

• 论 著 •

四项肿瘤标记物在肺癌中的表达及其相关因素分析

牛继国¹, 呼永华², 董 峰¹, 梅 澍¹, 赵瑞萍¹, 包晓玲³, 曾贤伍¹, 李文燕¹, 达选祯¹

(甘肃省肿瘤医院: 1. 核医学科; 2. 呼吸内科, 兰州 730050; 3. 甘肃医药杂志编辑部, 兰州 730050)

摘 要: **目的** 通过检测肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血清铁蛋白(SF)在肺癌患者血清中的表达及其相关因素分析探讨 CEA、CYFRA21-1、NSE、SF 的临床应用价值。 **方法** 采用电化学发光免疫技术分别对 39 例体检健康人员和 196 例肺癌患者的血清标本进行 CEA、CYFRA21-1、NSE、SF 的含量检测。 **结果** 肺癌组血清与对照组相比均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 诊断效能 ROC 分析显示, CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 曲线下面积分别为 0.824、0.734、0.809 和 0.787, 对肺癌具有诊断意义($P < 0.01$); 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 四项联合检测阳性率 81.6%, 其中对肺腺癌为 74.6%, 肺鳞癌为 91.3%, 小细胞肺癌为 75.5%, 均高于单项检测及前三项联合检测。四项肿瘤标记物的表达与肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、肝转移、骨转移等因素之间有不同的直线相关关系。 **结论** 四项肿瘤标志物联合检测有助于肺癌的诊断及病理类型鉴别, 对其病程推断、脏器转移监测、预后等具有一定的临床价值。

关键词: 肺肿瘤; 肿瘤标记; 生物学; 表达; 影响因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)20-2330-04

Expression and analysis of four tumor markers in patients with lung cancer

Niu Jiguo¹, Hu Yonghua², Dong Feng¹, Mei Shu¹, Zhao Ruiping¹, Bao Xiaoling³, Zeng Xianwu¹, Li Wenyan¹, Da Xuanchen¹

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Respiratory Medicine, Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China; 3. Editorial Office, Gansu Medical Journal, Lanzhou 730050, China)

Abstract: **Objective** To detect the levels of four serum tumor markers such as CEA, CYFRA21-1, NSE and SF in patients with lung cancer, respectively. Then to analyze the relevant factors and evaluate the clinical values of these tumor markers. **Methods** The levels of serum CEA, CYFRA21-1, NSE and SF in 196 patients with lung cancer and 39 controls were determined by electro-chemiluminescence immunoassay(ECLIA). **Results** It was found that the levels of serum CEA, CYFRA21-1, NSE and SF in patients with lung cancer were significantly higher than those in the controls($P < 0.01$). ROC analysis of diagnosis efficiency showed that the areas under curve(AUC) for CEA, CYFRA21-1, NSE and SF were 0.824, 0.734, 0.809 and 0.787, respectively($P < 0.01$). Positive rates of combination detection of four tumor markers were 91.3% in squamous, 74.6% in adenocarcinoma and 75.5% in small cell lung cancer(SCLC), respectively, as well as total positive rate was 81.6%. All of them were higher than these of the detections of single tumor maker or combination detection of CEA, CYFRA21-1 and NSE. Additionally, Stepwise regression analysis showed that there were different linear relations of the expressions of CEA, CYFRA21-1, NSE and SF with the adenocarcinoma, squamous, small cell lung cancer, metastasis of liver and bone. **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CYFRA21-1, NSE and SF can increase the diagnostic sensitivity of lung cancer, and would be clinical useful for predicting pathologic type, monitoring the metastasis of liver and Bone, and prognosis in patients with lung cancer.

Key words: lung neoplasms; tumor markers, biological; expression; combination detection

肺癌是目前对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。根据中国居民死因调查结果, 肺癌死亡率从 20 世纪 70 年代中期至 90 年代初期约 20 年间增加近 115 倍, 是增长最快的恶性肿瘤^[1]。在肿瘤的研究和临床实践中, 肿瘤标记物在肺癌诊断及治疗过程中的价值正日益受到关注, 已成为肿瘤患者的重要检查指标^[2]。本研究旨在通过应用较先进的电化学发光免疫检测技术联合检测肺癌患者血清中癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、铁蛋白(SF)的含量, 探讨其在肺癌患者血清中的表达及其与病情的发展、转移、分期因素等的关系, 为肺癌的临床诊疗提供有价值的信息和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对照组: 已排除肿瘤的健康体检者血清标本 39 例, 其中男性 19 例, 女性 20 例, 平均年龄(46.7 ± 6.6)岁。

肺癌组: 196 例肺癌患者均为本院 2006 年 12 月至 2010 年 5 月期间的住院患者, 有明确的病理学诊断, 其中男性 130 例, 女性 66 例, 平均年龄(56.5 ± 9.5)岁, 均为初诊患者, 未行手术、化疗及任何治疗, 后经 CT、支气管镜等检查确诊并经病理学分析证实为腺癌 63 例(Ⅱa 期 3 例、Ⅱb 期 4 例、Ⅲa 期 13 例、Ⅲb 期 19 例、Ⅳ例 24 例), 鳞癌 80 例(Ⅱa 期 13 例、Ⅱb 期 11 例、Ⅲa 期 12 例、Ⅲb 期 26 例、Ⅳ期 18 例), 小细胞肺癌 53 例(Ⅱa 期 5 例、Ⅱb 期 9 例、Ⅲa 期 6 例、Ⅲb 期 14 例、Ⅳ例 19 例)。

1.2 检测方法 正常体检者和肺癌患者均采集清晨空腹静脉血 3~5 mL, 离心分离血清, 用罗氏公司 Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪在 3 h 内检测完毕, 试剂用仪器配套的进口试剂盒。

1.3 检测值判断标准 四项肿瘤标志物血清含量正常值范围: CEA ≤ 3.4 ng/mL, CYFRA21-1 为 0.1~3.3 ng/mL, NSE

为 0~16.3 ng/mL,SF 为 13~400 ng/mL,超出上述正常范围则判为异常。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,四项肿瘤标志物在肺癌组与对照组中含量的比较因其数据为偏态分布,故运用百分位数及其秩和检验;其不同病理类型肺癌中的阳性率表达与分布采用卡方检验;影响肺癌肿瘤标志物检测水平的相关因素分析通过数据的标准化后满足回归的前提条件线性、独立、正态、等方差,以纳入标准 0.05,移除标准为 0.10 选进自变量,采用多元线性回归,分别以 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 作为因变量,将临床中可能影响检测水平的 11 个因素分别记作性别、年龄、病理类型肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、肿瘤大小(T)、有无淋巴转移(N)、肺转移、骨转移、肝转移、脑转移作为自变量进行 stepwise 回归分析,诊断效能采用 ROC 效能分析。

2 结 果

2.1 四项肿瘤标志物在肺癌组与对照组中的表达及其比较 对照组血清中的 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 水平均在正常参考范围内,肺癌组血清中 CYFRA21-1、NSE、CEA 和 SF 3 个百分位数值与对照组相比均明显升高,且差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 诊断效能 ROC 分析 CEA、CYFRA21-1、NSE、SF 的 ROC 分析显示曲线下面积及 95%可信区间分别为 0.824、0.769~0.880、0.734、0.661~0.806、0.809、0.744~0.873、0.787、0.722~0.853;均 $P<0.01$,具有较好的诊断效能,见图 1。

2.3 四项肿瘤标志物在不同病理类型肺癌中表达的比较 见表 2、图 2。

2.4 影响肺癌肿瘤标志物表达的相关因素分析 见表 3。

表 1 肺癌组和正常组血清中 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 四项联合检测结果的比较

指标(ng/mL)	n	百分位数值			范围	Z	P
		25%	50%	75%			
CEA							
对照组	39	1.30	1.70	2.00	0.60~3.2	-6.41	<0.01
肺癌组	196	2.03	3.70	10.98	0.30~≤1 000		
CYFRA21-1							
对照组	39	0.98	1.35	2.03	0.27~3.29	-4.65	<0.01
肺癌组	196	1.48	3.35	5.90	0.30~≤500		
NSE							
对照组	39	7.20	8.30	11.30	5.30~16.3	-6.11	<0.01
肺癌组	196	10.30	16.75	22.55	3.90~≤370		
SF							
对照组	39	62.87	126.80	238.70	12.7~354.7	-5.66	<0.01
肺癌组	196	182.60	420.70	615.90	8.9~≤2 000		

表 2 肺癌血清中 CYFRA21-1、NSE、CEA 和 SF 单项及联合检测阳性率的比较[n(%)]

检测项目	腺癌(n=63)	鳞癌(n=80)	小细胞癌(n=53)	合计(n=196)
CEA	33(52.4)	40(50.0)	19(35.8)	92(46.9)
CYFRA21-1	20(31.7)	39(48.8)	12(22.6)	71(36.2)
NSE	17(27.0)	35(43.8)	30(56.6)	82(41.8)
SF	10(15.9)	49(61.3)	24(45.3)	83(42.3)
CEA+CYFRA21-1+NSE	44(69.8)*	61(76.3)*	34(64.2)*	139(70.9)*
CEA+CYFRA21-1+NSE+SF	47(74.6)*	73(91.3)#△	40(75.5)**	160(81.6)**

*: $P<0.05$,与单项比较; **: $P<0.05$,与单项及 3 项联合比较; #: $P<0.05$,与 3 项联合比较,△: $P<0.01$,与单项比较。

表 3 各项指标影响因素的多元线性逐步回归分析结果

指标	影响因素	B	t	P ₁	F	P ₂	r	r ²
CEA	腺癌	26.880	3.898	<0.001	15.195	<0.001	0.584	0.434
	肝转移	6.924	3.620	<0.001				
CYFRA21-1	鳞癌	5.936	3.580	0.001	5.332	0.022	0.505	0.393
	肝转移	6.363	2.425	0.005				
	骨转移	21.355	2.419	0.011				
NSE	小细胞癌	6.590	6.099	<0.001	37.199	<0.001	0.642	0.496

续表 3 各项指标影响因素的多元线性逐步回归分析结果

指标	影响因素	B	t	P ₁	F	P ₂	r	r ²
SF	鳞癌	11.423	7.119	<0.001	—	—	—	—
	性别	0.139	2.697	0.008	5.460	0.010	0.518	0.401
	肝转移	9.867	8.892	<0.001	—	—	—	—
	骨转移	28.386	2.528	0.013	—	—	—	—

—:无数据。

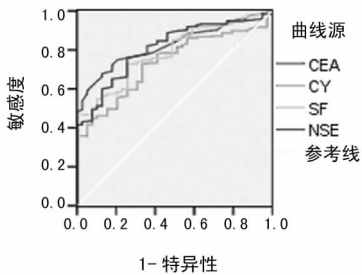


图 1 四指标的 ROC 分析

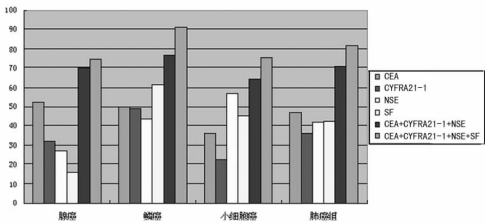


图 2 肺癌血清中 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 单项及联合检测阳性率(%)柱状图

3 讨 论

肿瘤标志物在肺癌的辅助诊断、病理分型、分期、转移、复发、及预后等方面的作用日益被人们认识,Ando 等^[3]对 312 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者进行血清学研究,其中腺癌 200 例、鳞癌 112 例,结果显示腺癌组 CEA 阳性率最高(46.5%),其次为 CA125,两者在疾病晚期阳性率更高。王阳^[4]分析了 118 例肺癌患者血清中的 CEA、CYFRA21-1、NSE 的表达情况,其阳性率分别为 44.9%、53.4%和 50.0%,而三项联合检测时阳性率可达 88.1%。近年来,肿瘤标志物已成为肿瘤临床重要的参考指标,但大量的研究和实践表明任何一种标志物检测都存在一定的局限性^[5],都不能有效地反映肿瘤的发生、发展变化情况,怎样克服这种局限性,最大限度地为肿瘤临床服务,目前认为临床使用肿瘤标志物的关键在于合理应用及正确评价^[6]。

目前多数报道,CEA 对 NSCLC 的诊断阳性率在 40%~50%之间^[7-8],也有研究表明 17%~80%的肺癌患者 CEA 高于设定的正常值(2.5 ng/mL)^[9-10]。刘坚和李祥^[11]研究显示肺癌患者体内 CEA 的水平高于正常及肺良性病变者,尤以肺腺癌升高最明显,小细胞肺癌次之。本研究也显示 CEA 在肺癌中有较高的表达,其检测值明显高于对照组,其中有些患者血清 CEA 值高达 1 000 ng/mL 以上,超过正常值数百倍,其表达在肺腺癌中最高,阳性率为 52.4%,小细胞肺癌次之(50.0%),鳞癌最低(35.8%)。并通过四项肿瘤标志物与肿瘤自身多种因素的多元线性逐步回归分析,进一步证实 CEA 与肺腺癌和肝转移有直线相关关系。充分说明 CEA 具有一定的

病理类型特异性,在肺腺癌中表达较高,且在发生肝转移时增高明显。CEA 水平越高病程越晚,发生肝等重大脏器转移的可能性越大。

大量临床资料已充分证实,CYFRA21-1 是非小细胞肺癌的有效血清标记物^[12],与肿瘤的生长趋势有关^[13]。Pastor 等^[14]对 94 例肺癌患者测定 SCCAg、CEA 和 CYFRA21-1,通过逐步回归分析 CYFRA21-1 是惟一被选进的变量,故得出结论 CYFRA21-1 对诊断肺癌是非常有用的标记物,本实验肺癌患者组血清中 CYFRA21-1 值较正常对照组明显升高,且肺鳞癌的水平最高,其次为腺癌,小细胞癌最低较上述文献报道为低。通过引入不同变量逐步线性回归分析证实其表达与肺癌病理类型鳞癌、肝、骨转移有较好的直线相关关系,说明 CYFRA21-1 作为 NSCLC 中鳞癌的标记物具有较高的敏感性和特异性。在发生肝和骨两脏器的转移时增高显著,其直接原因还待进一步研究。

小细胞肺癌是一种起源于神经内分泌细胞的肿瘤,NSE 含量是正常肺组织的 3~35 倍,因此,NSE 是其重要标志物。有研究显示敏感性为 55%~57.7%,被确认为小细胞肺癌的首选标记物^[15]。本研究也完全证实了这一点,NSE 在肺癌组中的表达明显高于对照组,且在小细胞肺癌中的阳性率为 56.6%,明显高于肺鳞癌组(43.8%)与肺腺癌组(27.0%),并通过进一步引入不同变量做逐步线性回归分析证实其表达与肺癌病理类型小细胞癌有较好的直线相关关系,说明患者血清 NSE 表达越高,患小细胞肺癌的可能性越大,是小细胞肺癌的重要标志物。

正常情况下,体内 SF 含量一般小于 400 ng/mL,它是诊断缺铁性贫血、铁负荷过度等疾病的有效指标^[16-18]。SF 测定值的增高或降低,均有重要临床意义,因此必须准确测定。李桂彩等^[17]用电化学发光免疫分析法和放射免疫分析法对 SF 测定进行了评价,认为电化学发光免疫分析法测定 SF 准确性、精密度、实用性均优于放射免疫分析法,操作时应避免溶血。SF 在肺癌中的临床应用价值尚有不同意见,但检测中发现肺癌患者血清 SF 可大幅度升高,甚至能超过正常值 10 倍以上,且多因素有线回归分析显示,SF 与性别、肝转移、骨转移及鳞癌等因素有较好的有线相关关系,而且在肿瘤的化疗过程中当患者肝功能受损时可能大幅度升高,因此作为肺癌患者病程的推断,有无肝、骨等器官转移的指标具有很重要价值,对指导临床用药和预后观察具有重要的意义。SF 唯独与肺鳞癌具有高相关性的具体原因还有待进一步深入研究。

张丽萍等^[19]研究发现肺癌组 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 三项指标单独检测时,阳性率分别为 55%、73%和 45%,部分患者呈现阴性结果;三项指标分别两两联合检测时,各组阳性率都有所提高。本研究对 196 例经病理确诊的肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 联合检测分析,发现肺癌组血清

中 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SF 与对照组相比均明显升高,且越是晚期其含量越高。在三项和四项联合检测时其阳性率表达明显高于单项检测,尤以四项联合检测时为优,总的阳性率可达 81.6%,其中对肺鳞癌的阳性率可高达 91.3%。另外除 NSE 外其他三项标志物都对肝转移有较高的线性相关关系,在所有转移的脏器中,肝转移对标志物的影响最大,其次就是骨转移,有研究报道肺癌发生骨转移的概率高达 60%以上^[20],本研究显示骨转移与 CYFRA21-1、SF 均有较好的直线相关关系,故检测这些肿瘤标志物对判断是否发生骨转移提供了可靠依据。本研究中其他一些因素如肺转移、淋巴转移、脑转移等因素按纳入标准未能进入变量方程,也可能与有些病例较少有一定的关系,需今后更进一步积累病例,作更深入的研究。

参考文献

- [1] 邹小农. 中国肺癌流行病学[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(12):881-883.
- [2] 李春海. 加强肿瘤生物学标志的研究和评价[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1):6-8.
- [3] Ando S, Kimura H, Iwai N, et al. The significance of tumour markers as an indication for mediastinoscopy in non-small cell lung cancer[J]. Respiralogy, 2003, 8(2):163-167.
- [4] 王阳. 电化学发光免疫分析技术检测 3 种肿瘤标志物对肺癌的诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(3):294-296.
- [5] 吴健民. 对肿瘤标志物的再认识[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1):11-13.
- [6] 万文徽. 肿瘤标志临床应用与研究进展[M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社, 2005:9-15.
- [7] 朱明风, 温赤君, 朱翠英. 肺癌患者 CYFRA21-1、CEA、NSE、CA50 联检的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(6):449-451.
- [8] Plavec G, Ninkovic M, Kozlovacki G, et al. Tumor maker sinpleu-

ral effusion sinbronchogenic carcinoma and tuberculosis[J]. Vo-jnosanit Pregl, 2002, 59(1):23.

- [9] Foa P, Fornier M, Miceli R, et al. Tumour markers CEA, NSE SCC, TPA and CYFRA21-1 in respectablenon. smalllung cancer[J]. Anti-cancer Res, 1999, 19(4c):3613-3618.
- [10] 鲁君艳, 谭爱国, 姜志刚. 血清肿瘤标记物在肺癌诊疗中的应用[J]. 中国医师杂志, 2001, 3(11):831-833
- [11] 刘坚, 李祥. 肿瘤标记物联检在肺癌诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(6):447-448.
- [12] Varzim GME. Cyfra21, T PS and SCC in squamous cell carcion larynx[J]. An Otorrinlaringol Ibero Am, 2003, 30(5):467-479.
- [13] Lagarde A, Forqach T, Naqy D, et al. Diagnostic sensitivity of three tumor markers in non-small cell lung cancer: a pilot study [J]. Nud Med Rev Cent East Eur, 2003, 3(2):139-142.
- [14] Pastor A, Menendez R, Cremades MJ, et al. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA21-1 in lung cancer. A Bayesian analysis [J]. Eur Respir, 1997, 10(3):603-609.
- [15] 陈飞鹏, 郭勇坚. 34 例肺癌患者胸腔积液神经元特异性烯醇化酶测定[J], 新医学, 2001, 32(6):3452-3461.
- [16] 李振甲, 韩春生, 王建勋. 实用放射免疫学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 1989:417-419.
- [17] 李桂彩, 陈德平, 肖静坤. 电化学发光免疫法与放射免疫法测定血清铁蛋白的评价[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(6):853-855.
- [18] 钱洪流, 王三锡. 铁蛋白及其与肿瘤的关系[J]. 中华病理学杂志, 2000, 19(2):155.
- [19] 张丽萍, 李风华, 江艳, 等. 电化学发光法联合检测细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原在肺癌诊断中的应用价值[J]. 新医学, 2006, 37(6):374-376.
- [20] 高丽莉, 胡义德, 张青, 等. 核素骨显像诊断肺癌骨转移的临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(19):2004-2006.

(收稿日期:2011-08-09)

(上接第 2329 页)

活化, 出现克隆无能的状态。

综上所述, EV71 感染引起的免疫学改变极其复杂, 导致重症的发病机制仍不完全清楚, EV71 感染的病情轻重与 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞反应质量有关, 可能是疾病病程发展的原因之一, 对其机制的进一步研究对于 EV71 感染的免疫调控治疗具有一定的意义。

参考文献

- [1] Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan[J]. JAMA, 2004, 291(2):222-227.
- [2] Mao LX, Wu B, Bao WX, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease and genotype characterization of Enterovirus 71 in Jiangsu, China[J]. J Clin Virol, 2010, 49(2):100-104.
- [3] Xu J, Qian Y, Wang S, et al. EV71: An emerging infectious disease vaccine target in the far east? [J]. Vaccine, 2010, 28(20):3516-3521.
- [4] Chang, LY, Huang LM, Gau SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection[J]. N Engl J Med, 2007, 356(12):1226-1234.
- [5] Graubert TA, Ley TJ. How do lymphocytes kill tumor cell? [J].

Clin Cancer Res, 1997, 2(5):785-789.

- [6] Precopio ML, Betts MR, Parrino J, et al. Immunization with vac-cinia virus induces polyfunctional and phenotypically distinctive CD8⁽⁺⁾ T cell response[J]. J Exp Med, 2007, 204(6):1405-1416.
- [7] 杨晓红, 庄宇, 代宏剑, 等. 实时荧光定量 PCR 检测儿童手足口病肠道病毒 EV71[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11):1337.
- [8] 卫生部办公厅. 肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008 年版)[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(6):551-552.
- [9] Lin YW, Chang KC, Kao CM, et al. Lymphocyte and antibody re-sponses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tis-sue viral loads[J]. J Virol, 2009, 83(13):6477-6483.
- [10] 杜伯雨, 白璐, 沈岩, 等. 肠道病毒 EV71 感染对 T 细胞免疫功能影响的研究[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(8):50-53.
- [11] Rudd CE, Taylor A, Schneider H, et al. CD28 and CTLA-4 core-ceptor expression and signal transduction [J]. Immunol Rev, 2009, 229(1):12-26.
- [12] Partida-Sanchez S, Rivero-Nava L, Shi G, et al. CD38: an ecto-en-zyme at the crossroads of innate and adaptive immune responses [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 590:171-183.

(收稿日期:2011-05-10)