

肿瘤标志物神经特异性烯醇化酶与糖链抗原 125 及血清细胞角蛋白 19 片段和癌胚抗原在肺癌诊断与分期中的价值

徐一凯, 陈素珍, 胡丹丹, 王世强, 章潜, 楼黎明

(浙江中医药大学附属第三医院呼吸科, 杭州 310053)

[摘要] **目的** 探讨肿瘤标志物神经特异性烯醇化酶(NSE)、糖链抗原 125 (CA125)、血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)的检测在肺癌诊断与分期中的应用价值。**方法** 选择确诊的 65 例肺癌患者,设为肺癌组;65 例肺部良性疾病患者,设为良性组;65 例同期健康体检者,设为对照组。统计血清肿瘤标志物[CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA]检出水平;统计肺癌组不同病理分型 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 的检出情况;统计各肿瘤标志物单独诊断及联合诊断肺癌的敏感性、特异性及准确度。**结果** 肺癌组 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 水平为(15.49 ± 4.52) μg/L、(88.80 ± 14.17) μg/L、(43.51 ± 9.17) μg/L、(10.87 ± 4.33) μg/L,明显高于良性组的(3.85 ± 1.82) μg/L、(22.16 ± 4.12) μg/L、(12.38 ± 3.44) μg/L、(4.01 ± 1.12) μg/L ($P < 0.05$),且明显高于小细胞癌组的(1.32 ± 0.52) μg/L、(13.11 ± 1.68) μg/L、(5.19 ± 2.11) μg/L、(1.04 ± 0.54) μg/L ($P < 0.05$);良性组 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 血清浓度明显高于对照组($P < 0.05$)。腺癌组 CA125、CEA 水平为(192.46 ± 9.67) μg/L、(19.15 ± 3.28) μg/L,明显高于鳞癌组的(38.86 ± 8.82) μg/L、(7.33 ± 1.78) μg/L ($P < 0.05$),且明显高于小细胞癌组的(41.66 ± 8.45) μg/L、(6.21 ± 1.29) μg/L ($P < 0.05$);腺癌组 CYFRA21-1、NSE 水平为(6.28 ± 1.22) μg/L、(22.85 ± 4.19) μg/L,明显低于鳞癌组(26.33 ± 6.19) μg/L、(32.65 ± 7.12) μg/L ($P < 0.05$),且明显低于小细胞癌组(9.25 ± 2.84) μg/L、(89.62 ± 11.37) μg/L ($P < 0.05$);鳞癌组 CYFRA21-1 血清浓度高于小细胞癌组($P < 0.05$),NSE 血清浓度低于小细胞癌组($P < 0.05$)。联合检测 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 的敏感性和准确度为 91.75%、94.87%,分别高于单独检测值。**结论** CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 等肿瘤标志物水平在肺癌患者血清中异常增高,单独检测可辅助诊断肺癌以及进行病理分型,联合检测能提高肺癌早期诊断的准确度和敏感性。

[关键词] 肺肿瘤;抗原,肿瘤相关,碳水化合物;角蛋白 19;癌症早期检测

中图分类号:R734.2 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.005

Value of tumor markers CYFRA21-1, NSE and CEA in the diagnosis and staging of lung cancer Xu Yikai, Chen Suzhen, Hu Dandan, Wang Shiqiang, Zhang Qian, Lou Liming (Respiratory Medicine Department of Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of tumor markers CYFRA21-1, CA125, NSE and CEA in the diagnosis and staging of lung cancer. **Methods** 65 patients with lung cancer diagnosed and treated in our hospital were enrolled as lung cancer group, 65 patients with benign lung disease were enrolled as lung benign group, and 65 healthy people were enrolled as control group. The tumor markers [nerve specific enolase (NSE), sugar chain antigens 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA)] levels were collected. The CYFRA21-1, CA125, NSE and CEA levels of pathological types in lung cancer group were collected. The sensitivity, specificity and accuracy of tumor markers alone and combined in the diagnosis of lung cancer were analyzed. **Results** CYFRA21-1, CA125, NSE and CEA levels of lung cancer group were (15.49 ± 4.52) μg/L, (88.80 ± 14.17) μg/L, (43.51 ± 9.17) μg/L, (10.87 ± 4.33) μg/L, which were significantly higher than those of benign group [(3.85 ± 1.82) μg/L, (22.16 ± 4.12) μg/L, (12.38 ± 3.44) μg/L, (4.01 ± 1.12) μg/L] ($P < 0.05$), and significantly higher than those of control group [(1.32 ± 0.52) μg/L, (13.11 ± 1.68) μg/L, (5.19 ± 2.11) μg/L, (1.04 ± 0.54) μg/L] ($P < 0.05$); benign group CYFRA21-1, CA125, NSE, CEA serum concentration was significantly higher than control group ($P < 0.05$). Adenocarcinoma group CA125, CEA levels were (192.46 ± 9.67) μg/L, (19.15 ± 3.28) μg/L, significantly higher than squamous cell carcinoma group (38.86 ± 8.82) μg/L, (7.33 ± 1.78) μg/L ($P < 0.05$), and significantly higher than small cell carcinoma group (41.66 ± 8.45) μg/L, (6.21 ± 1.29) μg/L ($P < 0.05$); adenocarcinoma group CYFRA21-1, NSE levels were (6.28 ± 1.22) μg/L, (22.85 ± 4.19) μg/L, significantly lower than squamous cell carcinoma group (26.33 ± 6.19) μg/L, (32.65 ± 7.12) μg/L ($P < 0.05$), and significantly lower than small cell carcinoma group (9.25 ± 2.84) μg/L, (89.62 ± 11.37) μg/L ($P < 0.05$); squamous cell carcinoma group CYFRA21-1 serum concentration was higher than small cell carcinoma group ($P < 0.05$), NSE serum concentration was lower than small cell carcinoma group ($P < 0.05$). Combined detection of CYFRA21-1, CA125, NSE, CEA sensitivity and accuracy were 91.75%, 94.87%, respectively higher than single detection value. **Conclusion** CYFRA21-1, CA125, NSE, CEA etc. tumor marker levels in lung cancer patients serum were abnormally increased, single detection can assist in the diagnosis of lung cancer and pathological classification, combined detection can improve the accuracy and sensitivity of early diagnosis of lung cancer.

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2016ZA111)

作者简介:徐一凯, 中医师, Email: zjzyyk@163.com

0.54) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). CYFRA21-1, CA125, NSE and CEA levels of benign group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). CA125 and CEA levels of adenocarcinoma group were (192.46 ± 9.67) $\mu\text{g/L}$, (19.15 ± 3.28) $\mu\text{g/L}$, which were significantly higher than those of squamous cell carcinoma group [(38.86 \pm 8.82) $\mu\text{g/L}$, (7.33 ± 1.78) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$), and were significantly higher than those of small cell carcinoma group [(41.66 \pm 8.45) $\mu\text{g/L}$, (6.21 ± 1.29) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$). CYFRA21-1 and NSE levels of adenocarcinoma group were (6.28 ± 1.22) $\mu\text{g/L}$, (22.85 ± 4.19) $\mu\text{g/L}$, which were significantly lower than those of squamous cell carcinoma group [(26.33 \pm 6.19) $\mu\text{g/L}$, (32.65 ± 7.12) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$), and were significantly lower than those of small cell carcinoma group [(9.25 \pm 2.84) $\mu\text{g/L}$, (89.62 ± 11.37) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$). The sensitivity and accuracy of combined detection of CYFRA21-1, CA125, NSE and CEA were 91.75% and 94.87%, which were higher than those of single detection. **Conclusion** The serum CYFRA21-1, CA125, NSE, CEA levels are abnormally increased in patients with lung cancer. Individual detection can help diagnose lung cancer and pathological type and combined detection can improve the accuracy and sensitivity of early diagnosis of lung cancer.

[Key words] Lung neoplasms; Antigens, tumor-associated, carbohydrate; Keratin-19; Early detection of cancer

肺癌是我国较常见的恶性肿瘤,近几年来,肺癌发病率快速增长,死亡率在男性人群中占有所有恶性肿瘤之首,在女性人群中居第2位^[1]。肺癌患者就诊时多数已处于中晚期,主要与肺癌早期症状不明显,以及临床检测手段敏感性差有关,中晚期患者治疗效果不甚理想,5年生存率很低。因此,找到合适的检测手段早期发现、诊断肺癌,对延长患者生存期非常重要。临床研究发现糖类抗原系列对癌症有较高的诊断价值,但是单一血清标志物的检测敏感性和准确度均较差^[2],本研究联合检测肺癌患者血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、糖链抗原125(CA125)、血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物,以期发现其在肺癌诊断与分期中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2016年3月至2017年1月间在我院确诊并收治的65例肺癌患者,设为肺癌组。男29例,女36例;年龄36~74岁,平均(50.4 ± 4.2)岁;病理分类:非小细胞肺癌49例(腺癌21例,鳞癌28例),小细胞肺癌16例。选择同期我院确诊并收治的65例肺部良性疾病患者,设为良性组。男32例,女33例;年龄32~76岁,平均(49.4 ± 4.2)岁;疾病类型:肺结核15例,肺囊肿13例,慢性阻塞性肺疾病10例,肺部炎性变9例,肺血管瘤8例,肺错构瘤10例。选择同期在我院健康体检者65例,男28例,女37例;年龄30~72岁,平均(48.4 ± 3.1)岁;两组在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①除对照组外经过临床专业医生诊断符合肺癌诊断标准^[3]或肺部

良性病变标准;②患者均经过病理学、组织学、影像学确诊后分组;③知情同意;④临床资料完整。排除标准:①肝、肾功能不全;②妊娠;③近期接受过放疗;④精神障碍;⑤凝血系统异常。

1.3 方法 ①于清晨空腹抽取三组患者肘正中静脉血8~10 mL,常温放置30 min,离心后取血清(不能及时检测的要放-20℃暂时保存);②采用化学发光法(仪器:日本东曹生产AIA360型全自动电化学发光)检测NSE的水平,采用酶联免疫吸附方法(试剂盒来源于上海酶联生物科技有限公司生产)测定CYFRA21-1、CA125、CEA的水平,一切实验由专业实验员按照正规操作进行;③每次检测均进行室内和室间质控(质量控制产品来源于试剂盒配套正规产品);④各肿瘤标志物正常值:NSE正常范围在0~20 $\mu\text{g/L}$ 之间,CYFRA21-1正常范围在0~3.5 $\mu\text{g/L}$ 之间,CA125正常范围在0~35 $\mu\text{g/L}$,CEA正常范围在0~5.0 $\mu\text{g/L}$,最高值也是该标志物的阳性临界值。

1.4 观察指标 ①统计三组各肿瘤标志物检出水平;②肺癌组不同病理分型各肿瘤标志物的检出情况;③统计各肿瘤标志物在单独、联合分别诊断肺癌时的敏感性、特异性及准确度[灵敏度=真阳性人数/(真阳性+假阴性人数),特异性=真阴性人数/(真阴性+假阳性人数),准确度=(真阳性人数+假阳性人数)/总人数],联合检测时有其中一个标志物被检测到即为真阳性。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0对收集的数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组各肿瘤标志物检出水平比较 肺癌组 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 血清浓度明显高于良性组和对照组 ($P < 0.05$); 良性组 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 血清浓度明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组各肿瘤标志物检出水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	CYFRA21-1	CA125	NSE	CEA
对照组	65	1.32 ± 0.52	13.11 ± 1.68	5.19 ± 2.11	1.04 ± 0.54
良性组	65	3.85 ± 1.82 ^a	22.16 ± 4.12 ^a	12.38 ± 3.44 ^a	4.01 ± 1.12 ^a
肺癌组	65	15.49 ± 4.52 ^{ab}	88.80 ± 14.17 ^{ab}	43.51 ± 9.17 ^{ab}	10.87 ± 4.33 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与良性组比较,^b $P < 0.05$

2.2 肺癌不同病理分型各肿瘤标志物的检出情况 腺癌组 CA125、CEA 含量明显高于鳞癌组和小细胞癌组 ($P < 0.05$); 腺癌组 CYFRA21-1、NSE 含量明显低于鳞癌组和小细胞癌组 ($P < 0.05$); 鳞癌组 CYFRA21-1 含量明显高于小细胞癌组 ($P < 0.05$), NSE 含量明显低于小细胞癌组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肺癌组不同病理分型各肿瘤标志物的检出情况($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	CYFRA21-1	CA125	NSE	CEA
小细胞癌	16	9.25 ± 2.84	41.66 ± 8.45	89.62 ± 11.37	6.21 ± 1.29
鳞癌	28	26.33 ± 6.19 ^a	38.86 ± 8.82	32.65 ± 7.12 ^a	7.33 ± 1.78
腺癌	21	6.28 ± 1.22 ^{ab}	192.46 ± 9.67 ^{ab}	22.85 ± 4.19 ^{ab}	19.15 ± 3.28 ^{ab}

注:与小细胞癌组比较,^a $P < 0.05$;与鳞癌组比较,^b $P < 0.05$

2.3 各肿瘤标志物单独及联合诊断时敏感性、特异性及准确度 检测后,联合检测 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 的敏感性和准确度均高于单独检测,特异性与单独检测相当。见表 3。

表 3 各肿瘤标志物单独及联合诊断的敏感性、特异性及准确度(%)

检测结果	CYFRA21-1	CA125	NSE	CEA	联合检测
敏感性	53.42	56.00	41.53	36.28	91.75
特异性	90.41	95.71	97.40	97.56	97.96
准确度	67.18	70.26	63.59	62.05	94.87

3 讨论

为了探究肿瘤细胞隐匿性的存在、肿瘤生长时机以及生长状态,检测癌组织以及宿主体液中肿瘤在生长转移过程中产生的一些活性物质^[4-6]。这种方式能够早期发现肿瘤的存在,是当前肺癌初筛中

易操作、无创以及简便快捷的最重要手段。CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 是检测肿瘤的四种重要的血清标志物,发现其在肺癌诊断与分期中的价值,能够提高早期肺癌诊断率^[7-8]。

CEA 是一种分子量约为 200 kd 的酸性糖蛋白,正常成人含量极低,癌细胞增殖细胞数越多,CEA 含量越高,对肺癌有一定的诊断价值^[9]。CA125 是一种存在于卵巢癌细胞表面的糖蛋白复合物,当肺组织恶变、浸润到突破肺泡基底组织时,即可释放入血,此时在血液中含有量极高,对肺腺癌诊断有一定的特异性^[10]。本研究结果显示:腺癌组 CA125、CEA 含量明显高于鳞癌组和小细胞癌组 ($P < 0.05$); 肺癌组 CA125、CEA 含量明显高于良性组和对照组 ($P < 0.05$); 良性组 CA125、CEA 含量明显高于对照组 ($P < 0.05$),可见,肺癌组织中两种标志物的高表达对肺癌有一定的诊断价值,而且腺癌组织中两种标志物表达更高,对肺腺癌的诊断意义更大,和 Wang 等^[11]的报道相一致,良性组 CA125、CEA 含量的表达高于健康组。

CYFRA21-1 是细胞蛋白 19 片段,肺细胞癌变时,蛋白酶被激活,细胞角蛋白被加速分离降解成片段,释放入血,是肺鳞癌的重要标志物^[12-13]。NSE 是神经烯醇化酶,也是神经元及其细胞内特有的一种酸性蛋白酶,能够特异性诊断神经母细胞瘤,而肺癌中的小细胞癌起源于神经内分泌细胞,因此 NSE 在肺小细胞癌也过量表达^[14]。李月海^[15]在研究中也指出,肺小细胞癌患者血清中 NSE 高表达,可用于作为肺小细胞癌疗效判定的一项可靠标准。检测后,肺癌组 CYFRA21-1、NSE 含量明显高于良性组和对照组 ($P < 0.05$); 良性组 CYFRA21-1、NSE 含量明显高于对照组 ($P < 0.05$); 检测后,腺癌组 CYFRA21-1、NSE 含量明显低于鳞癌组和小细胞癌组 ($P < 0.05$); 鳞癌组 CYFRA21-1 含量明显高于小细胞癌组 ($P < 0.05$), NSE 含量明显低于小细胞癌组 ($P < 0.05$),可见鳞癌组织中 CYFRA21-1 的高表达对肺鳞癌的诊断具有一定的特异性, NSE 在小细胞癌中高表达也对腺鳞癌诊断有一定意义。

上述研究结果,在一定程度上说明各肿瘤标志物单独检测的意义和价值,对不同肺癌病理分型灵敏度不同,但是临床价值有局限性,联合检测非常有必要。本研究显示:联合检测 CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 的敏感性和准确度均高于单独检测,特异性与单独检测相当。可见,虽然单独检测有一定价

值,但是联合检测敏感度高达 91.75%,准确度高达 94.87%,对肺癌高危人群进行初步筛查很有价值。

综上所述,CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 等肿瘤标志物水平在肺癌患者血清中异常增高,单独检测能诊断肺癌以及进行病理分型,联合检测能提高肺癌早期诊断的准确度和敏感性。

参考文献

- [1] 张欣,刘连清,刘英健,等.多种指标联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J].中国临床保健杂志,2016,19(3):290-292.
- [2] 李琳,别志欣,张萍,等.高龄晚期非小细胞肺癌患者 112 例临床分析[J].中国临床保健杂志,2014,17(5):536-538.
- [3] 毛绍蓉,唐小玲.肿瘤标志物单项检测和联合检测对肺癌的诊断价值[J].中国临床保健杂志,2014,17(3):269-270.
- [4] SHAW AT,OU SI,BANG YJ,et al.Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell lung cancer-NEJM[J].NEJM,2015,372(7):1963.
- [5] BORGHAELI H,PAZARES L,HORN L,et al.Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J].NEJM,2015,373(17):1627.
- [6] 张子成.多层螺旋 CT 在早期肺癌诊断中的临床价值研究[J].基层医学论坛,2014,10(8):1054-1055.
- [7] 史文娟,杨瑞萍,倪兵.联合检测 5 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(10):1411-1413.
- [8] 张亚男,赵宗兴,张亚坤,等.血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J].中国实验诊断学,2014,18(2):219-222.
- [9] 褚丹,张庆宪,焦鹏飞,等.联合检测降钙素原与癌胚抗原在胸腔积液中的诊断价值[J].中国实用医刊,2014,41(10):34-36.
- [10] WANG XF,WU YH,WANG MS,et al.CEA,AFP,CA125,CA153 and CA199 in malignant pleural effusions predict the cause[J].APJCP,2014,15(1):363-368.
- [11] WANG G,QIN Y,ZHANG J,et al.Nipple discharge of CA15-3,CA125,CEA and TSGF as a new biomarker panel for lung cancer[J].Int J Mol Sci,2014,15(6):9546-9565.
- [12] 李芳芳,路尧,张国俊.胸水 CA125、CA199、CEA、NSE、CYFRA21-1、CA72-4 对原发性肺癌的诊断价值[J].肿瘤基础与临床,2014,27(1):49-52.
- [13] 董瑞兰.CYFRA21-1、NSE、CEA、SCCAg 肿瘤标志物检测在肺癌中的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2015,24(1):87-89.
- [14] 朱琳,郭广宏.血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 和 Pro-GRP 联合检测在肺癌诊断中的价值[J].标记免疫分析与临床,2016,23(11):1237-1241.
- [15] 李月海.NSE、CYFRA21-1、CA125 联合检测在肺癌分型诊断中的价值[J].实用癌症杂志,2016,31(10):1609-1612.

(收稿日期:2017-06-26)

关于《中国临床保健杂志》变更页码及定价的通知

《中国临床保健杂志》是国内外公开发行的中国科技核心期刊。随着本刊学术影响力逐年上升,来稿量不断增多。为了满足广大读者、作者阅读和发表文章的需求,保证期刊内容的时效性,经本刊编委会研究并报主办单位同意和安徽省新闻出版广电局备案,从 2017 年第 4 期起,《中国临床保健杂志》每期页码由原来的 112 页增加至 144 页,每期定价由原来的 9 元变更为 12 元,开本仍为大 16 开,刊期仍为双月刊。特此通知。

《中国临床保健杂志》编辑部