

论 著

血清D-二聚体、CA19-9联合CT对胰腺良恶性病变的诊断价值*

张雅平^{1,2} 曹莹莹² 邱雯莉²
任 帅² 王中秋^{1,2,*}

1.蚌埠医学院研究生院(安徽 蚌埠 233000)

2.南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)放射科(江苏 南京 210004)

【摘要】目的 探讨血清D-二聚体(D-D)、糖类抗原19-9(CA19-9)联合多层螺旋计算机断层扫描(MSCT)检查对胰腺良恶性病变的诊断价值。**方法** 选取我院2015年1月至2021年12月收治的经病理确诊的64例胰腺癌患者为观察组, 41例胰腺良性病变患者为对照组, 所有患者均行CT平扫及三期增强扫描, 根据肿块形状、边界、钙化、囊实性、强化程度, 有淋巴结肿大、血管累及、胰管扩张及胆管扩张来评估病灶的良恶性, 检测血清D-D、CA19-9水平, 以病理结果为金标准, 评估血清D-D、CA19-9、MSCT单独及联合诊断胰腺良恶性病变的效能。**结果** 病理诊断64例胰腺癌患者中, CT正确诊断51例, 误诊13例; 41例胰腺良性病变患者中, CT正确诊断33例, 误诊8例。观察组患者D-D水平及CA19-9水平均显著高于对照组D-D及CA19-9水平, 差异有统计学意义($P<0.05$)。CA19-9、D-D、MSCT单独及三项检查联合诊断对胰腺良恶性病变的敏感性分别为70.31%、76.56%、79.69%、89.06%; 特异性分别为85.37%、75.61%、80.49%、95.12%; 准确性分别为76.19%、76.19%、80.00%、91.43%。**结论** MSCT联合血清D-D、CA19-9可提高胰腺良恶性病变诊断的效能, 具有较高的临床价值。

【关键词】 胰腺癌; D-二聚体; 糖类抗原19-9; 多层螺旋CT

【中图分类号】 R445.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82171925)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.046

Diagnostic Value of Serum D-dimer and CA19-9 Combined with CT for Benign and Malignant Lesions of the Pancreas*

ZHANG Ya-ping^{1,2}, CAO Ying-ying², QIU Wen-li², REN Shuai², WANG Zhong-qiu^{1,2,*}.

1.School of Graduate,Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

2.Department of Radiology,Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210004, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the diagnostic value of serum D-dimer (D-D) and glycoantigen 19-9 (CA19-9) combined with multilayer spiral computed tomography (MSCT) examination for benign and malignant pancreatic lesions. **Methods** 64 patients with pathologically confirmed pancreatic cancer admitted to our hospital from January 2015 to December 2021 were selected as the observation group and 41 patients with benign pancreatic lesions were selected as the control group, and all patients underwent CT plain and three-phase enhancement scans to assess the benignity and malignancy of the lesions according to the shape, border, calcification, cystic solidity, degree of enhancement, presence of lymph node enlargement, vascular involvement, pancreatic duct dilatation and bile duct dilatation of the masses. The efficacy of serum D-D, CA19-9 and MSCT alone and in combination for the diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions was evaluated by measuring serum D-D and CA19-9 levels and using pathological examination as the gold standard. **Results** Among the 64 patients with pancreatic cancer diagnosed pathologically, CT correctly diagnosed 51 cases and misdiagnosed 13 cases; among the 41 patients with benign pancreatic lesions, CT correctly diagnosed 33 cases and misdiagnosed 8 cases. The D-D level and CA19-9 level of patients in the observation group were significantly higher than the D-D and CA19-9 levels in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity of CA19-9, D-D, and MSCT alone and combined with the three tests for the diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions was 70.31%, 76.56%, 79.69%, and 89.06%; the specificity was 85.37%, 75.61%, 80.49%, and 95.12%; and the accuracy was 76.19%, 76.19%, 80.00%, and 91.43%. **Conclusion** MSCT combined with serum D-D and CA19-9 can improve the efficacy of diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions and have high clinical value.

Keywords: Pancreatic Cancer; D-dimer; Carbohydrate Antigen 199; Multi-Slice Spiral CT

胰腺癌被认为是一种预后极差的胃肠道恶性肿瘤, 近年来胰腺癌的发病率显著增加, 发病率和死亡率分别为4.9%和4.5%, 并且已经成为第七大癌症相关死亡原因^[1]。尽管近年来胰腺癌的诊断和治疗方法有所改进, 但胰腺癌患者的5年生存率仍仅为8%^[1]。研究表明, 癌症与高凝状态之间有很强的相关性, 凝血参数与肿瘤生长、血管生成、转移有关^[2]。D-二聚体是反应凝血功能较为敏感的指标, 在多种恶性肿瘤中其水平与患者的预后密切相关^[3], 但D-二聚体在胰腺良恶性病变中的诊断价值尚未十分清楚。多层螺旋计算机断层扫描(MSCT)对胰腺癌的诊断具有十分重要的价值。但部分肿瘤由于体积较小, 在CT上不易被检出; 而位于钩突的肿瘤在临床上常无症状, 且胆道或胰管未见明显扩张, 在CT图像上易被忽视。CA19-9是临床诊断胰腺癌应用最广泛的肿瘤标志物, 血清标志物对胰腺癌的诊断可以对CT诊断起到良好的辅助作用, 本研究旨在探讨D-二聚体、CA19-9联合MSCT扫描对胰腺良恶性病变的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择江苏省中医院2015年1月至2021年12月收治的经病理确诊的64例胰腺癌患者为观察组; 41例胰腺良性疾病患者为对照组。观察组: 男性38例, 女性26例, 平均年龄(66.30 ± 9.98)岁。对照组: 男性24例, 女性17例, 平均年龄(61.63 ± 13.03)岁; 其中, 肿块型胰腺炎11例; 胰腺良性肿瘤30例, 两组在性别、年龄等一般资料方面无显著差异($P>0.05$), 具有可比性。

观察组纳入标准: 经病理确诊且未经放、化疗治疗的胰腺癌患者; 对照组纳入标准: 经病理确诊且未接受治疗的胰腺良性疾病患者。排除标准: 合并其他恶性肿瘤的患者; MSCT影像学资料不完善, 缺乏完整的CT平扫+增强图像; 感染性疾病患者; 血液学检查资料不完整; 妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 血清D-二聚体及CA19-9检测技术 所有观察组及对照组均于早上空腹采集静脉血1.8mL, 注入抗凝管, 以3000r/min的转速离心10min, 随后将其上清液用于D-二聚体、CA19-9的检测。使用电化学发光免疫分析(ECLIA)方法检测血清CA19-9, 使用酶联荧光免疫测定法评估血清D-二聚体浓度。

1.3 CT检查技术 CT扫描使用多排CT, 分别行平扫和增强检查。增强检查用高压注射器经肘静脉注射碘海醇作为对比剂进行三期扫描, 注射剂量为1.5mL/Kg, 速度为3.0mL/s。动脉晚期、门脉期和延迟期分别为注射对比剂后30s、60s、120s扫描, 扫描层厚为

【第一作者】 张雅平, 女, 医学硕士研究生, 主要研究方向: 胰腺癌的早期诊断。E-mail: 992063376@qq.com

【通讯作者】 王中秋, 男, 主任医师, 主要研究方向: 胰腺肿瘤。E-mail: zhq2001us@163.com

3mm，层间距3mm，重建厚度1.25mm。扫描结束后原始图像重建后发送至PACS系统进行图像分析。

1.4 血清D-D、CA19-9的良恶性阈值计算及CT征象分析 对胰腺癌组及良性病变组，结合患者的病理结果，根据约登指数计算血清D-二聚体及CA19-9的最佳临界值(良恶性阈值)。观察分析两组患者术前平扫和增强CT图像，分析肿块形状、边界、钙化、囊实性、强化程度、有无淋巴结肿大、血管累及(病灶包绕血管)、胰管扩张(胰管直径>3.5mm)、胆管扩张(胆管直径>9mm)。

1.5 结果判读及统计分析 根据计算的D-二聚体、CA19-9诊断胰腺良恶性病变的最佳临界值(阈值)，大于此临界值即为诊断为恶性，低于此值判为良性，以此为依据计算D-二聚体、CA19-9诊断胰腺肿块良恶性的敏感性、特异性及准确性。CT图像扫描结果由两名从事影像诊断工作5年以上的医师采用双盲法阅片，诊断结果不一致的经两人讨论获得一致结果，并和病理结果对照，统计其误诊例数及正确诊断例数。采用SPSS 26.0统计软件分析，非正态分布计量资料采用M(P25, P75)表示，计量资料两组间比较采用Wilcoxon秩和检验，统计分析D-二聚体、CA19-9、MSCT单独及三项检查联合诊断对胰腺良恶性病变的敏感性、特异性及准确性。

2 结果

2.1 胰腺癌组及良性组血清D-D、CA19-9水平比较 64例胰腺癌组(观察组)和41例胰腺良性肿块组(对照组)间的D-二聚体、

CA19-9水平详见表1，D-二聚体、CA19-9水平在观察组和对照组中均有统计学差异(P<0.05)，观察组两项指标均显著高于对照组(P<0.05)。在对胰腺恶性和良性病变的鉴别中，D-二聚体的最佳临界值是820μg/L，CA19-9的最佳临界值是36.12U/mL。

2.2 胰腺良恶性病变CT诊断 64例胰腺癌病灶经CT正确诊断51例(见图1)，4例误诊为肿块型胰腺炎(其中2例胰腺癌不排除)，4例误诊为实性假乳头状瘤，3例误诊为胰腺浆液性囊腺瘤，2例误诊为胰腺黏液性囊腺瘤。41例胰腺良性病变经CT正确诊断33例(见图2)，3例肿块型胰腺炎误诊为胰腺癌，3例胰腺实性假乳头状瘤误诊为胰腺癌，2例胰腺浆液性囊腺瘤误诊为胰腺癌。

2.3 单独及联合指标诊断胰腺良恶性病变的结果 依据血清D-二聚体及CA19-9的最佳临界值(阈值)分别是820μg/L、36.12U/mL。血清D-二聚体、CA19-9、MSCT增强扫描单独及联合诊断胰腺良恶性病变的结果见表2。三项检查联合诊断胰腺良恶性病变的敏感性、特异性、准确性均高于各项检查单独诊断，见表3及图3。

表1 两组患者D-D、CA19-9表达水平[M(P25,P75)]

组别	n	D-D(μg/L)	CA19-9(U/mL)
观察组	64	1790(870,4490)	110.00(21.98,655.79)
对照组	41	470(250,850)	9.89(6.31,24.55)
Z值		4.60	5.26
P值		<0.001	<0.001

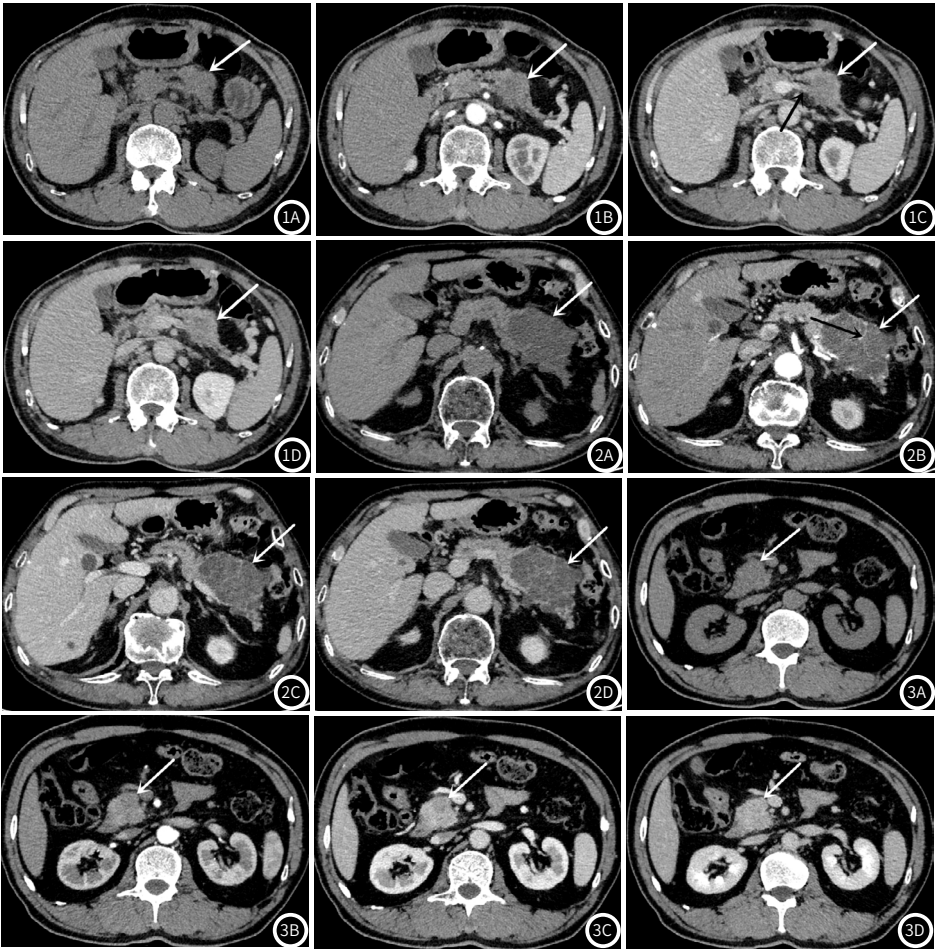


图1 男，58岁。CT平扫(图1A)见胰腺病灶位于胰体(白箭示)，边缘模糊，病灶远端胰腺实质萎缩；增强CT检查(图1B~图1D)病灶呈轻度强化，邻近脾静脉受侵犯(黑箭示)。CT诊断为胰腺癌，术后病理证实为胰腺癌。该患者D-D为1440μg/L(大于临界值820μg/L)、CA19-9为355.73U/ml(约为临界值36.12U/ml的9.8倍)，该两项生化指标强烈提示为恶性病变。**图2** 男，77岁。CT平扫(图2A)可见胰尾部团片状低密度影(白箭示)，大小约7.6×4.9cm(白箭示)，内部似见分隔；增强CT检查(图2B~图2D)可见胰尾病灶边界清晰、呈多房囊状，囊壁及分隔(黑箭示)强化，CT征象提示该肿块为良性胰腺囊性病变，CT诊断为胰腺浆液性囊腺瘤，术后病理也证实为浆液性囊腺瘤。该患者D-D为480μg/L(小于临界值820μg/L)、CA19-9为13.12U/ml(小于临界值36.12U/ml)，皆提示为良性。**图3** 男，58岁。CT平扫(图3A)胰头部见结节状稍低密度影(白箭示)，大小约3.2×3.1cm，边界不清；增强CT检查(图3B~图3D)病灶呈轻度、延迟强化。CT不能明确诊断，考虑为胰腺癌或肿块型胰腺炎可能，病理诊断为肿块型胰腺炎。该患者CA19-9为57.50U/ml(高于临界值36.12U/ml)，提示恶性可能；D-D为570μg/L(小于临界值820μg/L)，提示良性，与病理结果相符，表明D-二聚体对该疾患的诊断有较高的敏感性和特异性。

表2 D-D、CA19-9及MSCT单独及联合诊断与病理

诊断结果对比			
诊断方法	检查结果	病理结果	
		良性	恶性
D-D	良性	31	15
	恶性	10	49
CA19-9	良性	35	19
	恶性	6	45
MSCT	良性	33	13
	恶性	8	51
CA19-9+D-D+MSCT	良性	39	7
	恶性	2	57

表3 D-D、CA19-9、MSCT单独及联合检查对胰腺良恶性病变的诊

断效能				
指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	准确性(%)
D-D	0.767	76.56	75.61	76.19
CA19-9	0.805	70.31	85.37	76.19
MSCT	0.801	79.69	80.49	80.00
CA19-9+D-D+MSCT	0.954	89.06	95.12	91.43

3 讨论

胰腺癌恶性程度高,预后差,5年生存率低于20%,且近年来发病率和死亡率呈上升趋势,已成为国内外医学界一大难题^[4]。目前临床存在的主要问题是早期诊断困难,发现时已是中晚期;部分胰腺癌患者在肿块较大时,和胰腺其他病变难鉴别,如胰腺肿块性胰腺炎、神经内分泌肿瘤等^[5-6]。因此,要改善和提高胰腺癌患者的预后,早期精准诊断十分必要。目前,临床上常用的诊断方法为:(1)基于胰腺肿块形态结构的显示,主要方法有超声、ERCP、超声内镜、CT、MRI、PET/CT、PET/MR等,其中CT在临床使用最为常见,文献报道使用CT诊断胰腺癌的敏感性可以达到75%以上^[7]; (2)基于胰腺疾病患者的肿瘤标志物检测,肿瘤标志物如CA19-9、CA24-2、CEA、CA12-5等,其中CA19-9在临床使用最为常见^[8]。

为提高胰腺癌术前的准确诊断水平,本研究宏观上基于CT成像对胰腺肿块进行诊断;另一方面,从微观层面,检测胰腺癌患者血清的D-二聚体和CA19-9水平,希望这些分子标志物能用于胰腺良恶性病变的筛查。本研究结果表明,MSCT对胰腺良恶性病变的诊断敏感性为79.69%,特异性为80.49%,准确性为80.00%,表明CT对胰腺良恶性病变有较好的诊断价值,但仍存在一些误诊,提示需要结合其他手段来提高胰腺良恶性病变的诊断准确性。

与胰腺癌肿瘤形态学改变相比,血清肿瘤标志物的改变往往发生的更早。CA19-9是目前临床上最常用的胰腺癌诊断标志物,对胰腺癌诊断的敏感性达到70%~80%,但特异性较低,在多种其他疾病中也会升高,例如胆管癌、急性胰腺炎等^[9]。此外,CA19-9属于Lewis血型抗原,大约5-10%的Lewis阴性个体中缺乏或没有CA19-9分泌^[10]。本研究,19例胰腺癌患者的血清CA19-9水平未见升高,约占总胰腺癌患者的29%,提示如果单一的将CA19-9作为胰腺癌的诊断依据,将会增加胰腺癌的漏诊率及误诊率。

在恶性肿瘤患者中,肿瘤细胞通过激活外源性促凝物质诱导高凝状态^[2],因此血液凝固的亚临床激活状态在癌症患者中很普

遍,大约50%的恶性肿瘤患者存在多种凝血因子异常^[11]。D-D是凝血酶、XIIIa因子和纤溶酶依次作用产生的纤维蛋白降解产物之一,有研究报道血清D-D水平升高与多种恶性肿瘤的分期密切相关,如肺癌^[12]、卵巢癌^[13]。Durczynski A等人报道D-D在晚期不可切除胰腺癌(n=35)的水平明显高于可切除胰腺癌(n=29)(1726.4 vs 630.9, $P<0.001$)^[14]。本研究发现胰腺癌患者血清D-D水平明显高于胰腺良性疾病组,D-D单独诊断胰腺良恶性病变的敏感性、特异性、准确性分别为76.56%、75.61%、76.19%,敏感性高于CA19-9,提示D-D可以作为胰腺恶性肿瘤筛查的一个有潜在价值的分子标志物。

影像学与多项肿瘤标志物联合诊断,可弥补单项检查的不足,能提高诊断的敏感度和特异性。Sun等人研究表明(18)F-FDG PET/CT单独诊断胰腺良恶性病变的敏感性仅为67.5%,联合CA19-9诊断敏感性提高到96.25%^[15]。本研究联合D-D、CA19-9及MSCT在胰腺良恶性病变诊断中的敏感性为89.06%、特异性为95.12%、准确性为91.43%,诊断的敏感性、特异性、准确性明显优于三项指标单独检测,表明联合检测三项指标对胰腺良恶性病变的诊断有较高的临床价值,可以有效弥补各单项检测的不足。

综上所述,血清D-二聚体、CA19-9及MSCT增强扫描三项检查联合诊断胰腺良恶性病变的诊断效能较高,且优于各指标单独检测,值得在临床上广泛推广应用。

参考文献

- [1] Zhu H, Li T, Du Y, et al. Pancreatic cancer: challenges and opportunities[J]. BMC Med, 2018, 16(1): 214.
- [2] Chen H, Li F, Zou S, et al. Preoperative plasma D-dimer independently predicts survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing radical resection[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 166.
- [3] Ma Mingsheng, Cao Run, Wang Wei, et al. The D-dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16: 243.
- [4] Robatel S, Schenk M. Current Limitations and Novel Perspectives in Pancreatic Cancer Treatment[J]. Cancers, 2022, 14(4): 985.
- [5] 吉文伟, 魏璐璐, 宋展. 血清CA199、sICAM-1、CRP水平及腹部增强CT对胰腺癌的早期筛查价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 102-104.
- [6] 周欣, 杨学燕, 胡迎, 等. 多层螺旋CT与MRI扫描对胰腺癌、慢性胰腺炎的诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 149(3): 94-96.
- [7] Gupta S, Puri SK. Comparative analysis and assessment of diagnostic accuracy of 256 slice CT and endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic masses[J]. Indian J Radiol Imaging, 2020, 30(3): 294-303.
- [8] 任帅, 汤汇涓, 王中秋. 肿瘤标志物在胰腺癌诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(3): 512-515.
- [9] Wu L, Huang P, Wang F, et al. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(21): 328.
- [10] Luo G, Liu C, Guo M, et al. Potential Biomarkers in Lewis Negative Patients With Pancreatic Cancer[J]. Ann Surg, 2017, 265(4): 800-805.
- [11] Cai HX, Li XQ, Wang SF. Prognostic value of fibrinogen and D-dimer-fibrinogen ratio in resectable gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(44): 5046-5056.
- [12] Guo J, Gao Y, Gong Z, et al. Plasma D-Dimer Level Correlates with Age, Metastasis, Recurrence, Tumor-Node-Metastasis Classification (TNM), and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9623571.
- [13] Yamada Y, Kawaguchi R, Iwai K, et al. Preoperative plasma D-dimer level is a useful prognostic marker in ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(1): 102-106.
- [14] Durczynski A, Kumor A, Grzelak P, et al. Concentration of D-dimers in Bile—a Novel Marker of Pancreatic Cancer Enhancing Accuracy of Standard CA19-9 Measurement: Dual Test Hypothesis[J]. Pancreas, 2017, 46(1): e9-e10.
- [15] Sun Y, Duan Q, Wang S, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using 18F-FDG PET/CT and CA19-9 with SUVmax association to clinical characteristics[J]. J BUON, 2015, 20(2): 452-9.

(收稿日期: 2022-03-14)

(校对编辑: 姚丽娜)