

DcR3、CA19-9联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值

杨健, 张旭, 张立峰, 朱东明, 张子祥, 张逸, 李德春, 周健

杨健, 张旭, 张立峰, 朱东明, 张子祥, 张逸, 李德春, 周健,
 苏州大学附属第一医院普外科 江苏省苏州市 215006
 杨健, 在读硕士, 主要从事胰腺癌基础与临床研究。

江苏省卫生厅医学科研基金资助项目, No. Q201402

作者贡献分布: 课题由杨健、张旭及周健设计; 研究过程由杨健、张旭、张立峰及张逸操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱东明提供; 数据分析由张子祥与李德春完成; 本文写作由杨健与周健完成。

通讯作者: 周健, 副主任医师, 215006, 江苏省苏州市十梓街188号, 苏州大学附属第一医院普外科. zhoujian06@suda.edu.cn
 电话: 0512-67780107

收稿日期: 2015-05-25 修回日期: 2015-06-22

接受日期: 2015-07-06 在线出版日期: 2015-08-08

Clinical value of combined detection of serum decoy receptor 3 and CA19-9 in diagnosis of pancreatic cancer

Jian Yang, Xu Zhang, Li-Feng Zhang,
 Dong-Ming Zhu, Zi-Xiang Zhang, Yi Zhang,
 De-Chun Li, Jian Zhou

Jian Yang, Xu Zhang, Li-Feng Zhang, Dong-Ming Zhu, Zi-Xiang Zhang, Yi Zhang, De-Chun Li, Jian Zhou, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Supported by: Medical Research Foundation of Jiangsu Provincial Health Department, No. Q201402

Correspondence to: Jian Zhou, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, 188 Shizi Street, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. zhoujian06@suda.edu.cn
 Received: 2015-05-25 Revised: 2015-06-22

Accepted: 2015-07-06 Published online: 2015-08-08

Abstract

AIM: To assess the clinical value of combined detection of serum decoy receptor 3 (DcR3) and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer.

METHODS: Serum samples were collected from 90 pancreatic cancer patients, 20 pancreatic benign tumor patients and 20 healthy persons. Serum DcR3 levels were detected by ELISA, and serum CA19-9 levels were detected by eletro-chemiluminescent immunoassay. The receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to evaluate the diagnostic value and predict the resectability of pancreatic cancer.

RESULTS: The median serum levels of DcR3 and CA19-9 were 37.75 pg/mL and 202.29 kU/L, respectively, in the pancreatic cancer group, and they were significantly higher than those in patients with benign tumors or healthy persons ($P < 0.01$ for both). The area under ROC curves (AUC) of DcR3 and CA19-9 were 0.81 and 0.89, respectively, and AUC of combined detection of two markers produced the highest diagnostic yield (AUC = 0.95). For predicting resectability of pancreatic cancer, AUC values of DcR3 and CA19-9 were 0.68 and 0.59, respectively, however, AUC of combined detection of the two markers was 0.73.

CONCLUSION: The levels of serum DcR3 and CA19-9 are significantly elevated in pancreatic cancer patients. The combined detection of DcR3 and CA19-9 may be helpful to the diagnosis and predicting resectability of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic neoplasms; DcR3; CA19-9; Tumor markers

背景资料

胰腺癌是一种发病隐匿、发展迅速、预后极差的消化系统肿瘤。针对胰腺癌诊断及术后评估指标一直在研究中, CA19-9在胰腺癌的诊治中发挥重要作用, 但仍存在许多不足。因此, 临床上需要发现新的肿瘤标志物, 通过联合检测来提高胰腺癌诊断及手术切除率的敏感性和特异性。

同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科

■ 研发前沿

胰腺癌具有早期诊断困难、手术切除率低的特点, 血清肿瘤标志物检测是一种无创而且有效的诊断和评估方法, 单指标检测在胰腺癌诊断方面存在很多不足. 诱骗受体3(decy receptor 3, DcR3)是一种分泌性蛋白, 在血清中长期稳定存在, 因此联合检测胰腺癌血清中DcR3和CA19-9对胰腺癌诊断及手术可切除性具有重要的评估作用.

Yang J, Zhang X, Zhang LF, Zhu DM, Zhang ZX, Zhang Y, Li DC, Zhou J. Clinical value of combined detection of serum decoy receptor 3 and CA19-9 in diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(22): 3629-3633 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3629.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3629>

摘要

目的: 探讨血清中诱骗受体3(decy receptor 3, DcR3)和CA19-9联合检测对胰腺癌诊断的临床价值.

方法: 收集90例胰腺癌、20例胰腺良性肿瘤患者及20例健康对照组血清, 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定DcR3水平, 电化学发光免疫分析法测定血清CA19-9水平, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估他们对胰腺癌诊断和可切除性判断的临床价值.

结果: 胰腺癌患者血清DcR3和CA19-9水平分别为37.75 pg/mL和202.29 kU/L, 明显高于胰腺良性肿瘤组和健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$). DcR3和CA19-9诊断胰腺癌的曲线下面积(area under ROC curves, AUC)分别为0.81和0.89, 两者联合检测的AUC为0.95. DcR3和CA19-9对胰腺癌科切除性判断的AUC分别为0.68和0.59, 两者联合检测的AUC为0.73.

结论: DcR3和CA19-9在胰腺癌患者血清中升高, 两者联合检测有助于提高胰腺癌诊断价值和可切除性的判断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺肿瘤; 诱骗受体3; CA19-9抗原; 肿瘤标志物

核心提示: 本研究探讨血清中诱骗受体3(decy receptor 3, DcR3)和CA19-9联合检测对胰腺癌的诊断及可切除性的价值, 结果显示DcR3和CA19-9在胰腺癌患者血清中升高, 两者联合检测有助于提高胰腺癌诊断价值和可切除性的判断.

杨健, 张旭, 张立峰, 朱东明, 张子祥, 张逸, 李德春, 周健. DcR3、CA19-9联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(22): 3629-3633 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3629.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3629>

0 引言

胰腺癌是恶性程度最高的消化系肿瘤之一, 手术切除率仅为15%-20%, 5年生存率为5%左右^[1,2]. 临床上常用CA19-9、CA50、CA12-5等肿瘤标志物诊断胰腺癌, 以CA19-9意义较大, 但受个体差异及机体内环境的影响, 其敏感性和特异性均不高. 诱骗受体3(decy receptor 3, DcR3)是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族成员, 其氨基酸序列中缺乏跨膜结构, 是一种分泌性蛋白, 在正常组织和血清中不表达或微量表达, 但在多种肿瘤组织和血清中可以出现高表达^[3-5]. DcR3具有抑制凋亡和促进肿瘤细胞免疫逃逸的双重功能, 在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用. 本研究检测了90例胰腺癌患者血清中DcR3和CA19-9水平, 旨在探讨DcR3、CA19-9联合检测对胰腺癌的诊断价值和可切除性的评估.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2013-12苏州大学附属第一医院普外科的胰腺癌患者90例, 其中男57例, 女33例, 年龄39-77岁, 平均61岁±12岁. 根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM分期(2010), I期23例, II期37例, III期12例, IV期18例. 可手术切除经病理证实60例, 通过术中探查判断肿瘤无法切除9例, 通过影像学计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现存在转移或其他远处转移而不可切除21例. 20例胰腺良性肿瘤包括黏液性囊腺瘤10例, 浆液性囊腺瘤6例, 乳头状瘤2例, 胰岛细胞瘤2例, 另选择20例健康志愿者作为健康对照组.

1.2 方法 收集各组患者术前及健康者的血清, DcR3水平测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法, ELISA试剂盒购自BD公司, 按照试剂盒说明书操作. CA19-9水平的测定采用电化学发光免疫分析法, 正常参考范围0-37 kU/L.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学处理, DcR3和CA19-9水平以中位数表示, 采用Kruskal-Wallis H 检验、Spearman分析进行组间比较及相关性分析. 应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和

■ 相关报道

DcR3具有抑制凋亡和促进肿瘤细胞免疫逃逸的双重功能, 在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用. 研究表明DcR3在胰腺癌组织和血清中均高表达, 并在血清中可与胰腺良性肿瘤及正常对照组区分.

表 1 各组中DcR3和CA19-9水平的比较

分组	n	DcR3(pg/mL)		CA19-9(kU/L)	
		中位数	范围	中位数	范围
胰腺癌组	90	37.75	3.18-98.58	202.29	6.23-877.48
胰腺良性肿瘤组	20	8.64	3.31-36.49	13.57	3.45-211.25
健康对照组	20	8.17	3.18-17.47	8.30	2.15-30.46

DcR3: 诱骗受体3.

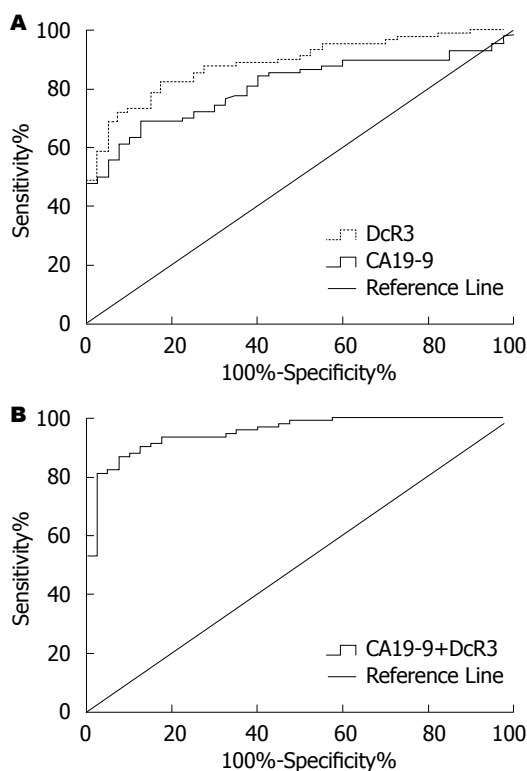


图 1 DcR3、CA19-9单独及联合诊断胰腺癌的ROC曲线. A: DcR3、CA19-9诊断胰腺癌的ROC曲线; B: 联合检测诊断胰腺癌的ROC曲线. DcR3: 诱骗受体3.

逐步Logistic回归结果的ROC曲线计算曲线下面积(area under ROC curves, AUC), 分析单指标及联合检测的效能. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清DcR3和CA19-9水平 表1显示, 胰腺癌患者血清DcR3水平明显高于各胰腺良性肿瘤以及健康对照组($P<0.01$), 胰腺良性肿瘤患者组和健康对照组血清DcR3水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 胰腺癌患者血清CA19-9水平明显高于胰腺良性肿瘤组和健康对照组($P<0.01$), 同时胰腺良性肿瘤组血清

CA19-9水平与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 相关性分析显示, 胰腺癌患者血清DcR3和CA19-9水平无明显相关性($r=0.041$, $P>0.05$).

2.2 DcR3与CA19-9联合检测在诊断胰腺癌中的价值 基于Logistic回归的ROC曲线分析单个标志物及联合检测的评价结果示, 两种标志物单项检测的结果表明CA19-9的敏感度82.22%, 特异度82.50%, DcR3的敏感度68.89%, 特异度87.50%, 联合检测的敏感度87.78%, 特异度90.00%, 提示联合检测较为理想. DcR3、CA19-9诊断胰腺癌的AUC分别为0.81(95%CI: 0.74-0.88), 0.89(95%CI: 0.83-0.94), DcR3、CA19-9联合检测的AUC为0.95(95%CI: 0.91-0.98), 以两者联合检测的效能最佳(图1).

2.3 DcR3与CA19-9联合检测对胰腺癌可切除性的判断 60例可切除患者中DcR3和CA19-9的水平分别为31.66 pg/mL和163.72 kU/L, 明显低于不可切除的患者(DcR3: 72.22 pg/mL; CA19-9: 366.99 kU/L), 差异均有统计学意义($P<0.01$). 根据ROC曲线分析DcR3、CA19-9单指标对胰腺癌可切除性判断的AUC分别为0.68(95%CI: 0.56-0.81), 0.59(95%CI: 0.46-0.73) 诊断价值较低, 而联合检测对胰腺癌可切除性判断的AUC为0.73(95%CI: 0.62-0.84), 对胰腺癌可切除性判断的意义为中等(图2).

3 讨论

DcR3最早是Pitti等^[6]于1998年发现的与TNFR高度同源的凋亡抑制因子, 其氨基酸序列中缺乏跨膜结构, 是一种分泌性蛋白. DcR3基因定位于染色体20q13.3, 全长11.14 kb, 由271个氨基酸残基组成, 包括4个半胱氨酸残基富集区和1个N-糖基化位点. DcR3能竞争性结合Fas配体(Fas ligand, FasL)、肿瘤坏死因子样配体

■创新盘点

有学者提出胰腺癌生物学特性与术前评估可切除性的思考, 以及文献报道血清CA19-9水平对胰腺癌可切除性判断的临床意义, 但多数是单一性指标去判定, 本文探讨在胰腺癌患者血清中联合检测DcR3、CA19-9对胰腺癌诊断和可切除性的评估价值.

■应用要点

DcR3在国外已经被用于多种恶性肿瘤的临床诊治过程、治疗前后判断疗效和新的相关药物的研发. 由于血清中DcR3的检测具有操作简单方便, 创伤小, 费用低的优势, 是潜在的临床诊断指标.

名词解释

诱骗受体: 诱骗受体家族包括3个成员, DcR1、DcR2和DcR3, 通过阻断凋亡信号发挥抑制凋亡的作用, 与DcR3在肿瘤中高表达不同, DcR1和DcR2主要分布在正常组织和细胞中。

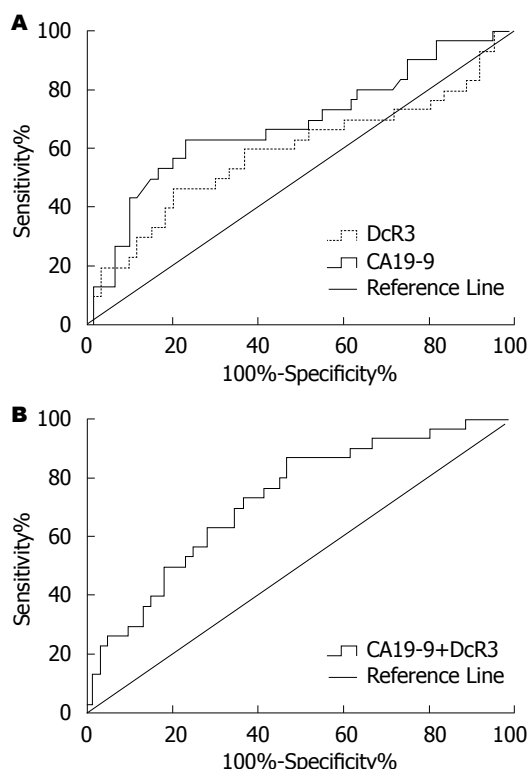


图 2 DcR3、CA19-9单独及联合判断胰腺癌可切除性的ROC曲线。A: DcR3、CA19-9判断胰腺癌可切除性的ROC曲线; B: 联合检测判断胰腺癌可切除性的ROC曲线。DcR3: 诱骗受体3。

1A(tumor necrosis factor ligand-like 1A, TL1A)和T细胞上可诱导表达的、与单纯疱疹病毒糖蛋白D竞争结合单纯疱疹病毒侵入介体的淋巴毒素类似物(lymphotoxin analogues, LIGHT), 发挥抑制凋亡和促进肿瘤细胞免疫逃逸的双重作用^[7-9]。Wu等^[10]研究发现急性感染和健康者血清中DcR3阴性率为96.9%, 而恶性肿瘤患者血清中DcR3阳性率为55.0%, 提示DcR3可作为鉴别肿瘤和炎症的标志物之一。我们前期的研究^[11]发现胰腺癌患者血清中DcR3水平明显高于正常健康者和良性肿瘤组, 并且胰腺癌组织中DcR3的表达与血清中DcR3的表达呈正相关关系。

CA19-9是唾液酸化的Lewis抗原, 正常胰腺组织分泌极少, 当Lewis抗原阳性的胰管、胆管、胃肠道上皮细胞发生恶变时分泌亢进, 是针对胰腺癌临床应用最多和最有价值的肿瘤标志物, 但在急性炎症、胆道梗阻、肝硬化等疾病时也有不同程度的升高^[12]。此外, 在分化差的肿瘤中CA19-9的表达水平也较低。因此, 选择包括CA19-9在内的两种及以上的血清肿瘤标志物进行联合检测, 有助于胰腺癌的

诊断和术前评估^[13,14]。

本研究结果显示, DcR3、CA19-9单项检测以及联合检测的AUC分别为0.81、0.89和0.95, 表明联合检测能提高胰腺癌的诊断效能。同时研究表明DcR3和CA19-9水平在胰腺癌患者血清中分别独立升高, 并无相关性, 可能与这两种标志物在细胞中不同的合成途径有关, 因此在诊断上具有互补性, 为两者的联合检测的合理性提供了理论依据。此外, 通过ROC曲线对胰腺癌可切除性进行评估, DcR3和CA19-9单项检测的AUC分别为0.68和0.59, 诊断价值较低, 而两者联合检测AUC为0.73, 诊断价值中等。CA19-9对胰腺癌可切除性判断的效能较低, 与CA19-9的蛋白骨架有关, 其抗原决定簇是Lewis抗原的衍生物, 而人群中Lewis血型抗原阴性率在10%左右, 这部分胰腺癌患者血清中CA19-9水平较低^[15]。DcR3作为一种分泌性蛋白, 在血清中长期稳定表达, 是鉴别肿瘤和炎症的标志物之一, 与CA19-9的表达特性无重叠性。因此, 联合检测相对单项检测能获得更多的信息, 一方面互相补充, 支持诊断; 另一方面增加术前评估的手段, 通过结合影像学资料, 减少手术的盲目性。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 Del Chiaro M, Segersvrd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12118-12131 [PMID: 25232247 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12118]
- 3 Tong J, Ao R, Wang Y, Chang B, Wang BY. Prognostic and clinicopathological differences of DcR3 in gastrointestinal cancer: evidence from meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3096-3105 [PMID: 25356187]
- 4 Bedewy AM, Elgammal MM, Bedewy MM, El-Maghraby SM. Assessing DcR3 expression in relation to survivin and other prognostic factors in B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2013; 92: 1359-1367 [PMID: 23652586 DOI: 10.1007/s00277-013-1775-4]
- 5 Zong L, Chen P, Wang DX. Death decoy receptor overexpression and increased malignancy risk in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4440-4445 [PMID: 24764685 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4440]
- 6 Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, Roy M, Kischkel FC, Dowd P, Huang A, Donahue CJ, Sherwood SW, Baldwin DT, Godowski PJ, Wood WI, Gurney AL, Hillan KJ, Cohen RL,

- Goddard AD, Botstein D, Ashkenazi A. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer. *Nature* 1998; 396: 699-703 [PMID: 9872321 DOI: 10.1038/25387]
- 7 Gill RM, Hunt JS. Soluble receptor (DcR3) and cellular inhibitor of apoptosis-2 (cIAP-2) protect human cytotrophoblast cells against LIGHT-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 2004; 165: 309-317 [PMID: 15215185 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63298-1]
- 8 Takahashi M, Miura Y, Hayashi S, Tateishi K, Fukuda K, Kurosaka M. DcR3-TL1A signalling inhibits cytokine-induced proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med* 2011; 28: 423-427 [PMID: 21537832 DOI: 10.3892/ijmm.2011.687]
- 9 Zhou J, Song S, He S, Wang Z, Zhang B, Li D, Zhu D. Silencing of decoy receptor 3 (DcR3) expression by siRNA in pancreatic carcinoma cells induces Fas ligand-mediated apoptosis in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2013; 32: 653-660 [PMID: 23846297 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1437]
- 10 Wu Y, Han B, Sheng H, Lin M, Moore PA, Zhang J, Wu J. Clinical significance of detecting elevated serum DcR3/TR6/M68 in malignant tumor patients. *Int J Cancer* 2003; 105: 724-732 [PMID: 12740925]
- 11 周健, 宋世铎, 朱东明, 赵华, 李德春, 张子祥. 诱骗受体3在胰腺癌组织中的表达及意义. *肿瘤防治研究* 2013; 40: 1143-1146
- 12 Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270 [PMID: 17097848]
- 13 胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞. 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 147-152
- 14 田力, 王晓艳, 沈守荣. 肿瘤标志物CA199、CA242、CEA、CA125联合检测在胰腺癌诊断中的意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3047-3050
- 15 Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-186 [PMID: 14731128 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x]

■同行评价

本文探讨在胰腺癌患者血清中联合检测DcR3、CA19-9的表达水平,并分析与胰腺癌诊断及可切除性的相关性,得出结论DcR3和CA19-9在胰腺癌患者血清中升高,两者联合检测有助于提高胰腺癌诊断价值和可切除性的判断.实验设计及结果处理合理,具有一定的创新性和临床意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)