

· 临床检验研究论著 ·

## 6 种肿瘤标志物联合检查对肺癌的诊断价值

贺望娇, 范柳青

(广西医科大学第四附属医院柳州市工人医院检验科, 广西柳州 545005)

**摘要:**目的 探讨肿瘤标志物神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)和铁蛋白(Ferritin)对肺癌的诊断价值。方法 采用电化学发光法分别检测 151 例肺癌(肺癌组)、100 例肺良性疾病患者(肺良性疾病组)及 50 例健康对照组的血清 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA153、Ferritin 水平并进行分析。结果 肺癌组患者 6 种肿瘤标志物水平明显高于肺良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。小细胞肺癌的 NSE 水平高于鳞癌和腺癌, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而鳞癌和腺癌 CYFRA21-1 水平高于小细胞肺癌, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。6 种肿瘤标志物中 NSE 的灵敏度最高, 为 82.8%。6 项肿瘤标志物中 3 项阳性时, 肺癌组阳性率较高, 假阳性显著降低。结论 血清肿瘤标志物的水平和阳性率与肺癌的病理类型有关。联合检测血清肿瘤标志物可提高早期诊断肺癌的灵敏度和特异度, 首选 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 3 种肿瘤标志物联合检测。

**关键词:** 肿瘤标志物; 肺癌; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)20-2746-03

### Diagnostic value of combined detection of six kinds of tumor markers on lung cancer

He Wangjiao, Fan Liuqing

(Department of Clinical Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/  
Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the value of serum tumor markers neuron specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153) and ferritin in diagnosing lung cancer. **Methods** The serum levels of NSE, CYFRA21-1, CEA, CA125, CA153 and ferritin were detected by the electrochemiluminescence method in 151 cases of lung cancer (lung cancer group), 100 cases of benign lung disease (benign disease group) and 50 cases of healthy control group. The detection results were analyzed. **Results** The serum levels of NSE, CYFRA21-1, CEA, CA125, CA153 and ferritin in the lung cancer group were significantly higher than those in the benign lung disease group and the healthy control group with statistical differences ( $P < 0.05$ ); the NSE level in small cell lung cancer was higher than that in squamous carcinoma and adenocarcinoma with statistical difference ( $P < 0.05$ ). The CYFRA21-1 level in squamous carcinoma and adenocarcinoma was higher than that in small cell lung cancer with statistical difference ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of NSE was highest in six tumor markers, which was 82.8%. In 6 tumor markers, 3 markers were positive, the positive rate of lung cancer was higher, while the false positive rate was significantly reduced. **Conclusion** The levels and positive rates of serum tumor markers are associated with the pathological type of lung cancer. The combined detection of serum tumor markers can increase the sensitivity and accuracy in early diagnosis of lung cancer. The combination measurement of CEA, NSE and CYFRA21-1 is the first choice.

**Key words:** tumor marker; lung cancer; diagnostic value

肺癌是临床上一种发展迅速、恶性程度高的常见肿瘤, 其发病率一直居高不下<sup>[1]</sup>。全世界每年死于肿瘤的患者中约 1/3 是死于肺癌<sup>[2]</sup>。肺癌的诊断主要是根据影像学或病理学, 但是诊断出的肺癌大部分属于晚期, 许多患者在首诊时已有脏器转移, 延误了最佳治疗时期。肺癌的早期诊断是提高疗效和治愈率的关键, 如果肺癌患者能在 I a 期时确诊, 那么 5 年生存率可提高到 80%<sup>[3]</sup>。恰当的血清肿瘤标志物检测在肿瘤的早期诊断有着重要的临床意义。本文对 151 例肺癌患者血清中肿瘤标志物神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)和铁蛋白(Ferritin)进行检测, 目的是评价它们在肺癌辅助诊断中的临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2011 年 1 月至 2012 年 7 月的住院患者 151 例(肺癌组), 其中男性 96 例, 女性 55 例, 年龄 26~99 岁, 平均 64 岁。151 例肺癌患者包括小细胞肺癌 15 例、鳞癌 25 例、腺癌 30 例、未分型肺癌 81 例, 均经临床、X 线、X 摄片、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)、痰脱落细胞学、纤维支气管镜活检或胸腔积液脱落细胞学等确诊为肺癌。肺良性疾病组 100 例, 包括社区获得性肺炎 67 例, 慢性支气管炎 15 例, 慢性阻塞性肺气肿 10 例, 支气管扩张并感染 8 例, 其中男性 55 例, 女性 45 例, 年龄 16~99 岁, 平均 63.9 岁。健康对照组 50 例, 其中男性 32 例, 女性 18 例, 年龄 41~78 岁, 平均 56.3 岁。均为本院体检科体检合格的健康者, 无心、肝、肾等重要脏器疾

患。3 组性别和年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。所有患者均经临床筛选排除自身免疫性疾病、其他肿瘤。

**1.2 仪器与试剂** 瑞士罗氏公司提供 Roche Modular E170 电化学发光仪、试剂与标准品。

**1.3 方法** 所有检测对象于清晨空腹抽取静脉血 3~5 mL, 自然凝固, 3 000 r/min 离心 10 min, 常规分离血清检测。正常参考值范围血清 NSE < 16.3 ng/mL, CYFRA21-1 < 3.3 ng/mL, CEA < 3.4 ng/mL, CA125 < 35 U/mL, CA153 < 25 U/mL。Ferritin: 男性 30~400 ng/mL, 女性 13~150 ng/mL。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用  $t$  检验, 多组比较采用单因素方差分析, 计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组 6 种肿瘤标志物检测结果** 3 组 6 种肿瘤标志物检

测比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 肺癌组 6 种血清肿瘤标志物的水平均高于肺良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 6 种肿瘤标志物在不同类型肺癌中检测结果及阳性率比较** 肺癌组 3 种类型间 6 种肿瘤标志物中 NSE 和 CYFRA21-1 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 小细胞肺癌 NSE 的水平高于鳞癌和腺癌 ( $P < 0.05$ ), 而 CYFRA21-1 的水平低于鳞癌和腺癌 ( $P < 0.05$ )。不同类型肺癌 NSE、CYFRA21-1、CEA 和 CA153 检测的灵敏度比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), NSE 对小细胞肺癌检测的灵敏度高于鳞癌和腺癌, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CYFRA21-1 对鳞癌检测的灵敏度高于腺癌和小细胞肺癌, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), CEA、CA153 对腺癌检测的灵敏度高于鳞癌和小细胞肺癌, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2 和表 3。

表 1 3 组 6 种肿瘤标志物检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	Ferritin(ng/mL)
肺癌组	151	31.88±41.22	23.18±65.91	83.01±215.75	196.77±538.42	49.46±66.81	490.01±397.94
肺良性疾病组	100	18.80±8.17*	2.68±1.79*	4.87±4.88*	30.23±35.30*	13.37±8.02*	344.75±333.60*
健康对照组	50	10.72±6.33*	2.15±1.06*	1.98±1.41*	18.92±7.12*	9.93±3.57*	252.62±212.32*
F	—	37.459	195.32	146.486	70.921	207.405	50.267
P	—	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\*:  $P < 0.05$ , 与肺癌组比较; —: 无数据。

表 2 6 种肿瘤标志物在不同类型肺癌中检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	Ferritin(ng/mL)
鳞癌	25	21.38±6.78*	29.56±35.23*	28.98±77.66	177.01±272.45	45.04±19.27	384.06±265.85
腺癌	30	28.24±23.92*	12.99±18.42*	110.30±238.95	225.99±457.59	61.52±68.62	438.54±421.49
小细胞肺癌	15	85.52±96.43	5.59±8.14	53.29±131.82	123.39±142.29	26.12±17.43	490.26±274.30
F	—	9.884	5.262	1.557	0.448	1.686	0.464
P	—	0.000	0.008	0.219	0.641	0.193	0.631

\*:  $P < 0.05$ , 与小细胞肺癌组比较; —: 无数据。

表 3 6 种肿瘤标志物在不同类型肺癌中的阳性率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	n	NSE	CYFRA21-1	CEA	CA125	CA153	Ferritin
鳞癌	25	21(84.00)	22(88.00)	14(56.00)	17(68.00)	8(32.00)	12(48.00)
腺癌	30	25(83.33)	22(73.67)	26(86.67)*	18(60.00)	20(66.7)*	11(36.67)
小细胞肺癌	15	15(100.00)*	7(46.67)*	10(66.67)	10(66.67)	6(40.00)	7(46.67)
$\chi^2$	—	6.153	8.105	6.496	0.427	7.122	0.828
P	—	0.046	0.017	0.039	0.808	0.028	0.661

\*:  $P < 0.05$ , 与鳞癌组比较; —: 无数据。

表 4 6 种肿瘤标志物检测对肺癌的诊断评价 (%)

检测项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
NSE	82.80	67.33	71.84	60.60	71.70
CYFRA21-1	70.90	84.00	75.70	84.00	77.10
CEA	70.20	78.00	72.20	76.70	74.10

续表 4 6 种肿瘤标志物检测对肺癌的诊断评价 (%)

检测项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CA125	65.60	87.30	83.90	87.30	76.40
CA153	51.00	93.30	88.51	65.42	72.09
Ferritin	49.67	75.33	70.09	59.79	62.46

**2.3 6 种肿瘤标志物及联合检测对肺癌的诊断评价** 6 种肿瘤标志物中 NSE 的灵敏度最高(82.8%),特异度为 67.33%。CYFRA21-1 的灵敏度为 70.9%,特异度为 84%。1 项阳性的阳性率最高(98.68%),但肺良性疾病组和健康对照组阳性率也较高,分别为 58.00%、18.00%。2 项阳性的阳性率 3 组分别为 92.05%、35.00%、4.00%,3 项阳性的阳性率分别为

84.77%、8.00%、2.00%。4 项至 6 项的阳性率明显下降,各项阳性联合检测差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA153 和 Ferritin 的 ROC 曲线下面积分别为 0.759、0.823、0.805、0.789、0.851、0.664。见表 4、5 和图 1 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

表 5 肿瘤标志物联合检测的阳性率[n(%)]

组别	n	1 项阳性	2 项阳性	3 项阳性	4 项阳性	5 项阳性	6 项阳性
肺癌组	151	149(98.68)*	139(92.05)*	128(84.77)*	100(66.62)*	52(34.44)*	19(12.58)*
肺良性疾病组	100	58(58.00)	35(35.00)	8(8.00)	1(1.00)	0(0.00)	0(0.00)
健康对照组	50	9(18.00)	2(4.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
$\chi^2$	—	134.634	159.532	176.357	165.992	62.443	20.146
P	—	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\*:  $P < 0.05$ , 与肺癌组比较; —: 无数据。

### 3 讨论

肺癌的早期症状不明显,容易错过最佳治疗时期。肺癌的快速早期诊断是提高疗效和治愈率的关键,随着肺癌发病率的增高,肺癌的早期诊断越来越受到大家的重视。肿瘤标志物在肺癌诊断中的作用正逐步被大家关注并认同。单一肿瘤标志物检测其灵敏度、特异度均难以达到理想水平,大多数主张联合检测以提高肺癌的诊断阳性率<sup>[4-6]</sup>。

本文对 151 例肺癌患者(其中 70 例分型肺癌,81 例未分型肺癌)血清 6 项肿瘤标志物检测分析,发现肺癌组血清肿瘤标志物水平高于肺良性疾病组和健康对照组( $P < 0.05$ )。CYFRA21-1 在鳞癌中的检测水平高于其他类型肺癌,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );NSE 在小细胞肺癌中的检测水平高于其他类型肺癌,这与丁湘或等<sup>[7]</sup>、Swellam 等<sup>[8]</sup>研究结果一致,NSE 有助于小细胞肺癌的诊断及与非小细胞肺癌的鉴别诊断,目前已公认 NSE 可作为小细胞肺癌高特异度、高灵敏度的肿瘤标志物<sup>[9]</sup>。CEA、CA125、CA153 在腺癌中的检测水平高于其他类型肺癌,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Ferritin 在不同类型肺癌的检测水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。肿瘤标志物的阳性率与病理类型有一定的关系,NSE 对于小细胞肺癌的灵敏度高于其他类型的肺癌,CYFRA21-1 对于鳞癌的灵敏度高于其他类型的肺癌,CEA、CA153 对于腺癌的检测灵敏度高于其他类型的肺癌,这与赵先文等<sup>[10]</sup>、高云朝等<sup>[11]</sup>报道一致。

临床及肿瘤病理学研究表明,肺癌组织具有明显的异质性,提示联合检测肿瘤标志物可能在肺癌诊断中更具实际意义。6 种肿瘤标志物单项检测阳性率以 NSE 最高,达 82.80%,其次是 CYFRA21-1、CEA、CA125、CA153。Ferritin 的灵敏度最低,为 49.67%,其 ROC 曲线下面积也仅为 0.664,说明 Ferritin 对肺癌的诊断价值不高。联合检测时,1 项阳性时的阳性率最高,2 项阳性的阳性率也很高,但假阳性较多。3 项阳性时,肺癌组阳性率较高,假阳性显著降低,4 项、5 项、6

项阳性联合检测时,阳性率明显下降。考虑到联合项目越多,假阳性越高,费用越高,故建议临床疑为肺癌时,可以首选联合检测 NSE、CEA 和 CYFRA21-1。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8-29.
- [3] Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening [J]. N Engl J Med, 2005, 353(20): 2194-2195.
- [4] Raso MG, Wistuba II. Molecular pathogenesis of early-stage non-small cell lung cancer and a proposal for tissue banking to facilitate identification of new biomarkers[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(7): S128-135.
- [5] Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer[J]. Adv Clin Chem, 2006, 42(1): 1-41.
- [6] 曾聪, 全国莉, 王春莲. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学, 2012, 33(6): 808-810.
- [7] 丁湘或, 张宝秋, 张洁, 等. 肺癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5: 4646-4650.
- [8] Swellam M, Ragab HM, Abdalla NA, et al. Soluble cytokeratin-19 and E-selectin biomarkers: their relevance for lung cancer detection when tested independently or in combinations[J]. Cancer Biomark, 2008, 4(1): 43-54.
- [9] 白晓雪. 肺癌肿瘤标志物检测的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2): 259-260.
- [10] 赵先文, 韩存芝, 荆洁线, 等. 肺癌患者血清肿瘤标志物联合检测及临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(3): 170-172.
- [11] 高云朝, 王美琴, 陆云, 等. 血清肿瘤标志物的检测对肺癌患者的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4): 268-269.

(收稿日期: 2014-03-12)