

• 临床检验研究论著 •

肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值

李娜¹, 李国华²

(1. 海军总医院检验科, 北京 100048; 2. 卫生部临检中心, 北京 100730)

摘要:目的 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 CK19 片段(Cyfra21-1)等 6 种肿瘤标志物在该院肺癌的诊断及鉴别诊断中的应用价值。方法 采用电化学发光免疫法检测 140 例肺癌、57 例肺良性疾病患者和 45 例健康体检者的血清 NSE、Cyfra21-1、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 12-5(CA12-5)、血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA), 观察这 6 种肿瘤标志物在肺癌的诊断及肺癌与肺良性疾病鉴别诊断中的价值。结果 肺癌组 CA12-5、CA19-9、CEA 水平均显著高于肺良性疾病组及健康体检组($P < 0.05$); 6 种肿瘤标志物联合检测的灵敏度和准确度分别为 95.2%、89.7%, 均优于单项检测。结论 肿瘤标志物需联合检测可提高肺癌诊断的灵敏度和准确度, 有助于肺癌早期的鉴别诊断。

关键词:肺癌; 肿瘤标志物; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)16-2171-03

Application value of combination detection of tumor markers in diagnosis and differential diagnosis of lung cancer

Li Na¹, Li Guohua²

(1. Clinical Laboratory of Navy General Hospital, Beijing 100048, China; 2. National Center for Clinical Laboratory, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of 6 kinds of tumor markers serum neuron-specific enolase(NSE), cytokeratin 19 fragment(Cyfra21-1), carbohydrate antigen 19-9(CA19-9), carbohydrate antigen 12-5(CA12-5), squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag), carcino embryonic antigen(CEA) in the diagnosis and differential diagnosis of lung cancer. **Methods** Serum NSE, Cyfra21-1, CA19-9, CA12-5, SCC-Ag and CEA levels were detected in 140 cases of lung cancer, 57 cases of benign lung diseases and 45 individuals with healthy physical examination as control group by electrochemiluminescence immunoassay. The values of these 6 kinds of tumor marker in the diagnosis and the differential diagnosis of lung cancer were observed. **Results** The levels of CA12-5, CA19-9 and CEA in the lung cancer group were significantly higher than those in the benign lung diseases group and the healthy physical examination group($P < 0.05$), the sensitivity and accuracy in the combined detection of the six kinds of tumor marker in diagnosing lung cancer were 95.2% and 89.7% respectively, which was superior to those in single index detection. **Conclusion** The tumor makers need to be jointly detected, which can increase the sensitivity and accuracy for diagnosing lung cancer and conduces to the differential diagnosis of early lung cancer.

Key words: lung cancer; tumor markers; diagnosis

近年来许多国家都报道肺癌的发病率和病死率均明显增高, 在男性中肺癌的发病率和病死率占有恶性肿瘤的第 1 位, 在女性中肺癌的发病率占第 2 位^[1]。肺癌的病因至今尚不完全明确, 大量资料表明, 长期大量吸烟与肺癌的发生有非常密切的关系。同时在我国随着人口老龄化及空气环境的污染等原因, 导致肺癌的发病率继续迅速上升。因此, 早期发现、诊断肺癌是降低肺癌病死率的关键。肺癌的诊断主要依靠影像学、组织病理学及细胞学的检查, 但是由于肺癌的起病隐匿, 临床症状出现较晚, 且这几种方法的敏感性不高, 导致临床对于早期发现并诊断肺癌带来一定的困难。血清肿瘤标志物由于检查方法简单易行, 越来越多的血清肿瘤标记物成为肺癌早期诊断研究的热点引起临床医生的关注。本文探讨癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段抗原(Cyfra21-1)、糖类抗原 12-5(CA12-5)及糖类抗原 19-9(CA19-9)联合检测在肺癌早期鉴别诊断及治疗预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 242 例患者, 均有病理诊断的依据, 其中原发性肺癌患者(肺癌组)140 例, 男 101 例、女 39 例, 年龄 24~94

岁、中位年龄 60 岁, 其中鳞癌 16 例、腺癌 83 例、小细胞肺癌 41 例; 肺良性疾病(肺良性疾病组)患者 57 例, 男 45 例、女 12 例, 年龄 25~87 岁、中位年龄 65 岁, 肺炎 31 例、肺结核 12 例, 支气管扩张 14 例; 45 例健康检者作为健康体检组。

1.2 检测方法 两组患者抽取清晨空腹静脉血 5 mL, 静置 20 min 后, 室温离心 3 000 r/min, 10 min 后分离血清, 置-80℃冰箱冻存。用电化学发光免疫法测定 NSE、Cyfra21-1、CA19-9、CA12-5、SCC-Ag 和 CEA, 严格按操作步骤进行, 禁止标本反复冻融和加热。

1.3 参考范围 本文 6 项肿瘤标记物检测中, 以试剂说明书提供的为准。CEA>3 ng/mL, Cyfra21-1>3.3 ng/mL, NSE>12.5 ng/mL, CA12-5>35 ng/mL, CA19-9>25 ng/mL, SCC-Ag>1.5 ng/mL 判为阳性。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS13.0 进行分析, 计量资料用 t 检验分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。肿瘤标志物对肺癌诊断的灵敏度、特异性、约登指数如下: 灵敏度%=(真阳性数/确诊为肺癌的人数)%; 特异性%=(真阴性数/无病受试者人数)%; 约登指数=(灵敏度+特异性)-1。灵敏度越高, 检测出疾病的可能性越大; 特异性越高, 误诊的可能性越

小;约登指数越接近,指标真实性越好,诊断价值越高。

2 结 果

2.1 肿瘤标志物水平比较 见表 1。

2.2 血清肿瘤标志物在肺癌各病理类型中的水平 不同病理类型中血清肿瘤标志物水平见表 2。肺鳞癌组 CA12-5、Cyfra21-1、CA19-9 和 SCC-Ag 有显著增高;肺腺癌组 CA12-5、NSE、Cyfra21-1、CA19-9、SCC-Ag、CEA 均有显著的增高;在小

细胞肺癌组中 CA12-5、NSE、CA19-9、CEA 有显著的增高。

2.3 血清肿瘤标志物对肺癌诊断的评价 血清 6 种肿瘤标志物单一及联合检测对肺癌诊断的评价见表 3。在 6 中肿瘤标志物中 CEA 的灵敏度较高,但是特异性较差只有 59.6%,CA19-9 的特异性较高,但是灵敏度只有 36.1%。CEA、CA19-9 和 CA12-5 联合检测明显提高了检测的灵敏度和特异性。

表 1 各组血清各肿瘤标志物水平(̄x±s,ng/mL)

组别	n	CA12-5	NSE	Cyfra21-1	CA19-9	SCC-Ag	CEA
健康体检组	45	8.3±2.1	11.9±1.3	1.9±0.9	17.8±1.6	0.8±0.2	2.0±1.6
肺良性疾病组	57	16.8±9.7*	13.1±6.5	14.1±3.4*	14.1±8.4	2.2±3.3*	4.1±5.2*
肺癌组	140	182.3±37.2	27.4±30.6*	13.9±48.0	61.9±16.3*	2.5±7.3	47.6±97.9*

*:P<0.05,与健康体检组比较。

表 2 不同病理类型中血清肿瘤标志物水平(̄x±s,ng/mL)

类别	CA12-5	NSE	Cyfra21-1	CA19-9	SCC-Ag	CEA
健康体检组	458.3±2.1	11.9±1.3	1.9±0.9	17.8±1.6	0.8±0.2	2.0±1.6
肺鳞癌组	1 663.6±93.7*	14.0±5.3	14.5±9.3*	47.4±12.3*	3.7±4.9*	3.6±2.7*
肺腺癌组	83 248.3±63.3*	22.7±26.9	19.2±63.6	77.3±36.7*	3.2±9.3	67.7±18.9*
小细胞肺癌组	79.5±85.6*	42.7±38.4*	3.3±1.8*	36.5±37.2*	0.7±0.3	25.2±52.4*

*:P<0.01,与健康体检组比较。

表 3 血清各肿瘤标志物单项及联合检测在肺癌组中的灵敏度、特异性及约登指数

检测指标	灵敏度(%)	特异性(%)	约登指数
CEA	79.5	59.6	0.391
CA19-9	36.1	87.7	0.238
SCC-Ag	26.5	77.2	0.037
NSE	55.4	57.9	0.133
CA12-5	50.6	57.9	0.085
Cyfra21-1	53.0	52.6	0.056
CEA+CA19-9	84.3	58.2	0.425
CEA+CA19-9+CA12-5	95.2	88.6	0.838
6 种联合	98.8	89.7	0.885

表 4 各指标的灵敏度、特异性及约登指数

检测指标	灵敏度(%)	特异性(%)	约登指数
CEA	65.9	59.6	0.255
CA19-9	36.6	87.7	0.243
SCC-Ag	25.7	77.2	0.029
NSE	90.2	57.9	0.481
CA12-5	53.7	57.9	0.116
Cyfra21-1	48.6	52.6	0.012
NSE+CEA	92.7	73.5	0.662
NSE+CA12-5	92.7	73.5	0.662
NSE+CA19-9	100.0	89.3	0.893

2.4 血清肿瘤标志物对小细胞肺癌诊断的评价 血清 6 种肿瘤标志物单一及联合检测对小细胞肺癌诊断的评价见表 4。NSE 在诊断小细胞肺癌的灵敏度为 90.2%,联合 NSE 和 CA19-9 检测小细胞肺癌约登指数为 0.893。

3 讨 论

本文结果显示单个检测时,6 种标志物的特异性均较高,尤其是 CA19-9(87.7%),但敏感性均较低(最高为 CEA,79.5%,最低为 SCC-Ag,26.5%),提示作为筛查肺癌的指标,6 种标志物均不理想,尤其是 CA19-9 和 SCC-Ag。CEA、CA19-9 和 CA12-5 联合检测明显提高了检测的灵敏度和特异性,作为肺癌的早期筛查检测,可联合这 3 种标志物。Cyfra21-1 诊断肺癌的灵敏度为 53.0%,诊断鳞癌的灵敏度为 93.8%,Cyfra21-1 用于肺癌的检测,动态监测能够较好地反映疗效的变化,表明 Cyfra21-1 是目前鳞癌较好的筛查标志物^[2-3]。血清 SCC-Ag 是肿瘤相关抗原(TA-4)的提纯亚单位,最早从子宫颈鳞癌中分离。以后发现 SCC-Ag 还存在于肺、咽、食管等多部位肿瘤中,特别是鳞状细胞癌^[4]。若 Cyfra21-1+SCC-Ag 联合检测,则提高鳞癌的灵敏度,所以在临床诊断或鉴别诊断肺鳞癌时,可有针对性地检测 Cyfra21-1、SCC-Ag 两项指标。同时有资料表明,CEA 水平与临床分期呈正相关(P<0.05),提示其早期诊断价值很大。术前检测血清 CEA 水平对预测非小细胞肺癌术后早期复发意义较大^[5-6]。

由表 2 可知,在肺腺癌中,CA12-5、CA19-9、CEA 水平均高于其他指标且高于肺鳞癌组和小细胞肺癌组,且鳞癌中 CA12-5、CA19-9 仍升高,故可知 CA12-5、CA19-9 两项指标并不特异,由表 3 可知,肺腺癌中单项指标 CEA 敏感度最高,为 79.5%,明显高于肺鳞癌组和小细胞肺癌组,提示对于周围型肺部肿块或怀疑瘢痕癌时,CEA 可作为首选诊断标志物,研究

CEA+CA19-9 联合检测,可提高诊断肺癌敏感度为 84.3%,优于单项指标检测,若联合检测 CEA+CA19-9+CA12-5,经计算,灵敏度可提高到 95.2%,故可考虑在临床诊断中,可首先检测此三项指标从而提高诊断率。CA19-9 是肿瘤糖类抗原,本研究发现其诊断肺癌的特异性较好(为 87.7%),但敏感性很差,在鳞癌中最高,但也仅为 36.6%,这与国外报道一致^[7],提示其可能在肺癌诊断,尤其是筛查中价值有限。当然,按照循证医学的原则对其进行进一步研究仍是必要的。

由表 2 可知,CA12-5、CA19-9、CEA、NSE 数值均明显高于其他指标且明显高于其他肺鳞癌组和小细胞肺癌组,又由表 4 可知,NSE 诊断肺癌的敏感性为 55.4%,诊断小细胞癌的敏感性达 90.2%,提示该标志物是目前小细胞癌较好的标志物^[8]。经计算 NSE+CA12-5、NSE+CEA 敏感度均可提高到 92.7%,但若 NSE+CA19-9 联合检测,敏感度可提高到 100%,故考虑在小细胞肺癌中,可有针对性的联合检测 NSE+CA19-9 两项指标,在临床中进行小细胞肺癌的诊断及鉴别诊断。由于 NSE 是烯醇化酶的同工酶,为神经组织特有,存在于神经元和神经内分泌细胞内,故称神经元特异性烯醇化酶。是神经母细胞瘤的肿瘤标志物,也是小细胞癌最敏感、最特异的肿瘤标志物。大量的临床研究资料已充分证实,NSE 是小细胞肺癌患者较有价值的血清肿瘤标记物,对小细胞肺癌的诊断、病情监测和疗效判断有较高的临床应用价值^[9]。但是由于 NSE 在神经元和神经内分泌细胞内存在,因而在一些神经系统疾病中也会有增高,联合 NSE 与肺部相关肿瘤标志物在肺部肿瘤的检测中能有较好的诊断价值。文献^[10]报道,NSE 是目前临床应用较多的小细胞癌标志物,其诊断小细胞癌的灵敏度为 54.5%~61.0%,特异性为 60%~80%,远低于胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)。Pro-GRP 是一个灵敏度更高、特异性更强的小细胞癌临床标志物。本院尚未开展 Pro-GRP 的检测,因此增加相应肿瘤标志物的检测对于肺癌的鉴别诊断有重要意义。另本文结果显示两项指标可达到 100%,可能由于所收集的数据存在局限性,在科学实践中,两项指标敏感度是否真的可达到 100%,还需大量的科学实践和事实验证。

目前联合检测肿瘤标志物已成为肺癌诊断、疗效预测及预后判断的一种有益的选择。Molina^[11]也研究了 Cyfra21-1、Pro-GRP、CEA、SCC-Ag、NSE 及 CA19-9 等标志物,国内也有研究者研究了 7 种肿瘤标志物,都认为联合检测其中 2、3 种标志物,其敏感性在小细胞肺癌和非小细胞肺癌中都可达到 90%以上^[12]。本研究结果显示,6 种标志物,只有联合检测其中的 2~3 项对肺癌定性诊断以及鉴别诊断意义很大。

肺癌肿瘤标志物在肺癌的治疗及预后的监测也有很大的价值。手术后相应肿瘤标志物水平的降低提示手术的治疗效果和预后良好。肿瘤标志物的浓度降低缓慢或(和)降不到参考值范围内则提示肿瘤仍然存在或转移。肺癌复发的危险很高(70%~90%),治疗后肿瘤标志物的水平在一定基础水平上有所升高是疾病复发的第一信号。因此,术后定期监测相关肿

瘤标志物,可以预测肿瘤的治疗及预后情况,早期发现肿瘤患者治疗后的复发情况。

综上所述,合理使用 2~3 种血清肿瘤标志物联合检测可明显提高肺癌诊断的灵敏度、特异性,为肺癌的早期诊断、治疗和预后监测提供参考^[13-14]。随着研究的不断深入和完善,检测技术的发展,将会筛选出更多灵敏度及特异性高的肺癌特异性肿瘤标志物应用于临床。

参考文献

- [1] 孔宪涛. 肿瘤特异抗原和相关抗原的研究现状及检测[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 56-58.
- [2] Molina R. Lung cancer markers: a valuable aid in diagnosis and therapy monitoring[J]. J Tumor Marker Oncol, 2004, 19(Suppl 4): 79-80.
- [3] 杨德昌, 杨拴盈. 肺癌诊断水平的现状与进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(8): 450-451.
- [4] Gu CD, Osaki T, Oyama T, et al. Detection of micrometastatic tumor cell sinpolymphnodes of patients with complete lysected non-small cell lung cancer: impact on recurrence and survival[J]. Ann Surg, 2002, 235(1): 133-141.
- [5] 车国卫, 周清华. 肺癌的筛查和早期诊断[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(6): 412-417.
- [6] 张真发, 马建群, 孙楠, 等. 血清癌胚抗原水平对于预测非小细胞肺癌术后早期复发的意义[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(13): 817-819.
- [7] Zhong L, Peng XJ, Hidalgo GE, et al. Identification of circulating antibodies to tumor-associated proteins for combined use as markers of non-small cell lung cancer[J]. Proteomics, 2004, 4(4): 1216-1225.
- [8] Luo SX, Wang MC, Li YB, et al. Clinical significance in diagnosing lung cancer with the combined determination of serum tumor markers[J]. J Tumor Marker Oncol, 2004, 19(Suppl 4): 90.
- [9] 赵成艳, 王敏. 刷检、肺穿细胞学及肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1635.
- [10] Lamy P, Crenier J, Kramar A, et al. Pro-gastrin peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. Lung Cancer, 2000, 29(3): 197-203.
- [11] Molina R. Lung cancer markers: a valuable diagnosis and therapy monitoring[J]. J Tumor Marker Oncol, 2004, 19(Suppl 4): 79-80.
- [12] 马芳芳, 王厚照, 刘清. 联合 7 种肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(13): 1686-1687.
- [13] 黄文成, 陈闯, 潘泓, 等. 联合检测肺癌血清中 TSGT、NSE、CY-FRA21-1 的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(3): 305-312.
- [14] 张毅敏, 夏文进, 毛彩萍, 等. 血清标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA19-9、CA125、SCC、联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(4): 306-309.

(收稿日期: 2014-02-15)