

• 论 著 •

晚期肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 水平变化的临床意义

魏荣兴, 刘苑欢, 魏玉娥

(中山大学附属第八医院八卦岭社康中心, 广东深圳 518029)

摘要:目的 探讨癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)和神经烯醇化酶(NSE)在晚期肺癌患者化疗疗效评估中的价值。方法 选择 136 例晚期肺癌患者(肺癌组)和 40 例肺部良性疾病患者(对照组),对肺癌组进行至少 2 个疗程的化疗,比较化疗前肺癌组和对照组、肺癌组不同病理类型患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 水平,并比较肺癌组不同疗效患者化疗前后上述肿瘤标志物水平的变化情况。结果 化疗前肺癌组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均高于对照组($P < 0.01$);鳞癌患者血清 CEA 水平高于腺癌患者和小细胞癌患者($P < 0.01$),小细胞癌患者血清 NSE 水平高于腺癌患者和鳞癌患者($P < 0.01$),鳞癌患者血清 CYFRA21-1、SCC 水平均高于腺癌患者和小细胞癌患者($P < 0.01$)。腺癌部分缓解(PR)患者化疗后血清 CEA 水平显著下降($P < 0.01$),鳞癌 PR 患者化疗后血清 CYFRA21-1、SCC 水平显著下降($P < 0.05$),小细胞癌 PR 患者化疗后血清 NSE 水平显著降低($P < 0.01$),各组化疗后稳定的和有进展的患者化疗前后血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 可作为肺腺癌、肺鳞癌和小细胞癌化疗有效的评估指标,但对化疗无效患者检测意义不大。

关键词:肺癌; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段; 鳞状细胞癌相关抗原; 神经烯醇化酶; 化疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1211-03

Clinical significance of changes of serum CEA, SCC, CYFRA21-1 and NSE levels in patients with advanced lung cancer

WEI Rongxing, LIU Yuanhuan, WEI Yu'e

(Bagualing Community Health Service Center, Affiliated Eighth Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen, Guangdong 518029, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of carcino embryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 19, cytokeratin(CYFRA21-1), squamous cell cancer antigen(SCC) and neuron specific enolase(NSE) for the evaluation of chemotherapy response in the patients with advanced lung cancer. **Methods** One hundred and thirty-six patients with advanced lung cancer(lung cancer group) and 40 patients with lung benign disease(control group) were collected. The lung cancer group was treated with at least two courses of chemotherapy. The CYFRA21-1, SCC, CEA and NSE levels before chemotherapy were compared among the lung cancer group, control group and the patients with different pathological types. The above mentioned tumor markers levels before and after chemotherapy were compared among the patients with different curative effects in the lung cancer group. **Results** The levels of serum NSE, CYFRA21-1, CEA and SCC before treatment in the lung cancer group were higher than those in the control group($P < 0.01$); the serum CEA level of the squamous carcinoma group was higher than that of the adenocarcinoma group and the small cell carcinoma group($P < 0.01$), and the serum NSE level of the small cell carcinoma group was higher than that of the adenocarcinoma and squamous cell carcinoma group($P < 0.01$), and the levels of CYFRA21-1 and SCC of the squamous carcinoma group were higher than those of the adenocarcinoma and small cell groups($P < 0.01$). The serum CEA level of partial remission(PR) patients in adenocarcinoma group was significantly decreased($P < 0.01$), the serum SCC level of PR patients in the squamous cell carcinoma group was significantly decreased($P < 0.05$), and the serum NSE level of PR patients in small cell carcinoma group was significantly decreased after chemotherapy($P < 0.01$). The difference of serum NSE, CYFRA21-1 and SCC after chemotherapy in stable and progressive patients of various groups were not statistically significant($P > 0.05$). **Conclusion** CEA, CYFRA21-1, SCC and NSE can be used as the effective evaluation indexes of chemotherapy in lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, but which has little significance in the patients without effect of chemotherapy.

Key words: lung cancer; cancer embryo antigen; cell keratin 19; squamous cell carcinoma associated antigen; neuron specific enolase; chemotherapy

肺癌是起源于支气管、细支气管、肺泡上皮及支气管腺体的呼吸系统恶性肿瘤。也是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤,近年来随着大气污染的日益严重,尤其 PM_{2.5} 含量的持续高水平,我国肺癌的发病率和病死率逐年上升,有专家预测 2025 年,我国肺癌死亡人数将突破 1 000 万^[1-2]。肺癌早期缺乏典型的临床表现,多数患者出现症状而就诊时已处于晚期。药物化疗是晚期肺癌患者主要的治疗手段,目前对于化疗疗效的评估多依赖于实体瘤疗效评价标准(RECIST),国内尚缺乏

统一的血清肿瘤标志物评价标准^[3]。本研究通过检测晚期肺癌患者化疗前后血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)和神经烯醇化酶(NSE)水平,以探讨上述 4 项血清肿瘤标志物在晚期肺癌化疗疗效评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 1 月至 2015 年 10 月收治的肺癌患者 136 例(肺癌组),男 91 例,女 45 例,年龄 27~80

岁,平均年龄(61.8±11.5)岁,所有患者均经细胞学或组织病理学确诊为肺癌,其中腺癌 52 例、鳞癌 46 例、小细胞癌 38 例, TNM 分期处于 III a 期 31 例, III b 期 40 例, IV 期 65 例。136 例患者肝肾功能、心电图检查均无显著异常,无全身炎症性疾病和自身免疫性疾病,无化疗禁忌证,预计生存时间≥3 个月,入组前未应用任何抗肿瘤药物。选择同期本院收治的肺部良性疾病患者 40 例作为对照组,男 29 例,女 11 例,年龄 25~78 岁,其中肺炎 12 例,慢性支气管炎 14 例,支气管扩张 6 例,肺气肿 4 例,特发性肺间质纤维化 4 例。两组年龄、性别构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 肺癌组患者进行至少 2 个疗程的化疗,非小细胞肺癌患者采用紫杉醇联合顺铂(TP)或长春瑞滨联合顺铂(NP)化疗方案,小细胞癌患者采用足叶乙苷联合顺铂(EP)化疗方案。第二个化疗周期结束后 2 周根据 RECIST 标准评价疗效^[4],疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),CR+PR=有效。

1.2.2 肿瘤标志物检测 分别于第一次化疗前和第二次化疗后 2 周抽取清晨空腹静脉血 4 mL,高速离心后分离血清,血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平测定采用电化学发光法,仪器和试剂应用 Roche170 电化学免疫分析仪及其配套试剂,血清 SCC 水平测定采用化学发光微粒子免疫法,仪器和试剂采用雅培 i2000 免疫分析仪及其配套试剂,以上检测均严格按照试剂盒操作说明书进行,正常参考值:CEA 为 0~5 ng/mL, NSE 为 0~15.2 ng/mL, CYFRA21-1 为 0~3.3 ng/mL, SCC 为 0~1.5 ng/mL。对照组于入院后次日进行上述检测。上述检测均于分离血清后 1 h 内完成,检测同时进行室内质控,如标本已发生溶血,则通知科室护士重新采血,对于脂血标本,则 3 d 后重新采血。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析各组统计数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各血清肿瘤标志物水平的组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前两组血清肿瘤标志物水平比较 肺癌组化疗前血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均高于对照组 ($P<$

0.01),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 化疗前肺癌组和对照组血清肿瘤标志物水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA	NSE	CYFRA21-1	SCC
对照组	40	3.41±0.62	6.17±2.04	2.14±0.82	0.92±0.23
肺癌组	136	12.64±3.80	27.96±4.11	5.16±1.13	1.68±0.46
<i>t</i>		15.272	22.978	15.716	10.071
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 化疗前肺癌组不同病理类型患者血清肿瘤标志物水平比较 化疗前肺癌组不同病理类型患者血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平见表 2,鳞癌患者血清 CEA 水平高于腺癌患者和小细胞癌患者 ($P<0.01$),小细胞癌患者血清 NSE 水平高于腺癌患者和鳞癌患者 ($P<0.01$),鳞癌患者血清 CYFRA21-1、SCC 水平均高于腺癌患者和小细胞癌患者 ($P<0.01$),差异均有统计学意义。

表 2 化疗前肺癌组不同病理类型患者血清肿瘤标志物水平 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

病理类型	<i>n</i>	CEA	NSE	CYFRA21-1	SCC
腺癌	52	18.14±3.28	16.19±3.73 [#]	4.14±1.53*	0.78±0.16*
鳞癌	46	3.64±1.05 [△]	15.47±3.02 [#]	7.06±2.11	2.32±0.84
小细胞癌	38	4.71±1.33 [△]	32.26±8.35	3.85±1.22*	0.86±0.23*

注:与腺癌比较,[△] $P<0.01$;与小细胞癌比较,[#] $P<0.01$;与鳞癌比较,* $P<0.01$ 。

2.3 不同化疗疗效患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较 肺癌组 136 例患者完成 2 周以上的化疗,化疗 2 周后根据 RECIST 标准评价疗效,CR 0 例,PR 57 例,SD+PD 共 79 例,腺癌组 PR 患者化疗后血清 CEA 水平显著下降 ($P<0.01$),鳞癌组 PR 患者化疗后血清 CYFRA21-1、SCC 水平显著下降 ($P<0.05$),小细胞癌组 PR 患者化疗后血清 NSE 水平显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.01$),各组 SD+PD 患者化疗前后血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

表 3 肺癌组不同不同病理类型患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

病理类型	疗效	<i>n</i>	CEA				NSE			
			化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
腺癌	PR	18	18.36±3.15	7.22±1.84	12.956	0.000	16.35±2.86	15.61±2.90	0.458	0.650
	SD+PD	34	17.52±3.07	16.23±3.18	1.702	0.094	15.74±2.51	14.88±2.63	1.380	0.172
鳞癌	PR	17	3.61±1.02	3.26±1.05	0.956	0.332	15.56±2.94	14.92±2.98	0.630	0.533
	SD+PD	29	3.73±1.12	3.32±1.08	1.419	0.161	15.30±2.81	14.88±2.76	0.574	0.568
小细胞癌	PR	22	4.76±1.28	4.35±1.03	1.171	0.248	30.18±8.27	18.69±6.55	5.109	0.000
	SD+PD	16	4.69±1.22	4.31±1.01	0.960	0.345	33.51±9.05	31.84±8.82	0.655	0.517

续表 3 肺癌组不同不同病理类型患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

病理类型	疗效	<i>n</i>	CYFRA21-1				SCC			
			化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
腺癌	PR	18	4.08±1.14	3.85±1.03	0.635	0.530	0.75±0.13	0.70±0.14	1.110	0.275
	SD+PD	34	4.21±1.17	3.90±1.15	1.102	0.275	0.80±0.16	0.73±0.14	1.920	0.060

续表 3 肺癌组不同病理类型患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

病理类型	疗效	n	CYFRA21-1				SCC			
			化疗前	化疗后	t	P	化疗前	化疗后	t	P
鳞癌	PR	17	6.94±2.06	5.37±1.86	2.332	0.026	2.28±0.81	1.54±0.23	3.624	0.001
	SD+PD	29	7.12±2.15	6.78±1.97	0.259	0.797	2.35±0.79	1.97±0.72	1.915	0.061
小细胞癌	PR	22	3.96±1.24	3.50±1.18	1.261	0.215	0.89±0.21	0.81±0.17	1.389	0.172
	SD+PD	16	3.78±1.22	3.41±1.16	0.879	0.386	0.83±0.20	0.78±0.19	0.725	0.474

3 讨 论

血清肿瘤标志物是肿瘤发生和增殖过程中肿瘤细胞脱落到血液中的物质。或者是机体对肿瘤组织发生反应后产生并脱落到血液中的物质,肿瘤标志物反映了恶性肿瘤细胞转化过程的特点,与肿瘤的发生和发展关系密切^[5],其主要临床价值在于对肿瘤性疾病的辅助诊断和预后评估^[6]。近年研究表明,恶性肿瘤患者经过有效治疗后,肿瘤细胞的代谢降低,肿瘤标志物的分泌量减少,血清学水平显著下降,并可在一定程度上反映肿瘤的治疗效果^[7]。CEA 是人类胚胎抗原决定簇的一种酸性糖蛋白,也是最早用于非小细胞肺癌诊断的肿瘤标志物。NSE 是一种神经元特异性烯醇化酶,特异性存在于神经细胞、肿瘤细胞和神经内分泌细胞中,是小细胞肺癌常用的肿瘤标志物。CYFRA21-1 是由细胞角蛋白 19 的 2 个单克隆抗体组成可溶性片段,存在于肿瘤细胞的细胞质中,已被临床证实为较为可靠的血清肿瘤标志物^[8]。SCC 产生于鳞状上皮细胞,主要应用于鳞状上皮来源肿瘤的辅助诊断,是鳞癌的特异性肿瘤标志物。本研究结果显示,肺癌组 4 项肿瘤标志物血清水平均显著高于对照组,进一步表明这 4 项标志物在肺癌的诊断中具有重要意义,与上述论述一致。本研究发现 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 不仅在肺腺癌、肺鳞癌和小细胞癌的诊断中具有重要价值,还分别对上述 3 种病理类型肺癌化疗疗效的判断具有参考价值,但对于化疗无效患者的检测价值不高。杨忠明等^[9]的研究发现化疗有效的肺癌患者(CR+PR),其血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均显著下降($P < 0.05$),无效患者(SD+PD)上述 4 项标志物血清水平变化不明显或有所升高,与化疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这与本研究结果一致,但该研究并未进一步探讨不同病理类型的肺癌患者化疗前后血清肿瘤标志物变化情况。陈阳阳等^[10]研究分析了晚期肺癌患者一线化疗前后血清 CEA、糖类抗原 125、糖类抗原 199、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平变化情况,认为 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺腺癌、肺鳞癌和小细胞癌的疗效判断方面具有一定参考价值。

肿瘤科医师经常在晚期肺癌患者化疗 2 周后采用影像学检查评估疗效,以决定下一步化疗方案。本研究在影像学评估的同时进行血清肿瘤标志物检测,以探讨肿瘤标志物是否可用于化疗疗效的辅助检测。本次研究结果表明 CEA、CY-

FRA21-1、SCC、NSE 分别可作为肺腺癌、肺鳞癌和小细胞癌化疗有效的评估指标,但对化疗无效患者检测意义不大。本研究纳入病例数较少,上述结论仍需扩大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] Feng FF, Wu YM, Wu YJ, et al. The effect of artificial neural network model combined with six tumor markers in auxiliary diagnosis of lung cancer [J]. J Med Syst, 2012, 36(1): 2973-2980.
- [2] 钱桂生, 余时沧. 肺癌流行病学最新资料与启示 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(2): 86-89.
- [3] 梁子坤, 吴恩东, 孙勇, 等. 肿瘤标志物 NSE 和 Cyfra21-1 在肺癌化疗效果评估中的价值 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(20): 55-58.
- [4] 王杰, 胡学宁, 陈大兴. 血清肿瘤标志物对晚期 NSCLC 放疗疗效的评估价值 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(6): 626-628.
- [5] 孙红梅, 陈文彰, 燕丽香, 等. 4 种肿瘤标志物在肺癌病理分型, 分期中的临床价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2105-2109.
- [6] 曹咏, 闫吉. NSE、Cyfra21-1、SCCA 和 CEA 在肺癌诊断中的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(9): 1539-1541.
- [7] Bunn J. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(12): 1478-1481.
- [8] 张雁, 王志群. 肿瘤标志物对肺癌患者的诊断及预后预测的价值研究 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1281-1283.
- [9] 杨忠明, 丁显平, 梅琳, 等. 诊 CEA、NSE、SCC-Ag 和 CYFRA21-1 在肺癌化疗前后表达水平分析 [J]. 四川大学学报(自然科学版), 2014, 51(1): 177-182.
- [10] 陈阳阳, 张洁, 徐国宾. 晚期肺癌患者一线化疗后 6 种血清肿瘤标志物水平的变化及意义 [J]. 临床检验杂志, 2015, 33(2): 124-129.

(收稿日期: 2016-11-14 修回日期: 2017-01-10)

(上接第 1210 页)

- [6] 李建芳, 冯广满, 冯叶明, 等. ICU 患者血流感染早期诊断的临床研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 1946-1948.
- [7] 段京京, 宁永忠, 赵雪, 等. 血培培养阳性报警时间的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 67-69.
- [8] 王莉, 周凤萍. ICU 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染暴发

流行病学调查 [J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(2): 113-116.

- [9] 宋陆茜, 常春康, 蒋燕群, 等. 血液科病房临床分离菌株的变迁及耐药性分析 [J]. 诊断学理论与实践, 2008, 7(5): 526-531.

(收稿日期: 2016-12-09 修回日期: 2017-02-03)