

• 临床检验研究论著 •

非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1 水平检测对预后评估的意义

沈洪远, 韩志君, 马 宁, 黄红宇

(无锡市第二人民医院检验科, 江苏无锡 214002)

摘要:目的 评价初诊非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 CYFRA21-1 水平检测对预后评估的意义。方法 回顾性分析 2006 年 1 月至 2008 年 1 月期间的 NSCLC 初诊患者 157 例, 提取患者就诊时的血清 CYFRA21-1 浓度以及性别、年龄、临床分期、肿瘤大小、组织分化程度等临床数据, 随访的终点为 NSCLC 相关的死亡事件。分析 157 例初诊 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平与临床分期、组织分化程度的关系, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析初诊患者血清 CYFRA21-1 水平与 NSCLC 患者发生死亡事件的关系。结果 初诊 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平随着肿瘤临床分期递进而增加, 随着肿瘤组织分化程度的增加而逐渐降低。血清 CYFRA21-1 ≤ 43.5 ng/mL 的患者, 其远期预后优于 CYFRA21-1 > 43.5 ng/mL 的患者。结论 CYFRA21-1 对 NSCLC 预后评估有一定价值, 血清 CYFRA21-1 水平是影响 NSCLC 患者预后的危险因素。

关键词:癌, 非小细胞肺; CYFRA21-1; 预后; 回顾性研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0539-02

The prognosis value of initial serum CYFRA21-1 for prognosis in non-small-cell lung cancer

Shen Hongyuan, Han Zhijun, Ma Ning, Huang Hongyu

(Clinical Laboratory Department, Wuxi No. 2 People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214002, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the prognosis value of initial serum CYFRA21-1 level in non-small-cell lung cancer patients (NSCLC). **Methods** The clinical data of 157 patients with NSCLC in Wuxi No. 2 People's Hospital of wuxi from Jan, 2006 to Jan, 2008 were retrospectively reviewed. The clinical and laboratory parameters, including the serum CYFRA21-1 level, clinical stage, tumor tissue differentiation grade, were recollected from hospital information system and laboratory information system. The association between initial serum CYFRA21-1 level with clinical stage, as well as tumor tissue differentiation grade, was retrospectively analyzed in 157 non-small-cell lung cancer patients. Kaplan-Meier survive curve was used to assess the prognosis value of initial serum CYFRA21-1 level in non-small-cell lung cancer patients. **Results** The serum CYFRA21-1 level in non-small-cell lung cancer patients was increased with the progress of grade, but decreased with the progress of tumor cell differentiation grade. Lower serum CYFRA21-1 level (≤ 43.5 ng/mL) was associated with higher survive rate than that of higher serum CYFRA21-1 level. **Conclusion** The initial serum CYFRA21-1 level was an risk prognosis factor for patients with NSCLC.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; CYFRA21-1; prognosis; retrospective studies

肺癌是目前致死率最高的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 80% 以上, 严重的危害了人们的健康, 晚期 NSCLC 患者预后相对较差, 5 年生存率不到 20%^[1-2]。影响 NSCLC 预后的因素主要包括疾病临床分期、肿瘤的组织分化程度、术后残留病灶大小等。CYFRA21-1 是临床诊疗中常用的肿瘤标志物, 广泛地应用于肿瘤患者的诊断和病情评估。CYFRA21-1 在 NSCLC 中的应用尤其重要, 其对 NSCLC 的鉴别诊断及预后具有十分重要的意义^[3]。科学地评估患者病情及预后, 是改善非小细胞细胞肺癌患者预后的关键。迄今为止, 初诊 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平与其预后的研究, 国内外报道不多, 因此, 笔者开展了本项回顾性研究, 旨在分析初诊 NSCLC 患者 CYFRA21-1 水平与预后的关系, 评价 CYFRA21-1 对 NSCLC 预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2006 年 1 月至 2008 年 1 月期间在锡市第二人民医院住院治疗的首诊 NSCLC 患者病例资料, 共 157 例。非小细胞肺癌的临床诊断标准参照 2011 年版《非小细胞肺癌临床实践指南》。排除标准: (1) 同时合并其他恶性肿瘤患者; (2) 引起 CYFRA21-1 升高的其他疾病。住院期间发生死亡事件的定义为: 患者在住院期间死于 NSCLC 相关并

发症。

1.2 临床治疗 本研究属于回顾性研究, 所有患者在 NSCLC 的诊断成立之后, 随即根据其临床分期、经济状况、病理类型等进行常规治疗。患者在住院期间出现的其他症状均采用对症治疗。

1.3 方法 血清 CYFRA21-1 的检测仪器为罗氏 EI70, 试剂均为该仪器原装进口配套试剂。所有患者均在入院 24 小时内接受 CYFRA21-1 检测。所有检测过程符合《全国临床检验操作规程(第 3 版)》的规定。通过医院的实验室信息系统(LIS)获取患者在入院时的实验室检查特征, 患者的病史和体征(高血压和糖尿病等)以及预后资料则通过医院病案管理系统获取。

1.4 统计学处理 符合正态分布的资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布的资料, 采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 的形式表示。对于两组或者两组以上计量资料的比较, 若符合正态分布的, 且方差齐性检验合格(检验水准 $\alpha=0.10$)的资料, 采用独立样本 Z 检验或者单因素方差分析进行比较; 否则, 采用 Mann Whitney U 检验或者 Kruskal Wallis H 检验进行比较。采用 Kaplan Meier 生存曲线描述基线 CA-211 水平不同患者的生存状况, 并采用 Log-rank 检验比较不同分组患者的生存率是否存在差异。采

用多参数的 Cox 风险比例模型分析血清 CA-211 与患者预后的独立相关性。所有统计均在 SPSS 17.0 中进行,检验显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 研究对象的基本特征 2006 年 1 月至 2008 年 1 月期间,共 223 例符合首诊 NSCLC 的诊断,经过排除标准排除后,共有 158 例患者进入研究,经过住院治疗后,其中 73 例死于 NSCLC 相关并发症,1 例因死于心力衰竭而被排除本研究,最终 157 例患者入选,研究对象的基线特征见表 1。从表 1 中可以看出,本研究受试对象的临床特征与目前中国 NSCLC 者的临床特征基本吻合,表明研究对象来源具有一定的代表性。

表 1 研究对象的临床特征(n=157)

项目	结果
年龄(岁)	60(55~64)
血清 CYFRA21-1 水平(ng/mL)	43.5(23.5~70.3)
临床分期(I/II/III/IV,n)	42/37/54/24
肿瘤大小(≤ 2 cm/ > 2 cm,n)	73/84
分化程度(低/中/高,n)	45/54/58
随访时间(年)	2.6(1.7~3.3)
病死率(%)	46.5

2.2 确诊时患者血清 CYFRA21-1 水平与临床特征的关系 进一步分析不同临床分期和组织分化程度 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平的差异,结果发现:(1)随着临床分期的增高,NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平有逐渐增高的趋势($P<0.01$),见图 1;(2)随着组织分化程度的增高,NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平有逐渐降低的趋势($P<0.01$),见图 1。这表明 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平与肿瘤分期、组织分化程度有关。

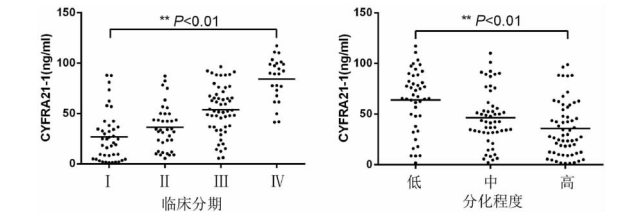


图 1 血清 CYFRA21-1 水平与临床分期(左)、细胞分化程度(右)之间的关系

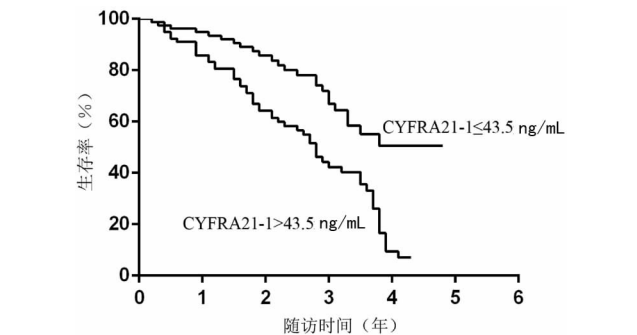


图 2 NSCLC 确诊时血清 CYFRA21-1 水平不同的患者的生存曲线

2.3 患者就诊时血清 CYFRA21-1 水平与患者远期预后的关系 以患者就诊时血清 CYFRA21-1 水平的中位数 43.5 ng/

mL 为界,将患者分为两组,采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组患者的整体生存状况(图 2)。结果发现,血清 CYFRA21-1 ≤ 43.5 ng/mL 的患者,其整体生存率高于 CA211 > 43.5 ng/mL 的患者,差异具有统计学意义($P<0.01$)。这表明患者的生存率与初诊时血清 CYFRA21-1 水平有关。

3 讨 论

本研究发现,NSCLC 患者初诊时血清 CYFRA21-1 水平与临床分期、肿瘤组织分化程度密切相关,临床分期越高,患者血清 CYFRA21-1 水平越高,肿瘤细胞分化程度越高,患者血清 CYFRA21-1 水平越低,这些结果表明,CYFRA21-1 是 NSCLC 潜在的预后指标。随后的生存分析结果也证实了这一点,NSCLC 患者确诊时血清 CYFRA21-1 水平低于 43.5 ng/mL 的患者,其整体预后要优于 CYFRA21-1 水平高于 43.5 ng/mL 的患者,表明 NSCLC 患者初诊 CYFRA21-1 水平与患者发生死亡事件密切相关,CYFRA21-1 水平越高,提示患者发生死亡事件的风险也越高。这些结果均表明,患者就诊时血清 CYFRA21-1 水平是其预后的预测因子。因此,本研究提示,在现有的 NSCLC 预后评价体系中加入血清 CYFRA21-1,更加有助于科学、准确、客观地预测 CYFRA21-1 患者的预后。

CYFRA21-1 是最常用的肺癌标志物,其对肺癌恶性疾病的鉴别和 NSCLC 的治疗监测具有重要意义^[4]。因此,几乎所有 NSCLC 患者,在入院的时候均进行 CYFRA21-1 检测。本研究发现 NSCLC 患者就诊血清 CYFRA21-1 水平是其预后的预测因子,与国外的报道相似^[5]。目前国内有关初诊血清 CYFRA21-1 水平在 NSCLC 患者的表达,诊断的研究很多^[6-7],但是关于其与预后的报道相对较少,其中随访时间相对较长,样本量相对较大的研究更少。王小杰等^[8]通过临床检测发现,化疗后血清 CYFRA21-1 水平下降不小于 60%,且与 OR 和生存期密切相关。杨晓燕等^[9]研究发现,晚期 NSCLC 患者的中位生存期为 12 个月,单因素分析表明血清 CYFRA21-1 水平与 NSCLC 患者生存率有关,CYFRA21-1 值升高是不利的预后因素。本研究与之不同之处在于,病例数较前者多,且纳入临床分期和组织分化程度进行综合分析,患者初诊时血清 CYFRA21-1 水平仍然与其预后相关。

本研究也有一些缺陷。首先,作为回顾性的研究,笔者只回顾了过去 2 年内本院所有的 NSCLC 患者的入院资料,难以保证病例来源的代表性;其次,由于死亡组患者例数较少的限制,为确保回归方程的稳定性,并没有纳入太多的临床参数进行分析,比如患者就诊时的 NSE、CYFRA72-4 和影像学表现等。本研究的结论还需要进一步以设计更良好的大规模的队列研究予以进一步验证。

综上,笔者发现了 NSCLC 患者初诊 CYFRA21-1 水平在 NSCLC 预后评估中的价值。结合国内外研究,本研究提示,初诊 NSCLC 患者患者血清 CYFRA21-1 水平可以作为评价患者预后的预后因子,CYFRA21-1 在 NSCLC 预后评估中可能有更加丰富的临床意义有待于进一步挖掘。因此,临床医师在对 NSCLC 患者进行病情评估时,应充分考虑 CYFRA21-1 对 NSCLC 患者发生死亡事件的预测价值。

参考文献

[1] Li TC,Li CI,Tseng CH,et al. Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. BMC Public Health, 2012,12(1):790.
[2] Tamiya M,Kobayashi M,Morimura O,et al. Clinical(下转第 542 页)

3 讨 论

波形纤维蛋白是存在于细胞间质的Ⅲ型中间纤维蛋白,纤维直径 10 nm,相对分子质量约为 57 000,是细胞的骨架成分之一,它广泛存在于内皮细胞、白细胞,平滑肌细胞等中。波形纤维蛋白一端与核膜相连,另一端与细胞表面处的桥粒或半桥粒相连,将细胞核和细胞器维持在特定的空间,主要在细胞中起支撑作用。有研究表明依赖半胱天冬酶裂解细胞中的波形纤维蛋白是凋亡过程中必须的步骤^[1]。因此当机体对细胞上的波形纤维蛋白发生自身免疫应答时,一方面波形纤维蛋白引起凋亡调节机制稳态失衡,使细胞凋亡上调,过早地发生程序性死亡,导致细胞损伤、凋亡,另一方面机体产生的 AVA 和细胞上的波形纤维蛋白特异性结合后,免疫细胞浸润引起周围组织的炎症性改变。血管内皮细胞在炎症和凝血中发挥了关键作用,因此当机体对血管内皮细胞上的波形纤维蛋白产生自身免疫性抗体,就会导致心血管的疾病。AVA 与器官移植后的心血管疾病密切相关^[2-3]。

本研究发现结缔组织病并发血管炎患者的 AVA 水平比健康对照组人群及结缔组织病患者组明显升高,同时也检测血管内皮细胞受损的重要标志物—vWF。vWF 是一种多聚糖蛋白,主要由血管皮细胞合成且储存于 W-P 小体中。血管内皮细胞正常时血浆 vWF 含量不多,当血管内皮细胞损伤时释放入血增多^[4-5],因此 vWF 被作为血管内皮受损的标志物^[6-8]。本研究发现结缔组织病并发血管炎组的 vWF 水平明显比其他两组高,并与 AVA 的水平呈正相关,AVA 的水平越高,vWF 的含量就越多。于是推测 AVA 与内皮细胞上的波形纤维蛋白特异性结合后会导致血管内皮细胞受损,破坏血管壁的完整性,引起血栓的形成及血管炎症,且 AVA 的水平越高,血管内皮细胞受损伤越严重。结缔组织病组的 AVA 较正常组略升高,与国外的相关研究结果相一致^[9-10]。但血浆中的 vWF 与对照组之间差异没有统计学意义。分析其原因可能是:(1)结缔组织病时产生的 AVA 滴度较低对血管内皮细胞损伤不严重;(2)标本例数不够。

虽然抗波形纤维蛋白抗体在结缔组织病并发血管炎患者的血清中明显升高,但对于 AVA 水平增多的机制目前还不清楚,是 AVA 升高导致了结缔组织病继发血管炎的发生,还是结缔组织病中凋亡细胞导致了波形纤维蛋白的过度表达引起

了 AVA 升高,值得进一步探讨。同时,AVA 在结缔组织病并发血管炎中血栓形成中的机制也有待更为深入的研究。

参考文献

[1] Morishima N. Changes in nuclear morphology during apoptosis correlate with vimentin cleavage by different caspases located either upstream or downstream of Bcl-2 action[J]. Genes Cells, 1999,4(7):401-414.

[2] Azimzadeh AM,Pfeiffer S,Wu GS,et al. Humoral immunity to vimentin is associated with cardiac allograft injury in nonhuman primates[J]. Am J Transplant,2005,5(10):2349-2359.

[3] Jonker M,Danskine A,Haanstra K,et al. The autoimmune response to vimentin after renal transplantation in nonhuman primates is immunosuppression dependent[J]. Transplantation,2005,80(3):385-393.

[4] 王强,卢国元,张海涛,等. 消化道恶性肿瘤患者血浆 vWF、TM 和血清 FN 测定及其临床意义[J]. 苏州大学学报:医学版,2008,28(2):247-248,251.

[5] 钱丽清,龚国胜,吴圣楣. vWF 的结构与功能[J]. 生物化学与生物物理进展,1994,21(3):196-199.

[6] 袁忠海,朱平. vWF 基因单核苷酸多态性与血栓性疾病发病的关系[J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(2):549-552.

[7] 谢晓艳,顾健,孙梅,等. 恶性血液病患者血浆 D 二聚体、vWF、纤维蛋白原的检测与临床意义[J]. 血栓与止血学,2012,18(1):29-31.

[8] 束振华. 血清 vWF 及 APN 的检测与冠心病的关系及其临床意义[J]. 现代诊断与治疗,2011,22(3):129-131.

[9] Vossenaar ER,Després N,Lapointe E,et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin[J]. Arthritis Res Ther,2004,6(2):R142-R150.

[10] Thébault S,Gilbert D,Hubert M,et al. Orderly pattern of development of the autoantibody response in (New Zealand White x BXSB)F1 lupus mice:characterization of target antigens and antigen spreading by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. J Immunol,2002,169(7):4046-4053.

(收稿日期:2012-11-04)

(上接第 540 页)

significance of the serum crosslinked N-telopeptide of type I collagen as a prognostic marker for non-small-cell lung Cancer[J]. Clin Lung Cancer,2013,14(1):50-54.

[3] Cabrera-Alarcon JL,Carrillo-Vico A,Santotoribio JD,et al. CYFRA 21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung Cancer[J]. Clin Lab,2011,57(11/12):1011-1014.

[4] Edelman MJ,Hodgson L,Rosenblatt PY,et al. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung Cancer in a prospective trial:CALGB 150304[J]. J Thorac Oncol,2012,7(4):649-654.

[5] Cedrés S,Nuñez I,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.

[6] 程黎明,邓玲艳,管青. 评价 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2009,13(4):489-492.

[7] 贺丽雅,高慧棋,王家福. 三种肿瘤标志物 CYFRA21-1,CA125 与 CEA 联合检测对于非小细胞肺癌的表达规律及其临床应用价值[J]. 哈尔滨医科大学学报,2009,43(2):194-196.

[8] 王小杰,刘佳丽,许崇安. 血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 对非小细胞肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(12):1076-1079.

[9] 杨晓燕,郭显智,朱玉芬,等. 晚期非小细胞肺癌患者预后因素分析[J]. 中国临床医学,2011,18(5):631-633.

(收稿日期:2012-10-01)