

文章编号 1006-8147(2017)02-0148-03

论著

癌胚抗原相关细胞黏附分子6在胆管癌中的表达及其意义

陈莹^{1,2}, 张雅敏³

(1.天津医科大学一中心临床学院肝胆外科, 天津 300192; 2.天津市职业病防治院外科, 天津 300011; 3.天津市第一中心医院肝胆外科, 天津 300192)

摘要 目的:检测胆管癌患者胆汁中癌胚抗原相关细胞黏附分子6(CEACAM6)的水平并判断其对胆管癌的诊断价值。方法:选取因胆管梗阻行手术治疗的患者63例,根据术后病理结果分为良性组($n=32$)和胆管癌组($n=31$)。术中留取患者胆汁,应用ELISA法测定CEACAM6水平。应用Wilcoxon Rank Sum、线性回归、多元回归以及受试者工作特征曲线(ROC)评估CEACAM6对胆管癌的诊断价值。结果:与胆管癌组相比,良性组患者年龄更小,女性比例更高,CEACAM6水平更低(8.5 ng/mL vs 39 ng/mL , $P \leq 0.001$)。ROC曲线显示,当CEACAM6水平大于 14 ng/mL 时,其诊断胆管癌的敏感性为87.5%,特异性为69.1%。多元回归分析显示,碱性磷酸酶和支架数与CEACAM6相关。结论:胆管癌患者CEACAM6水平升高,可作为胆管癌的诊断指标。

关键词 癌胚抗原相关细胞黏附分子6;胆管癌;诊断

中图分类号 R73

文献标志码 A

Expression and diagnostic value of biliary carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 6 in cholangiocarcinoma

CHEN Ying^{1,2}, ZHANG Ya-min³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2. Department of Surgery, Tianjin Occupational Diseases Precaution and Therapeutic Hospital, Tianjin 300011, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To detect the level of CEACAM6 in the bile of patients with biliary cancer and to explore its diagnostic value for cholangiocarcinoma. **Methods:** Sixty-three patients were enrolled in this study and were divided into cholangiocarcinoma group ($n=32$) and benign group ($n=31$). Bile was collected during operation. The concentration of CEACAM6 was quantified by ELISA and correlated with pathologic diagnosis. Diagnostic capability of CEACAM6 was evaluated by Wilcoxon rank-sum, linear regression, multiple regression, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** Patients in the benign group were younger, predominantly female, and had lower median biliary CEACAM6 levels than patients in the cholangiocarcinoma group (8.5 ng/mL vs 39 ng/mL , $P \leq 0.001$). ROC curve analysis determined CEACAM6 to be a positive predictor and a CEACAM6 level $>14 \text{ ng/mL}$ was associated with 87.5% sensitivity, and 69.1% specificity. Multiple regression analysis suggested elevated alkaline phosphatase and the presence of biliary endoprotheses may influence CEACAM6 levels. **Conclusion:** Biliary CEACAM6 level may increase in patients with cholangiocarcinoma and can identify cholangiocarcinoma.

Key words carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 6; biliary cancer; diagnose

目前,胆管癌的预后较差,术后肝内胆管癌的5年生存率仅为30%~40%,肝外胆管癌为50%左右。而无法行手术治疗者的生存时间仅为6~12个月^[1]。由于诊断的延误,30%的患者确诊时已无法行手术治疗。目前常用的鉴别胆管癌的指标为CA19-9,但其在胰腺炎、胆道炎、原发性胆汁性肝硬化等其他疾病中的表达亦明显升高,且诊断胆囊癌的敏感性和有效性分别为53%~92%、50%~98%^[2]。癌胚抗原相关细胞黏附分子6(CEACAM6)是细胞

间黏附分子之一,有研究证实,其与胆管癌的进展密切相关。本文旨在比较良性与恶性胆管疾病中CEACAM6表达水平的差异,以及CEACAM6对于胆管癌的诊断价值,以期对胆管癌的早期诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年10月~2016年2月在我院治疗的患者63例,根据术后病理结果分为良性组($n=32$)和胆管癌组($n=31$)。入选标准:有胆管阻塞[总胆红素升高、碱性磷酸酶(ALP)升高、有支架或胆盐水平降低]的症状且有手术指征。排除标

作者简介 陈莹(1981-),男,主治医师,硕士在读,研究方向:肝胆外科;通信作者:张雅敏, E-mail: zhangyamin@medmail.com.cn。

准:严重高血压,脑出血,心力衰竭,严重肝、肾功能不全,急性冠脉综合征及患有其他不适合手术疾病的患者。本研究经医院伦理委员会审批,所有患者均知情同意。

1.2 研究方法 收集患者的一般资料,包括患者的人口学资料、术前胆管支架数量,实验室指标[ALP、总胆红素、血清癌胚抗原(CEA)和 CA19-9 水平]以及最终的病理结果。术中收取胆汁标本并于-80℃冷藏待用。应用 ELISA 试剂盒(SEK10823, Sino Biological, 中国北京)检测胆汁中 CEACAM6 水平。具体操作方法参考试剂盒说明书。应用 3 α 羟类固醇脱氢酶(3- α -HSD)法测定总胆盐水平。

表1 两组患者基线指标比较

Tab 1 Basic demographics of patients with benign and malignant disease

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)	支架数[n(%)]	胆盐/(μ mol/mL)	ALP/(IU/L)	总胆红素/(mg/dL)	CEA/(mcg/L)	CA19-9/(U/mL)
良性组	32	54.0(41.0~60.0)	15/17	5 (12)	8.4(6.5~14.7)	81.0(68.3~105.5)	0.5(0.4~1.0)	3.1(1.4~4.5)	18.0(9.5~50.0)
胆管癌组	31	65.0(61.8~74.0)	17/14	21(53)	9.9(5.7~20.4)	98.0(73.8~132.3)	1.5(0.6~3.5)	2.7(1.2~3.6)	47.5(26.0~199.3)
P		<0.001	0.200	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.476	0.042

2.2 CEACAM6 水平比较 与良性组相比,胆管癌组 CEACAM6 水平升高[8.5 (3.0~22.0)ng/mL vs 39 (15.0~260.8)ng/mL, $P \leq 0.001$]。

2.3 相关性分析 线性相关性分析结果显示,年龄、性别、支架数量、总胆红素水平升高以及 ALP 水平升高与 CEACAM6 水平呈正相关($r=1.51\sim 3.65$, P 均<0.05)。以 CEACAM6 水平为因变量,以年龄、性别、支架数量、总胆红素水平以及 ALP 水平为自变量,进一步行回归分析显示,支架数量与 ALP 水平为 CEACAM6 水平升高的独立危险因素。

2.4 ROC 曲线绘制 ROC 曲线发现,CEACAM6 可鉴别胆管良性病变及恶性病变,其曲线下面积为 0.738。在最佳切点>14 ng/mL 时,其诊断敏感性为 87.5%,特异性为 67.1%,见图 1。

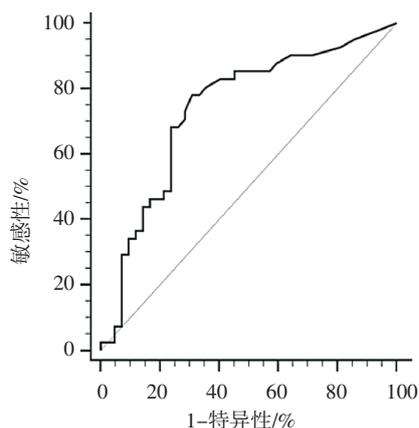


图1 ROC 曲线下面积

Fig 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 对数据进行统计分析,分类变量采用 Chi-Squared 或 Kruskal-Wallis 检验,连续变量采用 Mann-Whitney 秩和检验。应用受试者特征曲线(ROC)检测特异性与敏感性。应用线性相关及多元回归分析明确 CEACAM6 表达水平的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 与良性组相比,胆管癌组年龄更大,支架数更多,胆盐、ALP、总胆红素以及 CA19-9 水平更高(P 均<0.05)。二者 CEA 水平无统计学差异,见表 1。

3 讨论

胆管癌的已知危险因素包括寄生虫感染、胆总管囊肿、肝炎、肝内结石、原发性硬化性胆管炎(PSC)等。其中 PSC 的危险性最高,每年约有 0.6% 的患者发展成为胆管癌。本研究发现胆管癌患者的年龄较大,男性居多,这可能与年老者癌症发病率较高有关,也与相关研究的结果一致^[3]。与血清不同,胆汁中的物质浓度受胆管阻塞的程度和位置的影响,在本研究中反映为胆管癌组胆盐、ALP、总胆红素水平较良性组升高。提示胆管癌患者梗阻情况更加严重。

早期诊断并及时行手术切除,对于胆管癌患者至关重要。但目前尚无可靠方法筛查胆管癌的高危人群。影像学检查仅可诊断出病灶在 2 cm 以上的病例,而内窥镜检查的检出率也仅为 38%~58%^[4]。目前常用的指标 CA19-9,其诊断的特异性和敏感性范围又过于宽泛。因此,应寻找新的诊断效能较高的指标。由于与肿瘤的直接联系,胆汁中的相关分子标志物可能是诊断胆管癌的潜在指标。目前已在胆汁中发现了多种新型分子标志物候选指标,其中 CEACAM6 被证实对鉴别良恶性胆管疾病的准确性较高^[5]。细胞表面分子 CEACAM6 是分子质量为 90 kDa 的糖蛋白,是细胞黏附分子超家族的一员。其主要定位在胃肠道、呼吸道及乳腺上皮细胞表面。由于在胆管内皮细胞表达,CEACAM6 可能成为胆管癌的有效标志物。已有研究发现,CEACAM6 在

结肠癌、胰腺癌以及肝内胆管癌中的表达水平升高,且通常与预后不良密切相关^[6]。另有研究发现,肝外胆管癌患者胰岛素样生长因子(IGF-1)水平是良性病变者的 15~20 倍^[7]。已知 CEACAM6 在胰腺癌中高表达,可增加 IGF-1 介导的细胞侵袭,其可能是通过 Akt 和 Scr 信号通路实现的。由于 IGF 在胆管癌患者胆汁中的水平升高,这可能是 CEACAM6 致癌作用的可能机制^[8]。Minichromosome replication proteins(MCM)、Biliary Mac-2BP 是新近发现的潜在胆管癌诊断指标,但均缺乏大样本的研究支持。本研究发现,CEACAM6 水平在胆管癌患者中明显升高,其可能比现有的血清学、放射学或细胞学指标更能明确诊断胆管癌。ROC 曲线结果显示,CEACAM6 具有诊断胆管癌的效能,敏感性高于 CA19-9 的 53%,而特异性与 CA19-9 差异不大,分别为 69.1%和 76.0%^[9]。

相关性分析显示,年龄较大、男性、支架数量较多、总胆红素水平以及 ALP 水平升高均与 CEACAM6 水平升高有关。进一步排除混杂因素发现,仅 ALP 水平和支架数与胆汁 CEACAM6 水平有关。CEACAM6 水平与 CA19-9 水平无关,可能与该指标对胆管癌的预测价值较低或患者 CA19-9 资料不全(仅 53%的患者检测了该指标)有关。ALP 是广泛分布于肝脏、骨骼、肠、肾和胎盘等组织,经肝脏向胆外排出的一种酶,可见于阻塞性黄疸、肝癌、胆汁淤积性肝炎等疾病,患有这些疾病时,肝细胞大量生产 ALP,经肝窦及淋巴窦进入血液,同时由于胆汁排泄障碍,反流入血而引起 ALP 升高。支架数对 CEACAM6 水平的影响可能通过扰乱黏膜上皮细胞,从而增加 CEACAM6 的脱落,也可能通过介导炎症和募集中性白细胞,从而影响 CEACAM6 作为黏附分子在胆管中的表达。

本研究结果提示,胆汁 CEACAM6 水平可能有助于鉴别胆管癌和良性胆管疾病,因此对于高危个体的筛查更有意义。尽管目前尚无有关高危人群筛

查的共识,但推荐 PSC 患者每年行超声或磁共振胰胆管造影检查,以评估疾病进展情况。如发现异常,应进一步行内窥镜检查。CEACAM6 作为一个更有效的指标,可能有助于高危人群的筛查。未来应行进一步的研究,以明确 CEACAM6 在血液、尿液中的表达是否有差异,从而避免侵入性的检查手段。本研究尚存在许多不足之处,主要包括多数胆管癌患者具有胆管梗阻病史,部分患者缺乏 CA19-9 的检测,故而不能评估 CEACAM6 和 CA19-9 的协同诊断价值。笔者推测二者联合应用,能提高胆管癌的诊断准确性。今后,应行更大样本的多中心研究,以进一步明确 CEACAM6 的诊断价值。

参考文献:

- [1] Ebata T, Ercolani G, Alvaro D, et al. Current status on cholangiocarcinoma and gallbladder cancer[J]. *Liver Cancer*, 2016,6(1):59
- [2] Alvaro D S. Bile biomarkers for cholangiocarcinoma[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(3):279
- [3] 刘强,卢茂松,张天华,等.胆管癌患者血清肿瘤标记物糖类抗原 19-9 的动态变化及其临床意义[J].*中国老年杂志*, 2012,32(17): 3694
- [4] Bangarulingam S Y, Bjornsson E, Enders F A, et al. Long-term outcomes of positive fluorescence in situ hybridization tests in primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2010,51(1):174
- [5] Farina A, Dumonceau J M, Antinori P, et al. Bile carcinoembryonic cell adhesion molecule 6 (CEAM6) as a biomarker of malignant biliary stenoses[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1844(5):1018
- [6] Ho T H, Serie D J, Parasramka M, et al. Differential gene expression profiling of matched primary renal cell carcinoma and metastases reveals upregulation of extracellular matrix genes[J]. *Ann Oncol*, 2016, [Epub ahead of print]
- [7] Alvaro D, Macarri G, Mancino M. Serum and biliary insulin-like growth factor I and vascular endothelial growth factor in determining the cause of obstructive cholestasis[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(7): 451
- [8] Gebauer F, Wicklein D, Horst J, et al. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM)1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e113023
- [9] Patel T. Cholangiocarcinoma—controversies and challenges[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011,8(4):189

(2016-09-12 收稿)