

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.021

非小细胞肺癌患者血清 CYfra21-1、CEA、NSE 手术前后的水平变化及意义

高 洋¹, 张启知¹, 凌建华¹, 李汝林¹, 武 亮¹, 王华国²

(四川省资阳市第一人民医院:1. 胸心外科;2. 检验科 641300)

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清细胞角蛋白 19 片段(CYfra21-1)、癌胚抗原(CEA)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)手术前后的水平变化及其临床意义。方法 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月该院收治的 96 例 NSCLC 患者,采用酶联免疫吸附试验检测患者手术前后血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平,并进行统计学分析。结果 所有患者的 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平在手术后均明显低于手术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将所有患者按照病理类型和分期分为各个亚组,这 3 种细胞因子的水平与阳性率呈现出与未分组之前同样的趋势,即手术后低于手术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 CYfra21-1、CEA、NSE 水平可评估 NSCLC 手术疗效,监测患者病情,判断预后,对于临床治疗具有重要意义。

关键词:非小细胞肺癌; 细胞角蛋白 19 片段; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)02-0213-04

The value of serum CYfra21-1, CEA and NSE levels in patients with non-small cell lung cancer

GAO Yang¹, ZHANG Qizhi¹, LING Jianhua¹, LI Rulin¹, WU Liang¹, WANG Huaguo²

(1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Ziyang First People's Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China; 2. Department of Laboratory, Ziyang First People's Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China)

Abstract: Objective To study the expression changes and significance of serum cytokeratin 19 fragment (CYfra21-1), carcino embryonic antigen(CEA) and neuron specific enolase(NSE) before and after operation in the patients with non-small-cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Ninety-six patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) admitted in our hospital from January 2014 to December 2015 were enrolled in this study. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the levels of serum CYfra21-1, CEA and NSE before and after the operation of the patients, and the levels were measured and analyzed statistically. **Results** The levels of CYfra21-1, CEA and NSE in patients were lower than those before operation, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). Patients were divided into subgroups according to pathological type and stage. The concentration and positive rate of the three cytokines showed the same trend as before grouping, that was, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of CYfra21-1, NSE and CEA can be used to assess the efficacy of operation in patients with NSCLC and monitor patients condition and prognosis. It's great significance for clinical treatment, worthy of clinical popularization and application.

Key words: non-small cell lung cancer; cytokeratin 19 fragment; carcinoembryonic antigen; neuron specific enolase

肺癌是我国常见的恶性肿瘤类型,随着大气污染和吸烟人群的增多,近年来肺癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势,治疗效果相对较差^[1-2]。肺癌可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌,NSCLC 细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚,约占肺癌患者的 80%,包括鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌等^[3-4]。检测患者血清肿瘤标志物是临床常用的快速、简便的检测方法^[5-6]。本研究对患者血清细胞角蛋白 19 片段(CYfra21-1)、癌胚抗原(CEA)和神经元特异性烯醇

化酶(NSE)的水平进行检测,旨在探讨 NSCLC 患者血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 手术前后的水平变化及其意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月本院收治的 96 例 NSCLC 患者,所有患者均符合 NSCLC 的相关诊断标准^[7],经临床、影像学 and 术后病理检查确诊,符合手术指征且行手术切除,未合并其他恶性肿瘤或影响肿瘤标志物水平的疾病。排除不

符合手术指征患者和存在手术禁忌证患者,术前行放疗或化疗患者,合并其他恶性肿瘤或影响肿瘤标志物水平的疾病,术后发生严重并发症患者,围术期大量输血患者。NSCLC 患者中男 61 例,女 35 例;年龄 36~68 岁,平均(50.67±5.68)岁;体质指数(23.47±3.41)kg/m²;病理类型:鳞癌 34 例,腺癌 44 例,大细胞癌 18 例;临床分期:I~II 期 45 例,III~IV 期 51 例。本研究的全部研究方案已经过本院伦理委员会审批,并经患者和家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 NSCLC 患者采用插管全身麻醉,单肺通气,患者 90°侧卧位。胸腔镜套管位于腋中线第 7~8 肋,肩胛下角线第 8~9 肋间近腋后线处 1.5 cm 辅助操作切口,第 4 肋腋前线行 4 cm 操作小切口。在全胸腔镜下行肺叶切除术和系统性淋巴结清扫。

1.2.2 观察指标 采集健康体检者 3 mL 静脉血,NSCLC 患者术前 1 d 和术后 5 d 采集 3 mL 静脉血,自凝后 3 000×g 离心 10 min,取上层血清,-20℃冰箱内保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平,试剂盒均购于南京建成生物科技公司,严格按照说明书操作。按试剂说明书判断标志物阳性:CYfra21-1>3.20 μg/L;CEA>5.00 μg/L;NSE>17.00 μg/L^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ² 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较利用方差分析;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者手术前后 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平比较 患者的 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平在手术后均明显低于手术前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。将所有患者按照病理类型和分期进行各个亚组之间手术前后的 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平比较,结果显示,3 种细胞因子出现了同样的变化趋势,均为手术后低于手术前,手术前后数据差异均有统计学意义(*P*<0.01),见表 1~4。

表 1 患者在手术前后 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	<i>n</i>	CYfra21-1	CEA	NSE
手术前	96	7.49±0.47	15.35±4.36	29.61±5.67
手术后	96	2.90±0.45	6.21±0.98	15.57±4.20
<i>t</i>		69.349	19.496	20.251
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 患者在手术前后 CYfra21-1、CEA 和 NSE 阳性表达比较 患者术后 CYfra21-1、CEA 和 NSE 的阳性表达率明显低于术前,差异具有统计学意义(*P*<

0.05)。将所有患者按照病理类型和分期进行各个亚组之间手术前后的 CYfra21-1、CEA 和 NSE 阳性表达率进行比较,结果显示均为手术后低于手术前,手术前后数据差异均有统计学意义(*P*<0.01),见表 5~8。

表 2 患者不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 CYfra21-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	<i>n</i>	手术前	手术后	<i>t</i>	<i>P</i>	
病理类型	鳞癌	34	7.44±0.47	2.96±0.53	36.877	<0.01
	腺癌	44	7.55±0.50	2.82±0.43	47.577	<0.01
	大细胞癌	18	7.47±0.37	2.98±0.23	43.725	<0.01
	<i>F</i>		1.345	1.422		
			<i>P</i>	0.351	0.289	
临床分期	I~II 期	45	7.46±0.48	2.97±0.41	47.713	<0.01
	III~IV 期	51	7.53±0.46	2.83±0.47	51.038	<0.01
	<i>t</i>		0.952	2.281		
	<i>P</i>		0.344	0.134		

表 3 患者的不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 CEA 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	<i>n</i>	手术前	手术后	<i>t</i>	<i>P</i>	
病理类型	鳞癌	34	15.16±4.10	6.40±0.97	12.124	<0.01
	腺癌	44	16.03±5.43	6.36±1.06	11.594	<0.01
	大细胞癌	18	15.49±4.61	6.39±0.99	8.188	<0.01
	<i>F</i>		1.117	1.754		
			<i>P</i>	0.461	0.320	
临床分期	I~II 期	45	15.12±4.00	6.39±0.94	14.252	<0.01
	III~IV 期	51	15.56±4.68	6.05±1.01	14.185	<0.01
	<i>t</i>		0.237	2.815		
	<i>P</i>		0.628	0.097		

表 4 患者的不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	<i>n</i>	手术前	手术后	<i>t</i>	<i>P</i>	
病理类型	鳞癌	34	29.54±6.85	16.79±3.94	9.408	<0.01
	腺癌	44	28.86±5.31	15.32±4.21	13.254	<0.01
	大细胞癌	18	31.60±3.39	13.88±4.18	13.969	<0.01
	<i>F</i>		2.554	1.429		
			<i>P</i>	0.102	0.289	
临床分期	I~II 期	45	29.50±5.93	15.37±4.08	13.168	<0.01
	III~IV 期	51	29.71±5.49	15.76±4.33	14.248	<0.01
	<i>t</i>		1.621	0.710		
	<i>P</i>		0.108	0.479		

表 5 患者在手术前后 CYfra21-1、CEA 和 NSE 阳性表达比较[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	CYfra21-1	CEA	NSE
手术前	96	61(63.54)	72(75.00)	49(51.04)
手术后	96	9(9.38)	10(10.42)	4(4.17)
χ ²		60.793	89.192	52.776
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 6 患者的不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 CYfra21-1 阳性表达比较[n(%)]

项目	n	手术前	手术后	χ^2	P
病理类型	鳞癌	34	22(64.71)	3(8.82)	35.680 <0.01
	腺癌	44	28(63.64)	4(9.09)	56.571 <0.01
	大细胞癌	18	11(61.11)	2(11.11)	7.924 0.005
	χ^2		0.066	0.080	
	P		0.968	0.961	
临床分期	I~II期	45	28(62.22)	4(8.89)	55.862 <0.01
	III~IV期	51	33(64.71)	5(9.80)	78.094 <0.01
	χ^2		0.243	0.013	
	P		0.622	0.908	

表 7 患者的不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 CEA 阳性表达比较[n(%)]

项目	n	手术前	手术后	χ^2	P
病理类型	鳞癌	34	25(73.53)	4(11.76)	48.058 <0.01
	腺癌	44	33(75.00)	5(11.36)	86.240 <0.01
	大细胞癌	18	14(77.78)	1(5.56)	18.107 <0.01
	χ^2		0.113	0.564	
	P		0.945	0.754	
临床分期	I~II期	45	34(75.56)	5(11.11)	92.757 <0.01
	III~IV期	51	38(74.51)	5(9.80)	117.667 <0.01
	χ^2		0.063	0.027	
	P		0.802	0.869	

表 8 患者的不同病理类型及不同分期的亚组在手术前后 NSE 阳性表达比较[n(%)]

项目	n	手术前	手术后	χ^2	P
病理类型	鳞癌	34	17(50.00)	1(2.94)	21.760 <0.01
	腺癌	44	22(50.00)	2(4.55)	34.375 <0.01
	大细胞癌	18	10(55.56)	1(5.56)	7.290 0.007
	χ^2		0.181	0.231	
	P		0.914	0.891	
临床分期	I~II期	45	23(51.11)	2(4.44)	38.163 <0.01
	III~IV期	51	26(50.98)	2(3.92)	49.622 <0.01
	χ^2		0.001	0.004	
	P		0.982	0.949	

3 讨 论

肺癌的恶性程度较高,发病早期症状不典型,多数患者就诊时已处于晚期,错过最佳治疗时机,预后较差^[8]。NSCLC 是肺癌常见类型,早期难以发现,确诊后错过了根治性手术治疗的时机。早期诊断和治疗是降低 NSCLC 患者病死率和提高生命质量的关键,因此,寻找特异性肿瘤标志物对于 NSCLC 的诊疗具有重要意义^[9]。肿瘤标志物是癌变发生和增殖

中肿瘤细胞产生并释放到组织的成分,以抗原、酶或代谢产物形式存在于患者体液内,可反映患者疾病发生、发展状态的一类物质^[10-11]。本研究通过检测血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 手术前后的水平变化,旨在探讨这 3 项指标在 NSCLC 手术前后水平的变化及意义。

CYfra21-1 是形成上皮细胞的结构蛋白,是由 I 类和 II 类角蛋白组成的异聚体,是相对分子质量约为 40×10^3 的 I 类酸性角蛋白,在角蛋白家族中属于最小蛋白,一般来说分布位置为鳞状上皮组织或者正常层状组织表面。如果正常的鳞状上皮组织或者正常层状组织出现恶性的病变,那么大量 CYfra21-1 将会被激活的蛋白酶所降解,而降解的角蛋白片段会被释放到血液中,这些片段可以和单克隆抗体进行特异性结合,所以 NSCLC 患者血清内 CYfra21-1 呈高表达状态^[12-14]。CEA 是广谱肿瘤标志物,广泛存在于消化系统恶性肿瘤和正常胚胎消化管组织中,是具有人类胚胎特性决定簇的酸性糖蛋白。肿瘤细胞的基因调控受到损伤和胚胎细胞基因调节失调的情况下,都可以刺激身体产生大量 CEA,一般认为 CEA 水平可以反映出大肠癌、乳腺癌和肺癌多种肿瘤的存在信息,所以在临床上该特异性肿瘤标志物对病情发展、监测和预后估计具有重要的意义^[8,15]。NSE 广泛存在于神经元和神经细胞内,属于糖酵解酶。在神经元和神经细胞破裂的情况下,人体血清内的 NSE 水平会出现突然升高,并且该因子与体内的肿瘤发生密切相关,在近些年已成为临床上常用的肿瘤标志物^[16-18]。

至今为止仍然公认对肺癌进行手术治疗是一个非常有效的手段,通过本研究结果可以看出,如果将入组的患者作为一个整体,那么患者的血清中 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平在手术后均明显低于手术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明在整体水平上对于肺癌原发病灶的清除,可以使患者体内 YFRA21-1、CEA 和 NSE 水平出现明显降低。在本研究中,将肺癌患者分成了若干个亚组,分别以肺癌的病理类型和癌症的分期针对手术前后血清中 YFRA21-1、CEA 和 NSE 的水平进行了比较,结果表明,这 3 种细胞因子的表达水平和阳性表达率无论在手术前还是手术后,在不同的病理类型和不同的分期亚组中,数据差异均无统计学意义($P > 0.05$),从此结果看,这 3 种细胞因子的水平变化与患者的病理类型和癌症分期无关,而且在亚组水平上,各个细胞因子出现了与整体水平同样的趋势,即在手术后均出现了明显降低。以上结果说明检测血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平有助于对 NSCLC 的诊断及病情监测。利用胸腔镜行切除术治疗 NSCLC,有效、迅速地清除病灶,降低患者血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 表达水平和阳性率。但是本研究尚存在一定的不足,纳入的

病例数量比较少,所得出的结论可能具有一定的偏差,希望将来有机会可以进行更加严密的临床试验,对本研究的结果进行深入探讨。

综上所述,血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平可评估 NSCLC 手术疗效,监测患者病情,判断预后,对于临床治疗具有重要意义,值得临床推广应用。

参考文献

[1] ZHANG Z H, HAN Y W, 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.

[2] 魏晟潇, 廖长征, 赖秀花, 等. 血清糖类抗原 125 和癌胚抗原在非小细胞肺癌中的诊断价值[J]. *医学综述*, 2015, 21(6): 1094-1095.

[3] 俞鹏翼, 王中林, 张晓膺, 等. 活化白细胞黏附分子, 癌胚抗原相关细胞黏附分子在非小细胞肺癌组织中的表达及对预后影响[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(8): 870-874.

[4] 杨福利, 王继松, 牟坤, 等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变与血清癌胚抗原和糖类抗原检测的关系[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(2): 132-134.

[5] 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.

[6] 邓红春, 章永忠. 化疗前后肺癌患者癌胚抗原, 鳞状上皮细胞癌抗原的表达与化疗效果的关系分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(12): 1271-1274.

[7] LIU G L, LIU X, LV X B, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen(CEA)[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 1990-1999.

[8] 徐广文, 马冬春. 非小细胞肺癌患者血清 CA21-1、CEA、NSE 手术前后表达水平变化及意义[J]. *安徽医药*, 2013, 17(3): 415-416.

[9] 金波, 张岩巍, 张雪艳, 等. 外周血癌胚抗原水平与晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKI 疗效的相关性[J]. *中华医学*

杂志, 2014, 94(30): 2327-2331.

[10] 潘洁, 毕怡, 任玉欣, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段、肿瘤相关糖链抗原、血管内皮生长因子联合检测诊断非小细胞肺癌的价值[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(12): 1340-1341.

[11] SZTURMOWICZ M, RUDZINSKI P, KACPRZAK A, et al. Prognostic value of serum C-reactive protein(CRP) and cytokeratin 19 fragments(Cyfra 21-1) but not carcinoembryonic antigen(CEA) in surgically treated patients with non-small cell lung cancer[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2014, 82(5): 422-429.

[12] 邵丰, 张晓膺. 非小细胞肺癌患者术后细胞角蛋白 19 片段水平与预后的关系[J]. *江苏医药*, 2014, 40(4): 425-427.

[13] JUNG M, KIM S H, LEE Y J, et al. Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(4): 685-693.

[14] 刘志强, 王湘毅, 孙晓革, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段、肿瘤相关糖链抗原、血管内皮生长因子在不同肺癌类型中的表达观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(8): 104-105.

[15] TANG D F, WANG M Z, SUI A H, et al. Prospective validation of quantitative NSE mRNA in pleural fluid of non-small cell lung cancer patients[J]. *Medical Oncology*, 2013, 30(4): 699-703.

[16] 鲁丹, 万彦彬, 赖馨, 等. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平与非小细胞肺癌病理分期的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(6): 912-914.

[17] 裴峰, 宋立彪, 宋瑛, 等. 血清 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌辅助诊断的价值分析[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(4): 530-533.

[18] 李佳霖. 血清 NSE、proGRP 在小细胞肺癌患者诊断和复发的价值[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(16): 4-5.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-08-27)

(上接第 212 页)

[8] AHMED I, JABEEN K, INAYAT R, et al. Susceptibility testing of extensively Drug-Resistant and Pre-Extensively Drug-Resistant mycobacterium tuberculosis against levofloxacin, linezolid, and Amoxicillin-Clavulanate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2522-2525.

[9] 丁晓艳, 许卫国, 竺丽梅, 等. 175 例耐多药肺结核患者治疗转归情况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(4): 238-243.

[10] 黄蕾, 李顺意, 徐顺清. 吡嗪酰胺抗结核杆菌作用机制的研究进展[J]. *华中华医学杂志*, 2006, 30(1): 72-73.

[11] 李亚飞, 金利群, 柳志强, 等. 吡嗪酰胺的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(4): 307-312.

[12] 张锡林, 黄丹. 改善细胞免疫状态对耐多药肺结核患者化疗效果及预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(12): 1964-1966.

[13] SERAFINO A, PICA F, ANDREOLA F, et al. Thymosin $\alpha 1$ activates complement receptor-mediated phagocytosis in human monocyte-derived macrophages[J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(1): 72-88.

[14] SERAFINO A, PIERIMARCHI P, PICA F, et al. Thymosin $\alpha 1$ as a stimulatory agent of innate cell-mediated immune response[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1270: 13-20.

[15] 何纲, 丁佩佩, 甄沛林, 等. 非耐药与耐多药肺结核患者外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化[J]. *中国感染控制杂志*, 2013, 12(5): 326-329.

[16] 刘士甫, 赵磊, 薛剑, 等. 胸腺五肽辅助治疗耐多药肺结核的临床效果及对免疫系统的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(7): 1279-1282.

(收稿日期: 2017-07-01 修回日期: 2017-09-01)