

糖类抗原 19-9 在三种胆囊良恶性疾病中的表达研究

李勇,李凯琅,曹葆强

(武警安徽省总队医院普外三科,安徽 合肥 230041)

摘要:目的 研究血清糖类抗原 19-9(CA19-9)在胆囊良性疾病急性结石性胆囊炎、黄色肉芽肿性胆囊炎和恶性疾病胆囊癌患者血清中的异常表达,探讨 CA19-9 在上述三种疾病的鉴别诊断价值。**方法** 回顾性研究血清 CA19-9 异常的急性结石性胆囊炎、黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌病例各 50 例,分别设为研究 1 组、研究 2 组、研究 3 组。比较三组治疗前后血清 CA19-9 值。**结果** 研究 1 组治疗前 CA19-9(312.76 ± 30.34) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,治疗后 1 个月基本恢复正常(20.73 ± 8.61) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究 2 组治疗前血清 CA19-9(119.61 ± 13.67) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,治疗 6 个月后基本恢复正常(26.34 ± 10.25) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究 3 组治疗前血清 CA19-9(459.56 ± 86.21) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,治疗后随访 6 个月(212.71 ± 40.11) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,死亡 7 例,随访 12 个月仅少数恢复正常(251.53 ± 50.56) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,死亡 16 例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 三种胆囊良恶性疾病的血清 CA19-9 都能异常表达,但各自有其特点和临床意义,血清 CA19-9 是肿瘤指标,也可以是炎性指标,可以根据其表达特点加以鉴别疾病。

关键词:肿瘤指标;CA19-9;急性结石性胆囊炎;黄色肉芽肿性胆囊炎;胆囊癌

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.031

Anormaly expression of serum tumor marker CA 19-9 on three benign and malignant gallbladder diseases

LI Yong, LI Kailang, CAO Baoqiang

(Department of General Surgery, Anhui Armed Police Hospital, Hefei, Anhui 230041, China)

Abstract: Objective To study anormaly expression of serum tumor marker carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) on acute calculous cholecystitis (ACC), xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) and gallbladder cancer (GC), and to explore the diagnostic significance of CA19-9 in the three diseases. **Methods** A retrospective study was made of 150 cases with high CA19-9 level which were assigned into three groups. Fifty cases with ACC were studied as experimental group 1, 50 cases with XGC were studied as experimental group 2 and 50 cases with GC were studied as experimental group 3. Statistical software SSPS was applied to analyze the results, comparing the data collected from three groups. **Results** There was significant difference in CA19-9 level before and one month after the treatment in experimental group 1 (312.76 ± 30.34) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs (20.73 ± 8.61) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$; there was significant difference in CA19-9 level before and 6 months after the treatment in experimental group 2 (119.61 ± 13.67) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs (26.34 ± 10.25) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$; in eperimental group 3 the level of CA19-9 was (459.56 ± 86.21) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ and there was no significant differences in CA19-9 level and mortality between 6-month follow-up and 12-month follow-up (212.71 ± 40.11) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs (251.53 ± 50.56) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 7 deaths vs 16 deaths, $P > 0.05$). **Conclusions** Patients with ACC, XGC and GC all could have high levels of CA19-9, which show different characteristics and clinical significances. CA19-9 is not only a tumor marker but also an inflammation marker in gallbladder diseases, therefore, we could distinguish them on the basis of clinical characteristics.

Key words: Tumor marker; CA19-9; Acute calculous cholecystitis; Xanthogranulomatous cholecystitis; Gallbladder cancer

肿瘤指标糖类抗原 19-9(CA19-9)常在消化系统恶性肿瘤如胰腺癌、胆管癌、胆囊癌(GC)等患者的血清中高度表达,它被认为是诊断胰腺癌最有价值的生物肿瘤学指标之一。有研究^[1]发现在良性胆囊疾病患者血清中 CA19-9 也能高度表达,如急性结石性胆囊炎(ACC),黄色肉芽肿性胆囊炎(XGC)等^[2]。临床上遇到不少血清 CA19-9 表达异常的急性结石性胆囊炎、黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌患者,通过观察发现虽然血清 CA19-9 在这三

种良恶性疾病中都有可能高度表达,但差异有统计学意义。本研究通过回顾性分析 CA19-9 在三种不同良恶性胆囊疾病血清中表达的不同,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 5 月至 2014 年 5 月就诊于武警安徽省总队医院普外病区的 150 例患者。按疾病的不同分为三组,即研究 1 组、研究 2 组、研究 3 组,每组 50 例。研究 1 组:50 例血清

CA19-9 阳性的急性结石性胆囊炎患者,该组男性 20 例,女性 30 例,年龄 22 ~ 68 岁,平均(44. 56 ± 10. 23) 岁,本组均接受手术切除胆囊。研究 2 组: 50 例同期住院血清 CA19-9 阳性黄色肉芽肿性胆囊炎患者。该组男性 20 例,女性 30 例,年龄 24 ~ 72 岁,平均(48. 56 ± 12. 25) 岁,本组均接受胆囊切除术。研究 3 组:50 例同期住院的血清 CA19-9 阳性胆囊癌患者,该组男性 20 例,女性 30 例,年龄 35 ~ 78 岁,平均(59. 63 ± 15. 74) 岁,本组均接受了胆囊癌根治手术治疗:胆囊及受侵犯邻近组织切除并行肝门部淋巴结清扫,均于术后 1 月左右接受放疗,6 个月生存率 86%,12 个月生存率 68%。所选患者及体检者经检查都排除了其他原发消化系统肿瘤、胆管结石、胆管炎、胰腺炎及其他急性炎性疾病。该临床研究遵守赫尔辛基宣言。

1.2 检测方法 美国雅培公司 i2000 化学发光分析仪及试剂检测血清 CA19-9 (0 ~ 37 U · mL⁻¹)。中国迈瑞公司 BC-6800 血细胞分析仪检测白细胞 (3. 5 × 10⁹ ~ 9. 5 × 10⁹ · L⁻¹)、血红蛋白(115 ~ 150 g · L⁻¹)。

1.3 统计学方法 研究资料为多时点重复观测计量数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13. 0 软件中进行统计分析。多组多时点整体分析为两因素重复测量方差分析,两两组间差异用 *LSD* 检验,两两时点间差异用差值 *t* 检验;显著性水准 $\alpha = 0. 05$ 。

2 结果

2.1 各组治疗前后血常规及 CA19-9 研究结果

研究 1 组: 治疗前 50 例白细胞平均值 $13. 75 \times 10^9 \pm 3. 26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白平均值 (125. 85 ± 12. 33)g · L⁻¹,血清 CA19-9 平均值(312. 76 ± 30. 34) U · mL⁻¹。行胆囊切除术后 1 月,复查仅 1 例血清 CA19-9 阳性,平均值(20. 73 ± 8. 61) U · mL⁻¹。术后 6 个月 50 例血清 CA19-9 复查值均正常,平均值 (18. 65 ± 7. 58) U · mL⁻¹。术后 12 个月复查无阳性,平均值(17. 93 ± 6. 62) U · mL⁻¹。研究 2 组: 治疗前 50 例白细胞平均值(8. 65 ± 2. 16) × 10⁹ · L⁻¹, 血红蛋白平均值 (119. 61 ± 13. 67) g · L⁻¹, 血清 CA19-9 平均值(182. 34 ± 15. 83) U · mL⁻¹。胆囊切除后 1 个月,8 例血清 CA19-9 复查值阳性,平均值(53. 59 ± 11. 61) U · mL⁻¹。术后 6 个月,2 例血清 CA19-9 复查阳性,平均值 (26. 34 ± 10. 25) U · mL⁻¹。术后 12 个月,复查值均正常,平均值 (22. 67 ± 8. 33) U · mL⁻¹。研究 3 组:治疗前 50 例白细胞平均值(6. 59 ± 1. 53) × 10⁹ · L⁻¹, 血红蛋白平均值(83. 95 ± 11. 56) g · L⁻¹,血清 CA19-9 平均

值(459. 56 ± 86. 21) U · mL⁻¹。手术后 1 个月,无死亡病例,43 例血清 CA19-9 复查值阳性,平均值 (151. 63 ± 33. 79) U · mL⁻¹。术后 6 个月(结合放疗),死亡 7 例,41 例血清 CA19-9 复查阳性,平均值 (212. 71 ± 40. 11) U · mL⁻¹。术后 12 个月,死亡 16 例,33 例血清 CA19-9 复查阳性,平均值 (251. 53 ± 50. 56) U · mL⁻¹。

2.2 各组血清 CA19-9 比较 整体分析(两因素重复测量方差分析)知:不同组间、不同时点间以及分组和时间的交互影响,差异有统计学意义 (*P* < 0. 05),遂继续进行两两精细比较,比较结果详列于表 1 中。结合主要数据来看:治疗前与治疗后 12 个月结果显示:研究 1 组、2 组治疗前后 CA19-9 值差异有统计学意义 (*P* < 0. 001);研究 3 组的分析结果显示治疗前后的 CA19-9 值差异无统计学意义,出现死亡病例(治疗 6 个月后死亡 7 例,治疗 12 个月后死亡 16 例)。

表 1 血清 CA19-9 治疗前后分析/ (U · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)			
项目	研究 1 组	研究 2 组	研究 3 组
T1:治疗前	312. 76 ± 30. 34	182. 34 ± 15. 83 ^a	459. 56 ± 86. 21 ^{ab}
T2:治疗后 1 个月	20. 73 ± 8. 61 ^c	53. 59 ± 11. 61 ^c	151. 63 ± 33. 79 ^{abc}
T3:治疗后 6 个月	18. 65 ± 7. 58 ^c	26. 34 ± 10. 25 ^c	212. 71 ± 40. 11 ^{abc}
T4:治疗后 12 个月	17. 93 ± 6. 62 ^c	22. 67 ± 8. 33 ^{a^c}	251. 53 ± 50. 56 ^{abc}
整体分析 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值	(球检验校正 HF 系数:0. 5572)		
组间比较	640. 254,0. 000		
时点间比较	5 419. 632,0. 000		
组 × 时点	297. 652,0. 000		

注:两两比较显著性标记 a、b 分别为和研究 1 组、研究 2 组比较 *P* < 0. 05;c 为各组和治疗前比较 *P* < 0. 05。

3 讨论

CA19-9 是一种 Lewisa 血型低聚糖抗原,由单克隆抗体 116NS19-9 识别的抗原成分,主要由胰腺、胆道、胃肠等消化系统上皮细胞合成,健康成人血清含量极少^[3-5]。消化系统肿瘤能刺激 CA19-9 表达明显增强,血清 CA19-9 > 300 U · mL⁻¹ 往往提示恶性疾病^[5],对于消化系统肿瘤诊断、预后意义重大。尽管 CA19-9 敏感性高,但其特异性欠佳,这给疾病的诊断造成困难。我们通过研究发现尽管在急性结石性胆囊炎、黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌这三种良恶性疾病中血清 CA19-9 均有可能高度表达,但表达的临床特点和意义有所不同,可以加以区别。

3.1 CA19-9 在急性结石性胆囊炎中表达的临床

特点 该病为急性炎症,临床典型表现为急腹症, Murphy's 征阳性。血常规检查白细胞及中性粒细胞明显上升,提示细菌感染,血红蛋白值正常。研究大量急性结石性胆囊炎患者后发现不少该类患者血清 CA19-9 升高,阳性率达 15.79%^[1],特别是急性化脓性胆囊炎和急性坏疽性胆囊炎。我们发现该类患者血清 CA19-9 升高速度快,程度明显,甚至可达 $1\,000\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上,但经过手术治疗后很快恢复,一般在 1 个月内即可恢复正常,经随访 1 年未发现反复。经手术治疗后,患者白细胞和中性粒细胞很快恢复正常,与血清 CA19-9 改变一致,我们认为在急性结石性胆囊炎中,血清 CA19-9 可以作为急性炎症指标之一。

3.2 CA19-9 在黄色肉芽肿性胆囊炎中表达的临床特点 该病是一种少见的慢性胆囊炎症,1976 年 McCoy 等^[6]最早报告并加以命名。它以慢性胆囊炎为基础,伴有黄色肉芽肿形成,重度纤维化增生,以泡沫状组织细胞为特征的炎性病变,有一定周边侵犯性。发病率占胆囊炎性疾病的 0.7% ~ 13.2%^[7]。临床表现以慢性胆囊炎症状为主,多在体检时发现,少数合并急性胆囊炎就诊时发现。26.09% 该类患者血清 CA19-9 阳性^[2],多轻度升高,少有达到 $300\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上,一旦手术切除胆囊后可逐步恢复正常,6 个月内基本恢复正常。血常规检查白细胞及中性粒细胞多数正常或轻度升高,血红蛋白值正常。但 B 超、MDCT 和(或)MRI 等影像学资料提示胆囊区结构紊乱,胆囊壁明显增厚,不均匀,周围界限不甚清楚,壁内可见结节(黄色肉芽肿)。增强扫描表现为不均匀强化,向肝脏侵犯趋势,与早期胆囊癌的影像学表现相似^[8]。单纯胆囊切除后预后较好^[9]。病理诊断是最可靠确诊方法^[10]。

虽然多数该类患者白细胞及中性粒细胞并无明显升高,但胆囊壁的不断增厚和不规则变化可以反映出慢性炎症的存在,26.09% 阳性率可以看出血清 CA19-9 对该类特殊慢性胆囊炎也有临床提示意义。由于该病发病缓慢,病程长,并且向周围脏器侵犯,胆囊切除后周围受侵犯组织的慢性炎症恢复较慢,导致血清 CA19-9 的恢复过程也较慢。

3.3 CA19-9 在胆囊癌中表达的临床特点 胆囊癌血清 CA19-9 可以升高,这与上述两种胆囊良性疾病有共同点但其自身特点,血清 CA19-9 增高明显,且早期即可表现,检查值常 $>300\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,常见 $1\,000\text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上,阳性率达 65%^[11]。同时常伴有其他肿瘤指标如 CA242、CEA 的升高,联合

检查可明显提高胆囊癌诊断的准确性^[12-13]。典型临床表现常伴有黄疸,右上腹可触及肿块,为增大的胆囊。恶病体征。影像学特点有:胆囊壁不均匀性增厚,内壁不光滑可有突出病变,造影时明显增强,有结节、钙化表现。可发现胆管梗阻,侵犯肝脏等邻近脏器。常见周围淋巴结转移。早期胆囊癌的影像学表现与黄色肉芽肿性胆囊炎相似,易发生混淆^[14],联合影像学检查可以提高阳性率,术中冰冻病理检查可以在一定程度上加以鉴别^[15]。血常规检查可发现贫血多见,白细胞及中性粒细胞多正常,少数轻度增高或降低。死亡率高,但经有效的病灶切除辅助放疗后生存率有所提高,据 Hong 等^[16]报告 1 年、2 年和 5 年生存率可达到 93.4%, 80.9% 和 63.0%。

血清 CA19-9 作为肿瘤指标被广泛应用于消化道肿瘤的检查,胆囊癌同样也适用,其阳性率远高于胆囊良性疾病,因为胆囊癌早期症状不典型,使得我们难以及时的发现并手术,往往在治疗时已经发生转移和其他脏器的侵犯,手术难以彻底根治,其血清 CA19-9 表现为治疗后难以恢复正常或者短期内检测值正常,随着癌症的复发或转移病灶的发展,血清 CA19-9 值又可以升高,这与前述两种疾病不同。因此血清 CA19-9 可以作为胆囊癌预后的指标。

3.4 CA19-9 在三种疾病中异常表达的意义和临床展望 三种胆囊良恶性疾病都可以引起血清 CA19-9 升高,但意义不同:急性结石性胆囊炎患者的血清 CA19-9 升高往往提示炎症重;慢性胆囊疾病患者血清 CA19-9 升高除胆囊癌外还有黄色肉芽肿胆囊炎的可能,要加以区分;而胆囊癌患者血清 CA19-9 的术前、术后升高程度对疾病的预后有一定意义。虽然容易混淆,结合本研究数据分析可发现三者血清 CA19-9 升高特点有所不同,临床特点和实验室及辅助检查结果也有所不同。随着临床应用的增多,我们相信 CA19-9 作为肿瘤指标和炎症指标的应用必将更为广阔,甚至有新的作用将被发现。

参考文献

- [1] 李勇,曹葆强,龚仁华,等.急性结石性胆囊炎对血清肿瘤指标 CA19-9、AFP、CEA 表达的影响[J].实用医学杂志,2016,32(6):181-183.
- [2] Yu H, Yu TN, Cai XJ. Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis? -analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5 [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(16):3044-3047.