

血清肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的临床应用研究

夏宁,张宇,郝可可,侯志波

(南京市胸科医院呼吸科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨血清肿瘤标志物联合检测癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、糖类抗原 125(cancer antigen,CA125)、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)在肺癌诊断中的价值。方法:以肺癌组 120 例、肺良性病变组 82 例及健康对照组 61 例作为研究对象,采用电化学发光法测定 4 项肿瘤标志物水平并对其进行统计分析。结果:肺癌组 CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1 血清水平分别明显高于肺良性病变组和正常对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。各类型肺癌患者血清标记物水平有统计学意义($P < 0.05$)。且不同类型肺癌的血清标记物阳性率亦有明显差异($P < 0.05$)。4 项联合检测的阳性率最高,为 90.00%,但特异度低于 CEA+CA125+NSE 联合检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:各种不同的肿瘤标志物对于肺癌诊断均有其独特优势,但亦存在不足,目前尚无一种肿瘤标记物能够明确诊断肺癌。联合检测能明显提高肺癌检出率,但其特异度还有待提高。

[关键词] 肺癌;肿瘤相关抗原;联合检测

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1784-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20151229

肺癌作为目前全球范围内发病率与死亡率增长最快的恶性肿瘤之一,起病隐匿,临床表现缺乏特异性,大部分患者确诊时已为肺癌晚期,失去了最佳治疗机会^[1]。研究显示,肺癌患者预后与临床分期密切相关,0 期患者 5 年内生存率可达 90%,而 IV 期患者的 5 年内生存率则下降至 5%以下,早期诊断与治疗是提高患者存活率的重要手段^[2]。肿瘤形成早期血清或血浆中某些肿瘤特异性蛋白会有动态变化,可提示肿瘤的存在。因此选择合适的肿瘤相关抗原作为肺癌检测标志物是肿瘤研究的热点之一。本研究中通过对肺癌患者血清中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、糖类抗原 125(cancer antigen 125,CA125)、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)进行监测,考察其检测灵敏度与特异性,为肺癌的早期诊断提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2011 年 4 月—2014 年 6 月来我院就诊的肺癌患者 120 例作为肺癌组,所有患者均影像学、病理学或脱落细胞学确诊。肺癌组患者中男 74 例,女 46 例,年龄 26~83 岁,平均年龄(60.14 ± 8.36)岁。全部肺癌患者分为小细胞肺癌组(59 例)与非小

细胞肺癌组(61 例),非小细胞肺癌组中又包括鳞癌(26 例)与腺癌(35 例)。将肺癌患者按国际抗癌联盟 2002 年修订的肿瘤 TNM 分期标准进行临床分期,其中 I 期 16 例,II 期 19 例,III 期 64 例,IV 期 21 例。同时选取肺部良性病变患者 82 例作为肺良性病变组,该组患者男 51 例,女 31 例,平均年龄(59.16 ± 8.05)岁。其中肺结核 16 例,肺脓肿 6 例,获得性肺炎 52 例,肺部真菌感染 3 例,其他 5 例。健康组为我院体检正常者,共 61 例,其中男 38 例,女 23 例,年龄 28~81 岁,平均年龄(61.37 ± 7.93)岁。3 组研究对象的年龄、性别相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有研究对象均于试验当日清晨空腹抽取静脉血 3~4 ml 置于非抗凝试管中,室温静置 20 min,待血液凝固后以 3 000 r/min 离心 15 min,将上清液加入至 EP 管中,10~100 μ l 分装,放入 -80℃ 保存,采用电化学发光免疫分析法测定,仪器为瑞士罗氏公司生产的 Roche ElecsysE601 全自动电化学发光免疫分析仪。实验中所用试剂均购自瑞士罗氏公司,检测方法严格按照试剂盒说明书进行。正常参考值为:血清 CEA 0~5 ng/mL,CA125 0~35 μ g/L,CYFRA21-1 0~3.0 ng/mL,NSE 0~15 ng/mL。阳性标准为 CEA>10 ng/mL,CA125 >50 μ g/L,CYFRA21-1 >10 ng/mL,NSE>15 ng/mL。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行数据统计分析。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率表示,多组间比较采用 F 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺癌组、肺良性病变组和健康对照组血清肿瘤标志物水平分析

肺癌组血清中 CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1 水平较肺良性病变组与健康组,均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺良性病变组与健康组比较,各标志物间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.2 不同类型肺癌中血清肿瘤标志物比较

由表 2 可知,各类型肺癌患者血清标记物间有显著性差异($P < 0.05$)。CEA 与 CA125 在腺癌患者中最高,NSE 在小细胞肺癌中最高,而 CYFRA21-1 则在鳞癌患者中有显著增加($P < 0.05$)。

2.3 不同类型肺癌中血清肿瘤标志物阳性率比较

不同类型肺癌的血清肿瘤标志物阳性率均有不同,CEA 与 CA125 对腺癌,NSE 对小细胞癌,CYFRA21-1 对鳞癌患者的诊断价值最高($P < 0.05$,表 3)。

2.4 多项血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的阳性率与特异度比较

以 CEA+CYFRA21+CA125+NSE 联合检测的阳性率为最高,为 90.00%,但特异度低于 CEA+CA125+NSE 联合检测,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 1 各组间肿瘤标志物检测水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
肺癌组	120	19.28 ± 9.36	36.38 ± 11.49	17.34 ± 9.26	12.47 ± 3.29
良性病变组	82	2.48 ± 0.37	21.49 ± 6.29	4.28 ± 2.01	4.51 ± 3.58
健康组	61	2.65 ± 0.64	19.23 ± 5.64	3.95 ± 1.24	3.59 ± 1.35
F 值		14.287	12.486	11.492	9.379
P 值		0.012	0.018	0.024	0.036

表 2 不同类型肺癌中血清肿瘤标志物比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
鳞癌组	26	18.39 ± 3.75	26.65 ± 5.47	14.57 ± 6.63	14.59 ± 3.57
腺癌组	35	25.38 ± 8.26	39.23 ± 5.93	12.48 ± 4.94	9.36 ± 2.84
小细胞癌组	59	14.36 ± 2.10	25.16 ± 4.38	27.83 ± 12.64	9.85 ± 1.97
F 值		9.284	7.382	10.492	6.295
P 值		0.025	0.032	0.018	0.041

表 3 不同类型肺癌中血清标志物阳性率比较 [n(%)]

组别	例数	CEA	CA125	NSE	CYFRA21-1
鳞癌组	26	9(34.61)	12(46.15)	18(69.23)	21(80.76)
腺癌组	35	24(68.57)	20(57.14)	17(48.57)	18(51.43)
小细胞癌组	59	15(25.42)	14(23.73)	50(84.75)	22(37.29)

表 4 联合检测对肺癌诊断的阳性率与特异度比较 (%)

组别	阳性率	特异性
CEA+CA125+NSE	85.00	74.83
CYFRA21+CA125+NSE	80.83	71.33
CEA+CYFRA21+CA125	79.17	70.63
CEA+CYFRA21+NSE	77.50	69.23
CEA+CYFRA21+CA125+NSE	90.00	71.33

联合检测中其中一项标志物阳性即判定为检测阳性。

3 讨 论

肺癌是起源于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤,近

年来其发病率逐渐上升。肺癌早期多无特征性表现,患者就诊时往往丧失了手术根治的机会。目前肺癌诊断的手段主要包括影像学诊断、化学诊断及细胞学与组织学诊断^[3]。肿瘤相关抗原是指由肿瘤细胞产生与分泌至体液或组织中并以抗原形式存在于肿瘤或宿主细胞内。正常组织内含量极微,而肿瘤组织中含有远远高于正常组织^[4]。因此,对肿瘤相关抗原进行检查对于肿瘤的诊断与病情监测及预后评估均有一定的临床价值。

癌胚抗原(CEA)是一类存在于肿瘤及胚胎组织中的酸性蛋白,属于非器官特异性肿瘤相关抗原,在空腔脏器如消化系统肿瘤及呼吸系统肿瘤中含量均可显著增加。大量研究表明,肺癌患者 CEA 水平高于健康人群与肺病良性患者^[5]。在本研究中,肺癌组 CEA 水平明显高于对照组,与文献报道一致,

同时 CEA 在腺癌患者中含量增加尤为明显,对于腺癌诊断更具价值。

CA125 是一种似黏液蛋白复合物,主要存在于卵巢细胞,是目前最重要的卵巢癌相关抗原^[6]。研究表明,CA125 在非小细胞肺癌患者中含量升高,由于其不受肿瘤大小、分期、组织类型及年龄等影响,故可作为判断预后因素的独立指标^[7]。本研究中发现 CA125 水平在肺癌患者中可见明显升高,对于腺癌的阳性率为 68.57%,但对鳞癌与小细胞肺癌的检测敏感度均较低。

NSE 又称磷酸烯醇转化酶,是糖酵解中的关键酶,多以二聚体形式存在,在神经组织、神经内分泌细胞来源的肿瘤组织中,往往有 NSE 的过量表达^[8]。小细胞肺癌是神经内分泌细胞起源的肿瘤,其 NSE 含量往往是正常肺组织的 3~30 倍^[9]。本研究中,NSE 在小细胞肺癌组中的含量远高于鳞癌组与腺癌组,同时 NSE 对小细胞肺癌的检测阳性率高达 84.75%。

CYFRA21-1 是一种酸性蛋白,主要表达于上皮细胞或上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞。当肿瘤细胞坏死后,CYFRA21-1 可释放至血清而被检测^[10]。CYFRA21-1 被认为是非小细胞肺癌最有价值的血清标志物,尤以鳞癌患者血清升幅最为显著,明显高于腺癌和小细胞肺癌,本文得出的结论与此一致。

本研究结果显示,由于肺癌组织病理的多样性,对肺癌的早期诊断目前尚无敏感度与特异度均较高的肿瘤标志物,可通过联合检测多项肿瘤标志物提高检测阳性率。在本研究中,4 项联合检测的敏感度高达 90.00%,但特异度有所降低。总之各种不同的肿瘤相关抗原对于肺癌诊断均有其独特的优势,但均存在不足,目前尚无一种肿瘤标志物能够明确诊断肺癌。多种肿瘤标志物联合检测可明显提高肺癌的检出率,但其特异度还有待提高。故仍需

医务工作者不断研究,以最大限度对各种肿瘤标记物协调互补,弥补和克服各自不足,从而为肺癌确诊提供重要依据。

[参考文献]

- [1] 俞龙,谢利军,金琳玲,等. 84 例女性原发性支气管肺癌临床分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2013,33(8):1131-1134
- [2] Kagohashi K,Satoh H,Kurishima K,et al. Squamous cell carcinoma antigen in lung cancer and nonmalignant respiratory diseases[J]. Lung,2008,186(5):323-326
- [3] 谷俊东,王新卓,赵辉,等. 肿瘤标志物 CYFRA21-1 在非小细胞肺癌诊断中的价值 [J]. 中国肺癌杂志, 2010,12(13):1118-1121
- [4] 金鑫. 联合检测血清标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA 对肺癌的鉴别诊断意义[J]. 中国临床研究,2011,24(6):521-522
- [5] 赵明,季晓鹏,刘晖,等. 血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 联检对肺癌诊断的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2010,23(1):92-93
- [6] Jang SM, Kim JW, Kim CH, et al. p19(ras) Represses proliferation of non-small cell lung cancer possibly through interaction with Neuron-Specific Enolase (NSE) [J]. Cancer Letters, 2010, 289(1):91-98
- [7] 王纪文,高佳,赫捷. ProGRP 与 NSE 对小细胞肺癌诊断价值[J]. 中国肺癌杂志,2010,13(12):1094-1100
- [8] 冯香梅,王国庆,陈瑛,等. 血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(6):331-334
- [9] 彭红,马美丽,韩宝惠. 1742 例 IV 期非小细胞肺癌的预后分析[J]. 中国肺癌杂志,2011,14(4):362-366
- [10] Nisman B, Biran H, Ramu N, et al. The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung cancer[J]. Anti-cancer Res, 2009, 29(11):4827-4832

[收稿日期] 2015-05-22