

# 血清 LDH, CA19-9, CRP 联合检测与胰腺癌预后的相关性分析

刘家栋, 张婷

鄂东医疗集团黄石市中心医院检验科, 湖北 黄石 435000

**【摘要】** 目的 分析血清 LDH, CA19-9, CRP 联合检测与胰腺癌预后的相关性。方法 回顾性分析 2012 年 4 月至 2014 年 4 月于我院接受治疗的 130 例胰腺癌患者的临床病理资料, 患者均于治疗前检测血清乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、癌抗原 19-9(cancer antigen 19-9, CA19-9)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的表达水平, 研究血清 LDH、CA19-9、CRP 联合检测与胰腺癌患者临床病理因素及预后的关系。**结果** 血清 LDH、CA19-9、CRP 表达增高患者的 TNM 分期 III、IV 期患者的比例更高(53/61; 67/72; 61/68) ( $P < 0.05$ ), 淋巴结有侵犯患者的比例更高(48/61; 50/72; 46/68) ( $P < 0.05$ ); 血清 LDH, CA19-9 与 CRP 的高表达患者与正常水平患者相比, 转移患者比例更高(47/61; 54/72; 52/68) ( $P < 0.05$ ), 1 年、2 年、3 年生存率均更低(14/61、17/72、20/68; 8/61、10/72、12/68; 3/61、4/72、4/68) ( $P < 0.05$ ); 血清 LDH, CA19-9 与 CRP 联合检测, 三者均高表达患者与其他患者相比, 转移患者比例更高(36/43) ( $P < 0.05$ ), 1 年、2 年、3 年生存率均更低(6/43; 4/43; 1/43) ( $P < 0.05$ ), 较各血清指标单独检测差异更为显著; 血清 LDH、CA19-9、CRP 水平均与胰腺癌患者的预后相关( $P < 0.05$ ), 而三者联合检测与胰腺癌患者预后的相关性更高( $HR=2.368, P=0.008$ )。**结论** 血清 LDH、CA19-9、CRP 等指标的高表达均提示胰腺癌患者的预后不良, 联合检测则可更好的预测胰腺癌患者的预后情况。

**【关键词】** 乳酸脱氢酶; 癌抗原 19-9; C 反应蛋白; 胰腺癌; 预后

## Correlation between serum LDH, CA19-9, CRP combined detection and prognosis of pancreatic cancer

LIU Jia-dong, ZHANG Ting

Department of Clinical laboratory, Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

**【Abstract】** **Objective** The correlation between serum LDH, CA19-9 and CRP combined with prognosis of pancreatic cancer was analyzed. **Methods** Retrospective analysis of clinical and pathological data of 130 patients with pancreatic cancer who were treated in our hospital from April 2012 to April 2014. The serum levels of lactate dehydrogenase (LDH), cancer antigen 19-9 (CA19-9) and C-reactive protein (CRP) were measured before treatment. To study the relationship between serum LDH, CA19-9 and CRP combined with clinicopathological factors and prognosis in patients with pancreatic cancer. **Results** The proportion of patients with stage III and IV TNM stage was higher in patients with elevated serum LDH, CA19-9 and CRP (53/61; 67/72; 61/68) ( $P < 0.05$ ), and the proportion of patients with lymph node involvement was higher (48/61; 50/72; 46/68) ( $P < 0.05$ ). Compared with patients with normal levels, serum LDH, CA19-9 and CRP patients had higher proportion of metastatic patients (47/61; 54/72; 52/68) ( $P < 0.05$ ), and the survival rates were lower in one, two and three years (14/61, 17/72, 20/68; 8/61, 10/72, 12/68; 3/61, 4/72, 4/68) ( $P < 0.05$ ). Compared with other patients, the patients with high serum LDH, CA19-9 and CRP had a higher proportion of metastatic patients (36/43) ( $P < 0.05$ ), and the survival rates were lower in one, two and three years (6/43; 4/43; 1/43) ( $P < 0.05$ ). Separate detection of each serum index is more significant; Serum LDH, CA19-9, and CRP levels were associated with prognosis in patients with pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ), and the combined detection of the three groups was associated with higher prognosis in patients with pancreatic cancer ( $HR=2.368, P=0.008$ ). **Conclusion** High expression of serum LDH, CA19-9, and CRP all indicate poor prognosis in patients with

作者简介: 刘家栋, 主管技师, E-mail: 14558642@qq.com

通讯作者: 张婷, 硕士研究生, E-mail: 324859586@qq.com

pancreatic cancer, and combined detection can better predict the prognosis of patients with pancreatic cancer.

**【Key words】** Lactate dehydrogenase; Cancer antigen 19-9; C-reactive protein; Pancreatic cancer; Prognosis

胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,具有高恶性度,致死率也较高,近年来其发病率呈逐年增高的趋势<sup>[1,2]</sup>。胰腺癌起病隐匿,患者的早期诊断较为困难,作为最易发生转移的恶性肿瘤,手术切除是唯一可能治愈胰腺癌的方法,但患者的预后极差<sup>[3,4]</sup>。于胰腺癌早期进行诊治可有效提高患者的预后,但由于患者发现时大多已为中晚期,因此,如何预测胰腺癌患者的预后已成为临床研究的难点、热点问题,根据其预后情况可制定合理的治疗策略<sup>[5-7]</sup>。CRP是一种炎性因子,在炎症与恶性肿瘤引发组织损伤时,其表达水平增高<sup>[8]</sup>。CA19-9是目前临床公认的一种消化道肿瘤的一线检测肿瘤标志物<sup>[9]</sup>。LDH在糖酵解过程中发挥重要作用,肿瘤患者的血清LDH水平明显升高<sup>[10]</sup>。研究报道,CRP、CA19-9和LDH均是胰腺癌诊断和预后评价中最常用的肿瘤标志物。为此,本研究通过检测胰腺癌患者血清LDH、CA19-9与CRP的表达,分析三者联合检测与胰腺癌患者临床病理因素及预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 根据如下纳入与排除标准回顾性分析2012年4月至2014年4月于我院接受治疗的130例胰腺癌患者的临床病理资料,所有患者均经影像学检查、原发灶穿刺、胸水或腹水细胞学检查、以及组织病理学诊断确诊为胰腺癌。所有患者均进行血清LDH、CA19-9、CRP检测,采用电话随访、上门随访的方式记录患者的转移与生存情况,末次随访时间为2017年4月1日,患者死亡为随访终点。130例患者中男79例,女51例;患者年龄27-85岁,平均(63.2±15.2)岁;肿瘤部位:其中全胰腺癌5例,胰体尾癌67例,胰头及胰颈癌58例;根据2010年美国癌症联合委员会(AJCC)的癌症TNM分期系统<sup>[11]</sup>对患者进行分期,其中I期患者5例,II期患者23例,III期患者42例,IV期患者60例;患者的肿瘤直径2-10 cm,平均(5.6±3.7)cm。

**1.2 方法** 所有患者均于手术前采集空腹外周静脉血5 mL,常规进行4℃离心,分离血清。采用速

率法测定血清LDH水平,应用全自动生化分析仪(购自罗氏公司),血清LDH的正常参考值范围为109~240 U/L,血清LDH>240 U/L被认为表达水平增高。采用双抗体夹心法原理测定血清中CA19-9水平,应用全自动电化学发光免疫分析系统(购自罗氏公司),血清CA19-9的正常参考值范围为0-40 U/mL,血清CA19-9>40 U/mL被认为表达增高。采用免疫比浊法测定血清中CRP水平,血清CRP的正常参考值范围为0-10 mg/L,血清CRP>10 mg/L被认为表达增高。

**1.3 统计学方法** 本研究数据的统计学分析均采用SPSS21.0软件进行,其中计数资料采用(*n*,%)表示,经 $\chi^2$ 检验进行分析;计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,经*t*检验进行分析;多因素分析采用Cox模型中进行,设检验标准 $\alpha=0.05$ ,则 $P<0.05$ 时存在统计学差异。

## 2 结果

**2.1 血清LDH、CA19-9与CRP的表达与临床病理资料的关系** 根据表1可知,血清LDH、CA19-9、CRP表达增高患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小均与表达正常患者间无统计学差异( $P>0.05$ );但血清LDH、CA19-9、CRP表达增高患者的TNM分期、淋巴结侵犯与表达正常患者相比差异存在统计学意义( $P<0.05$ ),血清指标表达增高患者的TNM分期III、IV期比例更高( $P<0.05$ ),淋巴结有侵犯比例更高( $P<0.05$ )。

**2.2 血清LDH、CA19-9与CRP的表达与预后的关系** 根据表2可知,血清LDH、CA19-9与CRP的高表达患者与正常水平患者相比,转移患者比例更高( $P<0.05$ ),1年、2年、3年生存率均更低( $P<0.05$ )。血清LDH、CA19-9与CRP联合检测,三者均高表达患者与其他患者相比,转移患者比例更高( $P<0.05$ ),1年、2年、3年生存率均更低( $P<0.05$ ),较各血清指标单独检测差异更为显著,详见图1-3。

**2.3 多因素预后分析** 根据表3可知,血清LDH、CA19-9、CRP水平均与胰腺癌患者的预后相关( $P<0.05$ ),而三者联合检测与胰腺癌患者预后的相关性更高( $HR=2.368, P=0.008$ )。

### 3 讨论

胰腺癌是一种早期诊断、治疗均极为困难的消化道恶性肿瘤,恶性度高,经手术切除治疗后,

复发转移的机率仍较高,预后差<sup>[1,3]</sup>。目前,研究认为该胰腺癌的预后与胰腺癌患者的临床分期、治疗方案、以及细胞的自身生物学特性等都存在一定的相关性<sup>[12]</sup>。临床上常通过对一些血液循环中

表1 血清LDH, CA19-9与CRP的表达与临床病理资料的关系

	例数	LDH(U/L)		$\chi^2/P$	CA19-9(U/mL)		$\chi^2/P$	CRP(mg/L)		$\chi^2/P$
		≤240	>240		≤40	>40		≤10	>10	
年龄(岁)				0.023/0.879			0.297/0.586			0.573/0.449
≤60	84	45	39		36	48		38	46	
>60	46	24	22		22	24		24	22	
性别				1.113/0.291			1.376/0.241			0.364/0.546
男	79	39	40		32	47		36	43	
女	51	30	21		26	25		26	25	
肿瘤部位				3.058/0.217			0.179/0.914			0.297/0.862
全胰腺癌	5	1	4		2	3		2	3	
胰体尾癌	67	34	33		29	38		31	36	
胰头及胰颈癌	58	34	24		27	31		29	29	
肿瘤大小(cm)				0.901/0.343			3.088/0.079			0.391/0.532
≤3	54	26	28		29	25		24	30	
>3	76	43	33		29	47		38	38	
淋巴结侵犯				30.270/0.000			17.359/0.000			12.153/0.000
有	69	21	48		19	50		23	46	
无	61	48	13		39	22		39	22	
TNM分期				12.572/0.006			39.489/0.000			10.731/0.013
I期	5	4	1		5	0		4	1	
II期	23	16	7		18	5		17	6	
III期	42	27	15		25	17		17	25	
IV期	60	22	38		10	50		24	36	

表2 血清LDH, CA19-9与CRP的表达与预后的关系

	例数	LDH(U/L)		$\chi^2/P$	CA19-9(U/mL)		$\chi^2/P$	CRP(mg/L)		$\chi^2/P$	三者联合检测		$\chi^2/P$
		≤240	>240		≤40	>40		≤10	>10		三者均高表达	其他	
转移				5.324/0.021			4.756/0.029			5.871/0.015			8.19/0.004
是	87	40	47		33	54		35	52		36	51	
否	43	29	14		25	18		27	16		7	36	
1年生存率	54	40	14	16.351/0.000	36	18	18.177/0.000	37	17	16.059/0.000	6	48	20.133/0.000
2年生存率	33	25	8	9.135/0.003	23	10	11.260/0.000	21	12	4.507/0.034	4	29	8.744/0.003
3年生存率	15	12	3	4.935/0.026	11	4	5.659/0.017	11	4	4.469/0.035	1	14	5.098/0.024

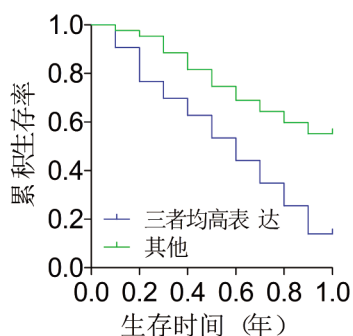


图1 1年生存率

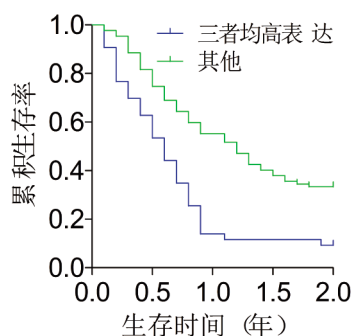


图2 2年生存率

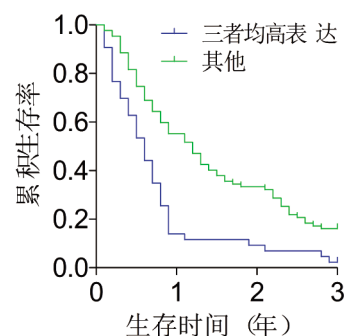


图3 3年生存率

表3 多因素预后分析

组别	三年生存率		
	HR	95%置信区间	P
LDH	1.378	1.005-1.926	0.043
CA19-9	1.637	1.152-2.338	0.012
CRP	1.564	1.114-2.269	0.023
三者联合检测	2.368	1.489-2.673	0.008

的肿瘤标志物的检测以判断肿瘤的发生发展,其中针对胰腺癌患者,LDH、CA19-9、CRP均是常用检测指标<sup>[13-15]</sup>。

LDH是一种糖酵解途径中重要的酶,在心肌、肺、肝脏、肾脏等多种组织器官中表达<sup>[16]</sup>。在肿瘤中,肿瘤细胞增殖速度快,代谢水平明显增加,因此糖酵解过程也明显增加,同时也导致细胞膜通透性的改变,导致肿瘤细胞的损伤,由此LDH进入血液循环,血清内LDH水平升高<sup>[13,16]</sup>。研究认为,血清LDH水平的升高可以反映肿瘤细胞的高增殖水平及高代谢水平,可用于表示肿瘤细胞的负荷程度。本研究发现,LDH的异常高表达与胰腺癌患者的TNM分期、淋巴结侵袭及预后情况均密切相关。

CA19-9在肿瘤患者的血清中是以一种黏蛋白的形式存在,研究认为它在胰腺癌患者的诊断中具有较高的敏感性,与胰腺癌患者的淋巴结转移、分化程度、肿瘤进程密切相关,但也有文献报道,在一些良性疾病中(如胰腺炎、肝胆系统疾病等)CA19-9也出现一定程度的增高,这一情况需要进一步与恶性肿瘤鉴别<sup>[14,17]</sup>。本研究结果显示,CA19-9高表达患者的Ⅲ、Ⅳ期TMN分期患者的比例更高,出现淋巴结侵袭的患者比例更高,且CA19-9高表达患者的预后更差。

在组织损伤中,CRP水平会出现明显升高,主要是由肝细胞在白介素与肿瘤坏死因子刺激下所产生的,研究认为CRP已被认为是一种恶性肿瘤相关的临床指标,用于诊断与评估患者的治疗效果<sup>[15,18]</sup>。本研究中,CRP的异常高表达与不良的临床TNM分期、淋巴结侵袭发生及更差的预后均存在一定的相关性。此外,本研究结果显示,经多因素Cox分析,血清LDH、CA19-9、CRP水平均与胰腺癌患者的预后相关( $P<0.05$ ),而三者联合检测与胰腺癌患者预后的相关性更高( $HR=2.368, P=0.008$ )。

综上所述,血清LDH、CA19-9、CRP等指标的高表达均提示胰腺癌患者的预后不良,联合检测则可更好的预测胰腺癌患者的预后情况。

## 参考文献

- [1] 苗毅,陈建敏.胰腺癌的诊断和外科治疗进展[J].消化肿瘤杂志(电子版),2011,03(4):199-202.
- [2] Sahin IH, Elias H. Molecular Profiling of Pancreatic Cancer Patients-Letter[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6611.
- [3] 彭宝岗.胰腺癌的外科治疗进展[J].消化肿瘤杂志:电子版,2008,1(2):89-92.
- [4] Shi AW, Shen XF, Ding HJ, et al. Pancreatic carcinoma underlying a complex presentation in late pregnancy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 369.
- [5] 刘肇修,肖明兵,江枫,等.胰腺癌患者预后的影响因素分析及其对生存结局的预测价值[J].山东医药,2016,56(40):53-55.
- [6] 朱国栋,刘丰,朱志刚,等.老年胰腺癌患者外周血循环肿瘤细胞对预后的影响[J].实用医学杂志,2016,32(13):2146-2149.
- [7] Mokdad AA, Minter RM, Yopp AC, et al. Comparison of Overall Survival Between Preoperative Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(12): 1468-1475.
- [8] 阚亮,张萌,何平.高脂血症性急性胰腺炎诊断中检测CRP、PCT临床价值的探讨[J].中国医药导刊,2016,18(3):294-295.
- [9] 张宁,王颖娟,胡健,等.血清CA199、C3、C4及脂类代谢水平在胰腺癌临床诊断中的应用[J].吉林大学学报:医学版,2016,42(2):295-300.
- [10] Rai G, Brimacombe KR, Mott BT, et al. Discovery and Optimization of Potent, Cell-Active Pyrazole-Based Inhibitors of Lactate Dehydrogenase (LDH)[J]. J Med Chem, 2017, 60(22): 9184-9204.
- [11] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.胰腺癌诊治指南(2014版)[J].中华实用外科杂志,2014,13(11):831-837.
- [12] 顾小燕,吴昌平,金建华,等.胰腺癌早期诊断的研究现状及进展[J].中国医药生物技术,2016,11(2):163-166.
- [13] 林文科,吴吉芳,郑志昂.多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值及相关性研究[J].中国免疫学杂志,2017,33(1):120-125.
- [14] 张定富,吴秋芳,戈长征.肿瘤标记物CA19-9、CA242对胰腺癌转移和预后预测价值的分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(8):1258-1260.
- [15] 乔勃伟,殷若哲,方诚,等.胰腺癌潜在肿瘤标志物的探索及在胰腺癌中的应用[J].现代生物医学进展,2017,17(12):2241-2246.
- [16] 李录,胡雪晴,赵喆,等.阿帕替尼联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌1例[J].中国肿瘤临床,2017,44(21):1113-1114.
- [17] 顾小燕,吴昌平,蒋敬庭.CA19-9和IL-33对胰腺癌的临床诊断价值分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(10):1189-1192.
- [18] 苏子剑,潘群雄,王聪仁,等.不同炎症性评分指标对根治性切除的胰腺癌患者预后的评估价值[J].中华胰腺病杂志,2016,16(5):298-304.