DOI:10.16016/j.1000-5404.1996.01.012

胰腺癌血清学诊断的临床评价*

赵晓晏 于世远 达四平 白 莉 郭小钟 马笑波 戴小晶 王源敏 (第三军医大学附属新桥医院消化内科) 重庆,630037

提 要 应用制备的胰腺癌胚抗原(POA)、小分子量胰腺癌胚抗原(mPOA)、结肠胰腺癌相关抗原(PCAAc)、胰腺特异性抗原(PaA)、人弹力蛋白酶Ⅰ(HEPⅠ)以及CA19-9、弹力蛋白酶Ⅰ(EⅠ)、癌胚抗原(CEA)、α_1抗胰蛋白酶(α_1AT)检测药盒和建立的甘氨酰-脯氨酸二肽氨基肽酶(GPDA)、核糖核酸酶及同功酶Ⅰ、Ⅱ(RNase、RNaseⅠ、RNaseⅡ)等13项指标对包括胰腺癌在内的763例血清标本进行检测以探讨血清学检测对胰腺癌的诊断价值。结果表明,血清POA、mPOA、PCAAc、PaA、CA19-9、RNase及RNaseⅠ对胰腺癌具有较好的诊断价值,敏感性为66.7%～80.8%,特异性88.5%～96.69%。联合检测可显著提高胰腺癌的检出率,选择3～4项对胰腺癌相对特异的肿瘤标志物联合检测是胰腺癌临床诊断的重要手段之一。

关键词 胰腺肿瘤;抗原;肿瘤相关;碳水化合物;酶

中图法分类号 R735.9

胰腺癌的发病率有逐年上升的趋势,由于其症状隐匿、模糊并且非特异性,故胰腺癌的临床诊断尤其是早期诊断十分困难。寻找对胰腺癌诊断敏感性高、特异性强的肿瘤标志物有其重要意义。本文结合我们近10年来的临床实验研究,从临床角度综合评价血清学检查对胰腺癌诊断的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

对763例血清标本分期进行13项肿瘤标志物的检测,其中胰腺癌143例、肝/壶腹癌125例、胃肠道癌120例、均经手术或病理证实。胰腺炎105例,急性病例符合临床诊断标准,慢性病例经X线检查或手术病理证实。并以270例健康献血员作正常对照。标本采集均抽取晨起空腹静脉血4 ml,迅速分离血清,分装后－20℃贮存备检。

1.2 主要试剂与仪器

主要试剂有制备的POA、mPOA、PCAAc、PaA、HPE1及其多克隆抗体[1~4]。标准RNaseA(E,Merk Co,丹麦)、酵母RNA(中科院上海生化所)、^{125}I(中国原子能研究院)、辣根过氧化物酶(Sigma Co.美国)、CA19-9放免检测试剂盒(Abbot lab,美国)、弹力蛋白酶Ⅰ放免检测试剂盒(Dainbot Co,LID.日本)、CEA放免检测试剂盒(中国原子能研究所)、甘氨酰-脯氨酸-对硝基苯胺(上海医药工业研究院)。主要仪器:CS-910薄层层谱扫描仪(日本岛津),UV-365型双光束扫描分光光度计(日本岛津),121MB型氨基酸分析仪(Beckman Co,美国),酶标分光光度仪(四川分析仪器厂),FT-6B自动计算^{125}I放射免疫测量仪(北京)。

1.3 实验方法

血清PCAAc、PaA、POA、mPOA的测定采用双抗夹心ELISA法[1~3],CA19-9、E1、HPE1、CEA的测定采用RIA法,RNase总活性及RNaseⅠ、RNaseⅡ测定采用改良酸溶性产物及聚丙酰胺凝胶电泳薄层扫描分析法[5],GPDA测定参照Kojima方法[6],进行α1AT用火箭免疫电泳法进行测定。

1.4 统计学处理

t检验、FLSD检验、逐步回归、判别分析,所有数据用第三军医大学数学教研室编制的医用统计程序包SPMR处理。

2 结果

2.1 单项肿瘤标志物检测结果

除RNaseⅡ外,其余12项检测指标在胰腺癌患者血清中显著增高(见表1,表2)。单项检测对胰腺癌诊断的敏感性为25%～80.80%,特异性为66.67%～97.14%。

表1 肿瘤标志物单项检测对胰腺癌诊断的敏感性与特异性

Tab 1 The sensitivity and specificity of a single test of the tumor markers for pancreatic cancers

Groups	Sensitivity (%)	Specificity (%)
POA	67.80	88.50
mPOA	74.36	95.60
PCAAc	68.70	96.49
PaA	78.79	89.40
HPE I	66.67	83.25
E I	62.50	66.67
CA19-9	70.97	90.63
GPDA	12.42	68.42
RNase	80.80	80.00
RNase I	45.00	94.28
RNase II	25.00	97.14
α_1AT	50.00	74.28
CEA	25.00	85.71

* 全军"八五"攻关项目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　单项肿瘤标志物检查结果

Tab 2　The results of the single test of the tumor markers

Group	Normal control	Pancreatic cancer	Non-pancreatic malignancy	Pancreatitis
POA (U/ml)	84.80±13.96(1/40)	252.50±164.33(19/28)	136.37±93.63(9/6)	101.98±57.88(1/15)
mPOA (mg/L)	4.88±1.96(2/40)	18.45±10.57(29/39)	6.24±3.82(5/62)	4.69±1.52(0/17)
PCAAc (mg/L)	12.59±6.34(1/40)	57.25±82.93(23/33)	12.46±5.14(3/49)	13.53±0 91(0/14)
PaA (ug/L)	13.05±3.84(3/64)	61.54±45.59(26/33)	17.62±10.31(5/44)	21.35±11.83(3/20)
HPE I (ng/dl)	238.00±34.00(1/82)	833.00±734.00(62/93)	489.33±546.37(26/63)	1249.00±1683.00(25/35)
E I (ng/dl)	276.60±85.36(0/10)	1116.00±1281.00(10/16)	1321.00±2842.00(9/13)	—
CA19-9 (U/L)	7.90±9.74(2/81)	165.40±128.03(19/31)	139.88±121.72(6/15)	—
GPDA (U/L)	54.84±10.80(0/60)	101.02±75.84(14/33)	64.89±72.46(27/69)	50.94±15.50(2/25)
RNase (U/ml)	58.19±11.09(1/30)	92.22±19.66(16/20)	65.88±12.32(5/20)	67.95±9.77(2/15)
RNase1 (U/ml)	9.53±13.43(1/30)	39.09±39.31(9/20)	9.23±8.98(1/20)	11.87±11.30(1/15)
RNase2 (U/ml)	50.75±13.36(0/30)	52.78±29.68(5/20)	56.89±16.82(0/20)	60.17±19.56(1/15)
α_1AT (mg/L)	30.51±6.35(1/30)	49.86±18.47(10/20)	38.65±16.30(6/20)	39.23±10.02(3/15)
CEA (mg/L)	11.15±2.95(1/20)	16.82±10.26(5/20)	15.73±11.98(5/20)	10.22±3.42(0/15)

2.2　肿瘤标志物与肿瘤的部位、大小及细胞分化程度的关系

表 2 所示 POA、mPOA、PCAAc、E1、HPE1、GPDA 与胰头癌关系较大，胰体尾部肿瘤以 PaA、CA19-9 检测较好，HPE1 对＜5.0cm 的肿瘤有较高的阳性率，mPOA、PCAAc、PaA、HPE1、E1、GPDA 与高分化胰癌关系密切。

表 3　肿瘤标志物检测与肿瘤部位、大小及分化程度的关系

Tab 3　The relationship between the tests of tumor markers and to the location, size and differentiation of pancratic cancer

Group	Location			Size			Differentiation	
	Head	Body or tail	Entire	＜5.0 cm	5～9 cm	＞9.0 cm	Well & moderate	Poor & undifferentiated
POA	9/11(81.82)	3/6(50.00)	1/3(33.33)	4/8(50.00)	8/10(80.00)	1/2(50.00	—	—
mPOA	22/27(81.48)	5/9(55.56)	2/3(66.67)	5/5(100.00)	14/19(73.68)	10/15(66.67)	10/10(100.00)	9/13(69.23)
PCAAc	17/22(77.27)	4/9(44.44)	1/2(50.00)	3/4(75.00)	9/13(69.23)	3/6(50.00)	5/5(100.00)	2/4(50.00)
PaA	16/22(72.73)	10/11(90.91)	2/2(100.00)	4/4(100.00)	12/15(80.00)	6/10(50.00)	8/8(100.00)	4/5(80.00)
E1	14/17(82.35)	2/6(33.33)	2/3(66.67)	6/8(75.00)	4/10(40.00)	1/2(50.00)	3/6(50.00)	2/4(50.00)
HPE1	35/41(85.37)	20/35(57.14)	7/17(41.18)	40/51(78.43)	15/25(60.00)	7/17(41.18)	43/60(71.67)	19/33(57.58)
GPDA	14/22(63.64)	0/9(0.00)	0/2(0.00)	8/17(47.06)	3/7(42.86)	3/7(42.86)	4/7(57.14)	1/4(25.00)
RNase	31/41(75.61)	24/35(68.23)	15/17(88.23)	20/29(68.96)	19/25(76.00)	15/17(88.24)	46/60(76.67)	24/33(72.72)
CA19-9	10/17(58.82)	6/8(75.00)	6/6(100.00)	7/15(46.67)	9/12(75.00)	4/4(100.00)	8/9(88.89)	8/8(100.00)

2.3　联合检测对胰腺癌的诊断意义

表 3 可见，联合检测可显著提高胰腺癌诊断的敏感性，单项指标检测敏感性为 25%～80.80%，两项指标检测为 75%～96.77%，三项指标检测可达 100%，其诊断准确性大于 92%。两项指标联检均阳性可排除良性疾病，三项指标联检均阳性可排除非胰腺的恶性肿瘤。

表 4　四项肿瘤标志物联合检测结果

Tab 4　The results of simultaneous detection of four tumor markers

Groups	Pancreatic cancer (n =31)	Non-pancreatic malignancy (n =43)	Benign diseases (n =21)
All the tests negative	0(0.00)	17(39.54)	18(85.71)
Single test positive	4(12.90)	21(48.83)	3(14.29)
Double tests positive	6(19.36)	5(11.63)	0(0.00)
Three tests positive	16(51.61)	0(0.00)	0(0.00)
All the tests positive	5(16.13)	0(0.00)	0(0.00)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

3.1 单项肿瘤标志物检测的诊断意义

肿瘤标志物单项检测对胰腺癌的临床诊断有一定的诊断价值。经电子计算机逐步判别分析，13项指标中以CA19-9、POA、mPOA、PaA、PCAAc、RNase以及RNase I与胰腺癌的相关性较好。敏感性为45%～80.8%；特异性为80.8%～96.49%，与文献报道接近[7~10]。HPE1及E1虽对胰腺癌诊断敏感性分别为66.67%和62.50%，但缺乏鉴别诊断价值，故仅能作为一种辅助诊断指标。GPDA、α1AT、CEA、RNase I是泛癌指标，对胰腺癌诊断敏感性抑或特异性都不高，单项检测对胰腺癌临床诊断无意义。

尽管肿瘤标志物在血清中高浓度表达的机理尚不清楚，但是我们认为利用肿瘤标志物作为胰腺癌临床诊断依据时，应特别注意假阳性问题，特别注意与其邻近部位的肿瘤相鉴别，尤其是肝/壶腹周围癌。本文结果示对胰腺癌具有相对特异性的肿瘤标志物如POA、mPOA、PCAAc、PaA及RNase I在肝/壶腹周围癌有8.33%～21.74%的假阳性率，CA19-9、HPE1、E1、GPDA在肝/壶腹周围癌组假阳性率达36.92%～87.09%。提示血清单项检测来诊断胰腺癌存在一定的局限性，需辅以临床其它检查，尤其是影像学检查可进一步确诊。

3.2 肿瘤标志物检测与肿瘤部位、大小及分化程度的关系

3.2.1 与肿瘤部位的关系 本文结果表明POA、mPOA、PCAAc、HPE1、E1、GPDA对胰腺癌检出率较高，其敏感性为63.64%～85.71%，特别是GPDA仅在胰头癌患者血清中增高，可能与胰胆管梗阻有关，对胰体尾部癌的诊断本组指标尚乏有力证据。

3.2.2 与肿瘤大小的关系 本文结果示血清CA19-9、RNase、GPDA、POA浓度随着肿瘤的增大，其敏感性逐渐增高，对肿瘤直径<5.0 cm的胰腺癌敏感性为46.67%～50%。mPOA、PCAAc虽对<5.0 cm胰癌组阳性率最高，但对小胰癌诊断尚需积累资料进一步总结分析，值得一提的是HPE1对<5.0 cm的胰癌有显著的诊断价值（$P<0.001$），进一步发现22/51例肿瘤直径<3.0 cm胰癌患者血清HPE1浓度显著增高，达1181±1027 ng/dl，阳性率为78.46%，4/6例肿瘤直径<2.0 cm的胰癌患者血清HPE1也高于正常，提示HPE1是一种对小胰癌具有较大协助诊断意义的肿瘤标志物（另文报道）。

3.2.3 与肿瘤细胞分化程度的关系 本文结果示mPOA、PCAAc、PaA、HPE1、GPDA与肿瘤细胞的分化程度有一定的关系，高中分化胰癌患者阳性率及上升幅度高于低、未分化者，提示这些肿瘤标志物可视为肿瘤分化抗原，对临床病情转归的评价有一定的帮助。

3.2.4 多项肿瘤标志物联合检查胰腺癌 肿瘤标志物联合检测可显著提高胰腺癌的检出率和诊断的准确率。本文资料表明：13项指标单项检测对胰腺癌诊断的敏感性为25%～80.8%，两项指标联检可达75%～96.77%，三项以上联检则可达100%，其诊断准确率>92%。血清PCAAc、PaA、mPOA、GPDA四项指标联检结果提示（表4所示）：二项指标均阳性可排除良性疾病组，三项指标均阳性则可排除非胰腺恶性肿瘤组，诊断准确性达92.63%。提示联合检测是胰腺癌血清学诊断的主要方向之一，选择3～4项胰腺癌相对物的肿瘤标志物联合检测，可显著提高胰腺癌的检出率和诊断的准确率，对今后开展大规模普查胰腺癌大有裨益。

参考文献

1 郭晓钟，于世远，戴晓晶等. 胰腺癌胚抗原的部份纯化、鉴定及抗血清制备. 肿瘤，1990；10：91

2 Zhao XY, Yu SY, GUO P *et al*. Preliminary study of the diagnosis of pancreatic cancer with a serum pancreatic-associated antigen. J Med Coll PLA，1995；10：162

3 赵晓晏，于世远，白 莉等. 结肠胰腺癌相关抗原分离提纯及抗血清的制备. 肿瘤，1993；13(suppl)：42

4 戴晓晶，于世远，郭 萍等. 胰弹力蛋白酶I对胰腺癌诊断的初步探讨. 中华消化杂志，1989；9：299

5 王源敏，于世远，郭 萍. 血清核糖核酸酶及其同功酶对胰腺癌诊断的初步探讨. 中华消化杂志，1988；8：134

6 Kojima J, Kannars M, Nakamura N *et al*. Serum and liver glycylproine dipeptidyl amino-peptidase activity in rats with experimental hapatic cancer. Clin Chim Acta，1980；107：105

7 Tian T, Appert H, Myles J *et al*. Prognosis value of serum CA19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg，1992；125：350

8 Saito S, Taguchi K, Nishimuri N *et al*. Clinical usefulness of computer-associated diagnosis using combination assay of tumor markers for pancreatic carcinoma. Cancer，1993；72：381

（收稿：1995-03-16；修回：1996-01-20）

（编辑 冷怀明）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer

Zhao Xiaoyan, Yu Shiyuan, Da Siping, Bai Li, Guo Xiaozhong, Ma Xiaobo, Dai Xiaojing, Wang Yuanmin (Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630037)

Abstract Pancreatic oncofetal antigen (POA), minimolecular pancreatic oncofetal antigen (mPOA), pancreatic cancer-associated antigen from normal colonic mucosa (PCAAc), pancreas-specific antigen (PaA), elastase I (E I), human pancreatic elastase I (HPE I), glycylproline dipeptidyl aminopeptidase (GPDA), ribonuclease (RNase) and its isoenzymes (RNase I and RNase II), α1-antitryypsin (α_1AT), CA19-9 and CEA were determined in the serum samples of 270 normal subjects (the control), 143 cases of pancreatic cancer, 125 cases of hepatic or periampullar carcinoma, 120 cases of gut carcinoma and 105 cases of pancreatitis to assess whether serological examinations were valuable for the diagnosis of pancreatic carcinoma. It was found that POA, mPOA, PCAAc, PaA, CA19-9, RNase and RNase I were able to differentiate pancreatic carcinoma from the benign disorders of the pancreas with a sensitivity from 66.75% to 80.8% and a specificity from 88.5% to 96.69%. The determination of 3 or 4 tumor markers combinedly would increase the detection rate of pancreatic carcinoma, which will be an important procedure for the diagnosis of that malignancy.

Key words pancreatic neoplasm; antigen, tumor assiciated; carbohdrate; enzyme

原发性腰椎管硬膜外恶性淋巴瘤一例报告

A case report of primary lumber spinal epidural malignant lymphoma

周仲安 周 强 (第三军医大学附属西南医院骨科) 重庆,630038
阎晓初 柳凤轩 (第三军医大学附属西南医院病理科) 重庆,630038

恶性淋巴瘤是一类常见的淋巴造血组织肿瘤,但原发于椎管硬膜外者极少见。我院30余年来仅遇到一例,现报告如下:

患者男,29岁。缘于1993年9月开始感腰部隐痛,伴右下肢放散性灼痛。当地医院以"坐骨神经痛"行非手术治疗,效果不佳。1994年4月经X线照片示腰$_3$椎体骨质破坏,于1994年5月17日收入住院。

查体:一般情况好,稍消瘦,腰椎前凸消失,腰$_3$棘突有压痛及叩击痛,并向右大腿后及小腿外侧放散,脊柱活动受限。右股四头肌萎缩,肌张力下降,肌力Ⅱ级,右大腿及小腿外侧感觉迟钝。膝及跟腱反射减弱,未引出病理反射,直腿抬高试验(-)。心肺未发现异常。血沉68 mm/h,血常规、肝肾功能均正常。超声波检查肝、胆、胰、脾均无异常。同位素骨扫描提示腰$_3$椎体核素浓聚。CT显示腰$_3$椎体可见虫蚀状骨质破坏。磁共振成像示腰$_3$椎体破坏,椎体后缘有条状影块向椎管内延伸,压迫硬脊膜囊。入院后3 d,出现腰及双下肢剧烈疼痛,不能站立,肛门坠胀,大小便困难。1994年5月22日在全麻下进行腰$_3$椎体病灶清除椎间植骨术。切取椎体破坏处及压迫硬脊膜腹侧厚约0.5 cm的肉芽样组织。病理检查为大量坏死及炎性组织。全麻清醒后,双下肢感觉运动消失,经使用脱水剂及激素等药物治疗,于5周后双下肢感觉运动有不同程度恢复。CTM揭示造影剂在胸$_{12}$～腰$_1$平面有部分通过,椎管内可见团块状影。脑脊液检查:潘氏试验(+)细胞总数10.81×10^9/L,白细胞0.009×10^9/L,Pro 3.03 g/L,Glu 3.5 mmol/L,Cl 105 mmol/L。奎肯试验提示椎管内不完全梗阻。考虑硬膜外脓肿,再次从原切口探查病灶区,未发现脓肿取硬脊膜表面瘢痕样组织送病检,意见为腰$_3$椎管内组织显慢性炎性伴坏死。2周后切口愈合出院。1994年9月23日因症状加重再次入院。此时颈前屈有抵抗,截瘫平面上升至胸$_4$,且感双肩部疼痛,双上肢握力下降,前臂尺侧感麻痛,手骨间肌萎缩。血沉102 mm/h,血碱性磷酸酶93 IU/L,CT提示腰椎进一步破坏。因截瘫上升至胸$_4$平面,考虑病变广泛,手术改为后入路,切除腰$_1$～腰$_2$椎板探查脊髓。见棘突旁组织及韧带呈炎性改变,椎管内充满肿瘤样组织,环形包绕在硬脊膜外向椎管上下延伸,厚约0.6 cm,瘤组织呈黄白色,用细软胆道刮匙贴硬脊膜表面达胸$_{10}$平面亦刮除大量瘤组织。切开硬脊膜见脑脊液浑浊,量少,脊髓失去光泽,有枯萎感,髓内未见瘤组织。病理检查:灰白与灰红色碎块组织,总体积6.0 cm×4.0 cm×2.0 cm。镜检:见肿瘤由弥漫一致的胞浆稀少的小圆形细胞构成(见附图)。免疫组织标记,L_{CA}阳性,L_{26}阳性。病理诊断:原发性腰$_3$椎管硬膜外非何杰金氏淋巴瘤(B细胞型)。术后使用顺铂、长春新碱等药物进行化疗。2周后出院。3个月后复查,病截瘫平面未继续上升。

(下转 35 页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net