

多种指标联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值

张欣, 刘连清, 刘英健, 郭金艳, 王瑞静

(北京市平谷区中医医院检验科, 101200)

[摘要] **目的** 探讨血清癌胚抗原(CEA)、乳酸脱氢酶(LDH)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测对于非小细胞肺癌的临床诊断价值。**方法** 选取非小细胞肺癌患者80例将其作为观察组,所有患者均经由病理诊断得到确诊,另选取同期我院收治的体检健康者80例作为对照组,采用 Beckman 全自动生化仪(AU5800)对 LDH 进行检测, Roche Cobase E411 对 NSE 进行检测, 美国雅培 I2000SR 对 CEA、CYFRA21-1 进行检测。采用 Beckman 全自动生化仪(AU5800)对 LDH、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平进行检测,对上述检测指标同非小细胞肺癌临床特征之间的关系进行探讨分析。**结果** 观察组患者的 NSE、CYFRA21-1、CEA、LDH 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CEA、LDH、CYFRA21-1、NSE 可作为临床筛查诊断非小细胞肺癌的可靠指标,其检测准确率有待于在临床进一步验证。

[关键词] 癌,非小细胞肺;肿瘤标记,生物学;癌症早期检测

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.03.022

The diagnostic value of non-small cell lung cancer combined detection of a variety of indicators Zhang Xin, Liu Lianqing, Liu Yingjian, Guo Jinyan, Wang Ruijing (Department of Clinical Laboratory, Pinggu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of combined detection on serum carcinoembryonic antigen, lactate dehydrogenase, cytokeratin 19-fragments and neuron-specific enolase in non-small cell lung cancer. **Methods** 80 cases with non-small cell lung cancer were chose as the observation group, and another 80 cases were treated with health testing as the control group. The LDH level was detected by Beckman automatic biochemical analyzer, NSE by Roche Cobase E411 and CEA, CYFRA21-1 by Abbott i2000SR. The levels of LDH, CEA, NSE and CYFRA21-1 were detected by Beckman automatic biochemical analyzer and Abbott i2000SR. And the relation was analyzed between testing results and characteristic of non-small cell lung cancer. **Results** The levels of NSE, CYFRA21-1, CEA, LDH in observation group were significantly higher than in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** It's useful for diagnosing non-small cell lung cancer to detect CEA, LDH, CYFRA21-1 and NSE. And the accuracy rate should be further verified in clinical practice.

[Key words] Carcinoma, non-small-cell lung; Tumor markers, biological; Early detection of cancer

肺癌是一种对人类健康造成严重威胁的常见恶性肿瘤类型,随着近年来我国居民生活方式的转变及生活环境的不断恶化,肺癌的发生率和死亡率呈现逐年上升趋势^[1-2]。目前临床根据肺癌的生物学特性将其分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中,非小细胞肺癌指的是除小细胞肺癌之外的肺癌类型,包括肉瘤样癌、大细胞癌、腺鳞癌、腺癌、临床细胞癌等,约占整体的80%^[3]。目前临床用于非小细胞肺癌诊断的肿瘤标志物相对较多,关于如何选取检测指标目前临床尚无统一结论,如 Zhao 等^[4]研究认为

可将细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、临床细胞癌抗原、糖链抗原125、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及癌胚抗原(CEA)等作为肺癌的诊断标志物。本次研究为探讨乳酸脱氢酶(LDH)、CYFRA21-1、CEA、NSE联合检测对于非小细胞肺癌的临床诊断价值,现将结果汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年6月至2015年2月期间我院收治的非小细胞肺癌患者80例作为观察组,男47例,女33例;年龄47~73岁,平均年龄(52.7 ± 11.9)岁;所有患者均经病理检查得到确诊,其中包括44例腺癌,19例鳞状细胞癌和17例

未分型癌。同时选择同期本院体检健康者 80 例作为对照组,男 43 例,女 37 例;年龄 45 ~ 71 岁,平均年龄(53.4 ± 12.6)岁。两组入选对象的性别、年龄等一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 两组入选对象均于清晨采集 3 mL 空腹静脉血,于室温下在 3 500 r/min 下离心 10 min,对血浆血清进行分离。使用 Roche Cobase E411 及配套试剂采用免疫发光法对 NSE 进行检测;使用美国雅培 I2000SR 全自动免疫分析仪及配套试剂采用免疫化学发光法对 CYFRA21-1、CEA 进行检测;采用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪及相关试剂采用速率法对 LDH 进行检测,所有操作均由操作人员按照说明书进行相关操作。正常参考值如下:LDH 为 109.0 ~ 245.0 U/L, CYFRA21-1 为 0 ~ 3.3 μg/L, CEA 为 0 ~ 5 μg/L, NSE 为 0 ~ 16.8 μg/L,超出参考范围即可视为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入选对象肿瘤检测指标水平 观察组患者的 NSE、CYFRA21-1、CEA、LDH 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组入选对象肿瘤检测指标水平对比结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDH(U/L)	CEA (μg/L)	CYFRA21-1 (μg/L)	NSE (μg/L)
对照组	80	154.2 ± 11.7	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.2	6.4 ± 1.2
观察组	80	442.7 ± 18.1	3.8 ± 0.5	5.0 ± 0.4	24.4 ± 3.5
t 值		119.729	41.416	70.000	43.513
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同联合检测方式对非小细胞肺癌的诊断价值 不同指标对于非小细胞肺癌的诊断阴性预测值和阳性预测值不一,其中 CYFRA21-1 和 CEA 单独检测的阳性预测值相对高于 NSE、LDH 单独检测阳性预测值,而四项指标联合检测对于非小细胞肺癌的诊断价值最为显著。见表 2。

表 2 不同联合方式对非小细胞肺癌的诊断价值(例)

检测结果	CEA	NSE	CYFRA21-1	LDH	CYFRA21-1 + LDH + CEA + NSE
阴性	41	55	46	66	39
阳性	39	25	34	14	41

3 讨论

肿瘤标志物监测作为一种常见的非侵袭性检查方法,以其无创、简单易行的特点在肿瘤普查、预后及转归判断、疗效评价及随访观察方面得到广泛的应用^[5]。调查指出,目前肺癌的发病率和致死率均居于我国恶性肿瘤首位,但是由于在肿瘤标志物选取方面目前临床尚未达成统一结论,不同标志物对于肺癌的诊断效果差异较大,因此,影像学检查和病理学检查仍是最为主要的肺癌早期诊断方法^[6-8]。

部分报道曾采取 NSE 和 CYFRA21-1 作为肺癌诊断检测指标,但是近年来有报道指出,单一的肿瘤标志物在检测准确性和特异性方面效果较为有限,而多种肿瘤标志物联合检测或肿瘤标志物同其他生化指标的联合检测能够有效提高诊断的准确性^[9]。CEA 作为一种人类胚胎抗原特异性决定簇酸性糖蛋白,能够参与血液和淋巴循环,从而在血清中的水平上升,血清 CEA 水平高低可以预测手术切除的非小细胞肺癌患者的预后^[10]。目前临床对于是否将 CEA 作为肺癌诊断指标存在一定争议,如 Ventura 等^[11]研究认为,血清 CEA 水平主要同非小细胞癌患者术后生存期及复发情况有关。本次研究中,观察组患者的 CEA 水平平均为(3.8 ± 0.5) μg/L,其阳性检出率为 48.75%,其水平明显高于对照组($P < 0.05$),同相关资料中的结论基本一致,表明 CEA 可用于非小细胞肺癌患者的临床诊断中。CYFRA21-1 主要在鳞状上皮和肺部,正常情况下细胞具有一定的表达功能,但在恶性肺癌组织中, CYFRA21-1 表达丰富,因此被认为可作为主要的肺癌检测肿瘤标志物,特别是在非小细胞癌的诊断筛查中具有十分重要的临床价值。有研究^[12]认为,晚期非小细胞肺癌患者化疗结束后其 CYFRA21-1 水平下降程度在 20% 以上者其总生存时间会明显延长,提示 CYFRA21-1 可作为非小细胞肺癌患者预后评估指标。而在本次研究中,观察组患者的 CYFRA21-1 水平明显高于对照组($P < 0.05$),且其阳性检出率达到 42.50%,表明 CYFRA21-1 除可作为非小细胞肺癌患者的预后评估指标外,还可作为此类患者的临床筛查指标。而 NSE 作为神经元特异性烯醇化酶,是一种神经母细胞瘤肿瘤标志物,同时也是常用的小细胞未分化癌可靠的检测标志物。李延峰等^[13]报道指出,绝大部分小细胞肺癌患者的血清 NSE 水平均呈明显升高状态,而对于非小细胞肺癌患者血清 NSE 水平相对研究较少。本次研究显示,观

察组患者的 NSE 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明 NSE 对于非小细胞癌患者的临床筛查具有一定的诊断价值。乳酸脱氢酶是一种常见的糖酵解酶, 临床研究指出, 人体内若出现大量乳酸脱氢酶积累, 会造成肿瘤繁殖加速, 引起肿瘤细胞的浸润、转移等进一步恶化。本次研究中, 观察组患者的 LDH 水平明显高于 ($P < 0.05$), 同曾显声等报道指出的癌症患者血清 LDH 较正常人群明显上升的结论基本一致。

目前, 临床对于肿瘤标志物检测的应用较多, 大部分研究均将研究重点针对于肿瘤标志物的选取上。有研究^[14-15]认为, 不同的肿瘤标志物联合检测方式对肿瘤检出率具有较大的影响。本次研究中, 分别采用四种标志物单独检测及联合检测的方式对 80 例非小细胞肺癌患者进行临床诊断, 结果显示, 以 CYFR21-1 和 CEA 的单独检测阳性预测值较高, 而四者联合检测则可明显提高检测的准确率, 由于本次样本数量较为有限, 其研究结论可作为临床非小细胞肺癌肿瘤标志物选取的借鉴依据, 对于其准确性有待于在今后的研究中进一步扩大样本量以进行验证。

综上所述, CEA、LDH、CYFRA21-1、NSE 可作为临床筛查诊断非小细胞肺癌的可靠指标, 其检测准确率有待于在临床进一步验证。

参考文献

[1] 周春辉, 廖德贵, 黄世章. 人非小细胞肺癌组织中 HIN-1 基因甲基化的检测与分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(2): 266-268.

[2] 刘敏, 陈昌国, 马聪, 等. 多种指标联合检测非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(22): 3116-3118.

[3] 孙术全, 张矛, 金海国, 等. 非小细胞肺癌放疗前检测血红蛋白浓度的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(5): 910-911.

[4] Zhao X, Wang A, Walter V, et al. Combined targeted dna sequencing in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) using uncseq and ngscopy, and RNA sequencing using uncer for the detection of genetic aberrations in NSCLC[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e129280.

[5] 李莉, 李超, 徐晓婷, 等. 非小细胞肺癌同步放化疗疗

效与血清 LDH、PA 检测的临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 75-78.

[6] Cedrés S, Nunez L, Longo M, et al. Serum tumor markers-CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non - small - cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.

[7] Zateska M, Szturmowicz M, Zych J, et al. Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC pre - dispose to better response to chemotherapy but worse survival [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2010, 78(1): 14-20.

[8] Chen F, Luo X, Zhang J, et al. Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non - small - cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. Med Oncol, 2010, 27(3): 950-957.

[9] 张智慧, 吴希兰, 应建明, 等. 细针吸取细胞学标本检测非小细胞肺癌 EGFR、KRAS 突变的探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(4): 199-205.

[10] 张连民, 郝李刚, 张华, 等. 血清癌胚抗原与非小细胞肺癌患者 EGFR 突变的关系及其对预后的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 25(17): 1075-1079.

[11] Ventura E, Islam T, Gee MS, et al. Detection of nodal metastatic disease in patients with non-small cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-CT [J]. Clin Imaging, 2010, 34(1): 20-28.

[12] Bozzetti C, Nizzoli R, Tiseo M, et al. ALK and ROS1 rearrangements tested by fluorescence in situ hybridization in cytological smears from advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Diagn Cytopathol, 2015, 43(11): 1-6.

[13] 李延峰, 叶惠龙. 检测非小细胞肺癌患者手术前后血清 TGF- α 与 CA21-1 水平的临床意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(16): 2057-2059.

[14] 孙常铭, 王丽萍, 刘敏, 等. 血清中期因子联合癌胚抗原检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2015, 36(5): 768-769.

[15] 高少勇, 林其昌, 陈公平, 等. 联合检测肿瘤指标在非小细胞肺癌临床诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 3927-3929.

(收稿日期: 2016-05-25)