

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.014

❖ 临床研究 ❖

老年胆囊结石患者血清 CA19-9、CA50 表达及其与胆道炎症的相关性研究

邱桂刚, 陈杰, 王学文, 何晓非, 赵斌, 陈永平

(自贡市第四人民医院肝胆外科, 四川 自贡 643000)

【摘要】目的: 探讨老年胆囊结石患者血清糖类抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 50 (CA50) 表达水平及其与胆道炎症的相关性。**方法:** 回顾性分析 120 例老年胆囊结石患者病历资料, 根据胆道炎症程度将其分为轻度亚组 ($n = 40$)、中度亚组 ($n = 56$) 和重度亚组 ($n = 24$), 以同期 50 名健康体检者为对照组。比较观察组与对照组血清 CA19-9、CA50 表达水平及观察组各亚组血清 CA19-9、CA50、炎症因子表达水平, 分析血清 CA19-9、CA50 表达与胆道炎症程度的相关性。**结果:** 观察组血清 CA19-9、CA50 表达水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析显示, 血清 CA19-9、CA50 单独及联合检测均对胆囊结石有一定诊断价值, 但联合检测诊断效能更高, 其 ROC 曲线下面积 (AUC) 值为 0.801, 高于血清 CA19-9、CA50 单独检测 ($P < 0.05$); 重度亚组血清 CA19-9、CA50、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 C 反应蛋白 (CRP) 表达水平均高于轻度亚组和中度亚组, 且中度亚组血清 CA19-9、CA50、IL-6、TNF- α 、CRP 表达水平高于轻度亚组 ($P < 0.05$); Spearman 相关性分析显示, 血清 CA19-9、CA50 表达水平与胆道炎症程度呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 老年胆囊结石患者血清 CA19-9、CA50 与胆道炎症有一定关联性, 其表达水平随胆道炎症严重程度增加而升高, 可指导胆道炎症的判断。

【关键词】 胆囊结石; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 50; 胆道炎症; 相关性

【中图分类号】 R575.6; R657.42 **【文献标志码】** A

Expressions of serum CA19-9 and CA50 and their correlation with biliary tract inflammation in elderly patients with gallstones

QIU Gui-gang, CHEN Jie, WANG Xue-wen, HE Xiao-fei, ZHAO Bin, CHEN Yong-ping

(Department of Hepatobiliary Surgery, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the expressions of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carbohydrate antigen 50 (CA50) and their correlation with biliary tract inflammation in elderly patients with gallstones. **Methods:** A total of 120 elderly patients with gallstones were selected as the observation group. According to the degree of biliary tract inflammation, they were divided into mild subgroup ($n = 40$), moderate subgroup ($n = 56$) and severe subgroup ($n = 24$). Meanwhile, 50 healthy individuals were selected as control group. Serum CA19-9 and CA50 were compared between the observation group and the control group. Serum CA19-9, CA50, and inflammatory factors were compared among subgroups of the observation group. The correlation between the expression of serum CA19-9, CA50 and the degree of biliary tract inflammation was analyzed. **Results:** Serum CA19-9 and CA50 levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that both serum CA19-9, CA50 alone and in combination could be applied to diagnose gallstone, but combined detection could achieve a higher diagnostic efficiency. The area under the ROC curve (AUC) value of combined detection was 0.801, which was significantly higher than that of serum CA19-9 or CA50 alone ($P < 0.05$). Serum CA19-9, CA50, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) levels decreased in sequence from the severe subgroup, the moderate subgroup to the mild subgroup ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum CA19-9 and CA50 levels were positively correlated with the degree of biliary tract inflammation ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of serum CA19-9 and CA50 in elderly patients with gallstones is related to biliary tract inflammation. In addition, levels of the two increase as biliary tract inflammation aggravates, which indicates that they can be used as reference indexes for clinical diagnosis of biliary tract inflammation.

【Key words】 Gallstones; Carbohydrate antigen 19-9; Carbohydrate antigen 50; Biliary tract inflammation; Correlation

基金项目: 四川省自贡市 2020 年第一批市级重点科技计划项目 (2020YLSF07)

作者简介: 邱桂刚 (1976 -), 男, 副主任医师。E-mail: qiuguigang_123aaaa@163.com

通讯作者: 陈杰。E-mail: 79654151@qq.com

胆囊结石是肝胆外科常见病症,手术是其主要治疗方式^[1]。近年腹腔镜技术的兴起与应用,胆总管切开取石术及胆囊切除术等微创手术在临床应用逐渐广泛,但对于胆道炎症严重的患者,手术开展仍比较困难,于患者预后不利^[2]。因此寻找特异而又简便的生化标志物用以准确判断胆管炎症十分必要。胆囊结石患者血清糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 50(CA50)普遍呈高表达水平,对胆道炎症的预测或许有一定应用价值^[3-4]。基于此,本研究拟探讨老年胆囊结石患者术前血清 CA19-9、CA50 及炎症因子水平的表达水平与胆道炎症的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 12 月至 2018 年 12 月自贡市第四人民医院肝胆外科收治的 120 例老年胆囊结石患者,所有患者均符合《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年,上海)》中胆囊结石相关诊断^[5],临床可表现为腹痛、恶心呕吐、上腹压痛、莫非氏征阳性,或饱餐、进食油腻食物,或夜间平卧后结石堵塞胆囊管引起胆绞痛和急性胆囊炎。纳入

标准:(1)术前影像学检查诊断为胆囊结石,并经术中、术后明确诊断;(2)于自贡市第四人民医院接受治疗及随访;(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)心肺功能严重障碍;(2)合并出血性疾病者;(3)精神疾病、认知异常或语言沟通障碍者;(4)临床资料不齐全者。据胆道炎症程度分为轻度、中度和重度三型^[6]:(1)轻度炎症胆囊黏膜炎症、水肿、充血,和(或)胆囊、胆管少量炎性细胞浸润;(2)中度炎症胆囊黏膜炎症、水肿、充血,和(或)胆囊、胆管易见炎性细胞浸润;(3)重度炎症其炎症波及胆囊壁全层,胆囊壁水肿,增厚,浆膜面纤维素渗出,胆囊内充满脓液,伴出血,胆囊、胆管弥漫性炎性细胞浸润。根据胆道炎症将其分为轻度亚组($n=40$)、中度亚组($n=56$)及重度亚组($n=24$)。另选同期体检的 50 名健康者作为对照组。本研究属于回顾性研究,获得医院伦理委员会批准并取得所有患者的知情同意。各组性别、年龄、体重指数(BMI)差异均无统计学意义($P>0.05$),且观察组各亚组结石大小、临床表现(高热、黄疸、腹痛)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	轻度亚组 ($n=40$)	中度亚组 ($n=56$)	重度亚组 ($n=24$)	对照组 ($n=50$)	χ^2/F 值	P 值
性别					1.062	0.786
男	22 (55.00)	31 (55.36)	16 (66.67)	28 (56.00)		
女	18 (45.00)	25 (44.64)	8 (33.33)	22 (44.00)		
年龄(岁)	72.28 \pm 5.49	71.98 \pm 5.41	72.50 \pm 5.38	72.82 \pm 5.65	0.220	0.882
BMI (kg/m ²)	25.12 \pm 3.04	24.51 \pm 3.10	25.23 \pm 3.17	24.89 \pm 3.31	0.430	0.732
结石大小(cm)	2.86 \pm 0.31	2.91 \pm 0.33	3.05 \pm 0.31		2.717	0.070
临床表现						
高热	14 (35.00)	18 (32.14)	8 (33.33)		0.086	0.958
黄疸	17 (42.50)	22 (39.29)	10 (41.67)		0.108	0.947
腹痛	21 (52.50)	29 (51.79)	13 (54.17)		0.038	0.981

1.2 方法

采集观察组入院当天和对照组外周静脉血 5 mL,离心分离血清,置于 -80 ℃保存备用。测定血清 CA19-9(试剂盒购自雅培制药有限公司)、CA50(试剂盒购自雅培制药有限公司)、白细胞介素-6(IL-6,试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α ,试剂盒购自齐一生物科技有限公司)和 C 反应蛋白(CRP,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司)水平,采用化学发光免疫法测定 CA19-9、CA50 含量,将待测血清样本放置 ARCHITECT C16000 全自动生化分析仪[雅培贸易(上海)有限公司]的配套试剂盒内(20 ℃),避免泡沫产生,使用前后手动开关试剂盒瓶盖,CA19-9、CA50

含量由仪器自动读取。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定 IL-6、TNF- α 和 CRP 含量,预先设置标准品孔和样本孔,取抗人 IL-6/TNF- α /CRP 单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的 IL-6/TNF- α /CRP 与单抗结合,加入生物素化的抗人 IL-6、TNF- α 和 CRP,使其形成免疫复合物,洗涤除去游离成份,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体,与 IL-6、TNF- α 和 CRP 抗原-抗体复合物结合形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,温育并彻底洗涤。于各反应孔中加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物溶液 0.1 mL, 37 ℃ $10\sim 30$ min,最后加入硫酸 0.05 mL 终止反应。在 450 nm 处测 OD 值,大于阴性对照组 OD 值的 2.1 倍即为阳性,反之则为阴性。上述实

验均严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学分析

应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CA19-9、CA50 单独及联合对胆囊结石的诊断效能;相关性检验采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CA19-9、CA50 水平比较

观察组血清 CA19-9、CA50 水平均高于对照组($P < 0.05$)。重度亚组血清 CA19-9、CA50、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均高于轻度亚组和中度亚组,中度亚组血清 CA19-9、CA50、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均高于轻度亚组($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

表 2 观察组与对照组血清 CA19-9、CA50 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA19-9 (kU/L)	CA50 ($\mu\text{g/L}$)
观察组 ($n = 120$)	52.59 \pm 7.21	33.49 \pm 4.25
对照组 ($n = 50$)	18.38 \pm 4.52	10.45 \pm 3.20
t 值	31.073	34.456
P 值	<0.001	<0.001

表 3 观察组各亚组血清 CA19-9、CA50 及炎症因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA19-9 (kU/L)	CA50 ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	CRP (mg/L)
轻度亚组 ($n = 40$)	41.30 \pm 6.52*#	27.45 \pm 4.20*#	8.54 \pm 2.22*#	33.41 \pm 8.20*#	10.24 \pm 2.10*#
中度亚组 ($n = 56$)	50.35 \pm 8.33*	32.26 \pm 4.52*	11.40 \pm 3.25*	43.52 \pm 10.35*	13.11 \pm 3.02*
重度亚组 ($n = 24$)	76.63 \pm 10.17	46.43 \pm 4.55	13.15 \pm 3.56	50.59 \pm 12.57	16.29 \pm 3.51
F 值	143.395	142.239	19.617	23.254	34.223
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与重度亚组比较;# $P < 0.05$,与中度亚组比较。

2.2 血清 CA19-9、CA50 水平对胆囊结石的诊断效能

联合对胆囊结石均有一定诊断价值,但联合诊断效能更高,其 ROC 曲线下面积(AUC)值最大为 0.801。见表 4 及图 1。

ROC 曲线分析显示,血清 CA19-9、CA50 单独及

表 4 血清 CA19-9、CA50 单独及联合对胆囊结石的诊断效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	95% CI	AUC 值	Cut-off 值	Z 值	P 值
CA19-9	63.33	78.00	0.539 ~ 0.690	0.617	>40.00 kU/L	2.364	0.018
CA50	81.67	58.00	0.531 ~ 0.682	0.609	>25.67 $\mu\text{g/L}$	2.186	0.026
联合	84.17	76.00	0.733 ~ 0.585	0.801	>0	8.646	<0.001

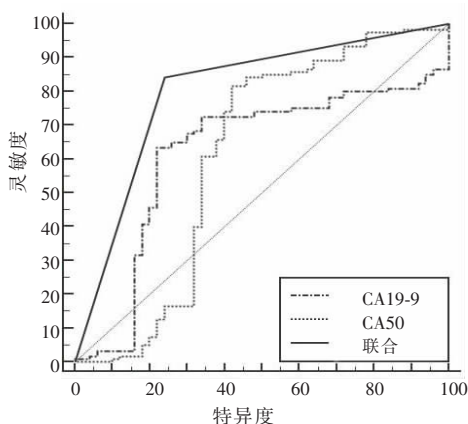


图 1 血清 CA19-9、CA50 单独及联合诊断胆囊结石的 ROC 曲线

2.3 血清 CA19-9、CA50 水平与胆道炎症程度的相关性

Spearman 相关性分析显示,血清 CA19-9、CA50 水平与胆道炎症程度呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 CA19-9、CA50 水平与胆道炎症程度的相关性

指标	胆道炎症程度	
	r 值	P 值
CA19-9 (kU/L)	0.768	<0.001
CA50 ($\mu\text{g/L}$)	0.606	<0.001

3 讨论

胆囊结石是临床常见病,以中老年人群多见,随着人口老龄化程度的增长、人们饮食结构及生活环境改变,其发病率逐年攀升并且有患病患者群年龄下降的趋向^[6]。目前,临床针对该病的治疗主要根据症状严重程度、胆囊功能以及是否合并其他疾病进行综合治疗。胆囊结石可嵌顿于胆囊颈部引起急性胆囊炎,老年患者更易出现胆囊化脓、坏疽并穿孔等严重并发症,不利于促进预后转归^[7-8]。因此有

效判断老年胆囊结石患者胆道炎症程度有一定的必要性。

血清 CA19-9、CA50 是临床常用肿瘤标志物。其中 CA19-9 是癌性抗原,主要由消化系统上皮细胞合成,在正常成年人组织内含量很低,当 CA19-9 水平持续性明显升高时,提示胰腺、胆道、胃肠道肿瘤风险较高^[9-10]。CA50 与 CA19-9 同为糖类蛋白肿瘤的重要标志物,虽然其敏感性及特异性不高,但对胆管隐匿性病灶的诊断具有一定价值,可在胆管癌中检出表达水平升高^[11]。既往研究^[12-13]表明,联合检测血清 CA19-9、CA50 表达对胆管癌的早期诊断和预后评估均有重要意义,其表达或许对胆囊结石、胆道炎症有一定指导意义。本研究发现,观察组血清 CA19-9、CA50 水平较对照组更高,说明胆囊结石患者血清 CA19-9、CA50 水平呈高表达。究其原因可能是:正常情况下,胰液和胆汁中有较高含量的 CA19-9,而其在血清中含含量较低,结石梗阻导致胆汁淤滞和肠液反流,刺激胆管壁,增加胆管壁通透性,使 CA19-9 向血液逆流,导致血清 CA19-9 升高;同时,结石梗阻可刺激胆管、胰管上皮及肠壁细胞炎症、坏死、增生,增加血清 CA19-9 分泌^[14]。IL-6 是促炎细胞因子,其通过细胞表面 I 型细胞因子介导炎症反应;TNF- α 是免疫反应和炎症反应的重要递质,主要由平滑肌细胞及巨噬细胞产生,可促进炎症细胞因子的合成和释放,使炎症细胞聚集和黏附;CRP 是由肝脏合成的敏感反应蛋白,在急性炎症反应阶段或受到损伤后其表达可迅速升高^[15-16]。本研究将入组的 120 例老年胆囊结石患者根据胆道炎症程度分为轻、中、重度 3 组,比较各组血清 CA19-9、CA50 及炎症因子表达水平,结果显示重度亚组血清 CA19-9、CA50 水平较轻度亚组和中度亚组更高,而中度亚组血清 CA19-9、CA50 水平较轻度亚组更高,提示胆囊结石患者血清 CA19-9、CA50 水平随胆道炎症程度而升高。分析可能的原因:胆囊结石梗阻可引起胆囊积液、化脓、胆囊颈结石嵌顿及坏疽性胆囊炎,诱发细菌感染,刺激胆管和胰管上皮、肠壁细胞,加重炎症反应,导致 CA19-9、CA50 及 IL-6、TNF- α 、CRP 呈高表达^[17]。进一步通过 ROC 曲线分析血清 CA19-9、CA50 单独及联合对胆囊结石的诊断效能,发现血清 CA19-9、CA50 联合诊断胆囊结石的 AUC 大于单独诊断,提示二者联合对胆囊结石的诊断效能更好。Barahona 等^[18]研究发现 CA19-9、CA50 虽然是肿瘤标志物,但对于合并胆道炎症、阻塞性胆道疾病及胰腺炎患者其 CA19-9、CA50 水平亦明显

升高,当胆道炎症改善后,血清 CA19-9、CA50 水平降低,故推测 CA19-9、CA50 也可作为炎症标志物,其表达与炎症反应程度或有相关性。Spearman 相关性分析显示,血清 CA19-9、CA50 水平与胆道炎症程度呈正相关,囊结石患者胆道炎症程度越严重,血清 CA19-9、CA50 及炎症因子表达水平越高。因此联合 CA19-9、CA50 及炎症因子能正确评估胆道炎症,为手术方式的选择提供参考。尽管近年来腹腔镜下胆囊切除术已在临床广泛开展,但对于胆道炎症较为严重的患者,其手术操作难度大,可能会损伤胆道,增加手术风险^[19-20]。因此,检测血清 CA19-9、CA50 的表达,可指导胆道炎症的判断,对于血清 CA19-9、CA50 表达异常,提示炎症较为严重的患者应选择开腹手术,以降低胆道损伤,保障手术安全。

综上,胆囊结石患者术前进行血清 CA19-9、CA50 表达检测可作为临床判断胆道炎症的重要参考指标,指导患者诊疗方案的制定。

参考文献

- [1] 梁力建. 注意严格掌握治疗胆道良性疾病的手术适应证和选择合理治疗方法[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(8): 799-803.
- [2] Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease [J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(9): 148-158.
- [3] 胡旭军, 范燕萍, 尚敏杰. ERCP 治疗高龄胆总管结石的疗效及对患者血清 CA19-9 和炎症水平的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(1): 71-74.
- [4] Li Y, Huang Y, Chen J. Diagnostic value of serum biomarkers for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2019, 29(10): 962-966.
- [5] 中华消化杂志编辑委员会. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014年,上海) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(12): 795-799.
- [6] Weber SN, Bopp C, Krawczyk M, et al. Genetics of gallstone disease revisited: Updated inventory of human lithogenic genes [J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2019, 35(2): 82-87.
- [7] Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone disease: Cholecystitis, mirizzi syndrome, bouveret syndrome, gallstone ileus [J]. Surgical Clinics of North America, 2019, 99(2): 231-244.
- [8] 中华医学会肝病学会中华医学会消化病学分会中华医学会感染病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 23-31.
- [9] Hua J, Chen XM, Chen YJ, et al. Development and multicenter validation of a nomogram for preoperative prediction of lymph node positivity in pancreatic cancer (NeoPangram) [J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2021, 20(2): 163-172.

(下转第 1304 页)