

• 论 著 •

## 血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的诊断价值\*

王 明<sup>1</sup>, 夏彦民<sup>2</sup>, 王文辰<sup>2</sup>, 尚荣鑫<sup>2△</sup>

(1. 陕西省友谊医院心胸外科, 西安 710000; 2. 唐都医院胸外科, 西安 710000)

**摘要:**目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)、细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)、淀粉样蛋白 A(SAA)、癌胚抗原(CEA)在肺癌患者中诊断价值及其与肺癌临床病理特性的关系。方法 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的肺癌患者 120 例为肺癌组,选取肺部良性病变患者 110 例为良性病变组,另选取 100 例健康体检者为健康对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各组血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 水平,应用受试者工作特异性曲线(ROC)分析血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌鉴别中的应用价值。结果 肺癌患者血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 水平及阳性率均高于肺部良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 ROC 可知,ProGRP+Cyfra21-1+SAA+CEA 联合诊断肺癌时 AUC 为 0.872,95%CI 为 0.725~0.903,此时灵敏度为 92.2%、特异度为 89.5%,均高于单一指标诊断。结论 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 表达对鉴别肺部良恶性病变有一定的价值,通过测定 4 种标志物将有助于临床早期肺癌的诊断。

**关键词:**胃泌素释放肽前体; 细胞角蛋白 19 片段; 淀粉样蛋白 A; 癌胚抗原; 肺癌; 诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.012 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2686-03

## The significance of serum ProGRP, Cyfra21-1, SAA, CEA in lung cancer\*

WANG Ming<sup>1</sup>, XIA Yanmin<sup>2</sup>, WANG Wenchen<sup>2</sup>, SHANG Rongxin<sup>2△</sup>

(1. Department of Thoracic Surgery, Friendship Hospital in Shanxi Province, Xi'an, Shaanxi 710000, China;

2. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital in Shanxi Province, Xi'an, Shaanxi 710000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the diagnostic value of serum gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), amyloid A (SAA), Carcinoembryonic antigen (CEA) in lung cancer patients and its relationship with clinicopathological characteristics of lung cancer. **Methods** 120 cases of patients with lung cancer were treated with observation group, 110 patients with lung benign disease were selected as control group and 100 cases of healthy subjects were selected as control group from June 2014 to June 2016. The serum levels of ProGRP, Cyfra21-1, SAA, CEA were determined by ELISA. Serum ProGRP, Cyfra21-1, SAA, CEA were analyzed by ROC in the identification of lung cancer. **Results** The levels of ProGRP, Cyfra21-1, SAA, CEA in lung cancer patients were significantly higher than that in benign lung diseases and healthy controls ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of ProGRP+Cyfra21-1+SAA+CEA were 0.872 and 0.725—0.903, respectively, and the sensitivity and specificity were 92.2% and 89.5%, respectively. The sensitivity and specificity of combined diagnosis were higher than the single index diagnosis. **Conclusion** The expression of ProGRP, Cyfra21-1 and SAA have certain value in differentiating benign and malignant lung diseases, and the expression of ProGRP, Cyfra21-1, SAA may be related to the progression of lung cancer. The three markers will help to evaluate the occurrence and progress of lung cancer.

**Key words:** gastrin-releasing peptide precursor; cytokeratin 19 fragment; amyloid A; carcinoembryonic antigen; lung cancer; diagnosis

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,病死率居于各类恶性肿瘤首位,近年发病率呈上升趋势,患者预后差,5 年存活率仅为 13%<sup>[1]</sup>。由于早期肺癌临床症状不典型,容易与肺部良性病变混淆,导致肺癌患者容易错失最佳手术时机,寻找早期敏感性高、易于操作的鉴别方法对提高肺癌鉴别准确性及生存率具有重要的意义<sup>[2]</sup>。目前认为血清肿瘤标志物水平异常改变常早于影像学异常,即使对于无临床症状的患者,任何一项标志物异常改变都可能具有诊断意义<sup>[3]</sup>。癌胚抗原(CEA)是临床常用的肿瘤标志物,可作为肿瘤发生及病情进展的评价指标。胃泌素释放肽前体(ProGRP)属于脑肠激素,近年越来越多证据表明<sup>[4]</sup>,ProGRP 表达异常与恶性肿瘤的发生、进展有密切的关系。细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)是指细胞角蛋白 19 片段(CK19),属于酸性多肽,当细胞出现癌变时可释放到血液中,通过测定 Cyfra21-1 水平将有助于鉴别机体良恶性病变<sup>[5]</sup>。淀粉样蛋白 A(SAA)存在于血浆中的类脂结合蛋白,属

于炎症反应蛋白之一,近年研究表明,SAA 可参与多种恶性肿瘤发生、浸润、转移过程,同时可促进肿瘤血管生成,是近年新发现的肿瘤标志物<sup>[6]</sup>。本研究探讨血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的应用价值及其与肿瘤临床病理特征的关系,旨在为肺癌早期诊断及预后评估提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的肺癌患者 120 例为肺癌组,纳入标准:(1)所有患者都经过病理检查确诊为肺癌;(2)患者均行肺癌根治手术,术末未接受过任何化疗治疗;(3)患者均签署知情同意书。排除标准:(1)入组前应用抗肿瘤药物治疗的患者;(2)明显的心、肝和肾疾病。其中男 65 例,女 55 例;年龄 32~86 岁,平均(59.4±3.2)岁;肺癌类型:非小细胞 45 例,鳞癌 20 例,腺癌 20 例,大细胞癌 35 例;肿瘤直径:1~5 cm,平均(3.2±0.8)cm;浸润深度:T1 35 例,T2 30 例,T3 35 例,T4 20 例;分化程度:高分化 42 例,

\* 基金项目:陕西省自然科学基金 A 类项目(2014A3)。

作者简介:王明,男,主治医师,主要从事胸外科方面的研究。△ 通信作者,E-mail:m1369281345@163.com。

中分化 48 例,低分化 30 例;TNM 分期: I 期 30 例, II 期 30 例, III 期 40 例, IV 期 20 例;淋巴转移 43 例。选取肺部良性病变患者 110 例为良性病变组,患者均经肺纤维镜、CT 或 X 线确诊,其中男 60 例,女 50 例;年龄 23 岁~83 岁,平均(61.7±2.9)岁。选取 100 例健康体检者为健康对照组,男 58 例,女 42 例;年龄 24~68 岁,平均(59.2±3.2)岁。3 组研究对象基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 所有入组人群均在治疗前或是体检时空腹采集外周静脉血 4 mL,放置 30 min 后离心,离心半径为 5 cm,离心速度为 3 000 r/min,分离血清。利用电化学发光法对 ProGRP、Cyfra21-1、SAA 进行检测,检测结果放入全自动免疫分析仪中分析(罗氏 Cobas e601 美国贝克曼),实验遵守说明书上的操作严格进行,具体步骤如下:(1)在样本中加入特异性抗体形成固相抗体,并应用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤及去除杂质;(2)加入受检标本,与固相抗体接触后进行反应,让固体相载体与标本抗原结合并形成抗原复合物,并用洗涤剂去除杂质;(3)加入酶标抗体,往样本中加入酶标抗体使其与固相免疫复合物结合,应用缓冲液将酶标抗体洗涤及去除,此时固相载体上带有

的酶量与标本中受检物质的量正相关。(4)加入反应底物,加入酶催化底物,并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 进行统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。ProGRP、Cyfra21-1、SAA 在肺癌中的应用价值采用受试者工作特异曲线(ROC)表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 肺癌组、良性病变组、健康对照组肿瘤标志物表达水平比较** 肺癌患者血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 水平均高于良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 肺癌组、良性病变组、健康对照组肿瘤标志物阳性表达率比较** 肺癌患者血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 阳性表达率均高于良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 肺癌组、良性病变组、健康对照组肿瘤标志物表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	ProGRP(pg/mL)	SAA(mg/L)	Cyfra21-1( $\mu$ g/mL)	CEA(ng/mL)
肺癌组	120	121.25±5.96*#	11.25±2.02*#	25.22±3.88*#	112.25±8.96*#
良性病变组	110	34.12±8.72*	6.32±0.85*	2.51±0.72*	15.02±1.25*
健康对照组	100	33.02±6.32	3.56±0.69	2.41±0.90	1.82±0.96
F		425.25	112.02	117.28	85.963
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与良性病变组比较,\* $P<0.05$ ;与健康对照组比较,# $P<0.05$

表 2 肺癌组、良性病变组、健康对照组肿瘤标志物阳性表达情况比较[n(%)]

组别	n	ProGRP 阳性	Cyfra21-1 阳性	SAA 阳性	CEA 阳性
肺癌组	120	110(91.67) <sup>ab</sup>	107(89.17) <sup>ab</sup>	112(93.33) <sup>ab</sup>	78(65.00) <sup>ab</sup>
良性病变组	110	22(20.00) <sup>a</sup>	25(20.83) <sup>a</sup>	30(27.27) <sup>a</sup>	20(18.18) <sup>a</sup>
健康对照组	100	5(5.00)	8(8.00)	10(10.00)	5(5.00)
$\chi^2$		23.138	21.061	17.594	10.451
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与良性病变组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与健康对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

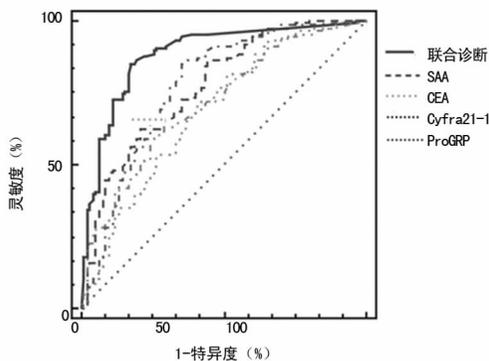


图 1 4 种肿瘤标志物单独及联合监测的 ROC 曲线

**2.2 血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的应用价值** 经 ROC 分析,ProGRP 诊断肺癌的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.712,95%CI 为 0.612~0.845,最佳临界值为 42.58 pg/mL,此时灵敏度为 78.5%、特异度为 79.6%,约登指数为 0.782;Cyfra21-1 诊断肺癌的 AUC 为 0.789,95%CI 为 0.712~0.889,最佳临界值为 7.52  $\mu$ g/mL,此时灵敏度为 72.2%、特异度为 71.9%,约登指数为 0.685;SAA 诊断肺炎

的 AUC 为 0.723,95%CI 为 0.680~0.856,最佳临界值为 8.56 mg/L,此时灵敏度为 79.3%、特异度为 75.2%,约登指数为 0.722;CEA 诊断肺癌的 AUC 为 0.578,95%CI 为 0.502~0.722,最佳临界值为 20.86 ng/mL,此时灵敏度为 59.3%、特异度为 60.2%,约登指数为 0.522,由于上述 4 种指标对肺癌的 AUC 均大于 0.5,因此均有诊断价值,上述 4 种指标对肺癌的诊断价值依次为 Cyfra21-1(AUC)>SAA(AUC)>ProGRP(AUC)>CEA(AUC)。为了提高上述指标对肺癌的诊断价值,采用联合多种指标的检测方法,结果显示,ProGRP+Cyfra21-1+SAA+CEA 对肺癌的 AUC 为 0.872,95%CI 为 0.725~0.903,此时灵敏度为 92.2%,特异性为 89.5%,约登指数为 0.812,见图 1。

**3 讨 论**

肺癌是全球范围内发病率及病死率增长最快的恶性肿瘤之一,严重威胁人类生命健康。目前肺癌的发病机制尚不明确,患者早期症状不明显,大部分肺癌出现明显症状时已属晚期,患者已丧失最佳的治疗机会,因此尽早发现及诊断对提高肺癌患者存活率具有重要的意义。

ProGRP 是由胃神经纤维、脑组织及胎儿肺部分泌的激素。ProGRP 属于肺癌自主生长因子。目前多项研究表明,肺

癌患者可大量分泌 ProGRP,是近年诊断肺癌的新型肿瘤标志物,通过动态观察血清中 ProGRP 水平将有助于判断患者病情进展及预后情况<sup>[7-8]</sup>。Torsetnes 等<sup>[9]</sup>应用 ELISA 法测定非小细胞肺癌患者血清 ProGRP 水平,在肺癌患者中 ProGRP 阳性表达率高达 80%,而在健康对照组 ProGRP 阳性表达率仅为 1.6%,提示 ProGRP 对非小细胞肺癌诊断具有重要的作用。本研究中肺癌患者血清 ProGRP 阳性率显著高于良性病变组及健康对照组,提示血清 ProGRP 表达异常与肺癌的发生有密切的关系。进一步分析肺癌组血清 ProGRP 表达与浸润程度、临床分期、淋巴转移有密切的关系,提示血清 ProGRP 表达异常还与肺癌病情恶化有关。

Cyfra21-1 属于细胞角蛋白 19 可溶性片段,是构成细胞骨架中的一种间丝状物质,当细胞发生癌变时,细胞角蛋白(CK)可刺激 Cyfra21-1 释放,并参与癌细胞增殖、转移,从而导致血清 Cyfra 21-1 水平升高<sup>[10]</sup>。目前不少研究指出,Cyfra21-1 对肺癌诊断灵敏度及特异度较高,且血清中 Cyfra21-1 高水平可作为患者不良预后的预测指标<sup>[11-12]</sup>。Wang 等<sup>[13]</sup>指出当血清中 Cyfra21-1 水平升高时,组织中 Cyfra21-1 表达处于低水平,该指标可反映上皮组织坏死程度。本研究中肺癌患者血清 Cyfra21-1 阳性表达率显著高于良性病变组及健康对照组,且 Cyfra21-1 表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,提示血清 ProGRP 表达异常与肺癌的发生及病情进展有密切的关系。

血清 SAA 在机体中具有多种生理病理功能,尤其是在肿瘤病情发展过程中,SAA 可促进肿瘤侵袭及转移<sup>[14]</sup>。目前相关研究指出,血清 SAA 水平升高与肿瘤活动期、恶性程度及侵袭转移有密切的关系,且具有较高的灵敏度及特异度,可作为肿瘤病情进展及预后的评价指标<sup>[15]</sup>。本研究发现,肺癌患者血清 SAA 水平显著高于良性病变组及健康对照组,说明血清 SAA 能有效鉴别肺部良恶性病变,结果与既往研究一致。此外,本研究发现,肿瘤分期Ⅲ+Ⅳ期及淋巴结转移患者中血清 SAA 阳性表达率高于临床分期Ⅰ+Ⅱ期及无淋巴结转移者,提示血清 SAA 表达与肺癌病理进展有密切的关系。这可能由于肿瘤细胞在向远端转移过程中机体为了抑制肿瘤细胞黏附或促使细胞外基质酶降解而诱导 SAA 分泌,使血清中 SAA 水平升高。

CEA 是人类胚胎抗原特异性酸性糖蛋白,主要存在于胎儿消化道上皮细胞组织中。其可作为多种恶性肿瘤的标记物,如直肠癌、胃癌、胰腺癌及肺癌等。本研究中肺癌组患者血清 CEA 水平明显高于良性病变组及对照组,提示 CEA 可作为肺癌诊断的标志物。但经 ROC 分析可知,CEA 在肺癌中的诊断价值较低,灵敏度为 59.3%、特异度为 60.2%,考虑可能因为 CEA 是多种肿瘤标志物,除了在肿瘤外,在一些胃肠疾病中其水平也可升高,容易受多种因素干扰。

本研究中经 ROC 分析可知,血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌 ROC 下曲线面积均大于 0.7,提示 4 种指标能有效鉴别肺部良恶性病变,但 4 种指标单独诊断肺癌时灵敏度、特异度均低于 80%,提示 4 种指标单独诊断时灵敏度、特异度并不高。通过联合诊断时发现 ProGRP+Cyfra21-1+SAA+CEA 对肺癌的 AUC 为 0.872,95%CI 为 0.725~0.903,此时灵敏度为 92.2%、特异度为 89.5%。这提示临床工作者通过联合测定肺癌患者血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA 表达水平将有助于提高早期肺癌诊断价值,同时能动态观察肺癌患者病情进展及预后情况。

综上所述,ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 表达对鉴别肺部良恶性病变有一定的价值,通过测定 4 种标志物将有助于早

期肺癌诊断。

## 参考文献

- [1] 张亚男,赵宗兴,张亚坤,等.血清肿瘤标记物在肺癌诊断中的意义[J].中国实验诊断学,2014,18(2):219-222.
- [2] 倪军,郭子健,张力,等.单独与联合检测四项肺癌血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J].中华内科杂志,2016,55(1):25-30.
- [3] 李娜,李国华.肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2014,5(16):2171-2173.
- [4] 吴培生,徐爱晖.胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的表达水平及其意义[J].中国全科医学,2014,4(32):3885-3887.
- [5] 张平,周洪兴,白阳,等.人附睾蛋白 4 和细胞角蛋白 19 片段联合检测在非小细胞肺癌辅助诊断中的意义[J].检验医学,2014,29(12):1215-1217.
- [6] 王胜,束新华,叶珍,等.血清淀粉样蛋白 A 在肺癌诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2016,39(3):220-224.
- [7] 刘启胜,杨志花,卢学兵,等.血清 CYFRA21-1、NSE 和 ProGRP 水平诊断原发性肺癌的价值[J].西南国防医药,2015,25(9):954-957.
- [8] Torsetnes SB, Broughton MN, Paus E, et al. Determining ProGRP and isoforms in lung and thyroid cancer patient samples: comparing an MS method with a routine clinical immunoassay[J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(11): 2733-2738.
- [9] Torsetnes SB, Nordlund MS, Paus E, et al. Digging deeper into the field of the small cell lung cancer tumor marker ProGRP: a method for differentiation of its isoforms[J]. J Proteome Res, 2013, 12(1): 412-420.
- [10] Chen F, Wang XY, Han XH, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11295-11300.
- [11] Zhang ZH, Han YW, Liang H, et al. Prognostic value of serum CYFRA21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2015, 4(11): 1633-1638.
- [12] Zhou C, Chen Z, Dong J, et al. Combination of serum miRNAs with Cyfra21-1 for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 367(2): 138-146.
- [13] Wang B, He YJ, Tian YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [14] Zhang XY, Zhang G, Jiang Y, et al. The prognostic value of serum C-reactive protein-bound serum amyloid A in early-stage lung cancer[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(8): 335-349.
- [15] 沙杭,蒋贝兰,王会中,等.血清淀粉样蛋白 A、CEA、NSE、CYFRA21-1 多项联合检测,对肺癌患者的临床诊断意义[J].临床肺科杂志,2014,2(11):2039-2041.