

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.003

ProGRP、CYFRA21-1 和胱抑素 C 联合检测对不同病理类型肺癌的诊断价值*

刘道利¹, 邱芳华^{2△}, 周伟青¹, 龙华婧¹, 刘燕娣³, 高东华¹, 梁 涯¹

广州市中医医院:1. 检验科;2. 院感科;3. 病理科, 广东广州 510130

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)和胱抑素 C(CysC)联合检测对肺癌诊断的价值。方法 81 例肺癌患者根据病理分型分为腺癌组(24 例)、鳞癌组(28 例)、小细胞肺癌组(29 例),选择同期 59 例肺良性病变患者纳入肺良性病变组,60 例健康体检者纳入健康对照组,均检测血清中的 ProGRP、CYFRA21-1 和 CysC 水平,并进行比较,采用 Spearman 法分析血清 ProGRP、CYFRA21-1 与 CysC 的相关性,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析三者联合检测对肺癌诊断的灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值。结果 腺癌组、鳞癌组和小细胞肺癌组 CYFRA21-1 水平高于肺良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小细胞肺癌组的 ProGRP 水平高于其他 4 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。鳞癌组和小细胞肺癌组的 CysC 水平高于其余 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小细胞肺癌组中,ProGRP 与 CysC 呈显著正相关($r = 0.641$)。CYFRA21-1、ProGRP、CysC 及三者联合检测诊断肺癌的 AUC (95% CI) 分别为 0.848(0.778~0.903)、0.670(0.585~0.747)、0.920(0.862~0.959)和 0.964(0.918~0.988),联合检测的 AUC 最大,且阳性预测值为 95.9%,阴性预测值为 84.9%。结论 血清 ProGRP、CYFRA21-1 和 CysC 检测对肺癌病理分型、鉴别诊断有一定的参考价值,三者联合检测可为临床诊断肺癌提供灵敏度、特异度高的诊断手段。

关键词:胃泌素释放肽前体; 细胞角蛋白 19 片段; 胱抑素 C; 肺癌

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)01-0009-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The diagnostic value of combined detection of ProGRP, CYFRA21-1 and cystatin C for different pathological types lung cancer*

LIU Daoli¹, QIU Fanghua^{2△}, ZHOU Weiqing¹, LONG Huajing¹,
LIU Yandi³, GAO Donghua¹, LIANG Ya¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hospital Acquired

Infection Control; 3. Department of Pathology, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510130, China

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of serum gastrin-releasing-peptide precursor (ProGRP), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and cystatin C (CysC) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** A total of 81 cases of lung cancer patients were enrolled, including 24 cases in adenocarcinoma group, 28 cases in squamous cell carcinoma group, 29 cases in small cell lung cancer group. Other 59 cases in benign lung disease group and 60 cases in normal control group. The levels of ProGRP, CYFRA21-1 and CysC in serum were detected and compared. The correlation of serum ProGRP, CYFRA21-1 and CysC were analyzed by Spearman method, and the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of the combination of the three indicators were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of CYFRA21-1 in adenocarcinoma group, squamous cell carcinoma group and small cell lung cancer group were higher than those in benign lung disease group and normal control group ($P < 0.05$). ProGRP in small cell lung cancer group was higher than those of other groups ($P < 0.05$). Compared with the other three groups, the levels of CysC in squamous cell carcinoma group and small cell lung cancer group were higher ($P < 0.05$). ProGRP correlated positively with CysC in small cell lung cancer group ($r = 0.641$). The AUC (95% CI) of CYFRA21-1, Pro-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81503424);广东省广州市产学研协同创新重大专项资助项目(201704020171);广东省广州市中医药和中西医结合科技项目(20192A010005)。

作者简介:刘道利,男,主管技师,主要从事临床生化免疫检验研究。△ 通信作者, E-mail: qiufanghua1976@163.com。

GRP,CysC for diagnosis of lung cancer were 0.848(0.778—0.903),0.670(0.585—0.747),0.920(0.862—0.959) respectively. The maximum AUC of combined diagnosis was 0.964(0.918—0.988),the positive predictive value and the negative predictive value were 95.9% and 84.9% respectively. **Conclusion** The detection of serum ProGRP,CYFRA21-1 and CysC have certain reference value for pathological classification and differential diagnosis of lung cancer. The combined detection of the three indicators could provide a high sensitivity and specificity diagnostic means for clinical diagnosis of lung cancer.

Key words:gastrin-releasing-peptide precursor; cytokeratin 19 fragment; cystatin C; lung cancer

近几年来,随着人口老龄化的发展,环境污染日益严重,恶性肿瘤成为阻碍人类健康、社会发展的严重危险因素。全国肿瘤登记中心最新数据显示,2013 年全国肿瘤新发病例 368.2 万例,死亡病例为 222.9 万例,其中发病例数排首位的为肺癌,其新发病例为 73.3 万例,死亡病例数居首位的也是肺癌,为 32.4 万例^[1]。因传统的影像学检查灵敏度低,病理组织活检易造成患者创伤,且难以发现微小的组织病灶,故寻找灵敏度和特异度高的生物标志物用于辅助诊断肺癌尤为重要。近年来,胃泌素释放肽前体(ProGRP)用于辅助诊断肺癌越来越受到关注^[2-4],而越来越多的研究也证实了胱抑素 C(CysC)与恶性肿瘤相关^[5-6]。本研究旨在分析联合检测 ProGRP、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和胱抑素 C(CysC)对诊断肺癌的灵敏度、特异度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1—12 月广州市中医医院肺病科收治的 81 例经病理组织细胞学检查诊断为肺癌,同时排除有肾脏疾病的患者纳入肺癌组,男 40 例,女 41 例,年龄 35~78 岁,其中腺癌组 24 例,鳞癌组 28 例,小细胞肺癌组 29 例。收集同期 59 例肺良性病变患者纳入肺良性病变组,其中男 32 例,女 27 例,年龄 40~80 岁,包括慢性阻塞性肺疾病、感染性肺炎、肺气肿、支气管扩张等疾病患者,排除肾脏疾病患者。同期 60 例本院健康体检者纳入健康对照组,无心脏、肝脏、肾脏等疾病,无肿瘤家族史,其中男 33 例,女 27 例,年龄 38~82 岁。5 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 仪器使用罗氏 Cobas e601 化学发光仪、日立 7180 全自动生化仪;ProGRP、CYFRA21-1 检测均采用罗氏原装试剂、质控品和校准品。CysC 检测试剂由宁波美康生物有限公司提供。所有操作均严格按照说明书操作,质控在控。

1.3 检测方法 采集所有研究对象清晨空腹静脉血标本,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清后,2 h 内完成检测。本实验室阳性阈值:CYFRA21-1 >3.3 ng/mL,ProGRP >77.80 pg/mL,CysC >1.25 mg/L,超临界值则为阳性。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2007 软件、SPSS 19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。非正态定量资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;非双变量正态分布资料采用 Spearman 法进行相关性分析;诊断效果评价采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组的 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 水平比较 腺癌组、鳞癌组和小细胞肺癌组的 CYFRA21-1 水平高于肺良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。小细胞肺癌组的 ProGRP 水平高于肺良性病变组、腺癌组、鳞癌组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。鳞癌组和小细胞肺癌组的 CysC 水平高于肺良性病变组、腺癌组和健康对照组,腺癌组的 CysC 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 5 组的 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	CysC(mg/L)
肺良性病变组	59	2.24(1.88,2.56)	42.80(37.50,46.70)	0.85(0.74,0.90)
腺癌组	24	5.23(2.03,9.14) ^a	41.46(37.09,49.63)	1.12(0.93,1.49)
鳞癌组	28	7.83(3.81,17.27) ^a	42.58(31.30,59.75)	1.35(1.21,1.48) ^{ab}
小细胞肺癌组	29	4.20(2.63,8.64) ^a	166.00(90.10,240.90) ^{abc}	1.40(1.10,1.66) ^{ab}
健康对照组	60	2.07(1.62,2.47) ^{bcd}	41.8(37.05,45.95) ^d	0.85(0.74,0.88) ^{bcd}
<i>H</i>		85.514	70.129	106.705
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与肺良性病变组比较,^a $P<0.05$;与腺癌组比较,^b $P<0.05$;与鳞癌组比较,^c $P<0.05$;与小细胞肺癌组比较,^d $P<0.05$ 。

2.2 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 及联合检测诊断肺癌的效果 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 及 3 项指

标联合检测诊断肺癌的 AUC(95%CI)分别为 0.848(0.778~0.903)、0.670(0.585~0.747)、0.920

(0.862~0.959)和 0.964(0.918~0.988),联合检测 的 AUC 最大。见表 2 及图 1。

表 2 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 及联合检测诊断肺癌的效果

项目	AUC(95% CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
CYFRA21-1	0.848(0.778~0.903)	75.3	93.2	91.0	72.6
ProGRP	0.670(0.585~0.747)	50.6	89.8	74.6	57.5
CysC	0.920(0.862~0.959)	85.2	91.5	92.0	81.5
CYFRA21-1+ProGRP	0.904(0.843~0.947)	76.5	100.0	94.1	76.4
CYFRA21-1+CysC	0.956(0.908~0.984)	83.9	96.6	93.4	84.4
ProGRP+CysC	0.935(0.881~0.970)	85.2	93.2	90.9	82.5
3 项指标联合	0.964(0.918~0.988)	87.7	96.6	95.9	84.9

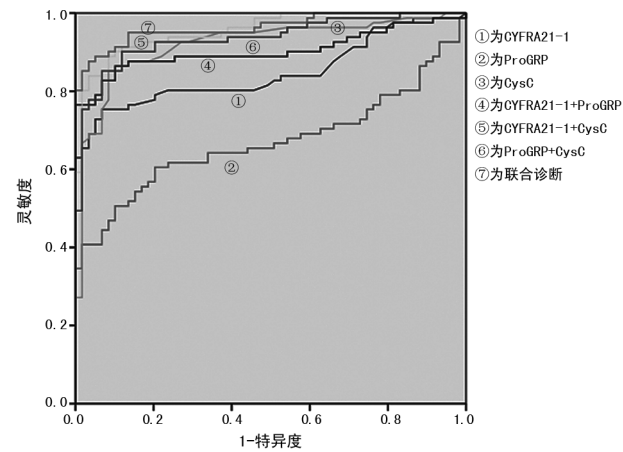


图 1 CYFRA21-1、ProGRP、CysC 及联合检测诊断肺癌的 ROC 曲线

2.3 CysC 与 CYFRA21-1、ProGRP 相关性分析 小细胞肺癌组中,ProGRP 与 CysC 呈显著正相关($r=0.641, P<0.05$)。见图 2 及表 3。

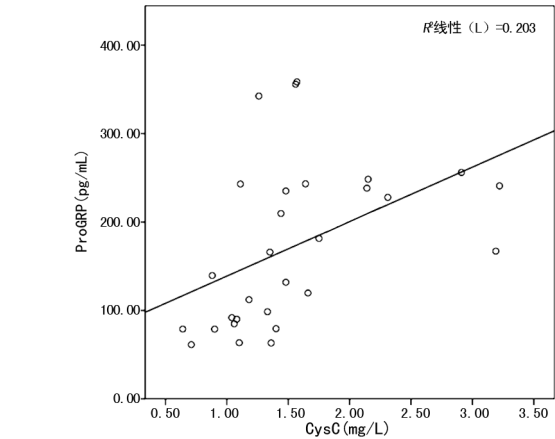


图 2 小细胞肺癌组中 ProGRP 与 CysC 的散点图

表 3 CysC 与 ProGRP 及 CYFRA21-1 相关性分析

组别	参数	CYFRA21-1+ ProGRP	CYFRA21-1+ CysC	ProGRP+ CysC
腺癌组	r	0.217	0.092	0.164
	P	0.307	0.668	0.445
鳞癌组	r	0.169	-0.071	-0.036
	P	0.389	0.719	0.857
小细胞肺癌组	r	-0.164	0.118	0.641
	P	0.397	0.542	0.000

2.4 3 项指标在 4 个病例组中的阳性率 CYFRA21-1 在鳞癌组中阳性率最高,为 82.14%;ProGRP 在小细胞肺癌组中阳性率最高,为 89.66%,见表 4。

表 4 3 项指标在 4 个病例组中的阳性情况[n(%)]

组别	n	CYFRA21-1	ProGRP	CysC
肺良性疾病组	59	2(3.38)	2(3.38)	0(0.00)
腺癌组	24	14(58.33)	3(12.50)	9(37.50)
鳞癌组	28	23(82.14)	4(14.28)	21(75.00)
小细胞肺癌组	29	16(55.17)	26(89.66)	19(65.51)

3 讨 论

肺癌是我国发病率和病死率最高的癌症,由于其起病隐匿,易转移,临床上患者被确诊时往往是中晚期,目前临床上诊断肺癌主要依据影像学、病理学检查,以及传统的肿瘤标志物如癌胚抗原、神经元特异性醇化酶、鳞状细胞癌相关抗原等,它们都存在灵敏度和特异度不高,或是取材不佳导致假阴性太高的问题,且有创检查患者难以接受。因此,迫切需要寻找更高临床价值的生物学标志物,便于及早诊断,改善预后,提高患者生存率。

ProGRP 是一种新的激素类肿瘤标志物,其在哺乳动物胃的神经纤维及肺的神经内分泌组织中分布广泛,由于半衰期长,近年来,被广泛用于肺癌的诊断及病情监测,是一种新的神经内分泌源肿瘤标志物,是目前小细胞肺癌早期诊断的首选敏感肿瘤标志物^[4]。有研究表明,ProGRP 对小细胞肺癌的诊断具有较高的灵敏度和特异度,可用于其他疾病与非小细胞肺癌的鉴别诊断^[7-8]。马大威等^[9]研究显示,ProGRP 对小细胞肺癌诊断的灵敏度为 97.56%,特异度为 98.04%,阳性率为 100.00%。本文研究同样显示,不同组的 ProGRP 水平比较,小细胞肺癌组高于其他 4 组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 ProGRP 在小细胞肺癌组中阳性率最高,为 89.66%。沈隽霏等^[10]通过对 ProGRP 诊断的性能评价及临床应用评估,发现 ProGRP 诊断小细胞肺癌性能的 AUC 为 0.963(95%CI 0.868~0.931),阳性预测值为 71.68%,阴性预测值为 96.83%。本研究通过 ProGRP 对肺癌

组诊断的性能评价,结果显示 AUC(95% CI)为 0.670 (0.585~0.747),阳性预测值为 74.6%,阴性预测值为 57.5%,再次证明 ProGRP 可用于肺癌病理分型,特别是对小细胞肺癌的诊断价值优于其他肺癌。以上结果表明,ProGRP 可作为肺癌病理分型的一项理想指标。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,在上皮细胞及上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞内有表达,当上皮细胞癌变时,经蛋白酶降解或细胞凋亡后,CYFRA21-1 碎片释放入血,对肺癌的诊断有较大的临床意义^[11]。本研究中血清 CYFRA21-1 水平在鳞癌患者中的表达水平及阳性率较高,对诊断肺癌的灵敏度和特异度分别为 75.3%、93.2%,与芦珂^[8]的研究结果一致。虽与王文洋等^[11]报道中的灵敏度有些不符,可能与本研究的非小细胞肺癌病例数较少相关,需进一步加大病例数验证。

CysC 过去一直被用来作为反映肾脏滤过功能的指标,监测肾脏功能。近几年来,CysC 在肺癌方面的研究越来越受到重视,其高表达对指导临床肺癌诊断、评估预后有重要意义^[6]。曹晋峰等^[12]研究表明肺癌患者血清 CysC 水平明显升高,且术前与术后相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),其机制可能是由于 CysC 分泌与抑制的不平衡,从而促进了肿瘤细胞的生长、侵袭和远处转移。机体的应激反应使 CysC 相应增高,以抑制胞外胱氨酶的水解活性。本研究中,鳞癌组和小细胞肺癌组的 CysC 水平高于肺良性病变组、腺癌组及健康对照组,腺癌组高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其对诊断肺癌的灵敏度和特异度分别为 85.2%、91.5%,与丁湘或等^[13]研究结果一致。此外,贺洪军等^[5]的研究显示,CysC 区分癌组与非癌组的灵敏度和特异度分别为 85.8%、74.5%,通过回归分析校正后,发现高 CysC 水平是肺癌发生的独立危险因素。本研究还通过 Spearman 法分析 CysC 与 ProGRP、CYFRA21-1 的关系,得出小细胞肺癌组中,CysC 与 ProGRP 呈正相关($r = 0.641$),这可能与本研究中小细胞肺癌组的病理分型构成比及转移器官数相关,CysC 水平随着 TNM 分期的增加,会逐渐增高^[14]。

本研究旨在探讨联合检测 ProGRP 与 CysC、CYFRA21-1 对肺癌诊断的灵敏度和特异度,3 项指标联合检测诊断的 AUC 最大,为 0.964(0.918~0.988),阴性预测值与阳性预测值分别为 95.9%、84.9%,3 项指标联合检测比 ProGRP 与 CysC、CYFRA21-1 各单项及两两联合检测的灵敏度和特异度更高,大大提高了肺癌的诊断率。多项生物学标志物联合检测是提高血清标志物诊断肺癌灵敏度和特异度的重要途径,为临床诊断提供了新的手段。

综上所述,血清 ProGRP、CFRA21-1 和 CysC 检测对肺癌病理分型、鉴别诊断有一定的参考价值,三者联合检测是灵敏度、特异度较高的临床诊断肺癌的手段。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
- [2] 梁健伟,张颖,李万莎,等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(2):174-176.
- [3] 彭雄文,沈乐园,宋仕聪. 血清肿瘤标志物胃泌素释放肽前体和神经特异性烯醇化酶在小细胞肺癌辅助诊断及疗效评价中的意义[J]. 解放军医药杂志,2018,30(5):15-18.
- [4] 徐从娥,朱栋元,彭宝相. 胃泌素释放肽前体 Pro-GRP 的研究现状及进展[J]. 山东医学高等专科学校学报,2018,40(2):96-98.
- [5] 贺洪军,郑小玲. 血清碱性磷酸酶,胱抑素 C 和血清淀粉样蛋白 A 在非小细胞肺癌中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(7):991-996.
- [6] 张学德,侯彦丽,牛泽群,等. 检测肺癌患者血清 Cathepsin X 及 Cystatin C 的临床意义[J]. 中国肺癌杂志,2013,16(8):411-416.
- [7] 张磊,甄乾娜. 胃泌素释放肽前体诊断小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(8):1056-1059.
- [8] 芦珂. CYFRA21-1、Pentraxin-3、ProGRP 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2016,20(3):378-380.
- [9] 马大威,李儒杰. NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP 肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2015,28(5):877-879.
- [10] 沈隽霏,吴文浩,周佳烨,等. 电化学发光法检测胃泌素释放肽前体的性能评价及临床应用评估[J]. 检验医学,2018,33(3):222-227.
- [11] 王文洋,李毅,王超群,等. 血清细胞角蛋白 19 片段抗原,糖类抗原 125 和 50 水平在肺癌中的诊断价值[J/CD]. 中华诊断学电子杂志,2018,6(4):247-251.
- [12] 曹晋峰,周建明. 肺癌患者手术治疗前、后血清 CysC、CYFRA21-1 和 NSE 水平检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(23):3194-3195.
- [13] 丁湘或,勾秀丽,张洁,等. 血清胱抑素 C 在肺癌患者肾脏功能评估中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(16):2363-2364.
- [14] 周美文,高晓坤,杜荣龙,等. 胱抑素 C 及同型半胱氨酸在肺癌患者中的水平分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(19):2711-2713.

(收稿日期:2019-06-29 修回日期:2019-10-12)