

多种指标联合检测非小细胞肺癌的诊断价值

刘 敏, 陈昌国, 马 聪, 赵强元, 李 娜, 郭建巍, 乐 宇, 贾 坤(解放军海军总医院检验科 100048)

【摘要】 目的 探讨血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片断(CYFRA21-1)、乳酸脱氢酶(LDH)检测在非小细胞肺癌临床诊断中的价值。**方法** 选择病理确诊的非小细胞肺癌患者 86 例作为研究对象,选取 50 例非肿瘤肺部感染患者及 60 例体检健康者血清作对照,采用 Beckman 全自动免疫分析系统检测患者血清中 CEA、CYFRA21-1 水平, Roche 411 检测患者血清中 NSE 水平, Beckman 全自动生化仪(AU5821)检测 LDH 水平,分析 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平与非小细胞肺癌临床特征之间的关系。**结果** (1)非小细胞肺癌患者血清中 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平明显高于非肿瘤肺部感染患者及健康者;(2)非小细胞肺癌组中 NSE 在未分型患者中水平明显高于鳞状细胞癌和腺癌患者, CYFRA21-1 在鳞状细胞癌中水平较高, CEA、LDH 的水平差异不明显;(3)NSE、CEA、CYFRA21-1 联合检测阳性率高于 NSE 单独检测的阳性率。**结论** 血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 水平联合检测有利于提高非小细胞肺癌的诊断率。

【关键词】 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)22-3116-03

The diagnostic value of the combined detecting of NSE, CEA, CYFRA21-1, LDH in non-small-cell lung carcinoma LIU Min, CHEN Chang-guo, MA Cong, ZHAO Qiang-yuan, LI Na, GUO Jian-wei, YUE Yu, JIA Kun (Department of Clinical Laboratory, Navy General Hospital Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To study the clinical diagnostic value of serum neuron-specific enolase (NSE), carcino-embryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), lactic dehydrogenase (LDH) in patients with non small cell lung cancer. **Methods** A total of 86 patients with non small cell lung carcinoma were selected as objects in this research, 50 patients with none tumor pulmonary infection and 40 healthy persons were selected into control group. CEA, CYFRA21-1 levels were detected by automatic immunoassay system Beckman, the level of NSE were detected by Roche 411 and LDH were detected by automatic biochemistry system. Analyzed the relationship between serum NSE, CEA, CYFRA21-1, LDH levels and the clinical features of non small cell lung cancer patients. **Results** The serum NSE, CEA, CYFRA21-1, LDH levels in non small cell lung carcinoma patients were significant higher than those in pulmonary infection patients and healthy persons. The NSE level in patients that subtype not defined was significant higher than the squamous-cell carcinoma patients and adenocarcinoma. CYFRA21-1 was high in squamous-cell carcinoma, no differences were found on the levels of CEA and LDH. The detection rate of the combined detection of NSE, CEA, CYFRA21-1 was higher than the single detection of NSE. **Conclusion** The combined detection of serum NSE, CEA, and CYFRA21-1 could improve the diagnostic rate.

【Key words】 none-small-cell lung carcinoma; tumor marker; combined detecting

肺癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一,其发病率和病死率逐年增加,在我国肺癌发病率和病死率位居所有肿瘤的首位^[1]。依据其生物学特性,将肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌。NSCLC是指除小细胞肺癌外的其他所有类型,包括鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞癌、肉瘤样癌,约占肺癌的70%~85%。目前尚无理想的肺癌标志物,文献[2-7]报道可用于肺癌诊断标志物的有癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片断(CYFRA21-1)、糖链抗原 125(CA125)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及乳酸脱氢酶(LDH)等。本文探讨 NSE、CEA、CYFRA21-1 及 LDH 联合检测在 NSCLC 早期诊断及预后中临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月至 2013 年 12 月在本院确诊的 NSCLC 患者 86 例设为 NSCLC 组,其中男 52 例,女 34 例,平均年龄(51.3±12.3)岁。所有 NSCLC 患者均经病理组织学诊断,包括腺癌 47 例,鳞状细胞癌 21 例,未进行组织分型的 18 例;选择同期在本院就诊的非肿瘤肺部感染患者 50 例

(非肿瘤肺部感染组),其中男 32 例,女 18 例,平均年龄(43.4±9.1)岁;选择同期在本院健康体检的健康者 60 例设为健康对照组,其中男 30 例,女 30 例;平均年龄(41.6±8.5)岁。

1.2 方法 所有受试者均采集清晨空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min 室温离心 10 min,分离血浆。使用 Roche Cobase E411 及配套试剂免疫发光法检测 NSE;使用 Beckman DXI800 全自动免疫分析仪及配套试剂免疫发光法检测 CEA、CYFRA21-1;使用 Beckman AU5821 全自动生化分析仪及配套试剂速率法检测 LDH,操作均按说明书由专业检验人员进行。正常参考值: NSE<14.1 ng/mL, CEA<3 ng/mL, CYFRA21-1<3.3 ng/mL, LDH 109.0~245.0 U/L,大于参考值上限即判定为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平比较

NSCLC 组 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平均高于非肿瘤肺部感染组和健康对照组,差异有统计学($P<0.05$);非肿瘤肺部感染组与健康对照组 4 个指标水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 NSCLC 组 3 个亚型中 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平 在 NSCLC 组中 NSE 水平在组织未分型患者中最高为(35.3±3.8)ng/mL,CYFR21-1 则在鳞状细胞患者中水平最高为(5.1±0.4)ng/mL,CEA 和 LDH 水平在 3 种亚型中差异不大。见表 2。

表 1 各组血清 NSE、CEA、CYFR2A1-1、LDH 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(U/L)
健康对照组	60	6.2±1.1	1.6±0.2	1.0±0.2	153.1±11.5
非肿瘤肺部感染组	50	5.9±1.9	1.7±0.3	1.1±0.2	158.0±12.8
NSCLC 组	86	24.2±3.6	4.9±0.3	3.7±0.4	439.2±19.8

表 2 非小细胞肺癌组三个亚型中 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 水平($\bar{x}\pm s$)

类型	<i>n</i>	NSE(ng/mL)	CYFR21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(U/L)
腺癌	21	23.0±2.3	3.8±0.3	3.6±0.6	431.0±13.1
鳞状细胞癌	14	22.0±2.9	5.2±0.4*	3.7±0.3	425.0±14.3
组织未分型	8	35.0±3.8*	3.7±0.2	3.6±0.4	422.0±10.9

注:与腺癌组、鳞状细胞癌组相比,* $P<0.05$ 。

表 3 各组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 阳性检出率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(U/L)	CYFR21-1 (ng/mL)	NSE+CEA+ CYFR21-1	NSE+CEA+ LDH+CYFR21-1
健康对照组	60	0(0.0)	1(2.5)	1(2.5)	0(0.0)	2(5.0)	2(5.0)
非肿瘤肺部感染组	50	1(3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	2(6.7)	2(6.7)
NSCLC 组	86	29(33.7)	42(48.8)	19(22.1)	37(44.2)	58(67.4)	44(51.2)

表 4 不同指标诊断 NSCLC 的阳性预测值和阴性预测值(*n*)

检测结果	NSE		CEA		LDH		CYFR21-1		NSE+CEA+CYFR21-1		NSE+CEA+LDH+CYFR21-1	
	对照组	NSCLC 组	对照组	NSCLC 组	对照组	NSCLC 组	对照组	NSCLC 组	对照组	NSCLC 组	对照组	NSCLC 组
阳性	1	29	1	42	2	19	0	37	4	58	4	44
阴性	109	57	109	44	108	67	110	49	106	28	106	42
阳性预测值	0.15		0.22		0.11		0.25		0.32		0.24	
阴性预测值	0.85		0.78		0.89		0.75		0.68		0.76	

3 讨 论

肿瘤是严重威胁人类健康的疾病之一,早发现、早治疗及有效监测可以明显降低肿瘤的病死率,提高患者的生存时间。肿瘤标志物检测作为一种非侵袭性的检查方法具有简单易行、无创等优点,在肿瘤普查、诊断、判断预后和转归、评价治疗疗效和高危人群随访观察等方面都具有较大的实用价值。肺癌是我国发病率和病死率首位的恶性肿瘤,由于缺乏较好的肿瘤标志物,肺癌早期诊断主要依赖于病理学检查和影像学检查。近年来,肺癌肿瘤标志物已成为肺癌早期诊治的研究热点^[8-10]。目前本院用于肺癌检测的检测指标主要为 CYFR21-1 和 NSE,但是单一的肿瘤标志物检测在特异性和准确性方面存在一定的不足,而不同肿瘤标志物联合检测或与其他生化指标联合检测有助于提高肿瘤的诊断准确性。

CEA 是一类具有人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋

2.3 各组血清中 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 阳性检出率 各组血清中 NSE、CEA、CYFRA21-1、LDH 阳性检出率最高的为 NSCLC 组,NSE、CEA、CYFRA21-1 3 种指标的联合检测阳性检出率最高为 67.4%。见表 3。

2.4 不同指标对 NSCLC 诊断的阳性预测值及阴性预测值 不同指标对 NSCLC 的诊断价值不一,其中 CEA 和 CYFR21-1 单个指标的诊断价值要优于 NSE 和 LDH,而 NSE、CEA、CYFR21-1 3 个指标联合检测对于 NSCLC 的诊断价值较高,见表 4。

白,可进入淋巴与血液循环中,使血清中水平升高。CEA 能否用作肺癌的诊断指标是有争议的,大部分的研究均认为血浆中 CEA 水平与 NSCLC 的手术后复发、患者生存期有关^[2]。本研究 NSCLC 患者的 CEA 水平为(3.7±0.4)ng/mL,阳性检出率为 48.8%(42/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);CEA 在 NSCLC 肺癌的亚型间水平相差不大,差异无统计学意义($P>0.05$)。CYFRA 21-1 主要分布在肺及乳腺上皮,正常细胞有一定水平的表达。在恶性肺癌组织中 CYFRA 21-1 水平丰富,被认为是一种主要用于检测肺癌的肿瘤标记物,尤其对 NSCLC 的诊断具有重要价值。Ardizzoni 等^[8]发现晚期 NSCLC 患者化疗后 CYFRA21-1 水平下降达 20%以上者总生存时间延长。本研究中 NSCLC 患者的 CYFRA 21-1 水平为(4.9±0.3)ng/mL,阳性检出率为 44.2%(37/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组

相比,差异有统计学意义($P<0.05$);CYFRA21-1 在鳞状细胞癌患者表达水平为 $(5.1\pm0.4)\text{ng/mL}$,明显高于腺癌和组织未分型患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。NSE 是烯醇化酶的同工酶,其既是神经母细胞瘤的肿瘤标志物,也是目前小细胞未分化癌较好的标志物^[11-13]。大多数小细胞肺癌患者血清 NSE 水平明显增高,NSE 被认为是监测小细胞支气管癌的首选标志物^[9]。本研究中 NSCLC 患者的 NSE 水平为 $(24.2\pm3.6)\text{ng/mL}$,阳性检出率为 33.7%(29/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);NSE 水平在组织未分型患者中最高为 $(35.3\pm3.8)\text{ng/mL}$,与腺癌患者和鳞癌患者相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。乳酸脱氢酶是一种糖酵解酶,研究表明,乳酸脱氢酶在人体内大量积累后会加速肿瘤细胞的增殖,肿瘤细胞转移、浸润、侵袭和恶化促进肿瘤的发生、发展^[14]。本研究中 NSCLC 患者的 LDH 水平为 $(439.2\pm19.8)\text{U/mL}$,阳性检出率为 22.1%(19/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);LDH 水平在 NSCLC 肺癌的亚型间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

在本研究中,NSCLC 患者的 3 种血清肿瘤标志物及 LDH 水平均明显高于非肿瘤肺部感染组和健康对照组,CEA、NSE、CYFRA21-1 的联合检测检测(阳性率为 67.4%,阳性预测值为 0.32)对 NSCLC 有较高的辅助诊断价值,能使肺癌诊断的敏感性和准确性有较大的提高;而 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合 LDH 检测的阳性率为 51.2%,说明 LDH 在与其他肿瘤标志物检测 NSCLC 方面并不理想。由于受样本量相对较小的影响,选择适用于 NSCLC 诊断的肿瘤标志物组合还需进一步扩大样本量进行验证。

参考文献

[1] Hepeng J. A controversial bid to thwart the ‘Cantonese cancer’[J]. Science, 2008, 321(5893): 1154-1155.

[2] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 138-43.

[3] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic Value of Tumor Markers, NSE, CA125 and SCC, in Operable NSCLC Patients[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 11145-11156.

[4] Park SY, Lee JG, Kim J, et al. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated

adenocarcinoma of lung[J]. Lung Cancer, 2013, 79(2): 156-160.

[5] Chen F, Luo X, Zhang J, et al. Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Med Oncol, 2010, 27(3): 950-957.

[6] Cedrés S, Nunez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.

[7] Zateska M, Szturmowicz M, Zych J, et al. Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2010, 78(1): 14-20.

[8] Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2006, 107(12): 2842-2849.

[9] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol. 2008, 26(26): 4244-4252.

[10] 鞠方鹤, 肖祖克. 肺癌肿瘤标志物的研究近况[J]. 南昌大学学报:医学版, 2010, 50(2): 134-136.

[11] 周新, 府伟灵. 临床生物化学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 407-408.

[12] 赵田, 陈晓华, 傅冬梅, 等. CEA、CA125、NSE、SCC 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(12): 2380-2382.

[13] 曾显声, 周燕斌. 肺癌血清肿瘤标志物的研究现状[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(2): 73-76.

[14] Zhao D, Zou SW, Liu Y, et al. Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2013, 23(4): 464-476.

(收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-04-12)

(上接第 3115 页)

的病例及临床评估,更多的骨代谢指标及更长时间的观察,甚至需统一检测方法。

参考文献

[1] 夏维波. 骨转换生化标志物的检测及临床评价[J]. 医师进修杂志:内科版, 2005, 28(9): 3-6.

[2] 李双庆, 杨定焯. 骨转换生化指标临床应用研究进展[J]. 国外医学:内分泌学分册, 2002, 22(4): 221-223.

[3] 周丽珍, 向青, 刘忠厚. 合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南(2004 年版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(4): 397-404.

[4] 廖文胜, 戴尅戎, 汤亭亭, 等. 老年骨折患者骨转换生化指标的初步分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(4): 324-

325.

[5] 张英. 中老年人骨代谢生化标志物骨钙素测定的临床价值[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(10): 1243-1244.

[6] 杨成宇, 阮祥燕, 刘忠厚. 生化标志物在骨质疏松诊断、骨折预测和疗效观察中的应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(4): 371-380.

[7] Herrmann M, Klitscher D, Georg T, et al. Different kinetics of bone markers in normal and delayed fracture healing of long bones[J]. Clin Chem, 2002, 48(12): 2263-2266.

[8] Stoffel K, Engler H, Kuster M, et al. Changes in biochemical markers after lower limb fractures[J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 131-134.

(收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-05-20)