

肺癌标志物对汉族和维吾尔族肺癌患者的诊断价值比较

赵晓群, 封敏, 黄艳春[△] (新疆医科大学附属肿瘤医院检验科, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 目的 利用 ROC 曲线探讨 6 种肿瘤标志物在新疆维吾尔族和汉族肺癌患者中诊断价值的差异。方法 采用化学发光法检测血清中的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 21-1 片段(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)、鳞状细胞癌抗原(SCC)的水平,并根据 ROC 曲线建立合理的曲线下面积和临界值,并且比较两民族在临界值的真阳性率的差异。结果 (1)6 种肿瘤标志物在汉族病例组的表达与汉族对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$),维吾尔族病例组中的表达与维吾尔族对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$),在汉族病例组中的表达和维吾尔族病例组差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)小细胞肺癌中 Pro-GRP 和 NSE 在汉族和维吾尔族的 ROC 曲线下面积均大于 0.7;鳞癌中 SCC、CYFRA21-1 和 Pro-GRP 在汉族和维吾尔族的 ROC 曲线下面积均大于 0.7;腺癌中 CA125、CEA 和 Pro-GRP 在汉族和维吾尔族的 ROC 曲线下面积均大于 0.7。(3)小细胞肺癌中 NSE 在汉族和维吾尔族的临界值的真阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),临界值分别为 16.31 ng/mL、12.12 ng/mL;鳞癌中 Pro-GRP 在两民族的临界值的真阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),临界值分别为 20 ng/L、23.03 ng/L。结论 NSE 和 Pro-GRP 临界值的真阳性率在汉族和维吾尔族中分别在小细胞癌、鳞癌中有差异,因此临床医师在诊断肺癌时,此两种指标要与民族相联系。

【关键词】 肺癌; 肿瘤标志物; 不同民族; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.01.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)01-0037-03

Comparison of diagnostic values of lung cancer markers for Han and Uygur patients with lung cancer ZHAO Xiao-qun, FENG Min, HUANG Yan-chun[△] (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830011, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the diagnostic value differences of six kinds of tumor marker for Xinjiang Uygur and Han patients with lung cancer by using the ROC curve. **Methods** The chemiluminescence method was adopted to detect serum CEA, CA125, CYFRA21-1, NSE, Pro-GRP and SCC levels, and according to the receiver operating characteristic curve (ROC) the reasonable area under the curve and critical values were established, and the differences in the true positive rate of critical values were compared between the two nationalities. **Results** (1) The expression of six kinds of tumor marker had statistical differences between the Han patients group and the Han control group ($P < 0.05$); which had statistical differences between the Uygur patients group and the Uygur control group ($P < 0.05$); which had no statistical differences between the Han patients group and the Uygur patients group ($P > 0.05$). (2) The area under the ROC curve of Pro-GRP and NSE in Han and Uygur small cell lung cancer was greater than 0.7; the area under the ROC curve of SCC, CYFRA21-1 and Pro-GRP in Han and Uygur squamous cell carcinoma was greater than 0.7; the area under the ROC curve of CA125, CEA and Pro-GRP in Han and Uygur adenocarcinoma was greater than 0.7. (3) The difference in the true positive rate of NSE critical values in Han and Uygur small cell lung cancer had statistical significance ($P < 0.05$), the critical values were 16.31 ng/mL and 12.12 ng/mL respectively; the true positive rate of Pro-GRP critical value in Han and Uygur squamous cell carcinoma had statistical difference ($P < 0.05$), the critical values were 20 ng/L and 23.03 ng/L respectively. **Conclusion** The true positive rate of NSE and Pro-GRP critical values in Han and Uygur small cell carcinoma and squamous cell carcinoma has difference. Therefore in diagnosing lung cancer by clinicians, these two kinds of indicator should be linked with the nationality.

【Key words】 lung cancer; tumor marker; different nationalities; ROC curve

病理学检查是肺癌诊断的金标准,特异性高,但是一种有创伤的诊断手段,患者往往不能接受,而且有些肺癌取材存在一定的难度,因此需要一些无创的检查手段辅助诊断。影像学检查是肺癌的主要检查手段,但价格昂贵,而且与影像科诊断医师的经验有关,对微小病灶的检查比较困难。血清肿瘤标志物的异常比影像学异常出现得要早,而且方便、便宜、可重复,对于无临床症状的患者任何一项肿瘤标志物异常都可能有意

义,但是在健康者和肺良性病变患者也可能升高^[1]。应用 ROC 曲线建立试验诊断临界值能够有效地提高灵敏度和特异度,更符合临床诊断的客观实际,具有一定的实用价值^[2]。新疆是一个多民族地区,主要以汉族和维吾尔族为主。近年来,肺癌患病率在新疆呈现上升趋势,因此本研究应用 ROC 曲线探讨 6 种肿瘤标志物在新疆汉族和维吾尔族肺癌患者中诊断价值的差异,具有重要的实际意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组均为 2011 年 3 月至 2012 年 10 月在本院初次住院的肺癌患者 342 例,均经病理确诊,其中非小细胞肺癌(NSCLC)147 例,即鳞癌 63 例(汉族 37 例、维吾尔族 26 例)、腺癌 84 例(汉族 44 例、维吾尔族 40 例),小细胞肺癌(SCLC)195 例(汉族 106 例、维吾尔族 89 例)。对照组 136 例(汉族 75 例、维吾尔族 61 例)为同期到本院体检或治疗的肺部良性疾病患者,其中肺部良性疾病 84 例、健康体检组 52 例。

1.2 仪器与试剂 用雅培 I2000 微粒子发光法测定癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 21-1 片段(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)、鳞状细胞癌抗原(SCC)的水平,严格按操作步骤进行,禁止标本反复冻融或加热。

1.3 方法 两组均于入院后治疗前抽取清晨空腹静脉血约 2.5 mL,静置 20 min 后,室温下离心,3 000 r/min,4 min 后分

离血清,置于-20℃冰箱冻存。

1.4 参考值 血清 CA125 0~35 U/mL,CYFRA21-1 0~3.3 ng/mL,CEA 0~5 μg/L,NSE 0~15.2 ng/mL,Pro-GRP 0~40 ng/L,SCC 0~1.5 ng/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行统计比较,两两比较用 SNK 法;计数资料比较用 χ^2 检验,采用 ROC 曲线进行诊断试验效能评价。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 6 种血清肿瘤标志物水平的比较 6 种肿瘤标志物在汉族病例组和汉族对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),但在汉族病例组和维吾尔族病例组差异无统计学意义($P > 0.05$),在维吾尔族病例组和维吾尔族对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 汉族和维吾尔族在病例组和对照组 6 种血清肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	CEA(μg/L)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	Pro-GRP(ng/L)	SCC(ng/mL)
汉族病例组	187	5.68±7.65*	17.16±13.81*	6.7±11.3*	28.13±23.66*	32.64±13.41*	0.81±1.03*
汉族对照组	755	3.00±2.57	10.99±5.04	2.67±3.33	21.92±9.00	19.80±9.38	0.39±0.46
维吾尔族病例组	155	5.75±7.9#	18.02±16.43#	5.94±12.26#	30.25±24.14#	30.84±14.94#	0.62±0.79#
维吾尔族对照组	61	2.64±3.03	9.54±4.96	1.98±1.37	19.85±12.07	16.06±5.71	0.31±0.39
<i>F</i>		5.61	9.74	5.09	5.02	37.96	7.74
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与汉族对照组比较,* $P < 0.05$;与维吾尔族对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 在小细胞肺癌中的 ROC 结果和 ROC 曲线图 汉族和维吾尔族在小细胞肺癌中的 ROC 结果和 ROC 曲线图表明曲线下面积,Pro-GRP 和 NSE 均大于 0.7,在汉族分别为 0.86、0.75,临界值分别为 26.45 ng/L、16.31 ng/mL,在维吾尔族分别为 0.869、0.82,临界值分别为 24.58 ng/L、12.12 ng/mL。见图 1、图 2。

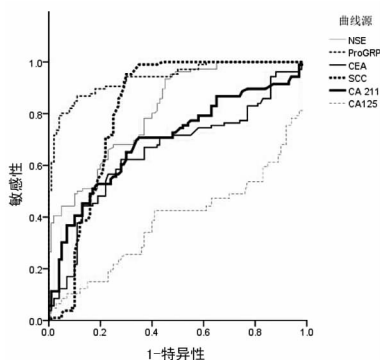


图 1 汉族在小细胞肺癌中肿瘤标志物 ROC 曲线图

2.3 在鳞癌中 ROC 结果和 ROC 曲线图 汉族和维吾尔族在鳞癌中的 ROC 结果和 ROC 曲线图表明曲线下面积,SCC、CYFRA21-1 和 Pro-GRP 均大于 0.7,在汉族分别为 0.957、0.905、0.750,临界值分别为 1.07 ng/mL、3.01 ng/mL、20 ng/L,在维吾尔族分别为 0.929、0.852、0.846,临界值分别为 0.92 ng/mL、3.01 ng/mL、23.03 ng/L。见图 3、4。

2.4 在腺癌中 ROC 结果和 ROC 曲线图 汉族和维吾尔族在腺癌中的 ROC 结果和 ROC 曲线图表明曲线下面积,CA125、

CEA 和 Pro-GRP 均大于 0.7,在汉族分别为 0.884、0.788、0.707,临界值分别为 36.13 U/mL、3.04 μg/L、17 ng/L,在维吾尔族分别为 0.889、0.848、0.797,临界值分别为 32.38 U/mL、3 μg/L、19.33 ng/L。见图 5、6。

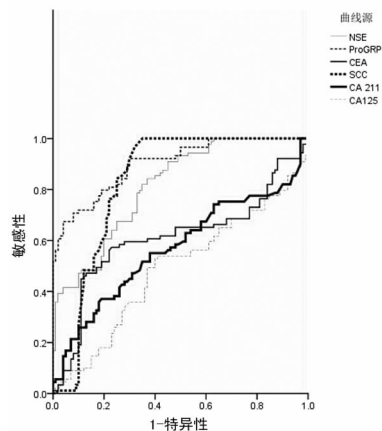


图 2 维吾尔族在小细胞肺癌中的肿瘤标志物 ROC 曲线图

2.5 小细胞肺癌、鳞癌和腺癌中真阳性率在汉族和维吾尔族的临界值的比较 小细胞肺癌中 NSE 在汉族和维吾尔族的临界值时的真阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),但 Pro-GRP 在两民族的真阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。鳞癌中 Pro-GRP 在两民族的真阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),但 SCC、CYFRA21-1 在两民族差异无统计学意义($P > 0.05$)。腺癌中 CA125、CEA、Pro-GRP 在两民族差异无统计学意义($P > 0.05$)。

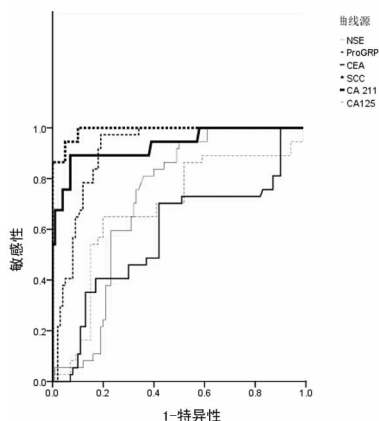


图 3 汉族在鳞癌中肿瘤标志物 ROC 曲线图

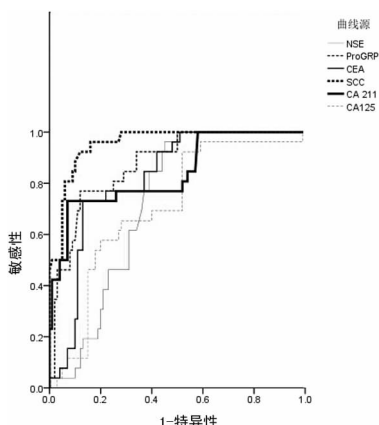


图 4 维吾尔族在鳞癌中的肿瘤标志物 ROC 曲线图

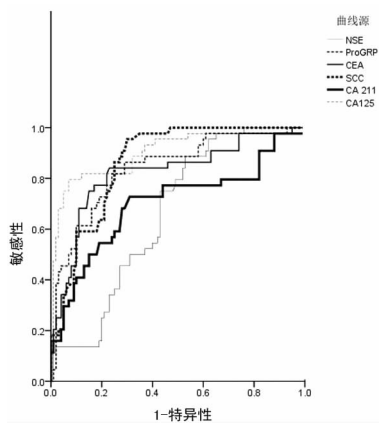


图 5 汉族在鳞癌中肿瘤标志物 ROC 曲线图

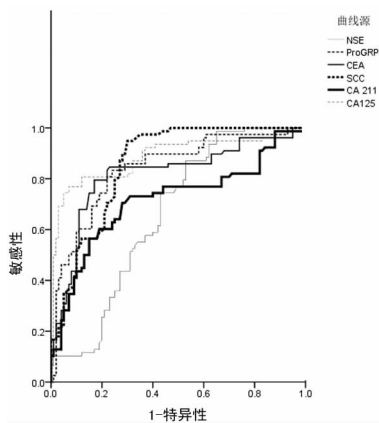


图 6 维吾尔族在鳞癌中的肿瘤标志物 ROC 曲线图

3 讨 论

肺癌有时很难与肺良性疾病相鉴别,容易导致患者错失最佳治疗时期而延误治疗,因此肺癌肿瘤标志物对于肺癌早期的准确诊断起着关键的作用,而早期诊断的准确性主要取决于灵敏度和特异度。灵敏度和特异度取决于诊断临界值的选定,选定合适的诊断临界值或如何选定诊断临界值^[3]对肿瘤标志物的评价很重要。ROC 曲线即受试者工作曲线,它综合了灵敏度与特异性的特点,而且在曲线上选择诊断效果最佳的截断点作为诊断临界值^[4]。参考范围指用一定数量的正常个体在一定范围的实验结果数值,与诊断临界值有着不同的意义^[5]。肿瘤标志物的临床性能评价^[6]对于临床医师对于肺癌的诊断很有必要,而且肺癌的肿瘤标志物对于不同民族肺癌患者的诊断价值的差异性鲜有报道。

在小细胞肺癌中,汉族和维吾尔族的 Pro-GRP 和 NSE 的 ROC 面积大于 0.7,最大为 0.86,说明对于小细胞肺癌在汉族和维吾尔族的诊断准确性较好,但是其他 4 项指标的 ROC 面积小于 0.7,表明在汉族和维吾尔族中对于小细胞肺癌无明显诊断价值。在鳞癌中 SCC、CYFRA21-1 和 Pro-GRP 在汉族和维吾尔族的面积均大于 0.7,其中 CYFRA21-1 在两民族中均大于 0.8,SCC 在两民族中均大于 0.9,提示 CYFRA21-1 和 SCC 在两民族中对于鳞癌有很大的临床诊断价值,SCC 更具有优势。国外有学者研究 SCC 在鳞癌的阳性率可达到 60%,而其他类型的肺癌的阳性率不足 30%^[7]。在腺癌中 CA125、CEA 和 Pro-GRP 在两民族的曲线下面积均大于 0.7,对于腺癌有良好的临床诊断价值,其中 CA125 的曲线下面积大于 0.8,提示 CA125 在两民族中对于腺癌的诊断有比较突出的优势。

小细胞肺癌中 NSE 在汉族和维吾尔族各自临界值的真阳性率相比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),临界值分别为 16.31 ng/mL、12.12 ng/mL,Pro-GRP 在汉族和维吾尔族各自临界值的真阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此 NSE 在两民族中初步诊断小细胞肺癌时要区分开,设定各自的试验诊断临界值,减少漏诊率和误诊率。Plebani 等^[8]研究表明 NSE 水平在小细胞癌中最高,高于其他类型的肺癌。国外文献报道血清 NSE 水平在治疗前反映肿瘤负荷,并且与患者的生存率相关,其检测数值越高提示预后越差,因此在治疗前,NSE 的检测水平可以作为患者的预后指标^[9]。Hirose 等^[10]发现在复发期 60.2%患者血清中 NSE 浓度升高,对于复发后的再次缓解,NSE 是有用的预测因子。而 Pro-GRP 对于两民族鳞癌的试验诊断要调整各自的试验诊断临界值;腺癌中 CA125、CEA 和 Pro-GRP 水平在两民族间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上所述,Pro-GRP 和 NSE 对小细胞肺癌有良好的临床诊断价值;SCC、CYFRA21-1 和 Pro-GRP 对鳞癌有很好的诊断价值,SCC 更具有优势;CA125、CEA 和 Pro-GRP 对腺癌有良好的诊断价值,且 CA125 更有优势。NSE 和 Pro-GRP 的临界值的真阳性率在汉族和维吾尔族中分别在小细胞癌、鳞癌中有差异,因此临床医师在诊断肺癌时,此两种指标要与民族相联系。

参 考 文 献

[1] 程黎明,邓玲艳,管青.评价 CYFRA2121、NSE 和 CEA 非小细胞肺癌的诊断价值[J].中国实验诊断学,2009,13(4):489-492. (下转第 42 页)

粥样化病理改变,具有恢复血管内皮功能及抗感染等作用^[7]。研究表明,阿托伐他汀能将血压控制在理想范围内,进而降低心脑血管疾病的风险值^[8]。硝苯地平控释片是一线抗高血压的钙拮抗剂,也是防治冠心病、心绞痛的重要药物^[9]。本研究结果发现,两种药物联合使用可有效地提高降压的疗效,改善心绞痛发作和心电图的 ST 段改变,总体有效率均明显高于单独硝苯地平控释片治疗组,提示两种药物联合具有改善血压,缓解冠心病症状的作用。且治疗后,联合组的总胆固醇亦呈现明显下降,进一步证实了阿托伐他汀的降脂作用,但是三酰甘油、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白变化虽略微下降,差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与标本数量和受试对象的个体差异有关。

血管内皮功能的损害和 hs-CRP 水平的增高是高血压患者常见的表征。研究显示,一氧化氮和血浆内皮素-1 均是调节血管壁收缩状态和维持微环境稳定的关键因子^[10]。血压的异常增高可导致血管内皮功能损伤,导致一氧化氮合成减少,血浆内皮素-1 合成增加,破坏两者比例的平衡,降低血管顺应性,进而加剧血压的升高^[11]。本研究的结果发现,阿托伐他汀联合硝苯地平控释片明显改善了这两项指标数值,提示两种药物可协同调控一氧化氮—血浆内皮素-1 平衡,进而有效减轻血管内皮的损伤。此外,由于 hs-CRP 是高血压甚至是其诱发冠心病的特异性指标^[12],hs-CRP 水平的明显降低亦表明两种药物具有协同降低心血管疾病并发症的潜在作用。

参考文献

[1] 王增武,黄艳红. 中国高血压患病率与知晓率和控制率现状[J]. 中华健康管理学杂志,2013,7(2):139-140.
 [2] 翟屹,胡建平,孔灵芝,等. 中国居民高血压造成冠心病和脑卒中的经济负担研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(9):744-747.
 [3] 林东杰,叶鹏. 高血压危象患者中内皮功能障碍、血小板

活化、血栓形成和纤维蛋白溶解的实验研究[J]. 中华高血压杂志,2011,19(10):946-946.

[4] 李艳秀,张怡,牛文全,等. 高敏 C 反应蛋白在高血压多种危险因素中敏感性与特异性最高[J]. 中华高血压杂志,2009,17(6):507-510.
 [5] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 年修订版[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
 [6] Nieminen MS,Böhm M,Cowie MR,et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure;the task force on acute heart failure of the European society of cardiology [J]. Eur Heart J, 2005,26(4):384-416.
 [7] 胡慧,高毅滨. 阿托伐他汀钙对扩张型心肌病内皮功能的影响[J]. 检验医学与临床,2011,8(17):2052-2054.
 [8] 魏京霞,邵茜. 他汀类调脂药物的比较 [J]. 检验医学与临床,2007,4(2):112-113.
 [9] 刘际红. 拜新同联合辛伐他汀与倍他乐克联合辛伐他汀治疗对冠脉事件的影响观察[J]. 现代预防医学,2012,39(9):2348-2349.
 [10] 郭志军,周拥志,刘文捷,等. 还原型谷胱甘肽对原发性高血压患者高敏 C 反应蛋白和血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志,2012,20(12):1181-1184.
 [11] 康国强,陈树强,程祖建,等. 高血压患者血管内皮功能和血清脂肪细胞因子的变化及氯沙坦干预的作用 [J]. 临床心血管病杂志,2012,28(10):774-777.
 [12] 芦燕玲,于利群,潘伟琦,等. 老年高血压人群高敏 C 反应蛋白增高与新发心脑血管事件的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):26-28.

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-09-05)

(上接第 39 页)

[2] 林卫虹,廖伟娇,郑君德,等. Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 对肺癌的诊断价值 [J]. 热带医学杂志,2011,11(2):185-188.
 [3] 高云朝. 国内肿瘤标志物诊断性试验论文存在的问题 [J]. 放射免疫学,2006,19(6):512.
 [4] 吴广平,巴静,王恩华,等. 检测胸水中 CEA 在肺癌的诊断价值[J]. 中国肺癌杂志,2004,2(7):35-37.
 [5] 仲崇明,张子龄,蔡培培. ROC 曲线评估相关肿瘤标志物对肺癌的诊断临界值[J]. 标记免疫分析与临床,2009,16(5):308-309.
 [6] 仲崇明,孙永梅. 相关肿瘤标志物的检测在肺癌诊断性能中的评价[J]. 肿瘤防治研究,2008,35(11):827-828.
 [7] Duffy MJ, O' Donovan N, Crown J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients[J]. Cancer Treat Rev,2011,37(2):151-159.

[8] Plebani M,Basso D. Clinical evaluation of seven tumor markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results[J]. Bri J Cancer, 2005, 72(1):170-173.
 [9] Sturgeon CM,Duffy MJ,Hofmann BR,et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in lung, bladder,cervical and gastric cancers[J]. Clin Chem,2010, 56(6):1-48.
 [10] Hirose T. Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer[R]. Lung Cancer,2010,10(5):10-16.

(收稿日期:2014-03-31 修回日期:2014-09-08)