

• 论 著 •

5 项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值*

吴佳玲, 罗 丹[△]

(湖南省长沙市中心医院检验科 410004)

摘要:目的 检测肺癌及肺良性病变患者血清血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、非小细胞肺癌相关抗原 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)及铁蛋白(Fer)的水平,探讨其在肺癌诊断中的应用价值。方法 采用电化学发光法检测 103 例肺癌和 32 例肺良性病变患者及 40 例健康人群血清中的 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 及 Fer 水平,并进行比较。结果 肺癌组 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 及 Fer 的水平分别为(110.2±95.5)ng/mL、(50.6±43.4)ng/mL、(32.8±29.5)ng/L、(122.7±110.4)U/L、(854.6±497.2)ng/mL,明显高于对照组和肺良性病变组($t=6.21, 5.71, 6.75, 6.62, 7.74, P<0.05$; $t=5.26, 4.86, 5.81, 5.20, 6.26, P<0.05$);CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 及 Fer 诊断肺癌的灵敏度分别为 39.81%、24.27%、71.84%、68.93%、77.66%,5 项指标联合检测灵敏度为 96.12%、特异度为 95.00%。结论 5 项肿瘤标志物联合检测能明显提高肺癌的检出率,有利于肺癌的早期诊断,可以广泛应用于临床中。

关键词:肺癌; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 非小细胞肺癌相关抗原 21-1; 糖类抗原 125

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1885-03

The clinical value of combined detection of five serum tumor markers in diagnosis of lung cancer*

WU Jialing, LUO Dan[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Central Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410004, China)

Abstract:Objective To evaluate the clinical value of serum carcinoembryonic antigen(CEA), neuron specific enolization enzyme(NSE), 21-1 non-small cell lung cancer associated antigen(CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125(CA125) and ferritin(Fer) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** The levels of CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125 and Fer were measured by electrochemiluminescence in 103 patients with lung cancer, 32 patients with benign lung diseases and 40 healthy people. **Results** The serum levels of CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125 and Fer in patients with lung cancer[(110.2±95.5)ng/mL, (50.6±43.4)ng/mL, (32.8±29.5)ng/L, (122.7±110.4)U/L, (854.6±497.2)ng/mL] were significantly higher than those in patients with benign lung diseases and those in healthy people($t=6.21, 5.71, 6.75, 6.62, 7.74, P<0.05$; $t=5.26, 4.86, 5.81, 5.20, 6.26, P<0.05$). The sensitivity values of CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125, Fer and the combined determination containing five tumor markers were 39.81%, 24.27%, 71.84%, 68.93%, 77.66% respectively. The sensitivity and specificity of the combined determination containing five tumor markers were 96.12%, 95.00%. **Conclusion** The joint detection in the diagnosis of lung cancer could improve the sensitivity significantly, to help for early diagnosis of lung cancer, which is value to widely applied in clinic.

Key words: lung cancer; carcinoembryonic antigen; neuron specific enolization enzyme; 21-1 non-small cell lung cancer associated antigen; carbohydrate antigen 125

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,具有高发率(约 52/100 000)、高病死率(约 28/10 000)的特点,是人类的健康杀手^[1]。肿瘤标志物作为肺癌的协助性诊断指标,在早诊断、早治疗、早预防上显得尤为重要。本研究旨在观察血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、非小细胞肺癌相关抗原 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)及铁蛋白(Fer)的水平对肺癌的诊治意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所选病例均来自于本院 2015 年 1—6 月的肿瘤科及肺科住院患者,共 135 例分成 2 组。肺癌组 103 例,男 54 例,女 49 例,年龄 32~82 岁,平均(55.7±6.7)岁,所有病例均经细胞学或组织病理学诊断确诊。据 WHO 肺癌组织分类法,103 例肺癌中非小细胞肺癌 80 例,其中鳞癌 38 例,腺癌 42 例;小细胞肺癌 23 例。肺良性病变组 32 例,包含肺结核瘤、错构瘤、肺炎、支气管囊肿等常见与肺癌鉴别的疾病,所有

患者均已临床确认,其中男 19 例,女 13 例,平均(51.3±7.3)岁。同期本院健康体检者共 40 例纳入对照组,其中男 20 例,女 20 例,平均(45.7±8.6)岁,各项体检结果均正常,且排除家族中有癌症病史人群。

1.2 仪器与试剂 检测仪器采用瑞士罗氏 C8000 E60 电化学发光仪,仪器检测前均用罗氏配套校准品和质控品进行校准和质控,且质控在控后检测标本。CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 的检测试剂均购自罗氏诊断产品有限公司。

1.3 检测方法 受检者均于清晨空腹取静脉血 3~5 mL 送检,并于当天检测完毕。采用电化学发光法检测 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer,上机参数依产品说明书设定。阳性 cut-off 值采用罗氏诊断公司推荐标准:CEA>6.5 ng/mL, NSE>16.3 ng/mL, CYFRA21-1>3.3 ng/L, CA125>35 U/mL, Fer>400 ng/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(H1613)。

作者简介:吴佳玲,女,副主任技师,主要从事临床免疫研究。△ 通信作者,E-mail:luodanfiles@163.com。

及统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的 2 组间比较采用 SNK-*q* 检验, 计数资料以例数或百分率表示, 多组间比较采用 χ^2 检验, 多组间中的 2 组比较采用 Fisher 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象 5 项肿瘤标志物均值比较 肺癌组 5 项标志物(CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer)均高于对照组及肺良性病变组, 差异有统计学意义($t = 6.21, 5.71, 6.75, 6.62, 7.74, P < 0.05; t = 5.26, 4.86, 5.81, 5.20, 6.26, P < 0.05$), 对

照组与肺良性病变组之间 5 项标志物比较, 差异无统计学意义($t = 1.66, 1.56, 1.19, 0.90, 1.34, P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象 5 项肿瘤标志物的阳性率比较 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 在肺癌组阳性率均高于对照组及肺良性病变组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 单独诊断肺癌的阳性率分别为 39.81%、24.27%、71.84%、68.93%、77.66%, 阳性诊断率均不高。当 5 个指标联合检测时, 阳性诊断率提高到 96.12%, 特异度为 95.00%。见表 2。

表 1 3 组研究对象 5 项肿瘤标志物均值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/L)	CA125(U/mL)	Fer(ng/mL)
对照组	40	15.9 ± 12.8	11.2 ± 4.1	1.8 ± 2.3	17.7 ± 12.9	229.7 ± 178.8
肺良性病变组	32	20.8 ± 11.7	13.1 ± 6.2	2.4 ± 1.9	20.6 ± 14.4	289.9 ± 200.3
肺癌组	103	110.2 ± 95.5	50.6 ± 43.4	32.8 ± 29.5	122.7 ± 110.4	854.6 ± 497.2

表 2 3 组研究对象 5 项肿瘤标志物的阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CEA	NSE	CYFRA21-1	CA125	Fer	联合检测
对照组	40	0(0.00)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)
肺良性病变组	32	3(9.38)	1(3.13)	5(15.63)	4(12.50)	5(15.63)	7(21.88)
肺癌组	103	41(39.81)	25(24.27)	74(71.84)	71(68.93)	80(77.66)	99(96.12)
$P(\chi^2)^*$		0.000(22.32)	0.001(11.77)	0.000(55.55)	0.000(50.86)	0.000(62.20)	0.000(115.31)
$P(\chi^2)^\#$		0.001(10.29)	0.009(7.02)	0.000(31.79)	0.000(31.49)	0.000(40.30)	0.000(79.78)

注: * 表示肺癌组与对照组比较; # 表示肺癌组与肺良性病变组比较。

3 讨 论

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 其早期症状不明显, 容易错过最佳治疗时机^[2]。肿瘤标志物作为肺癌诊断、分型、治疗监测的依据, 已成为临床的重要参考指标。本研究探讨的是肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 在肺癌中的表现特点, 以正确合理地评价和应用。

CEA 是常见的肿瘤标志物, 是一种单体糖蛋白, 主要来源于胎儿的胃、肠和血液, 出生后其形成受到抑制。因此, 健康人的血清中很难检测出。CEA 的基因组包括 2 个亚组 17 个活化基因, 第 1 个亚组包含 CEA 和非特异性交叉抗原, 第 2 组包含妊娠特异性抗原。因此在检测 CEA 时, 会出现交叉反应^[3]。在本研究中, 肺良性病变, 如肺气肿, CEA 也有轻到中度的上升; 在肺癌中明显升高, 但灵敏度仅为 39.81%, 略低于国内一些报道^[4]。有研究表明, CEA 不仅与肺癌的分期有关, 而且当肿瘤切除干净后, 其迅速下降至正常水平, 若复发或转移, 则再次升高。

NSE 是一种由三个亚基构成 80×10^3 的蛋白分子, 主要存在于神经细胞、神经内分泌细胞, 以及这些细胞引起的肿瘤中。作为小细胞肺癌的首选标志物, 其与临床分期和疾病进展有很好的相关性。如对化疗有反应性肺癌, 在首个化疗期的 2~3 d 内, 由于肿瘤细胞的溶解, NSE 先是升高, 以后逐渐降至正常水平; 相反, 若对化疗无反应性或是复发, 则 NSE 持续升高^[5]。本研究中, 肺癌患者的 NSE 水平明显高于健康人群, 灵敏度较低, 为 24.27%, 可能是由于入选的小细胞肺癌病例较少所导致。

CYFRA21-1 是相对分子质量约为 10×10^3 的细胞角蛋白 19 碎片, 能对非小细胞肺癌进行全程病情监测。当肺部存在不清晰圆形焦点, 而 CYFRA21-1 水平又大于 30 ng/mL 时, 表

示很可能是原发性支气管肺癌。当治疗成功时, CYFRA21-1 水平恢复正常, 如果 CYFRA21-1 水平持续升高或维持高水平, 则表示肿瘤未完全清除或转移, 治疗失败^[6]。本研究中, CYFRA21-1 在肺癌的阳性率达到 71.84%, 较 CEA 和 NSE 高, 特异度也较高, 达 97.5%。

CA125 是杂交瘤肿瘤家族中的一种物质, 在上皮细胞非黏液素卵巢肿瘤中高表达。Fer 是由 24 个亚基蛋白壳和含有大约 2 500 个 Fe^{3+} 的铁核组成, 一般用贫血的诊断, 但肝癌、肺癌等也会引起 Fer 的升高。在本研究中, CA125 和 Fer 的肺癌诊断灵敏度达到 68.93%、77.66%。但在肺良性病变组也有较大程度的升高, 阳性率达到 12.50%、15.63%, 有较高的误诊率。

当 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 5 项标志物联合诊断时, 肺癌的诊断灵敏度升至 96.12%, 明显高于其他单项诊断的灵敏度, 能筛查出绝大部分的肺癌患者^[7]。5 项指标覆盖肺癌的常见类型即小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 大幅提高肺癌的检出率, 减少漏诊率。

综上所述, 肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、Fer 5 项单独诊断肺癌的特异度虽较高, 但联合检测灵敏度很高, 能有效克服单一检测存在的弊端, 在肺癌的检测中具有重大意义, 尤其是对肺癌早期的筛查^[8]。

参考文献

[1] 赵华平, 伍传琦. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中外医学研究, 2011, 9(22): 51-52.
 [2] 杨兰平, 黄汉生, 陈慧华, 等. 非小细胞肺癌患者在化疗前后血清 CYFRA211、CEA、NSE、CA125、CA199 水平的变化及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 40-43.
 (下转第 1889 页)

祛湿泄浊、益气养阴、温补脾肾为主，湿、热、瘀血共同作用而导致慢性肾衰竭^[5-6]。有研究表明，脾肾亏虚是主要的原因，肾具有固摄、封藏作用，若其固摄、封藏发生异常后，会出现蛋白尿，若肾病长久得不到有效的治疗，则会对分泌浊功能造成影响，湿浊留于体内，弥漫三焦^[7]。慢性肾衰竭患者的早期临床表现主要为脾肾气虚、阴阳及代谢出现失常、湿瘀浊，有研究认为，治疗主要以补虚为主，给予患者补脾健肾进行治疗，湿浊加重会导致患者出现湿毒，水湿上凌于心肺，湿停中焦，外溢肌肤，从而引起患者的各种脏器功能出现失调^[8-9]。随着目前人口老龄化的发展，该病的发病率也逐年呈上升的趋势，临床上常规的对症治疗达不到预期的效果^[10]。

富硒当归是补气生血的传统药方，当归具有补血、活血、调经止痛，能够润燥滑肠^[11]。在当归中，含有硒元素，其是一种微量元素，是人体内必需的一种元素，与人的健康具有密不可分的关系，具有抗氧化、抗衰老、防癌等多种作用^[12]。有研究表明，肾衰竭患者体内缺乏硒，硒能提高患者肾小球滤过率，减轻其炎症的发生，其对患者的肾脏具有保护作用，能够提高患者的免疫力，能够提高患者的 Hb，提示患者的肾性贫血有所改善，营养状态好转，能够更好地保护患者的肾功能，能够延缓肾脏病的进展，有利于肾脏病的康复^[13]。

随着对慢性肾衰竭的不断深入研究，目前认为微炎症状态普遍存在于慢性肾衰竭患者中，炎症因子处于正常范围中，但高于健康人的水平即为微炎症状态^[14]。有研究表明，给予慢性肾衰竭患者微状态干预，能够延缓疾病进展，提高治疗疗效^[15]。在本研究中，所有患者治疗前 CRP、IL-6、TNF- α 水平均高于治疗后。治疗后，采用富硒当归治疗的患者 CRP、IL-6、TNF- α 均小于采用常规治疗的患者。

富硒当归补血汤是一种补血药方，能够有效地改善患者的临床症状，改善患者的肾功能。本研究显示，采用富硒当归治疗的患者 BUN、SCr 均小于采用常规治疗的患者，Hb 优于采用常规治疗的患者；采用富硒当归治疗的患者中医证候积分小于采用常规治疗的患者；采用富硒当归治疗的患者总有效率优于采用常规治疗的患者。因此，本研究也认为，富硒当归补血汤能够有效地改善慢性肾衰竭患者的病况，降低微炎症水平，能够改善患者的临床症状。

综上所述，富硒当归治疗慢性肾衰竭的疗效显著，能够有效地改善患者微炎症状态，能够提高疗效，值得推广。

参考文献

[1] 唐珑,张胜容.慢性肾功能衰竭中医辨证分型的研究进展[J].世界中医药,2014,9(9):1247-1249.

[2] Hanna T, Akoh JA. Total parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Avoiding repeat surgery[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(5): 950-957.

[3] 国家中医药管理局. ZY/T001. 1-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 国家中医药管理局, 2002.

[4] 杨晖, 李罗德, 汪香莲, 等. 补脾肾活血法治疗慢性肾衰竭 2~3 期患者的疗效评价[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(21): 57-58.

[5] 陈杰, 郑颖, 廖琳, 等. 中西医结合治疗脾肾亏虚、湿浊血瘀型慢性肾衰竭 25 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 35-36.

[6] 钟建, 王仕琦, 唐农. “浊毒”理论在慢性肾衰竭中的应用研究[J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 121-123.

[7] 董萍, 茆瑞全, 朱辟疆, 等. 加味六君子汤对慢性肾衰竭合并营养不良患者 Leptin、CRP、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 689-691.

[8] Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(6): 518-523.

[9] 薛雪, 王小琴, 袁军. 慢性肾功能衰竭研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(10): 2571-2574.

[10] Venkata HK, Devi KI. Lipid abnormalities in non diabetic chronic renal failure[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 123.

[11] 武淑梅, 刘金辉, 刘兰英. 慢性肾衰竭中医治疗思路[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 141-142.

[12] Lubrano R, Tancredi G, Falsaperla R, et al. Cardiorespiratory fitness: a comparison between children with renal transplantation and children with congenital solitary functioning kidney[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1): 90.

[13] Erkokak OF, Yoo JY, Restrepo C, et al. Incidence of infection and in hospital mortality in patients with chronic renal failure after total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(11): 2437-2441.

[14] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 中药治疗慢性肾衰竭微炎症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(2): 172-174.

[15] 梁莹, 王妍春. 慢性肾脏病微炎症状态的诊断与治疗[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(7): 1186-1188.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-11)

(上接第 1886 页)

[3] 朱江, 彭宽嘉, 何津春. 癌胚抗原在肿瘤中应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(21): 3137-3138.

[4] 周政文, 连海燕. 血清 CEA、HE4、CYFRA21-1 在肺癌患者诊断中的应用价值分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(35): 37-38.

[5] Wang L, Wang D, Zheng G, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer[J]. Int J Biol Markers, 2015, 11(6): 5301.

[6] Chen X, Wang X, He H, et al. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen en-

hances clinical prediction of non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126276.

[7] Chen F, Wang XY, Han XH, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11295-11300.

[8] 莫碧文, 李芳冬, 于会娜, 等. Musashi2 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 32(12): 1480-1483.

(收稿日期: 2017-02-04 修回日期: 2017-04-04)