

糖类抗原 125、细胞角蛋白 19 片段、癌胚抗原在非小细胞肺癌中的临床应用价值*

姚亚超¹, 李 磊², 严 芳¹, 邱厚匡¹, 吴晓昀¹, 李亚红¹, 李泽泳¹, 张 珍¹, 李 楠¹, 张 智^{1△}

(1. 广东省第二人民医院检验医学部, 广州 510317; 2. 广州医科大学附属第三医院生殖医学中心/广东省生殖医学重点实验室, 广州 510150)

【摘要】 目的 探讨血清标志物糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断中的临床价值。**方法** 选择该院 NSCLC 患者 130 例、肺部良性疾病者 80 例,以及同期健康体检者 90 例(健康对照组),检测血清 CA125、CYFRA21-1、CEA 水平,采用 Graph Pad Prism 5 绘制 ROC 曲线,分析单独及联合检测时的诊断效能。**结果** CA125、CYFRA21-1、CEA 诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.836 8、0.842 4、0.785 2。CEA 的灵敏度最高,CYFRA21-1 的特异度最高;CYFRA21-1 和 CEA 联合检测的准确度高于 CA125 和 CEA。**结论** CYFRA21-1 和 CEA 联合检测不仅可用于 NSCLC 的诊断,还可用于特定病理类型 NSCLC 的鉴别诊断。

【关键词】 非小细胞肺癌; 诊断; 糖类抗原 125; 细胞角蛋白 19 片段; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1659-02

Explore clinical diagnosis value of CA125, CYFRA21-1 and CEA in non-small cell lung cancer YAO Ya-chao¹, LI Lei², YAN Fang¹, QIU Hou-kuang¹, WU Xiao-yun¹, LI Ya-hong¹, LI Ze-yong¹, ZHANG Zhen¹, LI Nan¹, ZHANG Zhi^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510317, China; 2. Department of Reproductive Medicine Center, Key Laboratory for Reproductive Medicine of Guangdong Province, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the values of CA125, CYFRA21-1 and CEA in diagnosing of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Serum samples from 130 NSCLC patients, 80 Patients with benign lung disease and 90 healthy donors were collected to detect the level of CA125, CYFRA21-1 and CEA. ROC was generated by Graph-Pad Prism 5. We also analyze the diagnosis efficiency of the separate and combined detection. **Results** ROC area under curve of CA125, CYFRA21-1 and CEA was 0.836 8, 0.842 4 and 0.785 2, separately. The sensitivity of CEA and the specificity of CYFRA21-1 was the highest in the three serum biomarkers. The accuracy of the combined detection for CYFRA21-1 and CEA was higher than that of the combined detection for CA125 and CEA. **Conclusion** Combined determination of CYFRA21-1 and CEA which is superior to combined detection of CA125 and CEA, not only had significant values for the diagnosis of NSCLC, but also can identify the pathological type of NSCLC.

【Key words】 NSCLC; diagnosis; CA125; CYFRA21-1; CEA

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤,其病死率居高不下。不能进行手术的非小细胞肺癌(NSCLC)治疗率很低^[1]。由于与肺良性疾病鉴别较为困难,NSCLC 患者常错过最佳治疗时期。因此,早期发现、诊断、治疗具有重要临床意义。近年来肿瘤标志物在肺癌中的临床应用价值受到关注,临床肺癌诊断的肿瘤标志物有多种,检测方法各异^[2-4]。目前尚未有糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)联合检测诊断 NSCLC 的报道,本研究通过比较 NSCLC、良性肺部疾病、健康对照者的水平和阳性率,评估 3 者对 NSCLC 诊断和鉴别判断的临床价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 7 月 1 日至 2014 年 11 月 1 日该院收治的病理学或细胞学证实的肺癌患者(NSCLC 组)130 例。良

性肺部疾病者包括肺结核、肺炎患者(疾病组)80 例,肺结核患者均为痰罗氏培养阳性的患者,肺炎患者为痰培养中查到致病菌或经抗炎治疗肺部病灶迅速消失的患者。该院 2014 年 10 月进行体检的健康体检者(健康对照组)90 例。所有研究对象的年龄为 16~88 岁。

1.2 检测方法 采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清 CA125、CYFRA21-1、CEA 水平,试剂均由瑞典 Can Ag 公司生产,按说明书要求进行严格操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,受试者工作特征(ROC)曲线使用 Graph Pad Prism 5 软件绘制,率的比较应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血清 CA125、CYFRA21-1、CEA 水平结果

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400639);广州医科大学博士启动基金项目(2014C39)。

作者简介:姚亚超,女,博士,主管技师,主要从事分子生物学研究。 △ 通讯作者, E-mail: yalw135@126.com。

比较 NSCLC 组患者血清 CA125、CYFRA21-1、CEA 水平与疾病组、健康对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象血清肿瘤标志物水平结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CA125 ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 (ng/L)	CEA ($\mu\text{g/L}$)
NSCLC 组	130	68.27 $\pm$ 20.29 ^{#*}	158.22 $\pm$ 123.24 ^{#*}	55.68 $\pm$ 26.79 ^{#*}
疾病组	80	2.35 $\pm$ 1.03	18.76 $\pm$ 11.23	1.89 $\pm$ 0.23
健康对照组	90	1.59 $\pm$ 1.38	19.27 $\pm$ 13.88	1.87 $\pm$ 0.39

注:与健康对照组比较,[#] $P<0.005$,与疾病组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 3 项肿瘤标志物的 ROC 曲线评价 以疾病组和健康对照组为对照,CYFRA21-1 ROC 曲线下面积 0.842 4,其灵敏度和特异度分别为 66.92%和 95.29%。CA125 ROC 曲线下面积 0.836 8。CYFRA21-1 和 CA125 ROC 曲线下面积均明显大于 CEA(0.785 2)。见图 1。

表 2 3 种肿瘤标志物联合检测对 NSCLC 诊断性能的比较[%(*n/n*)]

检测项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CA125	65.38(85/130)	92.94(158/170)	81.00(243/300)	87.63(85/97)	77.83(158/203)
CYFRA21-1	66.92(87/130)	95.29(162/170)	83.00(249/300)	91.58(87/95)	79.02(162/205)
CEA	72.31(94/130)	81.18(138/170)	77.33(232/300)	74.60(94/126)	79.31(138/174)
CA125+CEA	90.77(118/130)	75.29(128/170)	82.00(246/300)	73.75(118/160)	91.43(128/140)
CYFRA21-1+CEA	91.54(119/130)	77.65(132/170)	83.67(251/300)	75.80(119/157)	92.31(132/143)

2.4 3 项肿瘤标志物在不同病理类型肺癌中的诊断阳性率 CYFRA21-1 诊断鳞癌的阳性率最高(94.23%),CA125 和 CEA 都较低(59.62%和 55.77%)。CEA 诊断腺癌的阳性率最高(92.06%),CA125 次之(79.37%),CYFRA21-1 最低(44.44%)。对于其他类型的 NSCLC,CYFRA21-1 也有较高的阳性率(66.67%)。见表 3。

表 3 不同病理类型 NSCLC 患者的 3 种肿瘤标志物的阳性率[%(*n/n*)]

病理类型	<i>n</i>	CA125	CYFRA21-1	CEA
鳞癌	52	59.62(31/52)	94.23(49/52)	55.77(29/52)
腺癌	63	79.37(50/63)	44.44(28/63)	92.06(58/63)
其他 NSCLC	15	26.67(4/15)	66.67(10/15)	46.67(7/15)

3 讨 论

目前诊断肺癌的肿瘤标志物有多种,包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)、CA125、鳞状细胞癌抗原(SCC)、CYFRA21-1、CEA 等。不同病理类型肺癌选择不同的肿瘤标志物组合,可以获得较高的敏感度和特异度。CA125 是卵巢癌中发现的肿瘤标志物,后来研究发现其在肺癌中也有较高表达,对 NSCLC 诊断也有临床价值^[5]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 片段,主要分布在单层上皮细胞,机体正常时,CYFRA21-1 在血清中含量极低。细胞发生癌变时可释放入血液导致含量增高。有研究认为 CYFRA21-1 在 NSCLC 尤其是鳞癌中有较高的灵敏度和特异度,可作为诊断鳞癌的肿瘤标志物^[6]。CEA 即癌胚抗原,是一种较早发现的

2.3 3 项肿瘤标志物对 NSCLC 的诊断价值 以疾病组和健康对照组作为对照,CEA 的灵敏度最高(72.31%),但特异度最低(81.18%);CYFRA21-1 的特异度最高(95.29%),CA125 诊断 NSCLC 的特异度接近 CYFRA21-1。与单独检测比较,CA125 和 CEA 联合检测可以显著提高灵敏度(90.77%),增加准确度。CYFRA21-1 和 CEA 联合检测可提高灵敏度至 91.54%,诊断准确度 83.67%。见表 2。

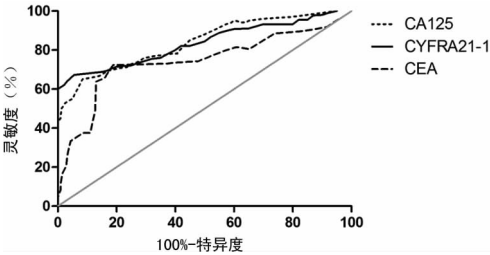


图 1 CA125、CYFRA21-1、CEA 诊断 NSCLC 的 ROC 曲线图

肿瘤标志物,广泛用于腺癌的检测^[7]。
本组检测了 NSCLC 组、疾病组、健康对照组的 CA125、CYFRA21-1、CEA 的水平,比较 3 个指标在不同组别的水平和不同病理类型 NSCLC 中的阳性率,分析 3 种标志物分别诊断及联合诊断 NSCLC 的灵敏度和特异度,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积,探讨 3 种肿瘤标志物对 NSCLC 的临床诊断价值。
本研究结果表明,3 项肿瘤标志物在 NSCLC 组的水平显著高于疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但疾病组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与程黎明等^[8]报道的一致。本组 CYFRA21-1 诊断 NSCLC 的灵敏度为 66.92%,特异度可达到 95.29%,本组灵敏度略微高于有关研究报道,原因可能与纳入人群的数量和地域分布不一致。相关研究提示不同肿瘤标志物联合检测诊断 NSCLC,但均无综合评价三者的诊断性能^[9-12]。本研究结果显示,CA125 诊断 NSCLC 的灵敏度、特异度和 ROC 曲线下面积均较为接近 CYFRA21-1,但 CYFRA21-1 都均略微优于 CA125。
本组 ROC 曲线提示,CA125 与 CYFRA21-1 对 NSCLC 的诊断价值较为接近(0.836 8 和 0.842 4),两者的曲线下面积均大于 CEA。鉴于 3 项肿瘤标志物对不同病理类型的 NSCLC 诊断价值不同,结合 ROC 曲线结果,本组选择 CA125 和 CEA 组合,以及 CYFRA21-1 与 CEA 组合来诊断 NSCLC。本研究结果表明,联合检测诊断 NSCLC 均显著高于单独检测项目,CYFRA21-1 与 CEA 检测组合诊断 NSCLC 优于 CA125 和 CEA 检测组合,与有关文献报道结果一致^[11-12]。CYFRA21-1 在鳞癌的阳性率较高,CEA 在腺癌的阳性率(下转第 1664 页)

- stem cell engineering[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(3):377-391.
- [4] Adams JC, Watt FM. Expression of beta 1, beta 3, beta 4, and beta 5 integrins by human epidermal keratinocytes and non-differentiating keratinocytes [J]. *J Cell Biol*, 1991, 115(3):829-841.
 - [5] Hattori Y, Maitani Y. DNA/Lipid complex incorporated with fibronectin to cell adhesion enhances transfection efficiency in prostate cancer cells and xenografts[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(3):603-607.
 - [6] Evans AR, Euteneuer S, Chavez E, et al. Laminin and fibronectin modulate inner ear spiral ganglion neurite outgrowth in an in vitro alternate choice assay[J]. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(13):1721-1730.
 - [7] Limat A, Hunziker T, Boillat C, et al. Post-mitotic human dermal fibroblasts efficiently support the growth of human follicular keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 1989, 92(5):758-762.
 - [8] Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells[J]. *J Cell Sci*, 1998, 111(Pt 21):3179-3188.
 - [9] Ohshima M, Terunuma A, Tock CL, et al. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1):249-260.
 - [10] Limat A, Hunziker T, Boillat C, et al. Post-mitotic human dermal fibroblasts efficiently support the growth of human follicular keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 1989, 92(5):758-762.
 - [11] Hynes RO, Zhao Q. The evolution of cell adhesion[J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(2):89-96.
 - [12] Orly J, Sato G. Fibronectin mediates cytokinesis and growth of rat follicular cells in serum-free medium[J]. *Cell*, 1979, 17(2):295-305.
 - [13] Huebsch JB, Fields GB, Triebes TG, et al. Photoreactive analog of peptide FN-C/H-V from the carboxy-terminal heparin-binding domains of fibronectin supports endothelial cell adhesion and spreading on biomaterial surfaces [J]. *J Biomed Mater Res*, 1996, 31(4):555-567.
 - [14] Simpson KH, Bowden MG, Hook M, et al. Measurement of adhesive forces between sepiadermidis and fibronectin-coated surfaces using optical tweezers[J]. *Lasers Surg Med*, 2002, 31(1):45-52.
 - [15] Hardy MH. The secret life of the hair follicle[J]. *Trends Genet*, 1992, 8(2):55-61.
 - [16] Adams JC, Watt FM. Expression of beta 1, beta 3, beta 4, and beta 5 integrins by human epidermal keratinocytes and non-differentiating keratinocytes [J]. *J Cell Biol*, 1991, 115(3):829-841.
 - [17] Ohshima M. Hair follicle bulge; a fascinating reservoir of epithelial stem cells[J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 46(2):81-89.
 - [18] Panteleimon R, Valentina G. Stem cell dynamics in the hair follicle niche[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 30(1):34-42.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-04-22)

(上接第 1660 页)

较高, CA125 在鳞癌和腺癌的阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 无法判断特定病理类型的 NSCLC。

综上所述, 本组认为 CYFRA21-1 与 CEA 检测组合对 NSCLC 有较高的诊断价值, 不仅可用于临床 NSCLC 的诊断, 还可用于特定病理类型 NSCLC 的鉴别诊断。

参考文献

- [1] Brega E, Brandao G. Non-small cell lung carcinoma bio-marker testing, the pathologist's perspective[J]. *Front Oncol*, 2014, 16(4):182-185.
- [2] Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(9):1191-1198.
- [3] Wang YF, Feng FL, Zhao XH, et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14):4085-4092.
- [4] Passaro A, Palazzo A, Trenta P, et al. Molecular and clinical analysis of predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(22):3689-3700.
- [5] 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, 27(14):11145-11156.
- [6] Pang L, Wang J, Jiang Y, et al. Decreased levels of serum cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 predict objective response to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2):355-360.
- [7] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2):138-143.
- [8] 程黎明, 邓玲艳, 管青. 评价 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(4):489-492.
- [9] 王海燕, 朱正学, 肖燕, 等. 非小细胞肺癌血清中 CA125、CEA 的浓度及意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1):97-100.
- [10] 张毅敏, 夏文进, 毛彩萍, 等. 血清标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA19-9、CA125、SCC 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(4):306-309.
- [11] 毛正道, 韦国祯, 殷小伟. 探讨肿瘤标记物 CY211、NSE、CEA 及 CA125 在肺癌诊断中的意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(3):18-21.
- [12] 赵霞, 吴晓东, 徐万菊, 等. CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA125 检测在肺癌诊断中应用探讨[J]. *齐鲁医学检验*, 2004, 15(4):22-23.

(收稿日期:2014-12-28 修回日期:2015-02-20)