPN	0.92	0.09	91.23	92.30
CA19-9+OPN	0.83	0.09	86.30	89.49
CA19-9+MIC1	0.79	0.08	78.60	76.13

MIC-1: 巨噬细胞抑制因子-1. PC: 胰腺癌; BP: 胰腺良性肿瘤.

表 5 CA19-9、MIC-1和OPN联合用于分辨CP和PC的诊断价值

变量	ROC曲线下面积值	标准误	灵敏度(%)	特异性(%)
CA19-9+MIC-1+OPN	0.91	0.09	90.45	91.89
CA19-9+OPN	0.80	0.08	84.78	88.57
CA19-9+MIC1	0.76	0.08	76.12	73.54

MIC-1: 巨噬细胞抑制因子-1. PC: 胰腺癌; CP: 慢性胰腺炎.

使用CA19-9、MIC-1和OPN联合诊断区分CP和PC时其ROC曲线下面积最高为0.91, 其灵敏性和特异性分别为90.45%和91.89%; 其次为CA19-9和OPN联合诊断, 其灵敏性和特异性分别为84.78%和88.57%(表5). 诊断价值最低的为CA19-9和MIC-1联合诊断, 其灵敏性和特异性分别为76.12%和73.54%. 本研究证实联合诊断价值优于单独指标评价.

3 讨论

胰腺癌是诊断和治疗最困难的恶性肿瘤之一^[8], 其5年存活率仅2%^[9], 其恶性程度高、预后差、易发生局部浸润和远处转移. 早期诊断和早期治疗可改善胰腺癌患者预后. 但是胰腺癌与胰腺良性肿瘤以及慢性胰腺炎的鉴别诊断有时较为困难. 影像学表现也常常难以区分, 同时缺乏有效的生物标志物, 因而容易导致延误治疗或者过度治疗. 当前常用的血清学标志物如CA19-9和CEA, 其单项检测的诊断价值有限. 既往研究报道多指标联合检测可有效提高诊断灵敏性和特异性, 可以作为临床辅助诊断方法之一^[10].

CA19-9虽是目前诊断胰腺癌首选的标志物, 但由于其在胃癌、结直肠癌和胆管癌等多种肿瘤中也有异常升高, 其特异性难以满足临床需要. 且不能作为胰腺癌早期诊断的标志物. 在本研究中, 其区分BP组和PC组的灵敏性和特异性以及符合率分别为72.45%、83.49%和77.65%, 区分CP组和PC组诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为76.33%、89.87%和79.99%. 证明其对

胰腺癌的诊断具有一定的临床价值, 但在区分胰腺良性肿瘤和胰腺癌的能力较为弱.

OPN是一种具有多种功能分泌型钙结合磷酸化糖蛋白^[11], 参与细胞信号转导, 并在肿瘤细胞的黏附、浸润、迁移及新生血管形成过程中起关键作用, 很多研究发现OPN在胰腺癌组织中高表达, 可能同胰腺癌的发生和发展有一定关系^[12]. OPN的高表达和TNM分期是影响胰腺癌患者生存时间的独立性指标, OPN的表达与胰腺癌患者的术后生存时间有关^[13]. 临床分期的血清OPN水平床分期判断指标具有较高的敏感性, 但是特异性稍差^[14], 本研究中其区分BP组和PC组的灵敏性和特异性以及符合率分别为79.12%、60.31%和69.19%, 区分CP组和PC组诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为68.09%、79.65%和65.90%. 所以OPN可结合其他指标检查来提高诊断胰腺癌的特异性.

MIC-1是人TGF- β 超家族中重要的一员. 具有促进细胞凋亡、抑制上皮细胞生长、降低细胞黏附及增强肿瘤细胞的侵袭与转移等生物学功能, 在调节肿瘤细胞与生长环境相互作用中发挥重要功能^[15], 已有学者证实测定其在胰腺癌患者中表达增高, 但其临床应用价值尚不足以取代CA19-9. 本研究中其区分BP组和PC组的灵敏性和特异性以及符合率分别为62.32%、68.56%和59.59%, 区分CP组和PC组诊断灵敏性和特异性以及符合率分别为78.54%、62.12%和67.98%, 有较高的灵敏度.

尽管用于诊断胰腺癌的指标众多, 但单项指

■应用要点

联合检测有助于提高胰腺癌的诊断率, 对于胰腺癌筛查有重要意义.

■同行评价
本文具有一定临
床指导意义。

标对胰腺癌的诊断均存在一定的缺陷性,为提高胰腺癌早期诊断和胰腺肿瘤术前评估的准确率,联合检测近年来成为研究热点,联合检测有助于提高胰腺癌的诊断率,对于胰腺癌筛查有重要意义。本研究联合CA19-9、MIC-1和OPN检测胰腺癌,其区分BP组和PC组的灵敏性和特异性分别为90.45%和91.89%,区分CP组和PC组诊断灵敏性和特异性分别为90.45%和91.89%。联合检测大大提高检测的灵敏度和特异性。对临床上胰腺癌的筛查、预后判断以及抗肿瘤治疗等均有重要意义。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 宗明, 汤朝晖, 傅晓辉, 王本茂, 吴孟超. 血清CA19-9水平与胰腺癌转移及手术切除率关系的初步探讨. *肝胆外科杂志* 2003; 11: 27-29
- 3 李宁, 沈世强, 刘建超. 血清CA19-9, CA242, CEA及CA125在胰腺癌诊断和预后中的价值. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 300-304
- 4 杨盈赤. 胰腺癌患者血清肿瘤标志物检测的临床价值研究. 北京: 中国协和医科大学, 2007
- 5 邵长君, 王小兵, 汪毅, 李莱, 田海梅, 单毅, 赵平, 张伟. 血清巨噬细胞抑制因子-1在胰腺癌临床检测中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3644-3648
- 6 Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, Sokoll LJ, Chan DW, Yeo CJ, Hruban RH, Breit SN, Kinzler KW, Vogelstein B, Goggins M. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2386-2392 [PMID: 15073115 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0165]
- 7 张则伟, 郭剑民, 王新保, 周立新. 胰腺癌患者血清骨桥蛋白的检测及其临床意义. *浙江医学* 2010; 32: 644-648
- 8 许崇安, 胡晶晶, 张学梅, 高艳, 李琳. CT和血清CA199联合检测在胰腺癌诊断中的价值. *中国老年学杂志* 2012; 5: 2036-20389
- 9 Szajda SD, Waszkiewicz N, Chojnowska S, Zwierz K. Carbohydrate markers of pancreatic cancer. *Biochem Soc Trans* 2011; 39: 340-343 [PMID: 21265800 DOI: 10.1042/BST0390340]
- 10 卢灿荣, 张士武, 张勇, 卫勃. 胰腺癌CEA, CA199, IL-6和MCP-1在血清中的表达及临床意义. *科技导报* 2012; 30: 38-41
- 11 陈希平, 孟令新, 张爱莉, 张红, 李江涛, 孙树燕. 骨桥蛋白和基质金属蛋白酶9在胰腺癌中的表达及其临床意义. *中国医师杂志* 2011; 13: 312-315
- 12 朱燕, 杨其昌, 刘宏斌, 张晓娟, 沈屹, 刘曼华. 骨桥蛋白、survivin及bcl-2在宫颈病变中的表达及临床意义. *肿瘤防治研究* 2013; 40: 345-349
- 13 俞广进. 骨桥蛋白(OPN)及血管内皮生长因子受体3(VEGFR-3)在胰腺癌中的表达与胰腺癌浸润、转移和预后的研究. 安徽: 安徽医科大学, 2007
- 14 杨少奇, 李西梅, 何芳, 阮继刚, 杨力. 胰腺癌患者外周血骨桥蛋白检测的临床意义. *检验医学与临床* 2010; 7: 1281-1285
- 15 曾林山, 肖卫东, 李勇, 蔡军, 余永欢, 李学明. 巨噬细胞抑制因子-1作为血清肿瘤标志物对胰腺癌的临床诊断价值. *中国普通外科杂志* 2011; 9: 126-129

编辑 田滢 电编 鲁亚静

