

• 论 著 •

CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA125 联合检测对肺癌诊断的价值分析

陈 乐

(上海交通大学附属第六人民医院南院检验科, 上海 201400)

摘要:目的 探讨细胞角蛋白-19 片段抗原(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)和糖类癌抗原 125(CA125)联合检测对肺癌患者的诊断价值。方法 从 2012 年 1 月至 2014 年 1 月该院相关科室共选取研究对象 200 例,其中肺癌患者 100 例、肺良性病变患者 53 例、健康体检者 47 例。采用电化学发光方法或酶联免疫吸附测定(ELISA)检测患者血清 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 的水平,评价不同检测项目组合在肺癌诊断中的灵敏度、特异度和准确度。结果 CYFRA21-1 在单项指标检测中对肺癌的诊断的灵敏度和准确度最高,而 CA125 特异度最高(95.0%)。联合检测的准确度和灵敏度均高于单项检测。4 项联合检测的灵敏度为 92.0%,特异度为 72.0%,准确度为 87.0%。结论 在肺癌的临床诊断中,多项血清肿瘤标志物联合检测的灵敏度和准确度明显高于单项检测,值得临床推广。

关键词:肺癌; 细胞角蛋白-19 片段抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 癌胚抗原; 糖类癌抗原 125

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.08.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)08-1057-03

Analysis on the value of combined detection of CYFRA21-1, NSE, CEA, CA125 in lung carcinoma

Chen Le

(Department of Clinical Laboratory, Southern part of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection by using tumor markers cytokeratin-19 fragment antigen (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate cancer antigen 125 (CA125) in lung cancer diagnosis. **Methods** 200 people who treated in the hospital in related departments from January 2012 to January 2014 were enrolled in the study. 100 of them suffered from lung cancer, 53 suffered from benign lung disease, the rest 47 were healthy people. Electrochemiluminescence method or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect serum tumor markers CYFRA21-1, NSE, CEA, CA125 and the sensitivity, specificity and accuracy of different combinations of test items were evaluated. **Results** In the single detection of those tumor markers for the diagnosis of lung cancer, CYFRA21-1 detection got the highest sensitivity and accuracy, while CA125 got the highest specificity (95.0%). The sensitivity and specificity of combined detection were both significantly higher than single detections. The sensitivity, specificity and accuracy of the combined detection of the 4 tumor markers were 92.0%, 72.0%, and 87.0% respectively. **Conclusion** In the clinical diagnosis of lung cancer, the combined detection of several serum tumor markers get higher sensitivity and accuracy than single detection, which is worthy of clinical promotion.

Key words: lung cancer; cytokeratin fragment 19; neuron-specific enolase; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 125

肺癌是发病率最高的癌症之一,严重影响患者生存质量。国际癌症研究机构(IRAC)2010年公布的资料显示,肺癌发病率和病死率均居全世界癌症首位^[1-2]。我国肺癌占癌症死因的22.70%且近年来发病率和病死率呈上升趋势。肺部有丰富的血管,癌细胞常发生早期转移,而早期患者往往没有临床症状,等到出现症状时已到达晚期,疾病进展速度极快,给治疗带来极大的困难。因此早期诊断是肺部肿瘤临床工作中的重中之重。组织活检是现今公认的确诊肺癌的金标准,但该方法为有创性操作,部分患者不愿接受或不能耐受^[3]。肺癌的肿瘤标志物已经被广泛用于肺癌的血清学诊断,虽然对肺癌的诊断有一定价值,但单一的肿瘤标志物对肺癌的诊断尚无足够的灵敏度和特异度^[4]。细胞角蛋白-19 片段抗原(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)和糖类癌抗原 125 (CA125)是 4 种不同的肿瘤标志物,在各种肿瘤中均有不同程度的应用,但灵敏度和特异度不一。本研究将这 4 种标志物检测应用于肺癌患者中,以探讨其灵敏度和特异度,旨在发现一种早期准确诊断肺癌的方法,为患者早期治疗争取时间,延长

患者的生存时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 5 月至 2013 年 5 月呼吸科、肿瘤科、胸外科门诊或住院的 200 例患者纳入本研究。纳入标准:(1)经纤支镜、肺穿刺活检或术后病理确诊为肺癌;(2)术前均行相关影像学检查,包括 CT、ECT 和腹部 B 超等;(3)既往否认有化疗、放疗或手术史;(4)排除妊娠、糖尿病,肝、肾功能不全,心力衰竭,高血压等疾病史;(5)临床资料完整且患者签署知情同意书。排除标准:(1)病理组织学诊断未明确者;(2)影像学及全身骨扫描等检查缺乏者;(3)有化疗、放疗或手术者既往史者;(4)合并心、肝、肾等系统基础性原发性疾病、其他恶性肿瘤或精神失常患者;(5)病例资料记录不完整,或不愿配合者。根据病情将患者分为肺癌组(100 例)、肺良性病变组(100 例)、健康组(100 例),均经相关方法确诊。肺癌组:男性 53 例,女性 47 例;年龄为 26~75 岁,平均(57.3±4.5)岁;肺癌分类:参照 WHO 1999 年提出的肺癌组织学分类法,共分为鳞癌 39 例,腺癌 42 例,小细胞肺癌(SCLC)19 例;TNM 分期:

非小细胞肺癌(NSCLC) I 期 10 例, II 期 32 例, III 期 22 例, IV 期 17 例, SCLC 局限期 8 例和广泛期 11 例。肺良性疾病组:男 54 例、女 46 例, 年龄 28~76 岁、平均(56.3±3.9)岁, 其中肺炎 14 例、慢性阻塞性肺疾病(COPD)19 例、支气管扩张 11 例、肺结核 5 例、肺脓肿 2 例。健康组纳入人群为同期来本院体检的健康者 47 例, 男 27 例、女 20 例, 年龄 26~74 岁, 平均(57.3±3.7)岁。所有健康体检者肝、心、肺、肾功能正常且排除有肺癌家族史者。3 组患者一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 上述人群均于清晨空腹行肘静脉穿刺, 收集静脉血 5 mL, 2 500 r/min 离心 10 min, 分离血清后在 -80 °C 冰箱中保存。采用 Elecsys1010 电化学发光仪测定 CEA 水平(试剂盒由德国罗氏公司提供), 其临界值为 5.0 ng/mL。酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 CYFRA21-1、NSE、CA125 水平, 采用

MODEL550 型酶标仪, 试剂盒由美国 BIO-RAD 公司提供。分别于波长 450、405 及 620 nm 处测定吸光度值, 分别对应 CYFRA21-1、NSE 和 CA125 的检测。CYFRA21-1、NSE、CA125 的临界值分别为 3.30 ng/mL、16.30 ng/mL、35 U/mL。

1.3 统计学处理 所有数据均用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 4 种肿瘤标志物的水平 肺癌组血清 CEA、CA125、NSE 及 CYFRA21-1 水平均高于其他两组, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$); 而肺良性疾病组和健康组组间 4 项指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间 4 种肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)
肺癌组	100	21.28±11.33 ^{ac}	30.27±17.69 ^{bf}	42.53±13.67 ^{ce}	130.93±69.22 ^{dh}
肺良性疾病组	53	2.98±1.33	15.66±8.43	5.99±3.21	29.55±12.37
健康组	47	2.11±1.00	12.97±5.67	3.04±1.79	25.64±9.61

^{a-d}: $P<0.05$, 与肺良性疾病组比较; ^a: $t=16.04$; ^b: $t=7.46$; ^c: $t=26.02$; ^d: $t=14.42$; ^{e-h}: $P<0.05$, 与健康组比较; ^e: $t=16.85$; ^f: $t=9.31$; ^g: $t=28.64$; ^h: $t=15.07$ 。

2.2 肿瘤标志物单项检测的灵敏度、特异度和准确度 单项检测时, CYFRA21-1 灵敏度、准确度较好, 但特异度较低; CA125 灵敏度、准确度在 4 种肿瘤标志物中较低, 但特异度最高, 见表 2。

表 2 肿瘤标志物单项检测对肺癌诊断的灵敏度、特异度和准确度(%)

检测项目	灵敏度	特异度	准确度
CYFRA21-1	60.0	91.0	75.5
NSE	42.0	92.0	67.0
CEA	53.0	92.0	72.5
CA125	48.0	95.0	71.5

2.3 肿瘤标志物联合检测的灵敏度、特异度和准确度 以 CA125 和 NSE 联合检测的特异度最高, CYFRA21-1、CEA、NSE 和 CA125 4 项联合检测灵敏度为 92.0%, 特异度为 72.0%, 准确度为 87.0%。见表 3。

表 3 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的灵敏度、特异度和准确度(%)

检测项目组合	灵敏度	特异度	准确度
CYFRA21-1+NSE	82.0	84.0	83.0
CYFRA21-1+CEA	82.0	83.0	82.5
CYFRA21-1+CA125	79.0	87.0	83.0
NSE+CEA	76.0	84.0	80.0
NSE+CA125	66.0	87.0	76.5
CEA+CA125	69.0	87.0	78.0
CYFRA21-1+NSE+CEA	89.0	76.0	82.5
CYFRA21-1+NSE+CA125	72.0	86.0	79.0
CYFRA21-1+CEA+CA125	83.0	72.0	77.5
NSE+CEA+CA125	87.0	79.0	83.0
CYFRA21-1+NSE+CEA+CA125	92.0	72.0	87.0

3 讨 论

CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 是临床上应用较多的肺

癌肿瘤标志物, 它们对肺癌的诊断具有重要价值^[5-6]。当机体发生肿瘤时, 一些原来不表达的基因表达增强。这样在血清中就可以检测其表达产物来诊断肿瘤是否发生, 这种检测既简便、又容易操作。另一方面, 癌细胞糖蛋白结构改变与肿瘤的发生和进展密切相关, 因此检测这些糖类抗原或蛋白抗原水平也有较大的临床意义^[7-8]。

CEA 在肺癌中的研究开展较早^[9], 0%~38% 局限期和 40%~65% 的广泛期 SCLC 患者 CEA 水平增高, 30%~65% 的 NSCLC 患者 CEA 增高, 尤其体现在肺腺癌中。NSE 的主要优越性体现在对 SCLC 的诊断中, 对其他类型肺癌诊断率较低。因此联合诊断成为必然趋势。Giovannella 等^[10] 通过检测 28 例局限型和 34 例广泛型 SCLC 患者血清 NSE 和 CYFRA21-1 水平后发现, NSE 和 CYFRA21-1 检测广泛型 SCLC 的灵敏度高于局限性肺癌。陈菊芬^[11] 测定了 239 例肺癌患者和 66 例其他肺疾病患者血清 NSE 水平后也发现 NSE 对 SCLC 的阳性率明显高于其他类型肺癌, 且肺病组的阳性升高率也高达 31.8%。Trape 等^[12] 也发现了类似结果。CA125 作为糖类抗原, 在胰腺癌诊断中的意义已非常明确, 但在肺癌中的价值尚不确定。上官吉昌等^[13] 报道 NSCLC 患者 CA125 阳性检出率在不同病理类型中无明显差异。本研究发现, 肺癌组血清 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 水平均高于其他两组, 但 4 种标志物在肺癌诊断中的灵敏度有所差异, CYFRA21-1 明显高于其他 3 种, 且特异度也较高, 达到 91%。4 种指标联合诊断可在一定程度上提高诊断的灵敏度和特异度。本研究表明, CEA、CA125、CYFRA21-1 和 NSE 4 种肿瘤标志物在单项指标上 CYFRA21-1 的灵敏度最高, 而 CA125 特异度明显高于其他 3 种标志物。同时, 本研究还发现, 检测指标数的增加与特异度呈反比, 虽然几项指标联合诊断提高了诊断的灵敏度, 但同时特异度有所下降。尽管如此, 仍不可否认的是, 4 项指标联合检测的诊断价值明显高于单用一项指标。CEA、CA125、CYFRA21-1 和 NSE 联合检测可以作为高危人群或体检筛查的指标, 这与张毅敏等^[14] 的研究结果相同。因此, 笔者

认为,4 种指标虽然都可达到一定的诊断阳性率,但各有利弊。应当将对病理分型特异性较高的 NSE 或 CYFRA21-1 与对肺癌灵敏度较高的 CEA 和 CA125 相结合,以提高灵敏度和特异度。同时在检测过程中也应考虑诊断项目的性价比,从而减轻患者的疾病负担。

综上所述,联合检测相对于单项检测更准确,尤其是 4 种肿瘤标志物联合检测,但值得注意,并不是联合指数越多越准确。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of Cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277-300.
- [3] 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12):677-688.
- [4] 朱金凤. 肺癌肿瘤标志物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(3):321-326.
- [5] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7):3099-3102.
- [6] 卢先锋, 杨雪琴, 张志敏, 等. 肺癌血清肿瘤标志物 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(12):1136-1140.

(上接第 1056 页)

疫反应,从而导致肺纤维化的加重^[7]。

笔者通过对 2014 年深圳市 64 例尘肺患者的资料分析发现,粉尘作业工龄、防护方法、发生后及时治疗与否会影响对患者尘肺的进程及并发症发生情况。有研究表明,粉尘接触时间与尘肺发病率有着正相关的关系,这种接触时间即表现为粉尘作业工龄、作业场所粉尘浓度、工作时长等方面,每年的总粉尘接触量和粉尘的发展程度呈正比^[8]。而接触悬浮粉尘颗粒的大小与尘肺的发病率也有密切的关系,直径小于 5 μm 的粉尘颗粒其表面活性和至纤维化的作用较强,如果粉尘颗粒较大,则黏液分泌或者纤毛运动排出粉尘的可能性较大,直径小于 5 μm 的粉尘进入肺泡可能引起肺间质纤维化^[9]。因此,使用个体防护防尘口罩可有效地减轻尘肺的进程。随着尘肺的进展,尘肺相关并发症的发生概率明显增加,从不同粉尘作业工龄者尘肺并发症发生率的比较可以看出,工龄 20 年以上的粉尘作业尘肺患者肺结核、肺气肿、肺心病的发病率明显高于工龄 20 年以下者,这与研究报道结果相符^[10]。

对于尘肺病的预防是尘肺病防治中的重点工作,一方面应加强作业场所消除与降低粉尘的工程技术措施,如对生产设备以及工艺的不断改进,对于合适作业进行湿性操作,如高压注水、喷雾洒水等,尽量降低粉尘浓度,同事注意抽风、密闭等作业,防治粉尘外溢;另一方面应加强操作人员个人防护,提高职业卫生教育,包括防尘口罩、防尘安全帽、送风头盔等的应用、防尘操作规范培训等,对于重点粉尘操作单位进行定期体检,一旦发现潜在职业危害,及早进行干预,对于工龄较长的粉尘作业工人,可根据企业发展需要进行相应的调岗调职安排等。

综上所述,粉尘作业工龄、个人防护措施、及时治疗与否是

- [7] 杨桐树,李文辉,孙喜文,等. 胸腔积液 5 种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 07(7):1602-1605.
- [8] 王莹,高兴华,郭柳薇. 肿瘤标志物联合检测在肺癌中的诊断价值[J]. 广西医学, 2010, 32(8):908-911.
- [9] 陈锋,李为民,王冬梅,等. 联合检测血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2008, 39(5):832-835.
- [10] Giovannella L, Piantanida R, Ceriani L, et al. Immunoassay of neuron-specific enolase (NSE) and serum fragments of cytokeratin 19 (CYFRA 21.1) as tumor markers in small cell lung Cancer: clinical evaluation and biological hypothesis[J]. Int J Biol Markers, 1997, 12(1):22-26.
- [11] 陈菊芬. 肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE 及 CEA 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(15):20-22.
- [12] Trape J, Buxo J, Pérez de Olaguer J, et al. Tumor markers as prognostic factors in treated non-small cell lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2003, 23(5b):4277-4281.
- [13] 上官昌吉,张丽水,黄明翔. 肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 检验在肺癌诊断中的价值[J]. 中国社区医师, 2014, 28(23):110-110.
- [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:2015-11-05)

尘肺发生发展和尘肺并发症发生的主要影响因素,强化粉尘作业消除、降低粉尘的工程技术措施,强化个人防护卫生教育,定期体检是预防接触粉尘所致肺纤维化发生发展的重要手段。

参考文献

- [1] 王丹,张敏. 中国 2010 年报告尘肺病发病情况分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(11):801-810.
- [2] 丘创逸,罗巧,郭义曹,等. 用文献计量学方法分析国内尘肺病防治工作[J]. 中国职业医学, 2012, 39(2):115-117.
- [3] 张君. 尘肺病诊断与鉴定结论差异原因分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(7):522-523.
- [4] 秦克江,叶绍色,王力珩,等. 广西省粉尘作业者职业健康检查尘肺病漏诊分析[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(4):347-350.
- [5] 伍忠辉,杨土保,曾燃元,等. 2011 年邵阳市三种经济类型企业尘肺病诊断结果分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(10):1509-1510.
- [6] 金若刚,王艳,李辉霞. 2006~2012 年长沙市职业病诊断情况分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(6):702-704.
- [7] 王卿,朱赛群. 杭州地区尘肺病患者社会支持对生存质量的影响[J]. 中国护理管理, 2013(9):32-34.
- [8] 罗岚,隋华杰,陈田林. 尘肺病患者社会支持状况调查及建议[J]. 现代预防医学, 2014, 41(15):2758-2760.
- [9] 陈丹,温柳云,黄志宙. 电动吸痰在尘肺病患者肺灌洗治疗中对低氧血症的影响[J]. 广西医科大学学报, 2015(1):50-52.
- [10] 肖云龙,余志林,曾碧霞,等. 尘肺病诊断与工伤认定及劳动能力鉴定案例分析[J]. 环境与职业医学, 2014, 31(8):646-647.

(收稿日期:2016-01-02)