

Experience of Diagnosis and Treatment of 7 Cases of Common Bile Duct Stones with Abnormal Increase of Serum CA19-9

Limin Liu, Zongming Zhang*, Zhuo Liu, Chong Zhang, Hongwei Yu, Zixu Liu, Mingwen Zhu, Mengmeng Song, Yue Zhao

Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing
Email: zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

Received: Dec. 21st, 2016; accepted: Jan. 7th, 2017; published: Jan. 10th, 2017

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Serum CA19-9 is one of the most common tumor markers whose elevation is common in patients with various malignant tumors of digestive system, especially bile duct carcinoma, pancreatic cancer, which has important reference value in the differential diagnosis of benign and malignant biliary diseases. Patients with benign biliary tract disease, abnormal elevated serum CA19-9 are rare. Based on our experience of abnormal increase of serum CA19-9 in 7 patients with choledocholithiasis, this paper will further investigate the etiology, diagnosis and treatment of bile duct stones in patients with abnormal serum CA19-9 increased, so as to effectively improve the diagnosis and treatment effect of the biliary tract benign disease patients with abnormal elevated serum CA19-9, and to avoid misdiagnosis and mistreatment of biliary tract malignant tumor.

Keywords

Common Bile Duct Stones, Acute Cholangitis, Serum CA19-9

血清CA19-9异常增高的胆总管结石7例诊治体会

刘立民, 张宗明*, 刘卓, 张翀, 于宏伟, 刘子旭, 朱明文, 宋蒙蒙, 赵月

*通讯作者。

文章引用: 刘立民, 张宗明, 刘卓, 张翀, 于宏伟, 刘子旭, 朱明文, 宋蒙蒙, 赵月. 血清 CA19-9 异常增高的胆总管结石 7 例诊治体会[J]. 外科, 2017, 6(1): 8-12. <http://dx.doi.org/10.12677/hjs.2017.61002>

首都医科大学北京电力医院普外科, 北京
Email: zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2016年12月21日; 录用日期: 2017年1月7日; 发布日期: 2017年1月10日

摘要

血清CA19-9是一种常见的肿瘤标志物, 其升高多见于各种消化系统恶性肿瘤患者, 尤其是胆管癌、胰腺癌, 对于鉴别胆道良、恶性疾病具有重要参考价值。胆道良性疾病患者, 血清CA19-9异常升高者少见。本文结合7例血清CA19-9异常升高的胆总管结石患者的诊治体会, 深入探讨胆总管结石患者血清CA19-9异常升高的病因、诊断和治疗, 以期有效提高血清CA19-9异常升高的胆道良性疾病患者的诊治效果、避免胆道恶性肿瘤的误诊和误治。

关键词

胆总管结石, 急性胆管炎, 血清CA19-9

1. 引言

血清糖类抗原 19-9(CA19-9)是一种常见的肿瘤标志物, 其升高多见于各种消化系统恶性肿瘤患者, 尤其是胆管癌、胰腺癌[1] [2]。血清 CA19-9 升高, 对于鉴别胆道良、恶性疾病具有重要参考价值。在胆道良性疾病患者中, 尽管血清 CA19-9 异常升高者少见, 但近年来时有报道[3] [4]。我院近 3 年收治 7 例血清 CA19-9 异常升高的胆总管结石患者, 现结合其诊治体会, 深入探讨胆总管结石患者血清 CA19-9 异常升高的病因、诊断和治疗。

2. 病例资料与方法

1) 一般资料: 我院普外科 2013 年 6 月至 2016 年 5 月收治胆总管结石患者 102 例, 其中发现 CA19-9 异常升高者 7 例(男 4 例, 女 3 例), 年龄 36~89 岁, 平均年龄(66.7 ± 18.4)岁。

纳入标准: 经 CT、MRCP 或 ERCP 证实为胆总管结石患者。

排除标准: 既往存在恶性肿瘤病史或本次住院诊断为恶性肿瘤患者。

2) 术前影像学检查: 患者入院后均经 B 超、CT、MRCP 检查, 明确胆总管结石诊断, 其中单发胆总管结石 5 例, 多发胆总管结石 2 例(结石数量 1.43 ± 0.79 个, 结石大小 0.8~1.5 cm, 平均直径 1.19 ± 0.23 cm), 合并急性胆管炎 4 例、胆囊结石 6 例、急性胆囊炎 5 例。

3) 术前实验室检查: 患者术前 1 天抽血行血常规、高敏 C 反应蛋白、肝功能、肿瘤标记物检查, 结果发现血清 CA19-9 异常增高, 1000~8800 U/L, 平均值 4248 U/L。

4) 手术方法: 全部患者均接受常规术前检查及准备后手术, 经右肋缘下斜切口入腹, 分离出胆囊动脉结扎后切断, 分离出胆囊管结扎, 如胆囊管内镜达 0.5 cm 以上, 行经胆囊管胆总管探查、胆道镜检查、网篮取石术; 否则显露胆总管前壁, 纵行切开 1 cm 左右, 行胆道镜检查、网篮取石后放置 T 管, Winslons 孔放置引流管后关腹。该 7 例患者中 5 例行开腹胆囊切除、经胆囊管胆总管探查、胆道镜检查、网篮取石术, 2 例行开腹胆囊切除、胆总管切开胆总管探查、胆道镜检查、网篮取石、T 管引流术。

5) 术后治疗和实验室检查: 患者术后给予常规输液、抗感染、对症治疗, 术后第 1 天、第 7 天抽血

复查血常规、高敏 C 反应蛋白、肝功能、肿瘤标记物, 结果发现手术前后的血清结合胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶、CA19-9 有显著差异($P < 0.05$), 其余实验室检查结果无差异($P > 0.05$), 见表 1~3。

6) 治疗效果: 全部 7 例患者术后未发生胰腺炎、胆漏、切口感染等并发症, 均康复出院, 住院时间 9~25 天。

7) 随访: 全部患者术后随访 6 个月, 无胆总管结石、胆管炎复发, 血清 CA19-9 正常。

8) 统计学方法: 应用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。先对各项实验室对比指标进行方差分析, 如果方差齐, 进行方差分析, 包括 TB、DB、ALP、N(%)、hs-CRP、CEA、AFP; 如果方差不齐, 用非参数检验的 Kruskal Wallis 检验得出 H 值和 p 值, 包括 ALT、GGT、WBC、CA19-9。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

Table 1. The comparison of preoperative and postoperative hepatic function in 7 cases ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 7 例患者手术前后肝功能改变比较($\bar{x} \pm s$)

时间/指标	ALT	TB	DB	GGT	ALP
术前 1 d	122.6 \pm 126.4	204.9 \pm 84.5	117.4 \pm 37.3	616.0 \pm 450.5	305.7 \pm 112.6
术后 1 d	66.7 \pm 29.3	123.9 \pm 120.8	62.6 \pm 57.8	303.1 \pm 247.6	234.0 \pm 171.5
术后 7 d	31.3 \pm 22.1	83.6 \pm 99.8	40.5 \pm 55.0	109.0 \pm 65.5	130.1 \pm 95.2
统计值	H = 5.705	F = 2.404	F = 3.956	H = 8.211	F = 3.198
P 值	0.058	0.119	0.038	0.016	0.065

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶, U/L。TB, 总胆红素, $\mu\text{mol/L}$ 。DB, 结合胆红素, $\mu\text{mol/L}$ 。GGT, γ -谷氨酰转肽酶, U/L。ALP, 碱性磷酸脂酶, U/L。

Table 2. The comparison of preoperative and postoperative blood routine and hs-CRP in 7 cases ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 7 例患者手术前后血常规和高敏 C 反应蛋白改变比较($\bar{x} \pm s$)

时间/指标	WBC	N(%)	hs-CRP
术前 1 d	13.3 \pm 7.1	78.9 \pm 14.4	113.7 \pm 123.1
术后 1 d	13.7 \pm 3.7	84.2 \pm 5.1	81.1 \pm 75.2
术后 7 d	9.7 \pm 3.1	75.9 \pm 10.1	35.0 \pm 31.7
统计值	H = 2.866	F = 1.107	F = 1.505
P 值	0.239	0.352	0.249

注: WBC, 白细胞, $\times 10^9/\text{L}$ 。N, 中性粒细胞比例。hs-CRP, 高敏 C 反应蛋白, mg/L 。

Table 3. The comparison of preoperative and postoperative serum tumor markers in 7 cases ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 7 例患者手术前后血清肿瘤标记物改变比较($\bar{x} \pm s$)

时间/指标	CA19-9	CEA	AFP
术前 1 d	4248.2 \pm 3462.1	2.7 \pm 1.3	2.5 \pm 1.4
术后 1 d	1346.9 \pm 2639.9	2.4 \pm 1.3	2.7 \pm 1.5
术后 7 d	46.9 \pm 30.5	2.4 \pm 1.3	2.8 \pm 1.8
统计值	H = 15.802	F = 0.087	F = 0.054
P 值	0.000	0.917	0.948

注: CA19-9, 糖蛋白抗原 19-9, U/ml。CEA, 癌胚抗原, U/ml。AFP, 甲胎蛋白, ng/ml 。

3. 结果

将 7 例患者手术前 1 天、术后 1 天、术后 7 天肝功能指标 ALT、GGT 进行非参数检验的 Kruskal Wallis 检验, 发现 ALT 于术前术后相比无显著差异($P > 0.05$); GGT 差异较显著($P < 0.05$)。将 TB、DB、ALP 进行方差分析, 发现 TB 及 ALP 于术前术后相比无显著差异($P > 0.05$); DB 差异较显著($P < 0.05$)。见表 1。

将 7 例患者手术前 1 天、术后 1 天、术后 7 天 WBC 进行非参数检验的 Kruskal Wallis 检验, 发现 WBC 于术前术后相比无显著差异($P > 0.05$); 将 N%、hs-CRP 进行方差分析, 发现 N%、hs-CRP 于术前术后相比无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

将 7 例患者手术前 1 天、术后 1 天、术后 7 天肝功能指标 CA19-9 进行非参数检验的 Kruskal Wallis 检验, 发现 ALT 于术前术后相比有显著差异($P < 0.05$); GGT 差异较显著($P < 0.05$)。将 CEA、AFP 进行方差分析, 发现 CEA、AFP 于术前术后相比无显著差异($P > 0.05$)。见表 3。

4. 讨论

4.1. 病因

CA19-9 因由鼠单克隆抗体 116NS19-9 识别而命名[5]。CA19-9 是一种粘蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 为细胞膜上的糖脂质, 分子量大于 1000 kD。在血清中它以唾液粘蛋白形式存在, 分布于正常胎儿胰腺、胆囊、肝、肠和正常成年人胰腺、胆管上皮等处[6]。

胆总管结石患者血清 CA19-9 升高原因可能与以下因素有关: 1) 胆总管结石引起胆道内压增高, 刺激胆管上皮分泌增多; 2) 胆道梗阻引起胆管上皮细胞分泌的 CA19-9 蓄积于胆管内, 通过内皮细胞大量入血; 3) 胆管炎症刺激, 粘膜充血水肿, 粘膜上皮细胞增殖或粘液分泌旺盛, 胆汁中含糖量增多, 引起糖类抗原分泌增多[7]。

本研究结果发现胆总管结石患者术后血清结合胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶、CA19-9 均有显著下降, 表明胆总管结石造成的胆道梗阻指标血清结合胆红素和 γ -谷氨酰转肽酶与 CA19-9 改变同步, 提示胆道梗阻与 CA19-9 密切相关。

4.2. 诊断

CA19-9 在正常人血清中含量甚微, 但在许多恶性肿瘤中尤其是在恶性胆道梗阻疾病(主要是胰头癌和胆总管末端肿瘤)中有明显升高, 灵敏度与特异性都在 75%~90%。因此 CA19-9 是目前临床上检测胰腺癌和胆总管末端肿瘤的首选标志物[8] [9]。近年来先后有报道在其他恶性肿瘤如肝癌、胃癌、胆囊癌、肺癌等多种肿瘤中有不同程度的异常升高[10]。

然而, 越来越多的研究发现, CA19-9 作为一个消化道恶性肿瘤标志物, 在许多最终被确诊为良性疾病的患者, 其 CA19-9 也经常高于正常[11] [12], 如胆管炎、胆管结石、梗阻性黄疸、胰腺炎、肝硬化等疾病, 但多数为轻度升高。临床上单纯胆总管结石伴 CA19-9 显著升高是罕见的, 所以 CA19-9 值必须结合病史、影像学资料、甚至消化内镜检查, 以鉴别疾病的良恶性, 从而提高疾病诊断的正确率[13] [14] [15]。

4.3. 治疗

临床上, 我们发现胆管结石合并梗阻性黄疸或胆管炎患者中, 有一部分出现血清 CA19-9 明显升高, 随着病情好转、炎症控制及胆管梗阻的解除, 血清 CA19-9 逐渐下降至正常。故 CA19-9 作为一项在良性胆道疾病中监测病情转归的依据具有一定临床实际意义, 一旦原发疾病得到了控制, 其 CA19-9 水平显著下降[16]。本例 7 名患者在原发病得到控制后血清 CA19-9 快速降低至正常。相关研究表明, 即使是良性疾病也是有恶化为恶性肿瘤的趋势的, 如果胆囊结石病人 CA19-9 水平长期在较高水平不降, 胆囊结

石合并胆囊癌的几率较大，应引起注意，早期预防其恶变危险性。

5. 结论

血清 CA19-9 升高多见于各种消化系统恶性肿瘤患者，但其异常升高也可见于胆总管结石患者，动态监测血清 CA19-9 水平变化有助于胆道良恶性疾病的鉴别诊断，避免胆道良恶性疾病的误诊和误治。

参考文献 (References)

- [1] Tanaka, N., Okada, S., Ueno, H., *et al.* (2000) The Usefulness of Serial Changes in Serum CA19-9 Levels in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **20**, 378-382. <https://doi.org/10.1097/00006676-200005000-00007>
- [2] 朱良如, 侯晓华. 消化系统肿瘤标志物的检测及临床应异[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(9): 574-576.
- [3] Akimoto, S., Banshodani, M., Nishihara, M., *et al.* (2016) Acute Cholecystitis with Significantly Elevated Levels of Serum Carbohydrate Antigen 19-9. *Case Reports in Gastroenterology*, **10**, 410-416. <https://doi.org/10.1159/000448068>
- [4] Sheen-Chen, S.M., Sun, C.K., Liu, Y.W., *et al.* (2007) Extremely Elevated CA19-9 in Acute Cholangitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **52**, 3140-3142. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9164-7>
- [5] Koprowski, H., Stepelwieski, Z., Mitchell, K., *et al.* (1979) Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, **5**, 957-972. <https://doi.org/10.1007/BF01542654>
- [6] 孔宪涛. 肿瘤特异抗原的研究现状及检测[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 56-58.
- [7] 尹大龙, 张树庚, 刘连新, 等. CA19-9 在良性胆道疾病中表达的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(8): 864-866.
- [8] Wong, D., Ko, A.H., Hwang, J., *et al.* (2008) Serum CA19-9 Decline Compared to Radiographic Response as a Surrogate for Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy. *Pancreas*, **37**, 269-274. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816d8185>
- [9] 曾立云, 宋逢林, 彭瑛. 胰腺癌血清 CA19-9 和 CEA 的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(9): 926-928.
- [10] 王怀志, 赵玉亭, 赵国强, 等. 胃癌患者血清 CA19-9, CA242 联合检测[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(9): 711-712.
- [11] 王自正, 李少华, 马伦, 等. 现代医学标记免疫学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 57.
- [12] Ito, S. and Gejyo, F. (1999) Elevation of Serum CA19-9 Levels in Benign Diseases. *Internal Medicine*, **38**, 840-841. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.38.840>
- [13] Yu, H., Yu, T.N. and Cai, X.J. (2013) Tumor Biomarkers: Help or Mislead in the Diagnosis of Xanthogranulomatous Cholecystitis?—Analysis of Serum CA19-9, Carcino-Embryonic Antigen, and CA12-5. *Chinese Medical Journal (English)*, **126**, 3044-3047.
- [14] Ince, A.T., Yildiz, K., Baysal, B., *et al.* (2014) Roles of Serum and Biliary CEA, CA19-9, VEGFR3, and TAC in Differentiating between Malignant and Benign Biliary Obstructions. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, **25**, 162-169. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.6056>
- [15] Lourdasamy, V., Tharian, B. and Navaneethan, U. (2015) Biomarkers in Bile-Complementing Advanced Endoscopic Imaging in the Diagnosis of Indeterminate Biliary Strictures. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **7**, 308-317.
- [16] Mann, D.V., Edwards, R., Ho, S., *et al.* (2000) Elevated Tumor Marker CA19-9: Clinical Interpretation and Influence of Obstructive Jaundice. *European Journal of Surgical Oncology*, **26**, 474-479. <https://doi.org/10.1053/ejso.1999.0925>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjs@hanspub.org