

5 种肿瘤标志物检测对晚期肺癌化疗疗效及进展评估的意义

叶 清, 蒋捍东[△], 刘 斌(上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸科, 上海 200127)

【摘要】 目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 50(CA50)、细胞角质蛋白(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和神经烯醇化酶(NSE)对晚期肺癌化疗疗效及进展评估的意义。**方法** 分别采取 2008~2012 年确诊的肺癌(Ⅲb~Ⅳ期)患者的化疗前、缓解及进展时的血清标本,检测每份血清标本 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 5 种肿瘤标志物,比较它们之间的差异及探讨其与不同病理类型的晚期肺癌化疗疗效的关系。**结果** 综合考虑疗效与病理类型两方面影响因素,CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 的数值变化差异均有统计学意义($P_{\text{CEA}}=0.034$, $P_{\text{CA50}}=0.003$, $P_{\text{CYFRA21-1}}=0.039$, $P_{\text{SCC}}=0.019$ 和 $P_{\text{NSE}}=0.000$),且 CEA 及 CA50 数值变化在肺腺癌组最为明显, CYFRA21-1 及 SCC 数值变化在肺鳞癌组最为明显, NSE 数值变化在肺小细胞癌组最为明显。**结论** 肿瘤标志物 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 可分别作为晚期肺腺癌、鳞癌及小细胞癌的化疗疗效及进展评估的重要指标。

【关键词】 肺癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 50; 细胞角质蛋白; 鳞状细胞癌抗原; 神经烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.016 文献标志码: A 文章编号:1672-9455(2014)02-0183-03

Significance of five tumor markers detection on chemotherapy efficacy and progress evaluation in advanced lung cancer

YE Qing, JIANG Han-dong[△], LIU Bin (Department of Respiratory Medicine, Affiliated Renji Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

【Abstract】 Objective To investigate the significance of cancer embryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 50(CA50), cytokeratin(CYFRA21-1), squamous cell cancer antigen(SCC) and neuron specific enolase(NSE) on the chemotherapy efficacy and the progress evaluation in advanced lung cancer. **Methods** The serum samples were collected before chemotherapy, in remission and progression from the patients diagnosed with advanced lung cancer(Ⅲb-Ⅳ) during 2008-2012. Each sample was detected the five tumor markers CEA, CA50, CYFRA21-1, SCC and NSE. The differences among them were compared and their relationship with chemotherapy efficacy in different pathological types of advanced lung cancer was investigated. **Results** Considering the influencing factors of efficacy and pathological types, the differences of CEA, CA50, CYFRA21-1, SCC and NSE values had statistical significance ($P_{\text{CEA}}=0.034$, $P_{\text{CA50}}=0.003$, $P_{\text{CYFRA21-1}}=0.039$, $P_{\text{SCC}}=0.019$ and $P_{\text{NSE}}=0.000$). The changes of CEA and CA50 values were most obvious in the lung adenocarcinoma group, which of CYFRA21-1 and SCC value were most evident in the lung squamous cell carcinoma group and which of NSE value were most pronounced in the small cell carcinoma of lung group. **Conclusion** The tumor markers of CEA, CA50, CYFRA21-1, SCC and NSE could be used as the important indicators for the evaluation of chemotherapy efficacy and progress in advanced lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma.

【Key words】 lung cancer; CEA; NSE; CYFRA21-1; CA50; SCC

近年来,我国肺癌的发病率明显升高^[1],肺癌已经成为高发率和高病死率的恶性肿瘤之一。超过半数以上的肺癌患者确诊时已属晚期,且化疗是临床治疗晚期肺癌的重要手段。及早明确诊断、及时治疗,可及早控制病情,提高存活率。应用电化学发光技术检测血清肿瘤标志物具有准确、简便、创伤性小的优点。作者对 2008~2012 年 93 例确诊为原发性肺癌(Ⅲb~Ⅳ期)的患者进行外周血血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 50(CA50)、细胞角质蛋白(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和神经烯醇化酶(NSE)5 种肿瘤标志物检测,比较它们之间的差异及探讨其与不同病理类型的晚期肺癌化疗疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008~2012 年 93 例确诊的原发性肺癌(Ⅲb~Ⅳ期)患者 93 例,其中男 67 例,女 26 例。原发性肺癌均经病理组织学、细胞学及影像学确诊,其中腺癌 49 例、鳞癌 26 例、小细胞癌 18 例。根据 TNM 分期为Ⅲb 和Ⅳ期。化疗方案为吉西他滨联合顺铂(GP)、紫杉醇联合顺铂(TP)、长春瑞滨联合顺铂(NP)和足叶乙甙联合顺铂(EP),93 例患者化疗前常规检查血清肿瘤标志物 CEA、CA50、CYFRA21-1、NSE 和 SCC,每 2 个周期化疗后复查血清肿瘤标志物及进行全身评估。按 WHO 制定的实体瘤客观疗效判定标准评价缓解[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+稳定(NC)]或是进展(PD)。分

别记录每个患者化疗前、缓解与 PD 的血清肿瘤标志物 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 指标。

1.2 检测方法 受检者均于清晨空腹取静脉血 3 mL 送检，3 000 r/min 离心 10 min，分离血清，-20 ℃ 保存待测。血清 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 测定采用 Roche Elys-sys2010 化学发光仪。

1.3 阳性判断标准 5 项肿瘤标记物检测中，分别以 CEA>5 mg/mL，CYFRA21-1 > 3. 30 ng/mL，NSE > 16. 3 ng/mL，CA50>25 U/mL，SCC>2. 5 ng/mL 判为阳性。

表 1 肺癌患者血清 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 中位数(M)、全距(R)及四方位间距(Q)

病理类型	n	检测时间	CEA(mg/mL)			CA50(U/mL)			CYFRA21-1(ng/mL)			SCC(ng/mL)			NSE(ng/mL)		
			M	R	Q	M	R	Q	M	R	Q	M	R	Q	M	R	Q
鳞癌	26	化疗前	3. 64	234. 56	17. 50	10. 81	79. 93	38. 01	9. 64	94. 56	9. 92	1. 33	9. 11	3. 05	15. 24	45. 52	10. 06
		缓解	3. 61	88. 39	3. 56	11. 06	38. 01	9. 36	3. 70	50. 69	4. 71	0. 81	1. 62	0. 88	12. 32	29. 37	6. 86
		进展	6. 77	244. 20	43. 78	13. 15	56. 54	23. 69	12. 96	93. 61	19. 48	1. 14	24. 80	5. 17	17. 43	30. 79	6. 79
腺癌	49	化疗前	12. 79	1 040. 24	71. 16	25. 14	299. 79	48. 93	4. 72	176. 67	6. 09	0. 50	14. 88	0. 69	14. 00	85. 21	6. 38
		缓解	5. 09	409. 91	28. 10	11. 50	230. 56	24. 49	3. 70	50. 69	4. 71	0. 45	11. 23	0. 60	12. 21	53. 12	10. 08
		进展	21. 30	1 031. 89	143. 67	45. 50	454. 01	139. 50	6. 89	55. 76	9. 29	0. 70	9. 32	0. 50	15. 23	77. 67	12. 15
小细胞癌	18	化疗前	3. 49	28. 56	4. 63	11. 99	43. 03	27. 00	3. 02	20. 24	5. 84	0. 67	10. 34	0. 84	16. 44	246. 90	45. 24
		缓解	1. 58	15. 54	2. 11	8. 19	42. 89	6. 66	3. 06	21. 66	6. 46	0. 64	10. 12	0. 79	10. 11	133. 66	12. 84
		进展	4. 72	102. 70	15. 81	16. 29	93. 78	18. 78	4. 05	41. 78	6. 20	0. 45	9. 69	0. 53	33. 55	358. 30	97. 22

综合考虑疗效及病理类型两方面影响因素，CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 经重复测量方差分析 *P* 值分别为 0. 034、0. 003、0. 039、0. 019 和 0. 000，数值差异均具有统计学意义(*P*<0. 05)。

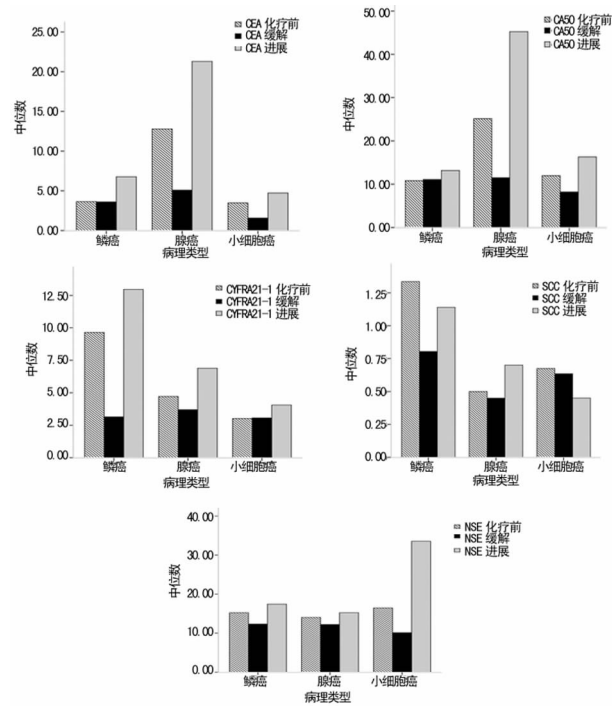


图 1 不同病理类型肺癌患者血清 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 中位数比较

3 讨 论

肿瘤标志物是指在肿瘤细胞生物合成、释放或宿主对癌类

1.4 统计学处理 所有数据输入电脑，使用 SPSS16. 0 统计学软件分析。计量资料以中位数、全距及四分位数间距表示，数据采用重复测量方差分析。以 *P*<0. 05 为差异有统计学意义。

2 结 果

不同病理类型肺癌患者血清 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 中位数、全距及四方位间距比较见表 1 和图 1。CEA 及 CA50 中位数变化在肺腺癌组最为明显，CYFRA21-1 及 SCC 中位数变化在肺鳞癌组最为明显，NSE 中位数变化在肺小细胞癌组最为明显。

反应时所产生的一类物质，它的存在或量变可以提示肿瘤的发生、细胞分化和细胞功能，对肿瘤的诊断、分类、判断预后及指导治疗具有重要意义，这一概念于 1978 年在美国 NCI 召开的人类免疫及肿瘤免疫诊断会上被首次提出。现用于临床的肺癌相关肿瘤标志物包括 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 等。

CEA 在肺癌诊治中本质上是腺癌的标志物，在肺腺癌内平均水平明显升高。洪萍等^[2]的研究显示，肺腺癌患者血清 CEA 水平明显高于肺良性疾病组，在肺癌患者中，肺腺癌患者血清 CEA 水平明显高于鳞癌及小细胞肺癌。CA50 是一种分布于多器官的普遍肿瘤标志相关抗原，肺癌患者血清中亦存在。有研究表明，CA50 对鉴别良、恶性胸腔积液亦有较大的应用价值。本资料提示，CA50 和 CEA 的结果相似，综合考虑疗效与病理类型两方面影响因素，CA50 及 CEA 的数值变化差异均有统计学意义(*P*_{CEA} = 0. 034、*P*_{CA50} = 0. 003)，相比鳞癌和小细胞癌，腺癌组中 CEA 和 CA50 在化疗前、缓解及进展时的中位数差值最明显，且进展时 CEA 和 CA50 指标明显升高。因此，CEA 及 CA50 是评价晚期肺癌化疗疗效特别是进展评估的敏感指标。

CYFRA21-1 是癌细胞分化过程中产生的一种称为细胞角蛋白 19(CK-19)的片段物质，广泛存在于肠、胰管及肺泡等部位的上皮细胞中。当上述细胞癌变时，CYFRA21-1 在组织液、血液中的浓度上升^[3]。CYFRA21-1 被认为是检测肺鳞癌的首选肿瘤标志物^[4]。Trapé 等^[5]研究发现接受化疗的肺癌患者血清中 CYFRA21-1 的水平可以用于监测肺癌患者疾病进展情况。SCC 是一种糖蛋白，存在于子宫、肺、头颈部等鳞状上皮细胞癌的细胞质中。SCC 在肿瘤细胞中参与肿瘤的生长，

它有助于所有鳞状上皮细胞起源癌的诊断和监测。与 CA50 和 CEA 的结果相似, CYFRA21-1 及 SCC 指标变化差异均有统计学意义($P_{\text{CYFRA21-1}}=0.039$ 、 $P_{\text{SCC}}=0.019$), 鳞癌组中 CYFRA21-1 和 SCC 在化疗前、缓解及进展时的中位数差值最明显。因此, CYFRA21-1 及 SCC 可以看作是检测肺腺癌的肿瘤标志物。

NSE 正常存在于神经元、周围神经组织和神经内分泌组织细胞质内, 在细胞被破坏时释放出来。在来源于神经外胚层或神经内分泌组织的肿瘤患者, 血清内会出现高水平的 NSE 浓度, 如神经母细胞瘤和小细胞肺癌。NSE 被认为是小细胞肺癌的首选标志物^[6-7]。小细胞肺癌对化疗有很高的敏感性, 但进展率高、生存期短, 病情进展快, 因此 NSE 指标显得尤为重要。有研究提示, NSE 的变化能很好地反映对化疗有反应者的病情^[8], 而 Fazazi 等的研究指出测量化疗后 28 d NSE 值对小细胞肺癌患者预后的判断更有意义。刘丽诗等^[9]等认为 NSE 可作为独立的预后因子指导临床合理治疗。本研究提示, 小细胞肺癌患者血清 NSE 指标变化差异有统计学意义($P_{\text{NSE}}=0.000$), NSE 可作为检测小细胞肺癌的肿瘤标志物, 且对于评价化疗疗效, 特别是监测其进展与是否具有十分重要的意义。

综上所述, 肿瘤标志物 CEA、CA50、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 可分别作为晚期肺腺癌、鳞癌及小细胞癌的化疗疗效及进展评估的敏感指标, 监测其数值的变化对于疾病的治疗和随访具有重要的意义。

参考文献

[1] 陈万青, 张思维, 邹小农, 等. 2004~2005 年中国肺癌死亡

(上接第 182 页)

参考文献

[1] 姜志凤, 宗玮芳, 徐叶, 等. 不同妊娠期正常孕妇及产科早期 DIC 患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FM 变化的探讨[J]. 检验医学, 2011, 26(2): 111-113.

[2] 张之南. 血液病疗效及诊断标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 319-321.

[3] 周哲. 妊娠高血压综合征患者血清凝血指标和 D-二聚体的变化及临床意义[J]. 南通大学学报: 医学版, 2011, 31(6): 418-419.

[4] 乔凤伶, 江咏梅, 石华, 等. 产科弥散性血管内凝血实验室诊断评价分析[J]. 成都医学院学报, 2011, 6(4): 327-329.

[5] 高玲, 黄彬, 林爱华, 等. 产科早期弥漫性血管内凝血患者止凝血功能的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(12): 1144-1147.

[6] 甘明, 刘剑荣, 廖永强, 等. 弥散性血管内凝血新生儿凝血与纤溶的改变及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(18): 2277-2278.

[7] 王岩, 苏萍. 新生儿弥散性血管内凝血的早期诊断及治疗进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(4): 247-250.

情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(5): 378-382.

[2] 洪萍, 刘爱英. 四种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断、治疗检测及判断预后的价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(4): 677-679.

[3] 张国明, 胡礼仪. 肺癌的新型标志 Cytokaratin 19 的研究现状[J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(3): 70-72.

[4] 税莉莉. 肺癌患者血清中 CEA、CYFKA21-1、NSE、SCC 检测的临床意义[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2010, 16(3): 708-710.

[5] Trapé J, Pérez de Olaguer J, Buxó J, et al. Biolllgical variation of tumor markers and its application in the detection of disease progression patients with non-small cell llung cancer[J]. Clin Chem, 2005, 51(1): 219-221.

[6] 张继朋, 李高峰, 叶联华. 肿瘤标志物在肺癌的临床应用进展[J]. 中国实用医药, 2010, 31(5): 253-254.

[7] 罗国忠, 刘雪琴. 肿瘤标志物联合检测在肺癌临床诊断中的应用[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 19(2): 144-145.

[8] Ebert W, Muley T, Trainer C, et al. Comparison of changes in the NSE levels with clinical assessment in therapy monitoning of patients SCLC[J]. Anticancer Res, 2002, 22(2B): 1083-1088.

[9] 刘丽诗, 胡华成. 神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、乳酸脱氢酶在小细胞肺癌中的预后价值比较[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(2): 261.

(收稿日期: 2013-06-18 修回日期: 2013-09-27)

[8] 李君君, 陈方平, 颜家运, 等. 弥散性血管内凝血早期诊断的实验研究[J]. 临床血液学杂志, 2003, 16(2): 82-84.

[9] 杨春, 吴炜, 孙海雯, 等. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白原检测在诊断弥散性血管内凝血方面的临床意义[J]. 求医问药: 下半月, 2013, 6(1): 132-135.

[10] 黄坚, 曾雪, 李成. 弥散性血管内凝血患者出凝血分子标志物的检测及其临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2013, 8(10): 332-336.

[11] 甘明, 刘剑荣, 廖永强, 等. 弥散性血管内凝血新生儿凝血与纤溶的改变及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(28): 405-409.

[12] 裴兵, 刘利, 吴辉. 凝血与纤溶指标在产科弥漫性血管内凝血诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(28): 369-372.

[13] 崔红英. 凝血与纤溶系统水平在产妇 DIC 中的效果比较[J]. 河南外科学杂志, 2012, 5(20): 423-426.

[14] 岑丽娟. 感染及血液透析与弥散性血管内凝血之间的关系分析[J]. 中国保健营养, 2013, 3(25): 126-129.

(收稿日期: 2013-07-08 修回日期: 2013-09-26)