

3 种肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值

顾 锋¹, 徐陆陆², 王泉敏¹ (1. 江苏省徐州市肿瘤医院检验科 221005; 2. 江苏大学检验系, 江苏镇江 221005)

【摘要】 目的 探讨癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CY21-1)、神经特异性烯醇化酶(NSE)3 种标志物对肺癌的诊断指导意义。方法 采用电化学发光法检测 62 例肺癌、80 例肺部良性疾病、80 例健康人血 CEA、CY21-1、NSE 水平。结果 3 种肿瘤标志物在肺癌不同病理类型中总体比较均有差异, 其中腺癌 CEA 水平均高于其他类型, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 鳞癌 CY21-1 水平高于其他类型, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 小细胞肺癌 NSE 水平高于其他类型, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。CEA 联合 CY21-1 检测可以提高对肺腺癌和肺鳞癌的敏感度。CEA 联合 NSE 检测可提高对小细胞肺癌的敏感度。3 种联合检测对全型肺癌都有较高的敏感度。结论 血清学检测对肺癌的诊断有一定的临床意义, 肺癌患者血清 CEA、NSE 和 CY21-1 水平和肺癌的病理分型有一定的相关性, CEA、NSE 和 CY21-1 3 种联合检测可提高对肺癌的阳性检出率。

【关键词】 肿瘤标志物; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段; 神经特异性烯醇化酶

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.22.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)22-2730-02

Clinical significance of combined detection of several tumor markers in patients with pulmonary cancer GU Feng¹, XU Lu-lu², WANG Xiao-min¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Cancer Hospital, Jiangsu 221005, China; 2. Department of Laboratory, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 221005, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the significance of diagnosis for primary lung cancer by detecting the expression of CEA, CY21-1, NSE. **Methods** Serum CY21-1, NSE, CEA levels were detected with ECLIA in 62 patients with lung cancer and 20 patients with lung benign diseases as well as 20 healthy people. **Results** The three tumor markers in different pathological types of lung cancer were compared with the overall differences in adenocarcinoma. The average CEA was higher than other types ($P < 0.01$) as well as the squamous cell carcinoma with high levels of CY21-1 in other types ($P < 0.01$), and the NSE levels of small cell lung cancer was higher than that of other types ($P < 0.01$). The combined detection of CEA and CY21-1 was more effective for diagnosis of NSCLC. The combined detection of CEA and NSE could improve the sensitivity for small cell lung cancer. The combined detection of serum CEA, CY21-1 and NSE could be valuable in differentiating various histological types of lung cancer. **Conclusion** The serologic detection is useful for the diagnosis of lung cancer. There is relativity between the pathology types and the serum levels of these three serum tumor markers. It is suggested that the combined measurement of CEA, NSE and CY21-1 is more helpful than single tumor marker detection.

【Key words】 tumor markers; CEA; CY21-1; NSE

近几十年来, 全球的癌症病死率不断上升, 其中以肺癌的病死率增长最快^[1]。由于肺癌的起病隐匿, 进展快, 因此大部分患者确诊时已到中晚期, 早期诊断可使患者的 5 年生存率提高 80%, 所以肺癌的早期诊断对治疗至关重要。但有时其与良性肺部疾病难以进行鉴别诊断, 以致错过治疗时机, 严重危害患者的生命和健康。肿瘤标志物是肺细胞癌变过程中所产生的正常细胞缺乏或含量极微的特异性和相对特异性的物质, 也可能是肺细胞针对癌细胞所产生的正常细胞成分, 血清肿瘤标志物的检测是一种非侵袭性的检查方法, 简单易行且无创伤性。肺癌标志物的检测在肺癌诊断的临床应用方面具有重要意义, 但目前尚未找到具有高灵敏度的单一肺癌标志物。因此, 采用联合检测手段可以提高肺癌诊断的灵敏度。癌胚抗原(CEA)是用于肺癌诊断较早的肿瘤标志物, 血清细胞角蛋白 19 片段(CY21-1)是非小细胞肺癌患者最有价值的肿瘤标志物, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)是用于诊断小细胞肺癌较敏感且特异的肿瘤标志物^[2]。本研究联合测定 65 例肺癌患者、80 例良性肺病患者以及 80 例健康人血清中 CEA、CY21-1、NSE 浓度水平, 以探讨其对肺癌诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 健康对照组(A组)80例, 男46例, 女34例, 年龄35~71岁, 平均(54±10)岁, 来自徐州市肿瘤医院健康体检中心, 均经检查排除有重大疾病。

1.1.2 肺良性疾病组(B组)80例, 男58例, 女22例, 年龄40~72岁, 平均(55±11)岁, 其中包括肺炎46例, 肺结核8例, 慢性支气管炎12例, 支气管扩张5例, 肺脓肿5例, 肺纤维化4例, 均来自于徐州市肿瘤医院呼吸科病区。

1.1.3 肺癌组(C组)65例, 年龄34~78岁, 平均(59±12)岁。其中肺腺癌组30例, 男20例, 女10例; 肺鳞癌组24例, 男18例, 女6例; 小细胞肺癌组11例, 其中男6例, 女5例, 均经病理证实。患者均为未经治疗的刚入院病例。

1.2 方法

1.2.1 标本 受检者均采集清晨空腹静脉血 3 mL, 分离血清, -20℃冰箱保存待测。

1.2.2 试剂盒 CEA、CY21-1 和 NSE ECLIA(电化学发光免疫分析)试剂盒由德国罗氏公司提供, 均按说明书操作。

1.2.3 仪器 德国罗氏公司的 ELECSYS-2010 型电化学发光免疫分析测定仪。

1.2.4 结果判断 判断各项肿瘤标志物正常参考值分别为 CEA<5.0 μg/L, NSE<16.3 μg/L, CY21-1<3.3 μg/L。以超

过正常值上限为阳性判断标准,联合检测时,只要任何一项是阳性即可总体判断为阳性。各肿瘤标志物对肺癌的敏感性计算公式如下:敏感性 = 肺癌组阳性例数/肺癌组总例数。

1.3 统计学方法 检验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组含量比较采用方差分析,两组比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;计数资料的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 3 种血清肿瘤标志物水平的比较 见表 1。C 组血 CEA、NSE、CY21-1 水平均明显高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.01$);A 组与 B 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此说明 3 种血清肿瘤标志物对于肺癌的辅助诊断有一定的临床诊断意义。

表 1 3 组 3 种肿瘤标志物检测结果($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

| 组别 | n | CEA | CY21-1 | NSE |
|------|----|----------|-----------|-----------|
| A 组 | 80 | 1.8±0.5 | 1.7±1.3 | 9.6±2.4 |
| B 组 | 80 | 4.0±1.4 | 3.2±2.8 | 12.9±4.3 |
| C 组 | 65 | 10.7±2.6 | 9.2±6.3 | 17.8±8.4 |
| 腺癌 | 30 | 12.8±1.6 | 4.0±3.5 | 12.4±6.0 |
| 鳞癌 | 24 | 4.1±4.0 | 16.7±13.0 | 14.2±9.6 |
| 小细胞癌 | 11 | 9.5±8.6 | 4.3±3.4 | 27.8±21.4 |

2.2 3 种血清肿瘤标志物对不同类肺癌检测的阳性率 见表 2。CEA 在腺癌中的浓度及灵敏度明显高于其他 4 组,差异有统计学意义($P < 0.01$);CY21-1 在鳞癌中的血清浓度水平及灵敏度明显高于其他类型的肺癌,差异有统计学意义($P < 0.01$);NSE 在小细胞肺癌中的水平明显高于其他类型的肺癌,差异有统计学意义($P < 0.01$)。综上所述,CEA 在肺腺癌、CY21-1 在肺鳞癌、NSE 在小细胞肺癌中表达水平最高。

表 2 3 种肿瘤标志物对不同类肺癌检测的阳性率[n(%)]

| 组别 | n | CEA | CY21-1 | NSE |
|------|----|----------|----------|----------|
| A 组 | 80 | 0(0.0) | 2(2.5) | 0(0.0) |
| B 组 | 80 | 9(11.3) | 12(15.0) | 10(12.5) |
| 腺癌 | 30 | 17(56.7) | 9(30.0) | 3(10.0) |
| 鳞癌 | 24 | 5(20.8) | 11(45.8) | 3(12.5) |
| 小细胞癌 | 11 | 4(36.4) | 2(18.2) | 6(54.5) |

2.3 3 种血清肿瘤标志物联合检测对不同类肺癌检测的阳性率 见表 3。由表 3 可见,CEA 联合 CY21-1 可以提高对肺腺癌和肺鳞癌诊断的灵敏度。CEA 联合 NSE 可提高对小细胞肺癌诊断的灵敏度。3 种联合检测对各型的肺癌诊断都有较高的灵敏度。

表 3 3 种肿瘤标志物联合检测对不同类肺癌检测的阳性率(%)

| 项目 | 肺腺癌 | 肺鳞癌 | 小细胞癌 |
|----------------|------|------|------|
| CEA+CR21-1 | 70.4 | 58.7 | 16.4 |
| CEA+NSE | 64.5 | 33.6 | 60.5 |
| CY21-1+NSE | 32.8 | 62.6 | 57.8 |
| CEA+CY21-1+NSE | 80.7 | 77.6 | 63.8 |

3 讨论

目前对肺癌的诊断主要依靠病理学和影像学检查,早期诊断率不高,且病理学检查是通过活检有创性获取组织,而依靠临床症状和影像学诊断又有很大局限性。因此肺癌的快速

早期诊断是提高疗效和治愈率的关键。肿瘤标志物是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌的或是由机体对肿瘤反应而异常产生和(或)升高的,反应肿瘤存在和生长的一类物质,包括蛋白质、激素、酶(同工酶)、多胺及癌基因产物。其存在于患者的血液、体液、细胞或组织中,可用生物化学、免疫学及分子生物学等方法测定,且对肿瘤的辅助诊断、鉴别诊断、观察疗效、检测复发以及预后评价具有一定的价值。且由于取材的便利和对肿瘤的早期辅助诊断价值,得到了广泛的研究和推广。血清肿瘤标志物的检测作为肺癌早期发现和早期诊断的辅助手段正逐渐得到重视^[3]。

CEA 是目前临床最常用肺癌标志物,它是一类具有人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋白,在胚胎发育阶段及肿瘤组织中表达^[4],存在于胚胎、胃肠黏膜上皮与一些恶性组织的细胞表面。CEA 对结肠癌的诊断阳性率最高,对肺癌亦有一定的检出率。本研究中肺腺癌患者血清 CEA 水平明显高于鳞癌组和小细胞肺癌组,在肺腺癌中升高最为明显,对肺癌特别是肺腺癌的诊断有较高的敏感性和特异性。但 CEA 属于非器官特异性肿瘤相关抗原,多数癌症患者都升高,因此不能作为诊断肺癌的特异性指标。故 CEA 和其他标志物(如 CY21-1、NSE)联合检测可以提高对肺癌的灵敏度和特异性^[5]。本研究中 CEA 与 NSE 联合检测可以显著提高对小细胞肺癌的诊断率,CEA 联合 CY21-1 检测可以提高对肺腺癌和肺鳞癌的灵敏度,分别为 70.4% 和 58.7%,3 种联合检测的灵敏度分别为 80.7% 和 77.6%,与文献报道基本一致。

CY21-1 是比较新的肿瘤标志物,是细胞角蛋白(CK19)的片段。CK 是构成细胞骨架的中间丝状体的主要家族之一,在正常及恶性的上皮细胞中起支架作用,支撑细胞及细胞核。它有 20 个亚型(CK1~CK20),肿瘤细胞中最丰富的是 CK18 和 CK19,由细胞分解后释放至血液。CK19 是一种酸性多肽,是最早在鳞癌细胞中检测出来的相对分子量最小的角质蛋白,主要分布在单层上皮细胞,如肺泡上皮、气管和食管等,当这些细胞发生恶变或受到炎症刺激时释放进入血液循环。有报道称血清 CY21-1 是非小细胞肺癌患者最有价值的肿瘤标志物^[6],是检测肺鳞癌首选的肿瘤标志物^[7]。本研究结果显示,CY21-1 在肺鳞癌中含量最高,显著性高于小细胞肺癌水平,对肺鳞癌的诊断价值较高,符合报道。可以作为肺鳞癌的早期诊断、疗效观察和预后判断的血清肿瘤学指标。

NSE 是参与酵解的酶,催化 2-磷酸甘油转化成烯醇丙酮,又称磷酸烯醇转化酶,存在于神经元及神经来源的细胞中。包括具有胺前体摄取和脱羧基化细胞系列(APUD 细胞),故在这些细胞中 NSE 活性甚高。小细胞肺癌因具有神经内分泌细胞和 APUD 细胞的特征,可高频度地产生 NSE,比其他肺癌和健康对照高 5~10 倍以上。小细胞肺癌最常表现为神经分泌性质的肿瘤,故 NSE 是小细胞肺癌最敏感最特异的肿瘤标志物^[8]。文献报道 NSE 对小细胞肺癌灵敏度为 40%~70%^[9],本次研究的灵敏度偏低,为 54.5%,可能与所收集的病例多数为刚入院手术前的局限期小细胞肺癌患者,其 NSE 水平升高不明显有关。由表 3 可见,CEA 和 NSE 联合检测可以显著提高对小细胞肺癌的灵敏度。

本次研究分析表明,肺癌患者血清中 CEA、CY21-1、NSE 的水平明显高于健康对照组和肺良性疾病组,说明此 3 种血清肿瘤标志物对于肺癌的辅助诊断有一定的临床诊断意义。不同病理类型的肺癌其肿瘤标志物的表达不尽相同,由表 2 可见,CEA 在腺癌中的浓度及灵敏度明显高于其他 4 组;CY21-1 在鳞癌中的血清浓度水平及灵敏度明显高(下转第 2734 页)

态互为因果,形成恶性循环。推测脓毒症血小板活化程度明显增高可能与此机制有关,血小板通过黏附和分泌预先存储的促炎性反应的介质与炎性细胞相互作用,从而对炎症起调控作用。本文的研究结果还显示,严重脓毒症组患儿与一般脓毒症组患儿相比,血小板 CD62P 和 CD63 显著升高,脓毒症患者外周血中血小板 CD62P 和 CD63P 与 APACHE II、SOFA 呈高度正相关;PLT 和 MPC 水平显著下降,与 APACHE II、SOFA 呈高度负相关。提示血小板的活化程度及血小板相关参数指标与脓毒症严重程度的密切相关,监测脓毒症患者血小板 CD62P、CD63P 及血小板参数水平在一定程度上反映脓毒症患者的病情变化,并对判断预后有一定的价值。彭晓东和陈骥^[14]报道脓毒症血患者血小板处于高激活状态,体内反映血小板活化的分子标志物 CD62P 和 CD63 明显升高,脓毒症血患者血小板激活程度与脏器功能损害程度有关,血小板的活性越高,脏器功能损害就越严重,提示血小板激活指标可作为判断脏器功能损害的指标之一,与本文的研究相符。血小板减少常与脓毒症一起出现,并与病情的发展和预后有一定关系。黎赛等^[8]研究表明,随着脓毒症患儿病情加重,如发生多器官系统衰竭时,血小板活化程度增加,消耗血小板过多,血小板数量减少,与本文的研究结果一致。

综上所述,本研究表明,脓毒症患者体内出现血小板的异常活化,血小板数量、体积等均出现显著变化,且其数量、体积及活化程度与患者病情的严重程度呈正相关,为脓毒症的发病机制提供了一定的理论基础。动态监测血小板膜糖蛋白 CD62P、CD63 以及血小板参数 PLT、MPC 的变化趋势,以期对脓毒症患儿的抗血小板治疗提供新的治疗依据。

参考文献

[1] 林孟相,魏宏建,付春来. 脓毒症患者血小板膜糖蛋白 CD62P 和 CD63 的表达及其临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2007,6(3):205-208.

(上接第 2731 页)

于其他类型的肺癌;NSE 在小细胞肺癌中的水平明显高于其他类型的肺癌。即 CEA 在肺腺癌、CY21-1 在肺鳞癌、NSE 在小细胞肺癌中表达水平最高。不同的肿瘤标志物联合检测可提高肿瘤阳性检出率。其中 CEA 与 CY21-1 联合检测可提高对肺腺癌、肺鳞癌的检出灵敏度,CEA 与 NSE 联合检测可提高对小细胞癌的检出灵敏度,CEA、CY21-1、NSE 三者之间有互补作用,3 种联合检测对各型肺癌诊断都有较高的灵敏度,并有利于肺癌病例类型的鉴别诊断。肿瘤标志物的联合检测并非检测的标志物越多越好,肿瘤标志物联合检测的最大意义在于增加肿瘤诊断的效率,为临床进一步明确诊断提供参考,或有助于临床治疗效果监测,但在提高阳性率的同时也增加了假阳性率的机会。因此,临床工作者需寻找最佳组合来提高肿瘤标志物检测的参考价值。

参考文献

[1] Bach PB. Smoking as a factor in cau sing lung cancer[J]. JAMA,2009,301(5):539-541.
[2] 金秀木,谢文晖,余志吕,等. CYFRA21-1、CEA、NSE 三项联合测定对肺癌患者的临床研究[J]. 核技术,2000,23(11):800-804.
[3] Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, et al. Comparison of

[2] 徐长根,戴瑞娣,朱阳泉. 流式细胞仪测定血小板表面 CD62p 的临床意义[J]. 右江民族医学院学报,2003,5(2):689-690.
[3] 郑贵军,武子霞,李银平. 脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(12):758-760.
[4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference[J]. Intensive Care Med,2003,29(4):530-538.
[5] 司徒超,黄卫东,付秀丽,等. 脓毒症患儿白细胞介素-6、血小板动态测定的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(12):1202-1204.
[6] Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism[J]. Crit Care,2004,8(2):82-90.
[7] 宋冬梅,杨莉,曹相原. 危重病患者血小板计数变化的临床意义[J]. 宁夏医学杂志,2007,29(4):319-320.
[8] 黎赛,李梨平,宋春荣,等. 平均血小板内容物浓度测定与血小板计数在脓毒症诊疗中的应用[J]. 中国感染控制杂志,2010,9(1):25-27.
[9] 刘晓蓉,任新生. 脓毒症凝血机制及组织因子通路抑制剂治疗的研究现状及治疗进展[J]. 中国急救医学,2005,11(11):833-835.
[10] Walley KR, Russell JA. Protein C-1641 AA is associated with decreased survival and more organ dysfunction in severe sepsis[J]. Crit Care Med,2007,35(1):12-17.
[11] 彭晓东,陈骥. 脓毒症血患者血小板膜糖蛋白的变化及其意义[J]. 中国医师进修杂志,2006,20(9):20-41.

(收稿日期:2011-06-28)

the tumor marker s M2-PK, CEA, CYFRA21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer[J]. Anticancer Res, 2000,20:5053-5058.

[4] 赵先文,江波,韩存芝,等. 大肠癌患者血清肿瘤标志物含量测定与临床研究[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27(5):286-288.
[5] 程田,刘献华,宋文忠. 胸腔积液中 CYFRA21-1、NSE、CEA 的水平与肺癌组织学型及 TNM 分期的关系[J]. 放射免疫学杂志,2010,23(1):46-48.
[6] 刘延峰,杨栓盈. CYFRA21-1 对早期非小细胞肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 西安效能大学学报:医学版,2011,32(1):34-37.
[7] 刘向红. CEA、NSE 和 CY21-1 联检在肺癌中的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(5):465-466.
[8] Zweig HM, Campbell G. Receive-operating characteristic plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine [J]. Clin Chem,1993,39(4):561-577.
[9] 孟凡亮,胡杰贵. 血清 TPS、CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 临床肺科杂志,2011,16(2):223-224.

(收稿日期:2011-06-25)