

• 论 著 •

血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值研究^{*}

刘彩红, 庄金宝, 卢念红[△]

(吉林大学白求恩第一医院检验科, 长春 130031)

摘 要:目的 探讨血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值。方法 采用电化学发光免疫分析法检测于该院住院的 86 例肺癌患者、92 例肺部良性病变患者及 96 例健康体检者血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCCAg)、糖类抗原 125(CA125)及细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1)5 种肿瘤标志物水平, 对比各种肿瘤标志物在不同患者、肺癌不同病理分型间的差异, 比较肿瘤标志物单项及联合检测在肺癌诊断中效能的差异。结果 肺癌组患者血清中 NSE、CEA、SCC、CA125 及 CYFRA211 水平均高于肺良性病变组与健康对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。NSE 在小细胞肺癌患者血清中平均水平较高, CEA、CA125 在腺癌患者血清中水平较高, SCC、CYFRA211 在鳞癌患者血清中水平较高。血清肿瘤标志物联合检测时敏感度均高于单项检测, 其中 NCE+CEA+CYFRA211 具有较高的特异度和准确度, 而血清 5 项指标联合检测虽然灵敏对最高, 但其特异度较低, 仅为 81.53%。结论 单项肿瘤标志物检测存在一定的局限性, 对于不同病理类型肺癌鉴别诊断的敏感度、特异度存有较大差异, 而联合各项血清肿瘤标志物可相互协调互补, 能有效提高敏感度及准确度。

关键词:血清肿瘤标志物; 联合检测; 肺癌诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3377-03

The study of the value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer^{*}

LIU Caihong, ZHUANG Jinbao, LU Nianhong[△]

(Clinical Laboratory, Bethune First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130031, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer. **Methods** Electrochemiluminescence immunoassay was used to detect 5 kinds of tumor markers in 86 patients with lung cancer, 92 patients with benign lung disease and healthy persons, serum levels of neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCCAg), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin fragment 21-1 (CYFRA21-1). The difference of tumor markers in different patients and different pathological types of lung cancer and the difference of single and combined detection of tumor markers in the diagnosis of lung cancer were compared. **Results** The serum levels of NSE, CEA, SCC, CA125 and CYFRA211 in patients with lung cancer were significantly higher than those in benign lung disease group and healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The average level of NSE in the serum of patients with small cell lung cancer was higher, CEA, CA125 levels in the serum of patients with adenocarcinoma was higher, and the levels of SCC and CYFRA211 in the sera of patients with squamous cell carcinoma were higher. The combined detection of serum tumor markers is more sensitive than that of the single detection, and the combined detection of NCE, CEA and CYFRA211 has relatively high specificity and accuracy. The combined detection of 5 serum indexes has the highest sensitivity, but its specificity is low, only 81.53%. **Conclusion** The single tumor marker has certain limitation whose sensitivity and specificity have great differences for differential diagnosis of different pathological types of lung cancer, and combined detection of the serum tumor markers can be mutually complementary, which could have high sensitivity and accuracy.

Key words: serum tumor markers; combined detection; lung cancer diagnosis

肺癌是常见恶性肿瘤之一, 发病率及致死率位居恶性肿瘤首位^[1]。由于肺癌发病初期临床特征无明显的特异性, 早期诊断目前还存在很多困难, 这也是肺癌高致死率的原因。肿瘤标志物是肿瘤发生、发展过程中产生或释放进入到血液循环的一类物质, 能够反应肿瘤的存在、恶化程度等^[2]。单项肿瘤标志物检测对于肺癌的鉴别诊断不理想, 本研究就多种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月本院收治的

178 肺疾病患者, 其中肺癌组 86 例, 男 46 例, 女 40 例; 年龄 39~73 岁, 平均年龄(57.37±9.82)岁; 病理分类: 肺癌患者中腺癌 31 例, 鳞癌 37 例, 小细胞肺癌 18 例。肺部良性病变组 92 例, 男 49 例, 女 43 例; 年龄 25~78 岁, 平均(55.73±8.79)岁。另选取同期健康体检者 96 名作为健康对照组, 男 51 名, 女 45 名; 年龄 23~46 岁, 平均(33.57±5.68)岁。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 未接受过化疗、手术或放疗; (2) 无妊娠、糖尿病, 无肝、肾功能不全、充血性心力衰竭、高血压等并发症; (3) 经伦理委员批准, 研究对象了解本次研究

^{*} 基金项目: 吉林省教育厅年度科研专项项目(JJ2016B062)。

作者简介: 刘彩红, 女, 技师, 主要从事临床免疫学检验方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: 870025656@qq.com。

的目的、意义并签署知情同意书上。排除标准:(1)既往曾接受过化疗、手术或放疗;(2)不能或不愿配合参加本研究。

1.3 方法 癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异度烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCCAG)测定均采用电化学发光免疫分析法(Roche 公司 Cobase 601 电化学发光免疫分析仪),试剂、定标及质控品均由 Roche 公司提供。

1.4 结果判定 以病理诊断为金标准,结果判定正常值参考范围^[3]:CEA < 6.50 ng/mL;CA125 < 35.00 U/mL;CYFRA211 < 3.0 ng/mL;NSE < 17.00ng/mL;SCC 0.16~1.50 ng/mL。联合检测时,任何一项高于临界值即判定为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清肿瘤标志物检测结果比较 肺癌组患者血清中 NSE、CEA、SCC、CA125 及 CYFRA211 水平均高于肺良性病变组与健康对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。详见表 1。

2.2 肺癌不同病理类型血清肿瘤标志物含量比较 NSE 在小细胞肺癌患者血清中平均水平较高,与腺癌、鳞癌患者相比,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05);而腺癌与鳞癌经血清水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。CEA、CA125 在腺癌患者血清中水平较高,与鳞癌、小细胞肺癌患者比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);CEA、CA125 鳞癌与小细胞肺癌间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。SCC、CYFRA211 在鳞癌患者血清中水平较高,与腺癌、小细胞肺癌比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);SCC、CYFRA211 腺癌与小细胞肺癌比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。详见表 2。

表 1 各组血清肿瘤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	SCC(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA211(ng/mL)
肺癌组	86	11.19±4.88	27.57±5.68	6.39±2.71	26.83±11.38	11.26±4.74
肺良性病变组	92	8.83±4.76*	10.78±3.22*	1.77±1.06*	19.57±7.66*	2.65±1.37*
健康对照组	96	6.44±2.82*	6.06±1.63*	1.12±0.35*	14.91±6.28*	1.82±0.91*

注:与肺癌组比较,**P* < 0.05。

表 2 肺癌不同病理类型血清肿瘤标志物含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	SCC(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA211(ng/mL)
腺癌	31	8.52±2.43	20.87±5.33	6.86±3.27	26.28±11.85	3.65±1.96
鳞癌	37	10.18±3.85	14.08±4.16*	11.32±3.84*	21.73±9.81*	5.86±2.36*
小细胞肺癌	18	17.22±4.37* [#]	12.62±3.83*	6.28±2.75 [#]	25.63±8.67 [#]	3.98±2.57 [#]

注:与腺癌比较,**P* < 0.05;与鳞癌比较,[#]*P* < 0.05。

表 3 不同病理类型肺癌患者血清各种肿瘤标志物阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	NSE	CEA	SCC	CA125	CYFRA211
腺癌	31	15(48.39)	23(74.19)	6(19.35)	10(32.26)	13(41.94)
鳞癌	37	13(35.14)	20(54.05)*	18(48.65)*	15(40.54)	29(78.38)*
小细胞肺癌	18	13(72.22)* [#]	3(16.67)* [#]	3(16.67) [#]	5(27.78) [#]	7(38.89) [#]

注:与腺癌比较,**P* < 0.05;与鳞癌比较,[#]*P* < 0.05。

表 4 各种血清肿瘤标记物在肺癌检测中的效能比较[%(*n*/*n*)]

肿瘤标志物	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
NSE	47.67(41/86)	84.78(78/92)	83.67(41/49)	60.47(78/129)	66.85(119/178)
CEA	53.48(46/86)	81.52(75/92)	79.31(46/58)	62.50(75/120)	67.98(121/178)
SCC	31.40(27/86)	82.61(76/92)	87.10(27/31)	51.70(76/147)	57.87(103/178)
CA125	34.88(30/86)	88.04(81/92)	85.71(30/35)	55.61(81/143)	62.36(111/178)
CYFRA211	56.98(49/86)	90.22(83/92)	80.33(49/61)	70.94(83/117)	71.16(132/178)
NSE+CEA	66.28(57/86)	89.13(82/92)	81.43(57/70)	75.93(82/108)	78.09(139/178)
NSE+CYFRA211	76.74(66/86)	89.13(82/92)	84.62(66/78)	82.00(82/100)	83.15(148/178)
CEA+CYFRA211	79.07(68/86)	88.04(81/92)	81.93(68/83)	85.26(81/95)	83.71(149/178)
NCE+CEA+CYFRA211	86.05(74/86)	89.13(82/92)	85.06(74/87)	90.11(82/91)	84.83(151/178)
血清 5 项联合检测	89.53(77/86)	81.52(75/92)	82.80(77/93)	88.24(75/85)	85.39(152/178)

2.3 不同病理类型肺癌患者血清各种肿瘤标志物阳性率比较 NSE 在肺腺癌、小细胞肺癌中表达较高,而 CEA 在肺腺癌中高表达,与肺鳞癌中的表达比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);SCC 及 CYFRA211 在肺鳞癌高表达,与腺癌和小细胞癌比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

2.4 各种血清肿瘤标记物在肺癌检测中的效能比较 血清肿瘤标志物联合检测时敏感度均高于单项检测,其中 NCE+CEA+CYFRA211 具有较高的特异度和准确度,而血清 5 项指标联合检测虽然灵敏度最高,但其特异度较低,仅为 81.53%。详见表 4。

3 讨论

近年来,临床上对于恶性肿瘤的诊断和治疗有着很大的进展,但对于肺癌的早期诊断仍然缺乏有效的手段,致使肺癌的致死率居高不下。肺癌的诊断除影像学、细胞学、病理学外,肿瘤标志物的检测也是一种有效手段^[4]。肿瘤标志物是由恶性肿瘤在发生、增殖过程中由肿瘤细胞合成分泌的或是因机体对肿瘤反应异常产生和(或)升高,它们的存在或量变可以提示肿瘤存在、生长^[5]。肿瘤标志物检测的优势在于明显影像学改变之前证明恶性肿瘤的存在,辅助诊断,分析病情,对于肿瘤的早期诊断、治疗具有重要意义^[6]。

由于肺癌病理分类的多样性,不同肿瘤标志物对同种病理分类肺癌预测的敏感度及特异度不同,单一标志物检测存在阳性率及特异性较低的缺陷,而联合检测可弥补这一缺陷。NSE 是烯醇化酶的同工酶,存在于中枢、周围神经组织和神经外胚层起源的恶性肿瘤中,因为小细胞肺癌为神经内分泌性质的肿瘤,所以 NSE 对于小细胞肺癌的鉴别诊断具有较高的敏感度、特异度^[7]。在本研究中,NSE 在小细胞肺癌患者血清中平均水平较高,与腺癌、鳞癌患者相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CEA 源于人内胚胎组织,属于非器官特异性肿瘤相关抗原,能够促进肿瘤的转移^[8]。在发生恶性瘤变时,癌细胞可分泌 CEA 进入血液循环系统,使 CEA 水平升高,对于非小细胞肺癌的诊断具有重要价值^[9]。CA125 为糖蛋白复合物,一般情况下因受于细胞间连接和基膜的限制无法进入到血液循环系统中,而在发生恶性病变或浸润性肿瘤破坏组织结构时,CA125 会进入到血液循环系统中,而使血清中 CA125 的水平升高^[10-12]。本研究中,CEA、CA125 在腺癌患者血清中水平较高,与鳞癌、小细胞肺癌患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CEA 在肺腺癌中高表达。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的片段,主要分布在单层上皮细胞,癌细胞在发生溶解或坏死时,激活的蛋白酶在上皮细胞恶性转化过程可加速角蛋白的降解,进入血液循环系统,致使血中 CYFRA21-1 水平升高^[13-14]。SCC 是鳞状上皮细胞产生的一种抗原,是多种鳞癌相对特异的标志物^[15]。在本次研究中,SCC、CYFRA211 在鳞癌患者血清中水平较高,与腺癌、小细胞肺癌比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在本研究中,血清肿瘤标志物联合检测时敏感度均高于单项检测,其中 NCE+CEA+CYFRA211 具有较高的特异度和准确度,而血清 5 项指标联合检测虽然灵敏度最高,但其特异度较低,仅为 81.53%。

综上所述,单项肿瘤标志物存在一定的局限性,对于不同

病理类型肺癌鉴别诊断的敏感度、特异度存有较大差异,而联合各项血清肿瘤标志物可相互协调互补,提高敏感度及准确度。

参考文献

- [1] 李海燕,刘红,王静,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志,2012,32(1):46-48.
- [2] 叶兵,邹莉莉,陆友国,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 医学综述,2012,18(4):632-634.
- [3] 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.
- [4] 方东风,汪德明. 血清肿瘤标志物单项及联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志,2012,27(4):366-368.
- [5] 朱景倩,朱丹,陈慧,等. 血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(1):141-143.
- [6] 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,2010,20(7):1602-1605.
- [7] 舒媚,吴振兴,朱振亮,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中华全科医学,2016,14(6):1019-1021.
- [8] 刘琳娟,张书耕,张青云,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(2):177-179.
- [9] 张宝秋,丁湘戔,王雪玉,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(4):388-390.
- [10] 姜晓明,陈爽,杜晓艳,等. 5 种血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 吉林医药学院学报,2013,34(2):81-84.
- [11] 余红,叶贤伟,万自芬,等. Snail 和 MMP-1 在非小细胞肺癌表达的临床意义[J]. 重庆医学,2012,41(28):2919-2921.
- [12] 张静. HIF-1 α 表达与宫颈癌的关系探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(2):130-131.
- [13] 王淑惠,汤华晓,毕景春,等. 基质金属蛋白酶 MMP-9 基质金属蛋白酶抑制剂 TIMP-1 与血管内皮生长因子在非小细胞肺癌侵袭转移过程中的关系研究[J]. 河北医学,2011,17(12):1563-1567.
- [14] 马芳芳,王厚照,刘青. 联合检测七种血清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.
- [15] 晋家智. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值分析[J]. 中外医疗,2013,33(6):188-189.