

血清 CA199, KL-6 和 PIVKA- II 水平联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值分析

邢瑞青, 彭道荣, 刘 杨 (空军军医大学第一附属医院临床实验研究所, 西安 710032)

摘要: **目的** 探讨血清糖类抗原 199 (CA199)、异常凝血酶原 (PIVKA- II)、涎液化糖链抗原 (KL-6) 对胰腺癌的诊断价值。**方法** 采用电化学发光法与化学发光法测定 2020 年 1 月~5 月来空军军医大学第一附属医院就诊的 49 例胰腺癌患者, 44 例胰腺炎患者及 42 例健康对照者血清 CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平, 观察上述指标在各组患者中的表达水平, 分析该三项联合检测对于胰腺癌的诊断价值。**结果** 胰腺癌组血清 CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平与健康对照组、胰腺炎组对比, 差异均具有统计学意义 ($U=263.000, Z=-6.098; U=1006.500, Z=-5.010; U=299.500, Z=-5.808$ 和 $U=482.000, Z=-4.587; U=1972.000, Z=-2.540; U=667.500, Z=-3.159$, 均 $P<0.05$)。胰腺炎组血清 CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平与健康对照组对比, 差异无统计学意义 ($U=693.000, Z=-1.996; U=576.000, Z=-3.090; U=482.500, Z=-3.815$, 均 $P>0.05$)。CA199, PIVKA- II 和 KL-6 曲线下面积与参考曲线下面积相比, 差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。CA199 的曲线下面积最大。CA199, PIVKA- II 和 KL-6 三项联合检测敏感度、特异度、阴性预测值和准确度分别为 85.70%, 76.50%, 77.40% 和 74.90%。与单项检测对比, CA199, PIVKA- II 和 KL-6 三项联合检测对胰腺癌诊断的敏感度、特异度、阴性预测值 (NPV) 及准确度的差异均具有统计学意义 (χ^2 分别为 42.110, 37.220, 17.940 和 21.030, 均 $P<0.05$)。**结论** CA199, PIVKA- II 和 KL-6 对胰腺癌的诊断具有重要临床价值, CA199, PIVKA- II 和 KL-6 联合检测可提高胰腺癌的诊断敏感度, 特异度及准确度。

关键词: 糖类抗原 199; 异常凝血酶原; 涎液化糖链抗原; 胰腺癌

中图分类号: R735.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-100-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.022

Application Value of Combined Detection of Serum CA199, KL-6 and PIVKA - II Levels in the Diagnosis of Patients with Pancreatic Cancer

XING Rui-qing, PENG Dao-rong, LIU Yang

(Research Institute of Clinical Laboratory Medicine of PLA, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum CA199, PIVKA- II and KL-6 in pancreatic cancer. **Methods** Serum levels of CA199, PIVKA- II and KL-6 in 49 patients with pancreatic cancer, 44 patients with pancreatitis and 42 healthy controls were measured by electro chemiluminescence and chemiluminescence from January to May 2020, observed the expression of the three indicators in pancreatic cancer group, pancreatitis group and healthy controls, and analyzed the diagnostic value of the combined detection of three indicators. **Results** Compared with the pancreatitis group and healthy controls group, the differences of the serum levels of CA199, PIVKA- II and KL-6 in pancreatic cancer group were statistically significant ($U=263.000, Z=-6.098; U=1006.500, Z=-5.010; U=299.500, Z=-5.808$ and $U=482.000, Z=-4.587; U=1972.000, Z=-2.540; U=667.500, Z=-3.159$, all $P<0.05$). Compared with the healthy controls group, the differences of the serum levels of CA199, PIVKA- II and KL-6 in the pancreatitis group were not statistically significant ($U=693.000, Z=-1.996; U=576.000, Z=-3.090; U=482.500, Z=-3.815$, all $P>0.05$). The area under ROC curve of CA199 was largest. Compared with reference curve, the areas of CA199, PIVKA- II and KL-6 under ROC curve all had significant statistical differences (all $P<0.05$). The sensitivity, specificity, NPV and accuracy of the combined detection of CA199, PIVKA- II and KL-6 were 85.70%, 76.50%, 77.40% and 74.90%, respectively. Compared with the single test, the sensitivity, specificity, NPV and accuracy of the combined detection of CA199, PIVKA- II and KL-6 in the diagnosis of pancreatic cancer were statistically significant ($\chi^2=42.110, 37.220, 17.940$ and 21.030 , all $P<0.05$). **Conclusion** CA199, PIVKA- II and KL-6 detections could benefit the diagnosis of pancreatic cancer. The diagnosis efficacy was elevated when the combined detection of CA199, PIVKA- II and KL-6 was used to diagnose pancreatic cancer.

作者简介: 邢瑞青 (1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床免疫学检验及临床相关疾病的研究, E-mail: xrqing210b@163.com。

通讯作者: 刘杨 (1988-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 肿瘤诊断与免疫, E-mail: 315612101@qq.com。

Keywords: carbohydrate antigen 199; protein induced by vitamin K absence or antagonist- II; kerbs von den lungen-6; pancreatic cancer

胰腺癌 (pancreatic carcinoma, PC) 是消化系统恶性程度最高的肿瘤, 其早期诊断困难, 手术切除率和生存率低, 预后极差^[1-2]。我国胰腺癌年发病率约为 9.2/10 万, 病死率约为 8.1/10 万^[3]。目前胰腺癌的临床诊断主要依赖于费用昂贵的影像学检查或有创检查。选择血清肿瘤标志物筛查具有创伤小, 易于随访, 患者依从性高等优点, 同时可提高可疑患者的检出效率, 降低医疗费用。临床上目前常用的血清蛋白标志物有糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199), 糖类抗原 242 (carbohydrate antigen 242, CA242) 和糖类抗原 50 (carbohydrate antigen 50, CA50) 等, 但这些标志物的敏感度均不超过 80%, 特异度也不尽如人意^[4], 因此需要改进检测技术或用新的标志物来取代它们。

异常凝血酶原 - II (protein induced by vitamin K absence or antagonist- II, PIVKA- II) 在 1984 年由 LIEBMAN 等首次提出^[5], 目前主要应用于肝细胞癌的临床研究。近年来发现其在胰腺癌及消化道肿瘤中也有升高。涎液化糖链抗原 (kerbs von den lungen-6, KL-6) 是一种唾液酸化的大分子黏蛋白 (mucins, MUC), 属 MUC1 家族, 以分子糖基发生唾液酸化特点, 最初用于间质性疾病的辅助诊断, 近年研究发现, 胰腺癌、肝癌壶腹部癌等消化系统肿瘤患者的血清或组织中 KL-6 表达异常, 有望成为一种新型消化道肿瘤标志物。本研究通过与传统血清标志物 CA199 比较, 回顾性分析 KL-6、PIVKA- II 在胰腺癌患者、胰腺炎患者以及正常人群的表达水平, 初步探讨 CA199, KL-6、PIVKA- II 单项及联合检测对胰腺癌的诊断效能。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月 ~ 5 月来空军军医大学第一附属医院就诊胰腺癌患者 49 例, 男性 32 例, 女性 17 例, 平均年龄 55.54 ± 10.29 岁。胰腺炎患者 44 例, 其中男性 36 例, 女性 8 例, 平均年龄 43.11 ± 10.56 岁。健康对照组均来自本院健康体检人群, 随机抽取 42 例, 男性 29 例, 女性 13 例, 平均年龄 44.00 ± 10.89 岁。胰腺癌组、胰腺炎组与健康对照组年龄、性别经统计学分析差异无统计学意义, 资料具可比性 ($P > 0.05$)。所有研究对象入选前均签署知情同意书。胰腺癌纳入标准: ①均为初诊; ②入组前未接受过相关放疗、化疗、免疫治疗; ③病理检查确诊; ④预计生存期超过 3 个月; ⑤临床资料完整。排除标准: ①肝癌转移性胰腺癌患者; ②伴有肝硬化的胰腺癌患者; ③存在凝血功能障碍

的胰腺癌患者均不纳入肿瘤组。胰腺炎的纳入标准:

①均为初诊; ②入组前未进行过任何治疗; ③病理检查或 CT、核磁等影像学检查确诊。排除标准: ①伴有肝硬化; ②凝血功能障碍; ③胰腺囊肿患者均不被纳入胰腺炎组。

1.2 仪器与试剂 CA199 采用瑞士罗氏 E601 型电化学发光分析仪进行检测, 罗氏原装试剂, 应用伯乐肿瘤标志物复合质控, 校准品为罗氏原装。KL-6 和 PIVKA- II 采用日本 Lumipulse G1200 全自动化学发光酶免分析仪检测, 试剂由珠海丽珠股份有限公司提供。CA199, KL-6 和 PIVKA- II 质控品, 校准品均为原装配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本收集方法: 受检者均于入院后第 2 天清晨空腹静脉采血 3~4ml, 3 000r/min 离心 10min, 分离血清于 -70°C 冻存待测。对照组采集清晨空腹静脉血 3~4ml, 同样按上述方法处理。所有标本均无乳糜及溶血。

1.3.2 指标阳性判断标准: KL-6 $> 205.00\text{U/ml}$, PIVKA- II $> 40.00\text{ mAU/ml}$, CA199 $> 27.00\text{U/ml}$ 为阳性, 小于上述值为阴性; 联合检测中有一项阳性即为阳性标准。

1.3.3 计算 CA199, KL-6 和 PIVKA- II 单项诊断及三项联合诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值: 灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) $\times 100\%$; 特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) $\times 100\%$; 准确度 = (真阳性 + 真阴性) / 总例数 $\times 100\%$; 阳性预测值 = 真阳性 / 真阳性 + 假阳性 $\times 100\%$; 阴性预测值 = 真阴性 / 真阴性 + 假阴性 $\times 100\%$ 。

1.3.4 检测方法: CA199 采用电化学发光法检测; KL-6 和 PIVKA- II 采用化学发光酶免法检测。所有检验操作严格按照实验室室内质量控制文件进行。在试验标本检测前、检测中、检测后分别进行质控检测。室内质控和室间质评均合格。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料, 因样本浓度均呈偏态分布, 故以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用百分率 (%) 表示, 采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUC)。

2 结果

2.1 胰腺癌组、胰腺炎组及健康对照组血清 CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平比较 见表 1、表

2. 胰腺癌组血清 CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平均高于胰腺炎组和健康对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 胰腺炎组与健康对照组间血清

CA199, PIVKA- II 和 KL-6 水平差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表1 胰腺癌组、胰腺炎组与健康对照组血清 CA199, PIVKA- II, KL-6 水平比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

项目	胰腺癌组 (n=49)	胰腺炎组 (n=44)	健康对照组 (n=42)
CA199 (U/ml)	93.32 (15.23, 857.50)	9.97(5.18, 16.95)	7.76(4.39, 11.16)
PIVKA- II (mAU/ml)	31.00(22.00, 43.00)	24.00(17.00, 34.00)	22.00(16.00, 27.00)
KL-6 (U/ml)	250.00(182.50, 350.00)	185.00(146.00, 231.00)	136.00(108.00, 174.25)

表2 胰腺癌组、胰腺炎组与健康对照组血清 CA199, PIVKA- II, KL-6 水平比较统计学结果

项目	胰腺炎组与健康对照组			胰腺癌组与健康对照组			胰腺癌组与胰腺炎组		
	U 值	Z 值	P 值	U 值	Z 值	P 值	U 值	Z 值	P 值
CA199 (U/ml)	693.000	-1.996	0.460	263.000	-6.098	0.000	482.000	-4.587	0.000
PIVKA- II (mAU/ml)	576.000	-3.090	0.650	1 006.500	-5.010	0.004	1 972.000	-2.540	0.003
KL-6 (U/ml)	482.500	-3.815	0.320	299.500	-5.808	0.000	667.500	-3.159	0.002

2.2 CA199, PIVK II, KL-6 及各指标联合检测对胰腺癌的诊断效能 见表3。以 CA199, PIVKA- II, KL-6 为检验变量, 以是否为胰腺癌为状态变量, 绘制 ROC 曲线并计算 AUC, 敏感度 (Sen), 特异度 (Spe), 阳性预测值 (PPV), 阴性预测值 (NPV) 及准确度 (ACC)。ROC 曲线结

果显示, CA199, PIVKA- II, KL-6 单一及联合检测均对胰腺癌具有一定的诊断价值 (均 $P < 0.05$)。

CA199, PIVKA- II, KL-6 三项联合检测对胰腺癌诊断的敏感度、特异度、阴性预测值及准确度的差异具有统计学意义 (χ^2 分别为 42.11, 37.22, 17.94, 21.03, 均 $P < 0.05$)。

表3 CA199, PIVK II, KL-6 及各指标联合检测对胰腺癌的诊断效能 (%)

项目	ROC 曲线下面积	Sen	Spe	PPV	NPV	ACC
CA199	0.776	67.30	70.30	83.70	67.80	70.10
PIVK II	0.682	63.40	73.40	57.60	53.10	58.00
KL-6	0.690	64.20	71.10	68.70	63.60	65.50
CA199+PIVKA- II	0.751	80.80	62.10	67.80	74.60	71.90
CA199+KL-6	0.724	81.60	54.50	66.60	72.70	68.80
PIVKA- II +KL-6	0.683	71.40	64.30	67.30	65.80	66.60
CA199+PIVKA- II +KL-6	0.803	85.70	76.50	67.70	77.40	74.90

3 讨论

CA199 主要指唾液酸化的 LewisA 血型抗原^[6], 是目前胰腺癌诊断中最重要、使用最频繁的标志物。其广泛存在于 Lewis 血型抗原呈阳性的胰腺导管上皮、胆囊上皮、胆管上皮以及胃肠道上皮等细胞的细胞膜上。当胰腺导管上皮细胞发生恶性病变时, CA199 表达明显升高; 加之胰管以及胰腺小导管被肿瘤阻塞, 从而促使 CA199 侵入癌灶周围的基质中, 进一步流入血液导致血清中 CA199 水平显著升高^[7-8]。林文科等^[9]研究发现, 胰腺癌患者血清 CA199 表达水平较胰腺良性肿瘤者高。本研究显示, 相较于胰腺炎组和健康对照组, 胰腺癌患者血清 CA199 水平显著升高, 说明胰腺癌患者血清 CA199 存在明显高表达。然而, CA199 在敏感度和特异度方面, 不同的研究结果存在一定的差

异。一项最近汇集了 11 项研究包括 2 316 例研究对象 Meta 分析发现^[10], CA199 诊断胰腺癌的敏感度和特异度均为 80.00%。林文科等^[9]的研究显示, CA199 在胰腺癌诊断中的敏感度和特异度分别为 81.20% 和 79.30%。另外, 如果按照目前临床上应用的临界值 37U/ml (厂商说明书提供), CA199 的灵敏度为 70.20%, 特异度仅为 63.00%, 并且超过 1/3 的胰腺炎患者血清 CA199 表达水平是升高的。本研究中, CA199 诊断胰腺癌的敏感度和特异度均不高, 为 67.30% 和 70.30%, 与厂家提供的结果一致。CA199 对胰腺癌诊断敏感度和特异度方面的差异, 可能与不同研究所纳入的研究对象存在差异相关。同时, CA199 不仅在胰腺癌中升高, 其他恶性肿瘤如直肠癌、胆囊癌、胆管癌、胃癌和肝癌及良性病变如梗阻性黄疸、肝硬化、胆囊炎和其他胃肠

道疾病中也可升高。另外,有研究报道^[11],在缺乏岩藻糖基转移酶和不能有效合成Lewis血型抗原的患者中,5%~10%的患者不表达CA199;此外,CA19-9的准确性还会因疾病分期而存在差异。中华医学会肿瘤学分会胰腺癌早诊早治专家共识中指出^[12],单项CA199的主要临床应用是作为监测肿瘤进展和治疗反应的标志物。

除CA199外,本研究显示,胰腺癌患者血清PIVKA-II和KL-6处于高表达水平,均显著高于胰腺炎患者和健康人群。提示PIVKA-II和KL-6亦可作为临床诊断胰腺癌的血清学指标。

异常凝血酶原是指维生素K缺乏或拮抗剂II诱导的蛋白质(PIVKA-II),又称为脱- γ -羧基凝血酶原(DCP),它是肝脏合成的无凝血活性的异常凝血酶原。近年来,许多研究报道PIVKA-II是胃肠道恶性肿瘤的生物标志物,尤其是原发性肝癌的重要生物标志物,其血清值与肿瘤大小和微血管转移相关,并可预测肿瘤复发^[13]。胰腺和肝脏起源于胚胎的原始前肠,普遍认为这两个器官具有静态转化为彼此组织的能力。因此,PIVKA-II作为原发性肝癌的特征性标志物,也可以在胰腺癌中可靠地表达。此外,PIVKA-II不仅在存在肿瘤细胞的情况下由肝脏产生,而且在缺乏维生素K的情况下也由肝脏产生。各种体外和体内研究表明,维生素K直接(由于其抑制肿瘤生长和引起肿瘤细胞凋亡的能力)和间接通过蛋白质(包括PIVKA-II)的翻译后激活发挥抗癌作用,因此被认为是多种恶性肿瘤的标志物^[14]。由此推测胰腺癌中PIVKA-II高浓度的机制,一方面,与肝脏和胰腺的共同前肠起源、它们的胚胎接近以及它们相互转化能力相关;另一方面,PIVKA-II可能反映了维生素K状态与胰腺癌的相关性。

MUC是一种高分子量的糖蛋白,其作用包括对上皮组织的保护和更新分化、细胞黏附的调节及对细胞信号通路的影响。胰腺导管癌及癌细胞株中通常表达MUC1,而在大多数胰腺炎及正常胰腺组织中MUC1则低表达。有研究发现,胰液中MUC1和MUC5A二者的mRNA水平均随病情进展而升高,MUC有望成为非常有用的胰腺癌诊断标志物^[15-16]。其中MUC1与正常细胞存在明显差异,即其寡糖结构唾液酸化增强,其改变与肿瘤的发生、转移相关^[17-18]。KL-6是糖基发生唾液酸化的MUC1黏蛋白,其在肿瘤组织或血清中的表达上调可反映肿瘤的转移潜能。由于KL-6位于细胞表面,易被抗体识别,通过抗体检测血清或组织中的KL-6水平,可进行肿瘤诊断的临床评估和预后判断。XU等报道^[19],KL-6/MUC1在胰腺癌组织中均呈高表达,但在周

围正常胰腺组织中无表达,KL-6/MUC1的表达谱在抑制剂处理后显著降低。

通过对CA199,PIVKA-II和KL-6三个指标对胰腺癌诊断效能的分析发现,单项CA199,PIVKA-II和KL-6检测诊断胰腺癌的ROC曲线下面积分别为0.776,0.682和0.690,对胰腺癌诊断的敏感度分别为67.30%,63.40%和64.20%,特异度为70.30%,73.40%和71.10%。CA199,PIVKA-II和KL-6对胰腺癌的诊断效能与既往报道存在一定的差异。TARTAGLIONE等^[14]报道,PIVKA-II的ROC曲线下面积为0.860,可作为诊断胰腺癌的潜在标志物。董静肖等^[20]发现,PIVKA-II和CA199鉴别诊断胰腺癌与胰腺炎的ROC曲线下面积分别为0.721和0.735,PIVKA-II和CA199最佳临界值分别为32.49mAU/ml和119.95 U/ml,此时灵敏度分别为71.40%和62.50%,特异度分别为73.90%和95.70%。赵晓娇等^[21]报道,KL-6的ROC曲线下面积为0.987,以>232U/ml为界,诊断胰腺癌的敏感度高达96.00%,特异度为94.00%。CA199,PIVKA-II及KL-6其中任意两项联合检测时,敏感度显著提高,但特异性又略有下降;而当三项联合检测时,对胰腺癌的诊断效能最大,其诊断胰腺癌的敏感度和特异度分别提高至85.70%和76.50%,准确度也达到74.90%。提示三项联合检测可以弥补单项和两项检测对胰腺癌诊断的敏感度或特异度较低的不足,防治对胰腺癌的漏诊,提高对胰腺癌与胰腺炎的鉴别诊断,提高检出率。

综上所述,CA199,PIVKA-II和KL-6在胰腺癌临床诊断中均具有一定的应用价值,CA199,PIVKA-II和KL-6三项联合检测可提高胰腺癌诊断敏感度、特异度及准确度。但纳入标本量较少,未对CA199,PIVKA-II和KL-6在胰腺癌不同分期、转移及预后方面的相关性进行进一步的探讨,是本研究的不足之处。

参考文献:

- [1] METTU N B, ABBRUZZESE J L. Clinical insights into the biology and treatment of pancreatic cancer[J]. *Journal of Oncology Practice*, 2016, 12(1): 17-23.
 - [2] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors[J]. *World Journal of Oncology*, 2019, 10(1): 10-27.
 - [3] CHEN Wanqing, SUN Kexin, ZHENG Rongshou, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018, 30(1): 1-12.
 - [4] 汪明琼, 杨秀珍, 汤丽平. 胰腺癌生物标志物研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(14): 2185-2188.
- WANG Mingqiong, YANG Xiuzhen, TANG Liping.

- Research progress on biomarkers of pancreatic cancer [J]. *Journal of Modern Medicine Health*, 2018, 34(14):2185-2188.
- [5] LIEBMAN H A, FURIE B C, TONG M J, et al. Des-gamma-carboxy(abnormal)prothrombin as a serum marker of primary hepato-cellular carcinomal[J]. *New England Journal of Medicine*, 1984, 310(22): 1427-1431.
- [6] 李娟, 尚彦彦, 席红利, 等. 评价血清 CA125, CA199, CA153 联合检测对肺癌诊断及分期的临床价值 [J]. *中国医药科学*, 2017, 7(13):101-103.
- LI Juan, SHANG Yanyan, XI Hongli, et al. Evaluation of clinical value of combined detection of serum CA125, CA199 and CA153 in diagnosis and staging of lung cancer [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2017, 7(13):101-103.
- [7] 傅冰洁, 俞霞, 李付贵, 等. CA199 联合血清异常凝血酶原在胰腺癌早期诊断中的临床价值 [J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(7):973-976.
- FU Bingjie, YU Xia, LI Fugui, et al. The clinical value of CA199 combined with abnormal serum prothrombin in the early diagnosis of pancreatic cancer [J]. *International Medicine and Health Guidance News*, 2020, 26(7):973-976.
- [8] 杨柳, 闫欢, 石燕, 等. 晚期胰腺癌患者血清 CA125, CA199 水平与肝转移的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(5):770-773.
- YANG Liu, YAN Huan, SHI Yan, et al. Relationship between serum CA125, CA199 levels and liver metastasis in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2017, 21(5):770-773.
- [9] 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.
- LIN Wenke, WU Jifang, ZHENG Zhiang. Diagnostic value and correlation of multiple tumor markers in pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2017, 33(1):120-125.
- [10] ZHANG Yun, JIANG Lihua, SONG Lin. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer[J]. *Minerva Medica*, 2016, 107(1): 62-69.
- [11] THOMAS C. Risk factors, biomarker and imaging techniques used for pancreatic cancer screening[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 6(6): 61.
- [12] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌早诊早治专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12):2675-2680.
- Early Diagnosis and Treatment Group the Oncology Committee of Chinese Medical Association. Expert consensus of oncology committee of Chinese Medical Association in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2020, 36(12):2675-2680.
- [13] CAVIGLIA G P, RIBALDONE D G, ABATE M L, et al. Performance of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II assessed by chemiluminescence enzyme immunoassay for hepatocellular carcinoma detection: a meta-analysis[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018, 53(6): 734-740.
- [14] TARTAGLIONE S, PECORELLA I, ZARRILLO S R, et al. Protein induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study[J]. *Biochimica Medica*, 2019, 29(2): 020707.
- [15] 李晓君, 赖韶钦, 谭俊青. 胰腺癌肿瘤标志物对胰腺癌早期诊断的研究进展 [J]. *按摩与康复医学*, 2018, 9(3):12-14.
- LI Xiaojun, LAI Shaoqin, TAN Junqing. Research progress of tumor markers for early diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Chinese Manipulation & Rehabilitation Medicine*, 2018, 9(3):12-14.
- [16] BALMAÑA M, DURAN A, GOMES C, et al. Analysis of sialyl-Lewis X on MUC5AC and MUC1 mucins in pancreatic cancer tissues[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 112: 33-45.
- [17] 许焕丽, 刘晓卉, 林秀坤. KL-6mucin 糖链表达与胰腺癌转移的相关性研究 [C]. 2015 医学前沿论坛暨第十四届全国肿瘤药理与化疗学术会议摘要汇编. 沈阳, 2015:251.
- XU Huanli, LIU Xiaohui, LIN Xiukun. Relationship between KL-6mucin glycochain expression and metastasis of pancreatic cancer[C]. *Summary of 2015 Medical Frontier Forum and the 14th National Conference on Cancer Pharmacology and Chemotherapy*. Shenyang, 2015:251.
- [18] 张典, 高兴春, 姜凤良, 等. 黏蛋白在肿瘤诊断和治疗中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9):2275-2277.
- ZHANG Dian, GAO Xingchun, JIANG Fengliang, et al. The role of mucin in the diagnosis and treatment of tumor[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016, 36(9):2275-2277.
- [19] XU Huanli, ZHAO Xin, ZHANG Keming, et al. Inhibition of KL-6/MUC1 glycosylation limits aggressive progression of pancreatic cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(34): 12171-12181.
- [20] 董静肖, 崔世伟, 杨晓欢, 等. 血清异常凝血酶原在胰腺癌诊断中的应用价值研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(6):922-925.
- DONG Jingxiao, CUI Shiwei, YANG Xiaohuan, et al. The application value of serum PIVKA-II in the diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2020, 24(6):922-925.
- [21] 赵晓娇, 姚玮艳, 袁耀宗. 血清 KL-6 水平在胰腺癌诊断与鉴别诊断中的价值 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2011, 11(3):155-158.
- ZHAO Xiaojiao, YAO Weiyan, YUAN Yaozong. Diagnostic and differential value of elevated serum KL-6 levels in pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2011, 11(3):155-158.

收稿日期: 2021-02-09

修回日期: 2021-04-29