

· 论 著 ·

多种肿瘤标志物联检诊断孤立性肺结节的临床应用价值分析

胡召锁, 李树锦, 谢曙文

(合肥市第二人民医院检验科, 合肥 230011)

摘要:目的 探讨联合检测血清中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)对于诊断孤立性肺结节的临床价值。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 3 月该院确诊的 150 例孤立性肺结节患者作为研究对象,其中肺癌患者 99 例(肺癌组)、肺部良性病变患者 51 例(良性组),选取同期健康体检者 60 例作为对照组,检测三组患者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平,并分析各项指标联合检测鉴别诊断孤立性肺结节的临床价值。结果 肺癌组患者的血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于良性组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 单独检测鉴别诊断恶性孤立性肺结节的灵敏度分别为:32.32%、27.27%、33.33%、40.40%,特异度分别为 62.75%、52.94%、60.78%、70.59%;4 项指标联合鉴别诊断恶性孤立性肺结节的灵敏度为 81.82%、特异度为 88.24%,漏诊率为 18.18%,误诊率为 11.76%,阳性预测值为 93.10%,阴性预测值为 71.43%。结论 血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 联合检测对于鉴别诊断恶性孤立性肺结节具有重要的临床价值。

关键词:癌胚抗原癌胚抗原; 糖类抗原 125; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 孤立性肺结节

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3424-03

Analysis of clinical application value combined diagnosis of solitary pulmonary nodules marked tumor

HU Zhaosuo; LI Shujin; XIE Shuwen

(Department of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the combined detection of serum cancer antigen(CEA) blank, carbohydrate antigen 125(CA125) and cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1), neuron specific enolase(NSE) in the diagnosis of solitary pulmonary nodules. **Methods** 150 cases of patients with solitary pulmonary nodules diagnosed in our hospital from January 2015 to March 2017 were selected as the research subjects, including 51 lung cancer patients(Lung Cancer Group) and 51 benign lung disease patients(benign group). 60 healthy people in the same period were selected as control group. The serum levels of CEA, CA125, CYFRA21-1 and NSE were detected in three groups of patients, and the clinical value of the combined detection of various indexes in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules was analyzed. **Results** The serum levels of CEA, CA125, CYFRA21-1 and NSE in patients with lung cancer were significantly higher than those in the benign and control groups($P < 0.05$); The sensitivity of CEA, CA125, CYFRA21-1 and NSE in differential diagnosis of malignant solitary pulmonary nodules was 32.32%, 27.27%, 33.33% and 40.40%, respectively. The specificity was 62.75%, 52.94%, 60.78%, 70.59%, respectively; The sensitivity of CEA + NSE + CYFRA21-1 + CA125 in the differential diagnosis of malignant solitary pulmonary nodules was 81.82%, the specificity was 88.24%, the rate of missed diagnosis was 18.18%, the misdiagnosis rate was 11.76%, the positive predictive value was 93.10%, and the negative predictive value was 71.43%. **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CA125, CYFRA21-1 and NSE has important clinical value in the differential diagnosis of malignant solitary pulmonary nodules.

Key words: CEA; carbohydrate antigen 125; cytokeratin 19 fragment; neuron-specific enolase; solitary pulmonary nodule

孤立性肺结节(SPNs)是指肺实质内单发的、类圆形的、直径小于或等于 3 cm 的病灶,并且不伴有肺炎、肺门和纵膈淋巴结肿大以及肺不张等症状^[1]。近年来,随着人们健康意识和医学影像技术的提高,SPNs 的诊断计数取得了巨大的进步,但单纯依据影像学表现诊断 SPNs 仍较为困难,尤其对于恶性病变患者的误诊率较高,因此正确的诊断并及时干预治疗对于改善肺癌早期患者的预后具有重要的意义^[2-3]。血清肿瘤标志物对 SPNs 的诊断效果日益凸显,并受到广大临床工作者的青睐^[4-5],本文通过研究肿瘤患者血清中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的变化,分析了联合多种血清肿瘤标志物对 SPNs 的临床诊断价值,旨在为 SPN 的临床鉴别诊断提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 3 月本院经病理诊断的 150 例 SPNs 患者作为研究对象,其中肺癌患者 99 例、肺部良性病变患者 51 例,另选取同期健康体检者 60 例作为对照组。肺癌组:男 53 例、女 36 例,年龄 40~79 岁,平均(61.6±13.7)岁,其中鳞癌 25 例、腺癌 72 例,直径结节大小 0.5~3.0 cm,平均(2.0±0.7)cm,临床分期:Ⅰ期 47 例、Ⅱ期 30 例、Ⅲ期 20 例,淋巴结转移 33 例。良性组:男 33 例、女 18 例,年龄 43~75 岁,平均(63.0±11.8)岁,其中错构瘤 24 例、炎性假瘤 13 例、肺结核球 14 例,直径结节大小 0.5 cm~3.0 cm,平均(1.8±0.9)cm。对照组,男 36 例、女 24 例,年龄 40~77 岁,平均(64.8±10.9)岁。三组对象的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得研究对象的知情同意

并签署知情同意书,研究方案获得医学伦理委员会的批准。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:(1)所有患者术前均接受 X 线、CT 检查,提示肺实质内呈现单发、类圆形结节;(2)结节直径 ≤ 3 cm;(3)在本院接受手术治疗,经术后病理学检查证实;(4)患者年龄 < 80 岁。排除标准:(1)手术前接受过放疗化疗的患者;(2)合并其他部位恶性肿瘤疾病。

1.3 方法 所有入试者均于清晨空腹抽取外周静脉血约 3 mL,并置于普通干燥管,离心分离血清后储存在 -20 °C 冰箱中,集中检测血清中 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 四项肿瘤标志物,采用罗氏 cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪,试剂采用罗氏公司提供的配套检验试剂盒(批号为 EL1009)。操作步骤严格按照试剂盒的说明书进行。

1.4 判断标准 CEA 诊断肺癌阳性标准为 > 5.0 ng/mL、CA125 诊断肺癌的阳性标准为 > 35 U/mL、CYFRA21-1 诊断肺癌的阳性标准为 > 3.3 ng/mL、NSE 诊断肺癌的阳性标准为 > 15.2 ng/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组比较采用单因素方差分析、组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用例(*n*)或百分率(%)表示。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者血清肿瘤标志物的水平比较 肺癌组患者的血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于良性组和对照组,差异有统计学($P < 0.05$),良性组和对照组的 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者血清肿瘤标志物的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA 21-1(ng/mL)	NSE (ng/mL)
肺癌组	99	7.29±3.18	41.9±17.4	3.9±1.8	23.9±9.7
良性组	51	2.89±1.20	18.6±8.2	1.6±0.8	11.8±3.4
对照组	60	2.60±0.85	16.8±7.0	1.5±0.7	10.6±3.1
<i>F</i>		24.098	33.172	19.664	21.582
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 联合检测诊断 SPNs 的临床价值 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 单独检测鉴别诊断恶性 SPNs 的灵敏度分别为:32.32%、27.27%、33.33%、40.40%;特异度分别为 62.75%、52.94%、60.78%、70.59%;联合检测鉴别诊断恶性 SPNs 的灵敏度为 81.82%、特异度为 88.24%、漏诊率为 18.18%、误诊率为 11.76%、阳性预测值为 93.10%、阴性预测值为 71.43%,见表 2。

表 2 单独或联合检测诊断 SPNs 的诊断学价值(%)

指标	灵敏度	特异度	漏诊率	误诊率	阳性 预测值	阴性 预测值
CEA	32.32	62.75	67.68	37.25	62.75	32.32
CA125	27.27	52.94	72.73	47.06	52.94	27.27
CYFRA21-1	33.33	60.78	66.67	39.22	62.26	31.96
NSE	40.40	70.59	59.60	29.41	72.73	37.89
联合检测	81.82	88.24	18.18	11.76	93.10	71.43

3 讨 论

SPNs 是指单一结节的直径不大于 30 mm 的肺部结节,其影像学表现为边界清楚、不透明,周围常有气肺组织包绕的病变、肺门增大以及胸腔积液,但没有肺不张^[6]。SPNs 较小,对肺组织结构和功能的影响不大,多数患者并无明显症状,但部分患者可出现轻微症状如咳嗽、胸痛、咳痰等^[7]。目前高分辨率 CT 是检查 SPNs 最有效的影像学方法,但由于 SPNs 的形态多样,尤其对非典型的良恶性结节,CT 表现常存在重叠,给 SPNs 的良恶性诊断带来较大困难^[8]。开胸手术或肺活检后病理检查一直被认为是确诊 SPN 的金标准,但对患者创伤极大。因此,提高术前诊断 SPN 的水平对于改善患者的预后具有重要的临床意义^[9]。研究表明,肿瘤标志物在正常组织中表达很低,但在 SPNs 中表达较高,因此肿瘤标志物检测对 SPNs 早期诊断和鉴别具有一定的辅助作用^[10-11]。常见的肿瘤标志物有肿瘤血清中 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 等,但单个肿瘤标志物的诊断往往敏感度或特异度偏低,并不能满足临床要求,因此联合多种标志物来提高诊断 SPNs 的敏感度和特异度对早期辅助诊断肿瘤的临床价值不容忽视^[12]。

CEA 是一种非器官特异度肿瘤相关的酸性糖蛋白抗原,具有人类胚胎抗原的特异度决定簇;CA125 是最初在卵巢癌患者发现的一种分布广泛的黏液性蛋白,被认为是上皮卵巢癌和子宫内膜癌的标志物,近年来也在 SPNs 的临床诊断中得到应用;CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,被认为最具价值的血清肿瘤标志物;而 NSE 是一种存在于中枢、周围神经组织和神经外胚层起源的糖酵解酶^[13-15]。本研究结果显示肺癌组患者的血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于良性组和对照组,其常随肿瘤的发生而升高,这也暗示联合多种肿瘤标志物检测对 SPNs 的诊断有临床价值。

本研究发现,血清中肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 单独检测鉴别诊断恶性 SPNs 的灵敏度和特异度都相对较低,误诊率高,无法达到临床的要求。为了提高对 SPNs 的鉴别诊断,联合这四种肿瘤标志物对 SPNs 进行诊断,诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均较高,而漏诊率和误诊率较低,说明对肺癌的诊断不能用单一肿瘤标志物检测的方法来进行,最好多项同时检测。联合检测与单一检测敏感度和阳性检出率比较差异较大,这说明联合检测肿瘤标志物可以提高诊断 SPNs 的水平,这与文献的结果基本一致^[16]。限于研究样本的不足,对于外周血 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 联合其他方式诊断 SPNs 的具体临床应用价值仍需作进一步的深入研究。

综上所述,联合肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE,对于 SPNs 的早期诊断、早期治疗具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 张轶,丁嘉安.孤立性肺结节良恶性病变的危险因素分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2006,13(3):162-165.
 [2] 苏维维,肖湘生,刘靖.CT 灌注成像参数评估孤立性肺结节的诊断价值——meta 分析[J].实用放射学杂志,2016,32(2):196-199.
 [3] 羊文芳,郑文雯,苏显都,等.肿瘤标志物在肝癌患者血清中的表达及其诊断价值[J].解放军医学院学报,2016,37(9):976-979,1000.
 [4] El-Shimy WS, El-Shafey BI, El-Sorougy(下转第 3428 页)

曲线分析 LTB4 和 LTFA 对 HSPN 的诊断价值,结果发现,二者联合检测的 AUC 为 0.899,敏感度为 0.810,明显高于单独检测。不同的是,本研究未分析 LTB4 和 LTFA 含量与 HSPN 病情严重程度关系,转而观察了 LTB4 和 LTFA 含量对患儿预后的影响,结果发现,LTB4 和 LTFA 含量与预后呈明显负相关,含量越高,患儿预后越差。所以监测血清 LTB4 和 LTFA 有助于对患儿预后的判断。

综上所述,HSPN 患儿血清 LTB4 和 LTFA 含量明显升高,可能参与了疾病的发生、发展,联合检测血清 LTB4 和 LTFA 含量对于 HSPN 的早期诊断及预后判断具有重要临床意义。

参考文献

[1] Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 679-689.

[2] 刘玲,张东风,李春珍,等. 儿童过敏性紫癜肾炎的临床及病理分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 151-154.

[3] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management [J]. World Journal of Pediatrics, 2015, 11(1): 29-34.

[4] Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(59): 15-26.

[5] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

[6] 冯丹,郝胜,钮小玲,等. 儿童紫癜性肾炎预后相关因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(9): 679-682.

[7] 刘丽君,于静,李宇宁. 儿童过敏性紫癜 325 例回顾性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1079-1083.

[8] 曹桂红. 过敏性紫癜性肾炎发病因素相关性研究及护理对策[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 126-128.

[9] 张桂荣,白雪景,张艳梅,等. 白三烯受体拮抗剂治疗咳嗽变异性哮喘[J]. 河北医药, 2016, 38(13): 2054-2055.

[10] 过毅. 白三烯受体拮抗剂治疗反复发作的儿童过敏性紫癜的临床探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011(11): 119-119.

[11] 叶成海,张燕钦,黄惠仪. 过敏性紫癜患儿尿白三烯 E4 测定的临床意义[J]. 海南医学, 2011, 22(7): 120.

[12] 陈晓英,郑文洁,陈敏广. 半胱氨酸白三烯与儿童过敏性紫癜肾炎发病及病理的相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(5): 425-427, 插 1.

[13] 秦月宁,肖君刚. 过敏性紫癜患者血清组胺和白三烯 B4 的检测[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(2): 138-139.

[14] Tayabali S, Andersen K, Yoong W. Diagnosis and management of henoch-schonlein purpura in pregnancy: a review of the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(4): 825-829.

[15] 陈晓英,易著文,何庆南. 过敏性紫癜肾炎患儿白三烯表达水平的临床及病理研究[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(4): 272-275.

(收稿日期:2017-05-27 修回日期:2017-08-16)

(上接第 3425 页)

HA, et al. Diagnostic value of cyfra 21-1 and carcinoembryonic antigen in differentiation between benign and malignant pleural effusion[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2015, 64(2): 411-417.

[5] 伍华颖,赵思婷. 癌胚抗原,CA125,神经元特异度烯醇化酶和细胞角蛋白 19 片段 21-1 联合检测对肺癌的诊断价值观察[J]. 中国医学工程, 2016, 24(11): 49-50.

[6] Calcagni ml, Taralli S, Cardillo GA, et al. Diagnostic performance of F-18-Fluorodeoxyglucose in 162 small pulmonary nodules incidentally detected in subjects without a history of malignancy[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(4): 1303-1309.

[7] 白玥,辛秀琴,孟珊珊,等. 高分辨 CT 表现对孤立性肺结节良恶性鉴别的研究进展[J]. 中国老年学, 2015, 35(19): 5670-5672.

[8] 陈金亮,吕学东,吴丹丹,等. 146 例孤立性肺结节的临床分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2375-2376.

[9] Wang YX, Gong JS, Suzuki K, et al. evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(7): 872-887.

[10] Guo N, Zhou QB, Chen RF, et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pan-

creas: analysis of 24 cases[J]. Can Med Assoc J, 2011, 54(6): 368-374.

[11] 沈可欣,王亚东,王芸,等. 干细胞标志物 CD133, PSCA 和 Oct-4 在胃癌组织中表达及其临床意义[J]. 中国老年学, 2017, 37(1): 46-47.

[12] Ni LF, Liu XM. Diagnostic value of serum tumor markers in differentiating malignant from benign solitary pulmonary nodules [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2014, 46(5): 707.

[13] 洪军,孙爱军. 血清 CEA, CA125, CYFRA21-1, NSE 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2014(5): 697-699.

[14] 雷晴,彭波,龙飞,等. 孤立性肺结节与肿瘤标志物动态水平的相关性研究[J]. 四川医学, 2016, 37(6): 588-590.

[15] 李时孟,潘宝香,刘春迎,等. 肿瘤标志物分子生物学检测技术研究的新进展[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(12): 2148-2149.

[16] 奚小祥,吕必宏,叶婷,等. NSE, Cyfra21-1, CEA 及 CA125 在孤立性肺结节诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 41-43.

(收稿日期:2017-05-25 修回日期:2017-08-14)