

肿瘤标志物 CYFRA21-1 的检测及应用

艾百都拉·斯迪克¹, 米仁莎·热买提拉², 古丽娜尔·依明²综述, 田刚³审校(1. 新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院检验科 844000; 2. 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院检验科 844000; 3. 天津公安医院检验科 300040)

【关键词】 肿瘤标志物; 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; 临床应用

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.058

中图分类号:R446.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)19-2145-02

细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1) 是一种新的上皮来源性质的肿瘤标记物, 近年来已成为临床研究的热点。本文就此标记物的生物学特性、检测方法以及在常见恶性上皮瘤的临床应用做一系统介绍。

1 CYFRA21-1 的生物学特性

CYFRA21-1 细胞角蛋白属于中间丝蛋白家族, 是上皮细胞骨架的一部分, 由于细胞恶性转化时各类中间丝的形态相当保守, 仍然能保持原正常细胞的形态, 故利用抗中间丝抗体对肿瘤进行临床组织学诊断十分有价值, 尤其是对未分化癌^[1]。根据相对分子质量和双相电泳中等电点的不同细胞角蛋白可以分为 20 种不同类型, 主要分为两个亚群, I 类(酸性蛋白): K9-2Q, II 类(碱性蛋白): K1~8^[2]。细胞角蛋白是由 I 类和 II 类角蛋白组成的聚合体, 所有的细胞角蛋白都有一个共同的分子结构, 它是组成不同类型复合物和细丝的基本单位细胞, 角蛋白 19 是一种相对分子质量为 40×10^3 的酸性蛋白质, 是角蛋白家族中最小的成员, 广泛分布于正常组织表面如复层上皮和鳞状上皮以及单层上皮细胞如腺泡、汗腺、乳腺导管、气管、子宫内膜、结肠和肝细胞等, 在正常情况下, 细胞角蛋白 19 在外周血、骨髓、淋巴结中无表达或低表达, 在恶性上皮肿瘤中激活的蛋白酶加速了细胞的降解, 使得大量可溶性的细胞角蛋白 19 片段被释放, 造成组织液、体液中可溶性的细胞角蛋白 19 片段的浓度升高^[3-4]。1992 年 Bodenmuler 等采用杂交瘤技术, 制备出 BM19.21 和 KS19.1 两株单克隆抗体, 经配对组成免疫测定方法可特异性地识别细胞角蛋白 19 的片段, 抗原 CYFRA21-1 中的 21-1 名称正是由此而来。

2 CYFRA21-1 的检测方法

目前有 4 种方法可供检测 CYFRA21-1: 德国 Boehringer Mannheim GmSH 公司提供的酶联免疫分析法, 美国 Centocor Diagnostics 公司提供的放射免疫分析法, 法国 CIS Siointemational 公司提供的免疫放射分析法以及德国 Roche 公司的电化学发光免疫分析法, 所有的试验均使用两步三明治法。采用 BM19.21 和 KS19.1 两种特异性单克隆抗体来检测血清中细胞角蛋白 19 的可溶性片段抗原, 4 种方法推荐的血清临界值一般均为 $3.3 \mu\text{g/L}$ 。

3 CYFRA21-1 的临床应用

3.1 肺癌 李睿等^[5]检测了 72 例初诊肺癌、50 例良性肺病; 33 例肺癌治疗后采用 ROC 曲线来确定阈值结果, ①肺癌组血清 CYFRA21-1 水平显著高于良性肺病组; 肺鳞癌组水平又显著高于其他类型肺癌组, CYFRA21-1 水平随着临床分期进展而升高。②以 $5.5 \mu\text{g/L}$ 为临界值血清 CYFRA21-1 诊断肺癌的灵敏度和特异度分别为 63% 和 94%。对肺鳞癌的灵敏度最高达 78%, 血清 CYFRA21-1 诊断非小细胞肺癌的灵敏度随着临床分期进展而增加。③CYFRA21-1 是监测肺癌患者病情、提示预后的良好指标, 当 CYFRA21-1 作为筛查肺癌的指标

时, 阈值宜取非小细胞肺癌 I~II 期 ROC 曲线拐点, 但对非小细胞肺癌早期诊断作用有限, 刘波等^[6]检测了 68 例肺癌患者化疗前、化疗 1 个周期后和化疗 2 个周期后的血清 CYFRA21-1 水平, 结果非小细胞肺癌组化疗前后 CYFRA21-1 水平有显著性差异, 提示 CYFRA21-1 检测对判断肿瘤疗效有一定作用。

3.2 食管癌 毛友生等^[7]检测了 206 例食管癌患者(203 例鳞癌, 1 例腺鳞癌, 2 例小细胞未分化癌)术前和其中 71 例术后血清中 CYFRA21-1 的水平, 结果以大于 $2.61 \mu\text{g/L}$ 为临界值, 其阳性率为 45.1%; 165 例接受手术的病例不同的病理分期其阳性率分别为 I 期 27.8%, II 期 37.5%, III 期 50.5%, 并且血清 CYFRA21-1 均值与肿瘤体积、临床 TNM 分期、肿瘤浸润深度呈正相关关系, 早期患者水平较低; 71 例手术后血清 CYFRA21-1 检测结果显示, 实施根治术患者 CYFRA21-1 水平显著下降, 差异有统计学显著意义。而姑息手术时下降不显著, 因此, 血清 CYFRA21-1 检测对于食管癌的诊断、预后及术后疗效的监测均有一定的辅助价值。

3.3 膀胱癌 Pariente 等^[8]报道 66 例膀胱癌患者血清 CYFRA21-1 平均含量为 $(2.7 \pm 0.9) \mu\text{g/L}$, 虽然明显高于健康对照组 $(0.6 \pm 0.8) \mu\text{g/L}$, 但低于文献上 $3.3 \mu\text{g/L}$ 的阈值; 只有 PT3M⁺ 期有转移患者血清 CYFRA21-1 平均值为 $(21.0 \pm 8.6) \mu\text{g/L}$, 明显高于阈值, 有显著意义。Morita 等^[9]发现血清 CYFRA21-1 水平高于 $3.5 \mu\text{g/L}$ 的膀胱癌患者。一般其分期或分级均高, 并且预后差。Senga 等^[10]比较了手术前后患者尿中的 CYFRA21-1, 发现其变化大, 而且与肿瘤体积有关, 进展期膀胱癌患者血清中 CYFRA21-1 含量呈高水平。因此, 认为术前检测尿和血清中 CYFRA21-1 水平可以在一定程度上预测其恶性程度。术后通过检测患者尿中 CYFRA21-1 水平可以监测复发。张忠英等^[11]检测了 32 例原发性膀胱移行细胞癌、10 例复发性膀胱移行细胞癌患者尿标本中的 CYFRA21-1, 结果膀胱癌组尿 CYFRA21-1 均值 $(122.00 \pm 12.60) \mu\text{g/L}$ 明显高于健康对照组 $(1.97 \pm 0.88) \mu\text{g/L}$ 、泌尿道良性疾病组、尿路感染组 $(6.70 \pm 2.42) \mu\text{g/L}$ 、肾炎组 $(3.40 \pm 1.41) \mu\text{g/L}$ 、前列腺炎症组 $(1.68 \pm 0.54) \mu\text{g/L}$ 及其他肿瘤组 $(41.0 \pm 1.80) \mu\text{g/L}$, 以 $3.9 \mu\text{g/L}$ 为临界值, 尿 CYFRA21-1 对膀胱癌组的灵敏度为 93.3%, 特异度为 82.7%, 适用于膀胱癌的筛查和术后复发的监测。

3.4 乳腺癌 张雪鹏等^[12]测定了 34 例乳腺良性疾病患者术前, 47 例乳腺癌患者术前和术后 4 周及 56 例乳腺癌术后随访患者的血清 CYFRA21-1 水平, 结果以 $3.0 \mu\text{g/L}$ 为临界值, 乳腺良性疾病组无 1 例阳性, 乳腺癌术前组阳性率仅为 21%, 但两者水平有明显差异; 47 例乳腺癌患者术前与术后水平有显著性差异, 56 例乳腺癌患者术后随访 8 例转移复发者中 6 例阳性, 无转移复发者均阴性。此外, 张雪鹏等^[13]还随访了 285 例乳腺癌术后患者其中复发转移者 56 例结果, 远处转移者血

清 CYFRA21-1 检测阳性率达 69.07%(29/42),局部复发者阳性率仅 28%(4/14);复发转移患者中 18 例完全缓解者治疗后 CYFRA21-1 阳性率较治疗前显著下降,因此,血清 CYFRA21-1 测定对乳腺癌术后监测肿瘤转移及判断疗效有重要价值。

3.5 卵巢癌 王建英等^[14]检测了 60 例卵巢恶性肿瘤和 42 例卵巢良性肿瘤,以 1.6 μg/L 为临界值,血清 CYFRA21-1 诊断卵巢癌的敏感性为 80%,不同组织类型卵巢肿瘤血清 CYFRA21-1 水平差异有显著性,原发上皮性癌和转移性腺癌血清浓度和阳性率显著高于其他组,血清 CYFRA21-1 值与临床分期显著相关。血清 CYFRA21-1 浓度在手术后 1 周明显下降,术后 1 个月内恢复至正常范围,下降不明显或下降后再升高者,提示病情进展或复发。

总之,CYFRA21-1 作为一种新的肿瘤标记物对上皮来源的恶性肿瘤的诊断、尤其是中晚期的诊断以及肿瘤疗效评估、转移监测、预后均有较高的临床实用价值。本文只是着重介绍了几个典型上皮来源的恶性肿瘤。CYFRA21-1 单项检测有 2 个主要缺点:一是在肿瘤早期诊断敏感性不高,另一个是无器官或部位特异性。为了解决此不足,应采取联合其他肿瘤标志物检测方法,这样可不同程度地提高相应部位早期诊断的敏感性和特异性。

参考文献

[1] 李璞.医用生物学[M].北京:人民卫生出版社,1994:44-45.

[2] Moll R,Schile DL,Franke WW. Identification of prote in IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytoke rati on with unusual properties and expression patterns[J]. J Cell Biot,2008,111(8):567-580.

[3] Dohm oto K,Hojo S,Fujita I,et al. Mechanism of the re lease of CYFRA21-1 in human lung cancer cell lines[J]. Lung Cancer,2007,30(1):55.

[4] Sheard MA,Vojetesek B,Simickova M,et al. Release of cytoke rati n -18 and 19 fragments(TPS and CYFRA21-1) into the extracellular space during apoptosis [J]. J Cell

Biochem,2008,5(4):670.

[5] 李睿,李蓉,王亚文. 血清细胞角蛋白 19 片断检测对肺癌的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志,1998,21(1):26-29.

[6] 刘波,宋恕平,陈阵,等. 化疗药物对肺癌患者血浆 ET、CYFRA21-1 影响的观察[J]. 中国肿瘤临床,2008,29(3):178-182.

[7] 毛友生,张德超,赵晓航,等. 食管癌患者血清 CEA,SCC 和 CYFRA21-1 含量检测及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志,2007,25(5):457-460.

[8] Pariente JL,Bordenave L,Michel PH,et al. Initial evalua ti on of CYFRA21-1 diagnostic performance as a urinary maker in bladder transitional cell carcinoma[J]. J Urol, 2007,158(11):338.

[9] Morita T,Kikuchi T,Hashimoto S,et al. Cytokeratin-19 fragment(CYFRA21-1) in bladder cancer[J]. Eur Urol, 1997,32(10):237- 244.

[10] Senga Y,Kimura GM,Hattori T,et al. Clinical evaluation of soluble Cytokeratin-19 fragments(CYFRA21-I) in ser um and urine of patients with bladder cancer[J]. Urolo gy,1996,48(4):703.

[11] 张忠英,林永志,黄松洁,等. 电化学发光技术检测尿中角 蛋白 19 片断的意义[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(2):104-106.

[12] 张雪鹏,韩炳生,梁永平,等. 乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 检测的临床价值[J]. 肿瘤防治杂志,2008,7(6):596-598.

[13] 张雪鹏,赵光明,李瑞伟,等. CYFRA21-1/CAIS-3 水平的测定在乳腺癌术后监测中的意义[J]. 实用癌症杂志, 2002,17(6):591-593.

[14] 王建英,程继新,苏杏满,等. Cyfra21-1 诊断卵巢恶性肿 瘤的研究[J]. 实用妇产科杂志,2003,19(3):175-177.

(收稿日期:2010-08-04)

(上接第 2089 页)

成增多,促进动脉粥样硬化形成。同时抗凝血酶活性降低,血小板黏附聚集性激活,使机体凝血和纤溶平衡破坏,促进血栓形成。其中糖尿病肾病是糖尿病微血管病变的主要并发症之一^[3]。Hcy 的合成代谢主要在肾脏完成,因此肾小球滤过率降低直接导致 Hcy 代谢功能的异常,血液中表现为 Hcy 含量增高^[4]。本研究可见 DN 组和 NDN 组的 Hcy 水平明显高于 NC 组,且 DN 组明显高于 NDN 组,表明 DN 患者 Hcy 浓度随 UAER 水平增高而升高。

高 Hcy 患者可通过血管内皮损伤导致糖尿病肾病病变。表现为肾功能减退,肾小球滤过率增加或肾小管分泌受损,随着病变增加,加重了肾脏受损程度。与冠心病发病机制有许多共同之处,尽早控制机体氧化和过氧化,清除氧自由基是关键。能更好地杜绝糖尿病肾病的形成^[5]。

Hcy 与 UAER 有显著的关联性。可能是由于氧化应激损伤内皮细胞功能,进而损害肾小球膜细胞功能,使肾小球孔径增大,压力增大,导致肾小球滤过率增加^[6]。

总之,高同型半胱氨酸血症可作为糖尿病肾病的又一独立危险因素。在高危人群中应加强相关的项目检验,尽早地配合临床诊治此类疾病。对降低心血管疾病的发生也有极其重要

的意义。

参考文献

[1] Ozkan Y,Ozkan E,Simsek B. Plasma total homocysteine and cysteine levels as cardiovascular risk factors in coronary heart disease[J]. Int J Cardiol,2002,83(8):267-277.

[2] Niskanen LK,Laaksonen DN,Nyyssönen K,et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all cause cortality in middle-aged men;a prospective cohort study. Arch k ntern Med,2004,164(4):1546-1551.

[3] 杜希利,田刚,王金良,等. 高尿酸与冠心病的相关性[J]. 天津医药,2009,20(7):176-178.

[4] 李晓鸥,汪杰,朱华. 糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测临床意义[J]. 中国实验诊断学,2009,13(10):1460.

[5] 胡晓颖,张曙光. 高同型半胱氨酸血症与疾病的关系[J]. 山东医药,2010,12(1):114-115.

[6] 韩振武,韩月晶. 血清同型半胱氨酸与糖尿病肾病的关系 [J]. 中国冶金工业医学,2008,5(28):250-252.

(收稿日期:2010-05-16)