

异常凝血酶原和糖类抗原 19-9 对胆囊癌患者诊断的临床价值研究

梅名强, 石昊, 付文广*

西南医科大学附属医院 肝胆外科, 四川 泸州 646000

【摘要】 目的 探讨血清异常凝血酶原 (abnormal prothrombin, PIVKA-II) 和糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 对胆囊癌患者的临床诊断价值。方法 选取 2016 年 1 月到 2021 年 10 月西南医科大学附属医院收治的 60 例胆囊癌患者作为恶性组, 另选同期本院就诊的胆囊息肉患者 60 例, 健康体检患者 60 例, 分别设为良性组和健康组, 检测并比较三组患者血清 PIVKA-II、CA19-9 水平和阳性率表达情况, 分析血清 PIVKA-II、CA19-9 与胆囊癌的相关性, 计算各项指标单独及联合检测的敏感度、特异度及约登指数, 绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC 曲线) 评估血清 PIVKA-II、CA19-9 对胆囊癌的诊断价值。结果 恶性组血清 PIVKA-II、CA19-9 水平明显高于良性组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 良性组血清 PIVKA-II、CA19-9 水平与对照组无差异 ($P > 0.05$)。恶性组血清 PIVKA-II、CA19-9 阳性表达率明显高于良性组和对照组 ($P < 0.05$), 良性组血清 PIVKA-II、CA19-9 阳性表达率与对照组无差异 ($P > 0.05$)。Spearson 相关分析显示: 血清 PIVKA-II、CA19-9 与胆囊癌呈正相关 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析, PIVKA-II、CA19-9 联合检测的曲线下面积最大, 为 0.898, 95%CI 为 0.844~0.938, 敏感度为 83.33%, 特异度为 95.83%, 优于两者单独诊断, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 胆囊癌患者血清 PIVKA-II、CA19-9 水平显著升高, PIVKA-II 和 CA19-9 对胆囊癌的诊断具有重要意义, 且联合诊断效能更高。

【关键词】 胆囊癌; 异常凝血酶原; 糖类抗原 19-9; 诊断价值

Study of the clinical value of abnormal prothrombin and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of patients with gallbladder cancer

Mei Mingqiang, Shi Hao, Fu Wenguang*

Department of Hepatobiliary Surgery, Academician Expert Workstation of Sichuan Province, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

Corresponding author: Fu Wenguang, E-mail: fuwg@swmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical diagnostic value of serum abnormal prothrombin (PIVKA-II) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in patients with gallbladder cancer. **Method** Sixty patients with gallbladder cancer admitted to our hospital from January 2016 to October 2021 were selected as the malignant group, and another 60 patients with gallbladder polyps who visited our hospital during the same period and 60 patients with healthy physical examination were set up as the correlation between serum PIVKA-II and CA19-9 and gallbladder cancer was analyzed, the sensitivity, specificity and Youden index of each index alone and in combination were calculated, and the receiver operating characteristic curves (ROC curves) of the subjects were plotted to evaluate the effect of serum PIVKA-II and CA19-9 on gallbladder cancer. CA19-9 for the diagnosis of gallbladder cancer. **Result** Serum PIVKA-II and CA19-9 levels in the malignant group were significantly higher than those in the benign and control groups, with statistically significant differences ($P < 0.05$), while serum PIVKA-II and CA19-9 levels in the benign group were not different from those in the control group ($P > 0.05$). The positive expression rates of serum PIVKA-II and CA19-9 in the malignant group were significantly higher than those in the benign and control groups

基金项目: 国家自然科学基金(82170587)

*通信作者: 付文广, E-mail: fuwg@swmu.edu.cn

($P<0.05$), and the positive expression rates of serum PIVKA-Ⅱ and CA19-9 in the benign group were not different from those in the control group ($P>0.05$). Spearson correlation analysis showed that serum PIVKA-Ⅱ and CA19-9 were positively correlated with gallbladder cancer ($P<0.05$), and ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined test of PIVKA-Ⅱ and CA19-9 was the largest at 0.898, with 95% CI of 0.844-0.938, sensitivity of 83.33% and specificity of 95.83%, which was better than the two diagnoses alone, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PIVKA-Ⅱ and CA19-9 levels were significantly increased in patients with gallbladder cancer, and PIVKA-Ⅱ and CA19-9 are important for the diagnosis of gallbladder cancer, and the combined diagnostic efficacy is higher.

【Key words】 Gallbladder cancer; Abnormal prothrombin; Carbohydrate antigen 19-9; Diagnostic value

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)的发病率占同期胆道疾病的0.4%~3.8%,居消化道恶性肿瘤第6位^[1],病死率居胆道恶性肿瘤前列。由于GBC早期症状不明显,缺乏特异的检查手段,多数患者在就诊时病程已达晚期,晚期GBC预后极差,5年生存率不足5%^[2],目前,临床上尚无治疗GBC的特效药物^[3]。因此,寻找GBC早期可靠的诊断指标成为近年来临床重要的研究课题,血清异常凝血酶原(abnormal prothrombin, PIVKA-Ⅱ)是一种维生素K缺乏诱导蛋白,也称 γ -羧基凝血素^[4],近年来已被作为消化道肿瘤标志物广泛应用于临床。血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是一种肿瘤相关性抗原,广泛应用于胆道和胰腺肿瘤标志物,一些研究表明,CA19-9对于GBC的诊断具有较高的敏感性和特异性^[5]。本研究通过检测GBC患者血清中PIVKA-Ⅱ、CA19-9水平,探讨其对GBC的诊断价值,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月到2021年10月本院收治的60例GBC患者作为恶性组,男22例(36.67%),女38例(63.33%),42~85(63.23~10.59)岁。另选取同期60例胆囊息肉患者作为良性组,男30例(50.00%),女30例(50.00%),15~73(49.88~14.14)岁,60例健康体检者作为健康组,男30例(50.00%),女30例(50.00%),23~75(51.12~11.16)岁。纳入标准:①恶性组、对照组均首次发病;②符合GBC诊断标准者^[6];③三组患者临床资料均完整。排除标准:①属于复发或转移的GBC患者;②诊断不明确或合并严重基础疾病的患者;③服用激素、免疫制剂严重影响本研究效应

指标的患者。该研究经本院伦理委员会审批通过(KY2022153)。

1.2 研究方法 收集患者一般资料如性别、年龄、既往病史,分别于恶性组、良性组患者入院第2天内,健康组体检当天,抽取清晨空腹静脉血2~4 ml,于离心机中以3000 r/min离心10 min,留取上清液,-80℃保存待测,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清CA19-9、PIVKA-Ⅱ水平,以上均严格按仪器及试剂盒说明书进行操作,试剂盒正常值参考范围:CA19-9 \leq 37 U/ml、PIVKA-Ⅱ \leq 38.81 mAU/ml,患者检测结果超过正常值上限者为阳性。

1.3 统计学处理 应用SPSS 26.0统计软件进行数据统计分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验进行比较,非正态分布数据采用中位数和四分位间距 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验进行比较;采用Spearman相关性分析评价数据间相关性;应用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价预测效能,计算曲线下面积(area under the curve, AUC);并应用约登指数寻找最佳截断值点,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般资料比较 三组患者性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史比较组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。在年龄方面,恶性组与健康组和良性组组间差异有统计学意义($P<0.05$),恶性组患者的平均年龄高于良性组和健康组。

2.2 三组血清PIVKA-Ⅱ、CA19-9水平比较 良性组、健康组血清PIVKA-Ⅱ、CA19-9水平明显低于恶性组,差异具有统计学意义($P<0.05$);健康组

表1 三组患者一般资料比较

项目	恶性组(60例)	良性组(60例)	健康组(60例)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.23±10.59	49.88±14.14	51.12±11.16	0.348	<0.001
性别[例(%)]				0.985	0.241
男	22(36.67)	30(50.00)	30(50.00)		
女	38(63.33)	30(50.00)	30(50.00)		
饮酒史[例(%)]	19(31.67)	26(43.33)	26(43.33)	0.141	0.324
吸烟史[例(%)]	16(26.67)	25(41.67)	25(41.67)	0.149	0.146
高血压史[例(%)]	12(20.00)	15(25.00)	10(16.67)	0.007	0.652
糖尿病史[例(%)]	10(16.67)	6(10.00)	5(8.33)	0.011	0.326

血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 水平与良性组差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

表2 三组血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	CA19-9(U/ml)	PIVKA-Ⅱ(mAU/ml)
恶性组	60	129.58(24.42,400.00)	51.00(24.25,495.25)
良性组	60	14.48(9.72,24.63) ^a	23.50(19.00,28.00) ^a
健康组	60	17.00(11.31,23.57) ^{ab}	20.00(17.00,26.00) ^{ab}

注:与恶性组比较,^a $P<0.05$;与良性组比较,^b $P>0.05$ 。

2.3 三组血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 阳性率表达情况 恶性组患者血清中 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 的阳性表达率明显高于良性组和健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$);良性组患者血清中 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 的阳性表达率与健康组差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

表3 三组血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 阳性率情况[例(%)]

组别	例数	CA19-9		PIVKA-Ⅱ	
		阳性	阴性	阳性	阴性
恶性组	60	45(75.00)	15(25.00)	42(70.00)	18(30.00)
良性组	60	2(3.33)	58(96.67)	1(1.67)	59(98.33)
健康组	60	3(5.00)	57(95.00)	2(3.33)	58(96.67)
χ^2 值		100.08		97.24	
P 值		<0.001		<0.001	

2.4 恶性组中血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 与 GBC 的相关性 经 Spearson 相关分析显示,CA19-9 与 GBC 呈相关关系($r=0.638, P<0.05$);PIVKA-Ⅱ与 GBC 呈相关关系($r=0.629, P<0.05$)。

2.5 血清 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 及其联合对 GBC 的诊断价值 PIVKA-Ⅱ 诊断 GBC 的 AUC 为 0.796, 95%CI 为 0.729~0.852, 敏感度为 60.00%, 特异度为 98.33%;CA19-9 诊断 GBC 的 AUC 为 0.840, 95%CI 为 0.778~0.890, 敏感度为 68.33%, 特异度为 95.00%;两者联合诊断 GBC 的 AUC 为 0.898, 95%CI 为 0.844~0.938, 敏感度为 83.33%, 特异度为 95.83%, 约登指数为 0.7917。优于两者

单独诊断,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4、图1)。

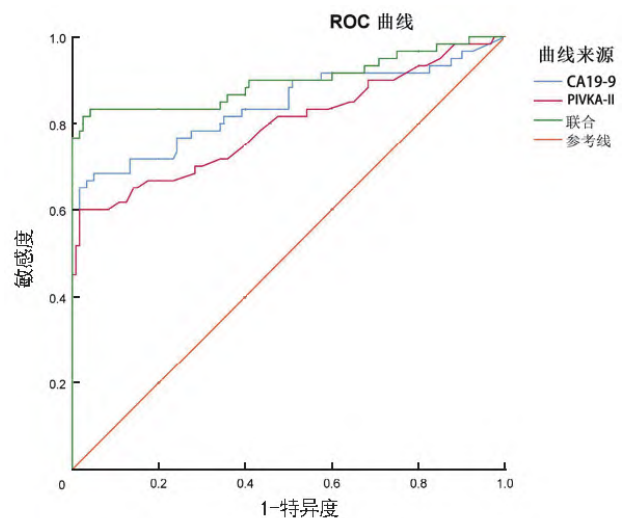


图1 PIVKA-Ⅱ、CA19-9 及其联合对 GBC 诊断价值

3 讨论

GBC 是胆道系统常见的恶性肿瘤,因起病隐匿、病情发展迅速、恶性程度高等特点,早期检出率不足 20%^[7],多数 GBC 患者确诊时已进入晚期,大大降低了治疗效果及影响预后,因此,需要有效的检查方法为后续的治疗提供依据,超声检查作为 GBC 诊断中最常见的早期筛查方法,具有操作简便、价格低廉等优势,但超声检查无法对胆道良性疾病进行鉴别,计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查能够准确显示肿瘤的位置、形态、累及深度,但 CT 检查对于早期 GBC 诊断准确率明显低于超声检查,磁共振成像由于扫描周期长、检查费用高等缺点,临床上难以作为 GBC 常规检查。血清肿瘤标志物在临床症状、体征或影像学检查改变之前出现在患者血清或组织中,是反映肿瘤存在的化学类物质,通常大量表达于肿瘤

表4 PIVKA-_I、CA19-9及其联合对GBC的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Z值	P值	约登指数	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
CA19-9	0.840	0.778 - 0.890	9.133	<0.001	0.6333	>38.23	68.33	95.00
PIVKA- _I	0.796	0.729 - 0.852	7.344	<0.001	0.5833	>40.00	60.00	98.33
联合	0.898	0.844 - 0.938	12.669	<0.001	0.7917	>87.15	83.33	95.83

组织中,其存在或量变可提示肿瘤组织的发生、细胞分化,有助于肿瘤的诊断、分类,以及预后判断,目前在临床上得到广泛应用。

PIVKA-_I是维生素K缺乏或拮抗剂诱导的蛋白质,在肝脏中合成^[8]。已有研究证实肝癌细胞的微粒体内维生素K依赖性羧化体系功能障碍,导致羧化酶活力降低,谷氨酸羧化不全,形成大量PIVKA-_I^[9],因此PIVKA-_I对肝癌具有较高的特异性,常作为肝癌的早期诊断标志物,有研究人员表示,PIVKA-_I在消化道肿瘤中也具有较高的表达水平,对胰腺、胆道等部位的恶性肿瘤有很高的诊断价值。Chen等^[10]通过一项前瞻性研究评估PIVKA-_I、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等肿瘤标志物在胆管癌中诊断价值,结果发现,相对于健康对照组,胆管癌组血清PIVKA-_I、AFP明显升高,差异具有统计学意义。Tartaglione等^[11]通过一项回顾性研究评估了PIVKA-_I、CA19-9、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)在胰腺良恶性疾病中诊断价值,结果显示,胰腺癌中PIVKA-_I水平明显高于胰腺良性疾病,与CA19-9、CA242、CEA相比,PIVKA-_I显示出相当好的诊断效能,因此其测定有助于胰腺癌的诊断。本研究结果显示恶性组患者血清PIVKA-_I为51.00(24.25, 495.25)mAU/ml,显著高于良性组23.50(19.00, 28.00)mAU/ml和健康组20.00(17.00, 26.00)mAU/ml,ROC曲线分析显示,PIVKA-_I诊断GBC的AUC为0.769,敏感度为60.00%,特异度为98.33%,此外,PIVKA-_I在GBC中的阳性表达率显著高于良性组和对照组,且PIVKA-_I表达与GBC之间具有较强相关性,本研究结果证实PIVKA-_I在GBC中具有良好的诊断价值。

CA19-9是一种低聚糖蛋白类肿瘤标志物,在消化道腺癌组织中表达较多,被认为是胆囊、胆管、胰腺等组织恶性肿瘤的特异性指标^[12]。有报道GBC患者中血清CA19-9升高明显,Sachan等^[13]通过一项前瞻性研究评估了CA19-9和CEA

在GBC患者中的诊断和预后价值,研究发现CA19-9和CEA对GBC的诊断具有高度特异性,有助于患者预后,且CA19-9在预测肿瘤复发方面要优于CEA。Bind等^[14]通过一项回顾性研究评估了CA19-9和糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)在GBC患者中的诊断价值,研究发现CA19-9和CA125在GBC中表达水平具有明显差异性,GBC血清中CA19-9水平高于CA125,CA19-9对GBC的敏感度和特异度要优于CA125。本研究结果显示恶性组患者血清CA19-9为129.58(24.42, 400.00)U/ml,明显高于良性组14.48(9.72, 24.63)U/ml和健康组17.00(11.31, 23.57)U/ml,ROC曲线分析显示,CA19-9诊断GBC的AUC为0.840,敏感度为68.33%,特异度为95.00%,另外,CA19-9在GBC中的阳性表达率明显高于良性组和健康组,且CA19-9表达与GBC之间具有较强相关性,分析主要原因是癌细胞直接大量分泌引起血清CA19-9升高^[15],说明血清中CA19-9对GBC具有很好的诊断价值,这与本研究结果一致。

本研究初次尝试分析CA19-9和PIVKA-_I联合检测在GBC中的诊断价值,发现两者联合诊断价值优于单独诊断,为临床早期诊断GBC提供一条新的途径,与CT、MRI等影像学检查相比,CA19-9、PIVKA-_I仅需经过简单血常规检测便可获取相关数据,具有计算简单、可重复检测、成本低等优点,适用于临床推广。但本研究没有详细探讨CA19-9和PIVKA-_I水平变化对GBC患者预后的影响,有待进一步分析和探讨。

综上所述,GBC患者血清CA19-9、PIVKA-_I水平明显高于胆囊息肉和健康体检者,2种指标联合检测对GBC具有较好的诊断价值。

参考文献

- [1] YI FT, ZHE YL, MIAO QC, et al. A predictive model for survival of gallbladder adenocarcinoma[J]. Surg Oncol, 2018, 27(3):365-372.
- [2] GU X, WANG C, DENG H, et al. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma

- and gallbladder carcinoma [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2020, 52(5):475-484.
- [3] LEIGH N, PLETCHER E, SOLOMON D, et al. The significance of anatomic tumor location in gallbladder cancer [J]. J Surg Oncol, 2021,123(4):932-938.
- [4] DITURI F, BUONOCORE G, PIETRAVALLE A, et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012,25(9):1660-1663.
- [5] MA W, LI W, WANG J, et al. The Clinical Role of Preoperative Serum CA19-9 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Evaluating the Resectability of Advanced Gallbladder Cancer [J]. Med Sci Monit, 2020,20(6):32-93.
- [6] 付佳祿,李起,张东,等.《胆囊癌诊断和治疗指南》(2019版)更新解读[J].肝胆胰外科杂志, 2020,32(11):659-663
- [7] SHARMA A, KALYAN MB, PAL CS, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2019,12(3):162-170.
- [8] YAN C, HU J, YANG J, et al. Serum ARCHITECT PIVKA-II reference interval in healthy Chinese adults: Sub-analysis from a prospective multicenter study [J]. Clin Biochem, 2018,5(4):32-36.
- [9] YANG T, XING H, WANG G, et al. A Novel Online Calculator Based on Serum Biomarkers to Detect Hepatocellular Carcinoma among Patients with Hepatitis B [J]. Clin Chem, 2019,65(12):1543-1553.
- [10] CHEN J, LI Y, YU G, et al. Diagnostic Value of Serum Biomarkers in Combined Hepatocellular -Cholangiocarcinoma [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020,30(3):263-267.
- [11] TARTAGLIONE S, PECORELLA I, ZARRILLO SR, et al. Protein Induced by Vitamin K Absence II (PIVKA-II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study[J]. Biochem Med (Zagreb), 2019,29(2):27-70.
- [12] FAHRMANN JF, SCHMIDT CM, MAO X, et al. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection [J]. Gastroenterology, 2021,160(4):1373-1383.
- [13] SACHAN A, SALUJA SS, NEKARAKANTI PK, et al. Raised CA19-9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma[J]. BMC Cancer, 2020,20(1):8-26.
- [14] BING MK, MISHRA RR, KUMAR V, et al. Serum CA 19-9 and CA 125 as a diagnostic marker in carcinoma of gallbladder [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2021,64(1):65-68.
- [15] SATO A, MASUI T, YOGO A, et al. Time-frequency analysis of serum with proton nuclear magnetic resonance for diagnosis of pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2020,10(1):21-94.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(ISSN 1674-7402, CN 11-9301/R)是国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),被《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊出版发行量大、覆盖范围广,在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。