

2型糖尿病血清CA19-9水平及影响因素的研究进展

贾媛媛¹ 刘传成² 安宁¹ 任博¹

1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院 黑龙江 齐齐哈尔 161000;

2. 齐齐哈尔建华医院 黑龙江 齐齐哈尔 161000

【摘要】目的:探讨2型糖尿病患者降糖治疗前后血清CA19-9变化的影响因素。**方法:**根据血清CA19-9的水平将病房2型糖尿病患者分为CA19-9阳性组($\geq 37\text{U/mL}$, $n=100$)和CA19-9阴性组($< 37\text{U/mL}$, $n=60$),测定两组HbA1c、FPG和PPG及相关生化指标。将上述各指标与两组CA19-9水平进行统计分析和逐步多元回归分析,并比较各变量对CA19-9的影响程度。分析CA19-9降糖治疗前后的变化与血糖相关指标以及不同降糖治疗方法间的相关性。**结果:**经与对照组相比,CA19-9阳性组的FPG、PPG、HbA1c、HOMA-IR显著升高。根据多元回归分析判定CA19-9水平主要影响因素是HbA1c、FPG和病程,与CA19-9指标呈显著正相关的是HbA1c和FPG;虽然46例患者出院时复查血清CA19-9水平较前显著下降,但并未发现CA19-9治疗前后的差值与血糖下降及治疗方法等指标相关。**结论:**(1)影响T2DM患者血清CA19-9的主要因素是HbA1c、FPG和病程;(2)长期血糖控制不良确与T2DM患者血清CA19-9水平升高相关,因此对于此种情况,临床医生应该正确解读。

【关键词】2型糖尿病;CA19-9;恶性肿瘤

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【文章编号】2096-1685(2021)51-193-02

糖类抗原CA19-9是临床上广泛应用的肿瘤标志物之一,常用于胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、原发性肝癌等疾病的辅助诊断。近年来,国内外文献均有报道2型糖尿病患者血清CA19-9水平较年龄、性别匹配的健康对照者升高,且血糖控制不佳时CA19-9水平升高更为显著,但具体机制尚未明确。因此,究竟T2DM患者血清CA19-9升高是提示恶性肿瘤还是血糖控制差,仍有待长期临床随访研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年12月-2020年12月在齐齐哈尔医学院附属第三医院内分泌三科住院的2型糖尿病患者160例(男性92名,女性68名),受试者平均年龄(54.44 ± 10.96)岁。同时将受试者分为CA19-9阳性组($\geq 37\text{U/mL}$, $n=100$)和CA19-9阴性组($< 37\text{U/mL}$, $n=60$)。所有患者均符合WHO(1999)糖尿病诊断标准。所有病例无合并严重慢性并发症或无严重心、肺、肝、肾功能异常;且排除合并急性胰腺炎或相关手术病史或肿瘤病史。

1.2 病史资料

详细对每一位受试者询问病史。记录入组患者的性别、年龄、病程、家族史、既往史等。

1.3 方法

所有研究对象隔夜空腹10h,CA19-9采用化学发光微粒子免疫检测法。离子交换高效液相色谱法测定HbA1c;采用氧化酶-过氧化物酶法测定OGTT试验,化学发光法分别测量0、30、60、120 min的血浆胰岛素(Insulin, INS)及C-肽(C-peptide)水平。FPG为空腹血糖(mmol/L),FINS为空腹胰岛素(uU/mL),CP0-120表示不同时间点的C肽水平(ng/mL)。

1.4 统计学处理

所有资料均采用SAS 9.1.3统计软件完成。所有计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。采用t检验比较满足正态分布的数据;采用秩和检验分析不满足正态分布的多组数据。采用Pearson简单相关分析统计各变量间的线性关系,采用多元逐步回归分析研究变量对CA19-9的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CA19-9阳性组与阴性组间的临床特征比较

CA19-9阳性组及阴性组的基本临床资料比较见表1。

两组性别、年龄、身高、体重、相关生化指标比较无统计学差异($P > 0.05$),与对照组相比,试验组的HbA1c、FPG、PPG、HOMA-IR等指标显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

CA19-9阳性组在入院时水平为(62.86 ± 29.61)U/mL,出院时有46例患者复查,CA19-9下降至(49.96 ± 43.31)U/mL,较入院时显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),仅39.13%(18/46)患者达到阴性。

表1 CA19-9阳性组与阴性组间的临床特征比较

项目	阴性组 ($n=60$)	阳性组 ($n=100$)
性别(男/女)	38/24	54/44
年龄(岁)	55.85 ± 9.66	53.5 ± 11.63
CA19-9(U/mL)	9.94 ± 8.23	62.86 ± 29.61
身高(cm)	167.82 ± 7.94	167.40 ± 8.46
体重(kg)	74.06 ± 11.86	72.42 ± 13.32
BMI(kg/m ²)	26.38 ± 3.53	25.76 ± 3.69
HbA1C(%)	7.95 ± 2.40	$10.00 \pm 1.96^{**}$
FPG(mmol/L)	7.65 ± 2.33	$11.21 \pm 3.46^{**}$
PPG(mmol/L)	16.97 ± 5.50	$19.13 \pm 5.46^*$
病程(月)	101.86 ± 93.49	69.32 ± 68.43
HOMA-IR	3.64 ± 2.76	$7.37 \pm 7.27^{**}$

注:** $P < 0.01$ 为显著差异,* $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 CA19-9与各临床指标的相关性分析

CA19-9与HbA1c、FPG、HOMA-IR、PPG呈正相关(HbA1c相关系数 $r=0.49256$, $P < 0.0001$; FPG相关系数 $r=0.46361$, $P < 0.0001$; HOMA-IR相关系数 $r=0.20195$, $P=0.0152$; PPG相关系数 $r=0.18347$, $P=0.0202$),HbA1c、FPG与CA19-9相关系数较高;与病程和BMI呈负相关(病程相关系数 $r=-0.21461$, $P=0.0064$; BMI相关系数 $r=-0.17108$, $P=0.0311$),与身高、

基金项目:齐齐哈尔市科技计划创新激励项目《2型糖尿病血清CA19-9水平及相关影响因素研究》,合同编号CSFGG-2021154。

项目组成员:齐齐哈尔医学院附属第三医院 贾媛媛、董羽佳、安宁、车立群、单洁,齐齐哈尔建华医院 刘传成。

体重无关 ($P > 0.05$)。

2.3 CA19-9 相关因素逐步多元回归分析

多元逐步回归分析通过以 CA19-9 为因变量, 以年龄、性别、身高、体重、病程、HbA1c、FPG、PPG、HOMA-IR 为自变量进行, 结果提示病程、FPG 以及 HbA1c 是影响 CA19-9 的主要因素, CA19-9 与 HbA1c、FPG 呈显著正相关 ($P < 0.01$), 与病程呈负正相关 ($P < 0.05$)。

以上数据经相关性分析后, 标记以 CA19-9 为 Y 轴, HbA1c、FPG 为 X 轴做散点图如图 1、图 2 所示。

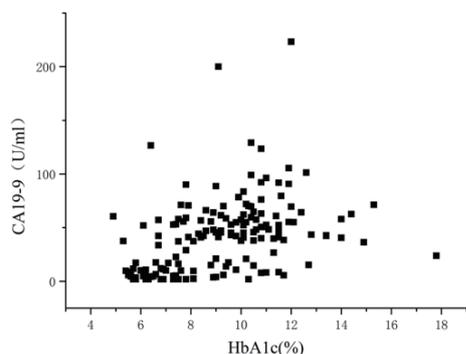


图 1

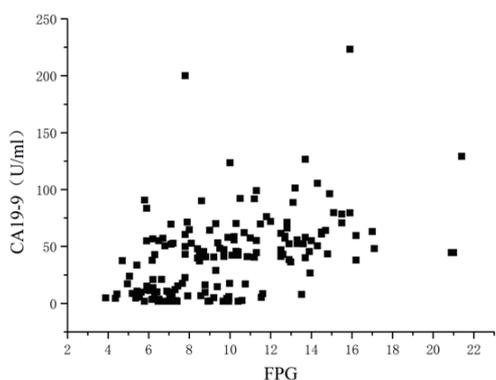


图 2

2.4 CA19-9 复查后下降组的临床特征

CA19-9 阳性组中有 46 例患者出院前复查 CA19-9, 将其划分为 CA19-9 复查组 ($n=46$), 较入院时显著下降 (72.11 ± 44.84) vs (49.96 ± 43.31) U/mL。

2.5 影响 CA19-9 复查后下降的可能因素分析

根据上图得知, 并未发现 CA19-9 复查组降糖治疗前后的差值与 FPG 治疗前后的差值、PPG 治疗前后的差值和胰岛素剂

量相关 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CA19-9 作为一种肿瘤相关抗原, 它以单唾液酸神经节苷脂的形式出现在组织中, 以富含糖链的高分子量糖蛋白即黏液素形式存在血清中。CA19-9 作为消化道肿瘤的相关抗原, 在胰腺癌中升高最为明显, 而在其他的一些非恶性疾病也可升高。目前已知糖尿病患者的恶性肿瘤发生率尤其是胰腺癌的发病率明显升高^[1]。Shibutani M 也曾提出糖尿病既是胰腺癌的危险因素, 也是早期表现^[2]。一项新诊断的近上万例糖尿病患者的 24 年追踪临床随访发现, 与非糖尿病人群相比, 糖尿病患者的胰腺癌、原发性肝癌、子宫内膜癌等发病率明显升高^[3]。因此, 在临床工作中, 医生会对糖尿病人群常规进行肿瘤标记物的检测。

本研究通过上述试验方法结果发现, CA19-9 与多个临床指标呈线性关系, 其中与病程呈负相关, 与 FPG、HOMA-IR、PPG、HbA1c 呈正相关。但是排除其他因素的干扰后, 通过多元线性回归分析发现病程、HbA1c 以及 FPG 是糖尿病患者中影响血清 CA19-9 水平的主要因素, 且 CA19-9 水平随 FPG 和 HbA1c 的升高而升高, 呈显著正相关; 且与 HbA1c 相关性较 FPG 相关性更高, 这也与既往研究结果基本一致。可见, 临床上对于 T2DM 患者的恶性肿瘤的常规筛查, 血清 CA19-9 水平升高并不代表患者一定发生恶性疾病, 这可能与机体内高糖毒性有关。

本研究也发现, 受试者的 CA19-9 水平在降糖治疗前轻度升高, 而在复查后有所下降。推测高糖毒性造成胰腺组织细胞受损, 从而抑制患者胰岛功能, 正常的胰岛细胞被脂肪细胞或纤维结缔组织替代, 导致胰岛细胞玻璃样变。这种病理改变导致组织破坏、细胞变性坏死进一步加重, 最终核细胞内的糖蛋白成分 (包括 CA19-9) 大量释放入血。相关实验也表明, CA19-9 水平与 C 反应蛋白呈正相关, 这是否意味着胰腺本身也存在炎性病变。因此, 临床医生对于糖尿病患者血清 CA19-9 水平升高不能轻易判读为恶性肿瘤所致, 建议待血糖平稳后复查。本研究的不足之处在于, 此项实验是一项回顾性研究, 且样本量较小。实验中不能直接评估胰腺组织损伤的程度, 也未能确定血清 CA19-9 水平的下降是否与血糖的下降有直接关联, 这些都需要日后大样本的实验在此方面多加探究。

参考文献

- [1] Kim HR, Lee CH, Kim YW. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(6): 750-754.
- [2] Hamada E, Taniguchi T, Baba S, et al. Investigation of unexpected serum CA19-9 elevation in Lewis-negative cancer patients[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49: 266-272.
- [3] Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer[J]. Ann Oncol, 1999, 10: 80-81.

(上接 25 页)

发现且处理糜烂、溃疡等症状, 以便保护胃黏膜, 降低并发症风险, 但是由于本研究所选病例数偏少, 可能造成统计学偏倚, 故今后尚需加大样本量, 进一步了解两种治疗方案的排胶规律。第四, 上消化道大出血是一种强烈的生理应激源, 容易激活机体应激反应, 促进 AT-II 分泌, 并且血容量丢失时亦会生成大量活性氧, 产生氧化反应, 提升 LPO、MDA 水平, 另外, 氧化应激反应还会活化多种炎症细胞, 增加 IL-6、TNF- α 、CRP 等炎症因子分泌, 故本研究监测了两组炎症因子水平 (IL-6、TNF- α 、CRP)、氧化应激指标 (LPO、MDA、AT-II), 结果显示治疗 72h 后观察组上述指标均较低, $P < 0.05$, 提示内镜下注射聚桂醇 + 组织胶止血效果显著, 还能减轻炎症及氧化应激反应。

综上所述, 由于对肝硬化 EGV 患者采用内镜下注射聚桂醇 + 组织胶疗法, 近远期疗效显著, 具有推广价值。

参考文献

- [1] 柴艳云. 内镜下硬化剂联合组织胶治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者临床疗效分析 [J]. 转化医学杂志, 2021, 10(2): 97-99.
- [2] 解春静, 刘秋梅, 宋彬彬, 等. 内镜下聚桂醇联合组织胶治疗食管胃底静脉曲张出血 [J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(4): 62-64, 67.
- [3] 孔梦娟, 周贤, 罗小庆. 内镜下胃底静脉内注射组织胶联合聚桂醇治疗肝硬化食管胃底静脉曲张的应用价值 [J]. 广西医学, 2019, 41(21): 2710-2714.
- [4] 姚红娟, 赵聪亚, 宋瑛, 等. 内镜下注射聚桂醇在肝硬化食管胃底静脉曲张治疗中的应用价值 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(17): 10-12.