

肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值*

陈一超, 犖伟奇, 冉 静, 何永鹏, 王 霞, 易 琳[△]

(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院肿瘤学实验室, 重庆 400030)

摘要:目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、细胞角蛋白-19 片段抗原(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血浆胃泌素释放肽前体(ProGRP)联合检测在肺癌诊断、病理分型、临床分期的临床价值。方法 采用化学发光微粒子免疫分析技术检测 378 例肺癌患者、200 例肺良性疾病患者和 200 例健康体检者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和血浆 ProGRP 水平。结果 肺癌患者 6 项肿瘤标志物水平及阳性率均显著高于肺良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 单项检测中肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌阳性率最高的标志物分别为 CEA、CYFRA21-1 和 SCC、NSE 和 ProGRP, 6 项肿瘤标志物联合检测灵敏度为 92.86%, 特异度为 85.00%, 准确度为 88.17%, 阴性预测值为 92.64%, 阳性预测值 85.40%, 除特异度和阳性预测值略有下降, 其余指标均高于单项检测。CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 的对肺癌受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.775、0.778、0.891、0.585、0.710 和 0.620, 联合检测对肺癌的 ROC 曲线下面积为 0.950。Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者 CA125、CYFRA21-1、NSE 和联合检测阳性率均明显高于Ⅰ、Ⅱ期患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合检测显著提高了各期肺癌患者诊断的阳性率。结论 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 联合检测有助于提高肺癌的诊断性能和早期检出率, 有助于肺癌不同病理类型的鉴别诊断及肺癌临床分期的判断, 6 项肿瘤标志物联合检测是肺癌较为理想的诊断指标。

关键词:肺癌; 癌胚抗原; 糖类癌抗原 125; 细胞角蛋白-19 片段抗原**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.009**中图法分类号:**R734.2**文章编号:**1673-4130(2018)01-0032-06**文献标识码:**A**Clinical value of combined detection of tumor biomarkers in diagnosis, pathological typing and clinical staging in lung cancer***CHEN Yichao, NIAN Weiqi, RAN Jing, HE Yongpeng, WANG Xia, YI Lin[△]

(Oncology Laboratory, Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined detection of serum carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen-125(CA125), cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma(SCC) antigen, neuron-specific enolase(NSE) and plasma progastrin-releasing peptid(ProGRP) in the diagnosis, pathological typing and clinical staging in lung cancer. **Methods** The serum CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC, NSE levels and plasma ProGRP level were detected by adopting the chemiluminescent microparticle immunoassay method in 378 cases of lung cancer, 200 cases of benign lung diseases and 200 people undergoing healthy physical examination. **Results** The levels and positive rates of CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC, NSE and ProGRP in the patients with lung cancer were significantly higher than those in the patients with benign lung diseases and healthy control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); in the single index detection, the biomarkers of highest positive rate in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell lung carcinoma were CEA, CYFRA21-1 and SCC, NSE and ProGRP respectively. The sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value and positive predictive value of combined detection of these 6 indexes were 92.86%, 85.00%, 88.17%, 92.64% and 85.40% respectively, except the specificity and positive predictive value were slightly decreased, the levels of other indexes were higher than those of single index detection. The area under the receiver operating characteristic(ROC) curves of CEA, CA125, CYFRA21-1,

* 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2016jcyjA0103);重庆市卫生和计划生育委员会医学科科研项目(2013-2-124)。

作者简介:陈一超,女,技师,主要从事临床免疫研究。△ 通信作者, E-mail:2923235172@qq.com。

本文引用格式:陈一超,犖伟奇,冉静,等.肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值[J].国际检验医学杂志, 2018, 39(1):32-37.

SCC, NSE and ProGRP were 0.775, 0.778, 0.891, 0.585, 0.710 and 0.620 respectively. The area under ROC curves of the combined detection was 0.950. The positive rates of CA125, CYFRA21-1, NSE and the combined detection in the patients with stage Ⅲ, Ⅳ of lung cancer were obviously higher those in the patients with stage I and Ⅱ of lung cancer, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the combined detection obviously improved the positive rates for the diagnosis in the patients with different stages of lung cancer. **Conclusion** The combined detection of CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC, NSE and ProGRP is conducive to improve the diagnosis performance and early detection rate for lung cancer, differentially diagnosing different pathological types of lung cancer and judge the clinical stage of lung cancer. The combined detection of 6 tumor biomarkers is an ideal diagnosis index of lung cancer.

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

肺癌是最常见恶性肿瘤之一,近年来发病率呈现升高趋势^[1-2]。由于肺癌与肺良性疾病鉴别较为困难,且肺癌初期症状不明显,多数患者就诊时病情已发展到中晚期,因而往往错过其最佳治疗时期,严重影响其治疗效果。另外,不同病理分型的肺癌治疗方案不同,因此肺癌的早期诊断是其治疗及预后的关键。肿瘤标志物检测能为肺癌患者提供重要的诊断参考价值。但单一的肿瘤标志物的灵敏度和准确度较低,临床上,通常采用多种肿瘤标志物联合检测法对肺癌患者进行诊断。合理选择肿瘤标志物联合检测,可有效提高肺癌检出率,为临床早诊断、早治疗提供实验室依据。研究者选取血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、细胞角蛋白-19 片段抗原(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血浆胃泌素释放肽前体(ProGRP)这 6 项肿瘤标志物对肺癌、肺良性疾病患者和健康体检者进行检测,以探讨其在肺癌的诊断、病理分型、分期和预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 2 月本院经病理诊断确诊的 378 例肺癌患者作为肺癌组,男 271 例,女 107 例,年龄 29~91 岁,平均(60.5±9.9)岁,其中非小细胞肺癌 313 例,包括鳞癌 134 例,腺癌 170 例,大细胞肺癌 4 例,腺鳞癌 5 例,其余为小细胞肺癌 65 例。肺癌组依据国际抗癌联盟 2009 年制定的 TNM 分期标准进行分期,Ⅰ期 28 例,Ⅱ期 23 例,Ⅲ期 112 例,Ⅳ期 215 例。选取同期 200 例肺部良性疾病患者作为肺良性疾病组,男 128 例,女 72 例,年龄 29~90 岁,平均年龄(59.3±12.3)岁。另选取同期 200 例体检健康者作为健康对照组,男 136 例,女 64 例,年龄 28~80 岁,平均年龄(58.0±13.2)岁。各组研究对象年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 德国西门子公司 ADVIA Centaur XP 型全自动化学发光分析仪和专用配套试剂盒对血清 CEA 和 CA125 进行检测。美国雅培公司 Architect i-2000 型全自动化学发光免疫分析仪和专用配套试剂盒对血清 SCC、CYFRA21-1 和血浆 ProGRP 进

行检测。中国新产业公司 MAGLUMI4000 型全自动化学发光免疫分析仪和专用配套试剂盒对血清 NSE 进行检测。所有操作均严格按仪器和试剂说明书进行检测。

1.3 方法 分别采用无抗凝剂和 EDTA 抗凝管抽取患者空腹外周静脉血各 5 mL,经 3 000 r/min 离心 10 min,分离出血清和血浆,置-20℃冰箱保存待检。其中 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 检测指标用血清检测,ProGRP 用 EDTA 抗凝血浆检测。6 项肿瘤标志物均采用化学发光微粒子免疫分析技术进行检测。各项指标参考区间分别为 CEA:0~5 ng/mL,CA125:0~30.2 U/mL,CYFRA21-1:0~2.08 ng/mL,SCC:0~1.5 ng/mL,ProGRP:0~65 pg/mL 和 NSE:0~10 ng/mL。测定值高于参考区间上限为阳性,在联合检测的项目中,任意一项阳性,则此联合检测的结果为阳性,否则为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,6 项肿瘤标志物水平呈偏态分布,以中位数和四分位间距分别表示数据的集中趋势和离散趋势,组间标志物水平比较采用非参数秩和检验,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 检测结果比较 肺癌组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 水平明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺良性疾病组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 水平和健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 检测阳性率比较 肺癌组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 阳性率明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺良性疾病组 CYFRA21-1 阳性率高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但肺良性疾病组 CEA、CA125、SCC、NSE 和 ProGRP 阳性率与健康

对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同组织类型肺癌患者 6 项肿瘤标志物检测结果比较 对于肺癌不同病理类型,其肿瘤标志物水平不同。鳞癌患者 SCC 和 CYFRA21-1 水平最高,且明显高于腺癌和小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);腺癌患者 CEA 水平最高,且明显高于鳞癌和小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);小细胞肺癌患者 ProGRP 和 NSE 水平最高,且明显高于鳞癌和腺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同组织类型肺癌患者 6 项肿瘤标志物阳性率比较 鳞癌患者 CYFRA21-1 阳性率较高(90.30%),其次为 SCC(56.72%),且均明显高于腺癌和小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);腺癌患者 CYFRA21-1 阳性率也较高(74.71%),其次为 CEA(55.88%),且 CEA 阳性率高于鳞癌和小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);小细胞肺癌患者 ProGRP 阳性率较高(89.23%),其次为 NSE(76.92%),且均明显高于鳞癌和腺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 肿瘤标志物检测对肺癌的诊断性能评价 单项肿瘤标志物中 CYFRA21-1 灵敏度最高(78.84%),CEA 特异度最高(98.50%),CYFRA21-1 准确度最

高(84.58%)。表 5 显示 CYFRA21-1 是最佳的肺癌单项诊断指标。与 CYFRA21-1 相比较,6 项联合检测的灵敏度由 78.84% 提高到 92.86%,准确度由 84.58% 提高到 88.17%,阴性预测值由 81.82% 提高到 92.64%,特异度和阳性预测值略有下降,但综合评价 6 项肿瘤标志物联合检测效果更佳。见表 5。

2.6 ROC 曲线评价 6 项肿瘤标志物对肺癌的诊断价值 以组织病理学诊断为金标准,绘制肿瘤标志物单项及联合检测的 ROC 曲线对肺癌及其不同组织分型的诊断效果比较见表 6、图 1~4。单项检测中 CYFRA21-1 对肺癌尤其是鳞癌具有最大的曲线下面积,分别为 0.891(95%CI,0.867~0.915)和 0.938(95%CI,0.908~0.968),SCC 对鳞癌具有最大的曲线下面积,为 0.822(95%CI,0.773~0.871),稍低于 CYFRA21-1。CEA 和 CA125 对腺癌具有最大的曲线下面积,分别为 0.841(95%CI,0.799~0.884)和 0.801(95%CI,0.758~0.844),稍低于 CYFRA21-1(0.864,95%CI,0.826~0.903)。ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌具有最大的曲线下面积,分别为 0.916(95%CI,0.860~0.973)和 0.963(95%CI,0.939~0.987)。6 项肿瘤标志物联合检测对肺癌的曲线下面积大于各单项检测,为 0.950(95%CI,0.934~0.966)。

表 1 各组 6 项肿瘤标志物检测结果比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)
健康对照组	200	1.51(0.98,2.12)*	10.65(7.74,16.25)*	1.22(0.93,1.60)*	0.8(0.60,0.90)*	45.12(39.32,54.49)*	4.92(3.68,5.98)*
肺良性疾病组	200	1.52(0.95,2.30)*	10.45(7.38,16.45)*	1.25(0.94,1.76)*	0.70(0.50,1.00)*	47.63(39.92,56.24)*	4.42(3.42,5.67)*
肺癌组	378	4.35(2.00,17.73)	27.10(12.93,74.18)	4.43(2.38,10.55)	0.80(0.60,1.80)	52.61(41.10,76.65)	6.26(4.51,10.20)

注:与肺癌组比较,* $P<0.05$

表 2 各组 6 项肿瘤标志物阳性率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)
健康对照组	200	3(1.50)*	10(5.00)*	11(5.50)*	7(3.50)*	8(4.00)*	3(1.50)*
肺良性疾病组	200	3(1.50)*	14(7.00)*	29(14.50)*#	12(6.00)*	15(7.50)*	5(2.50)*
肺癌组	378	168(44.44)	172(45.50)	298(78.84)	103(27.25)	131(34.66)	100(26.46)

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与肺癌组比较,* $P<0.05$

表 3 不同组织类型肺癌患者 6 项肿瘤标志物检测结果比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组织类型	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)
鳞癌	134	3.35(1.79,7.68)	21.85(12.08,55.13)	7.40(3.21,25.74)	2.00(0.9,5.4)	48.14(40.39,62.38)	6.06(4.51,8.90)
腺癌	170	9.64(2.75,39.42)*	30.20(13.88,89.35)*	3.84(2.05,8.76)*	0.70(0.50,1.00)*	49.92(39.11,63.00)	5.30(4.05,7.53)*
小细胞肺癌	65	2.99(1.53,5.90)#	30.80(12.70,75.90)	2.81(1.90,4.29)*#	0.70(0.50,0.90)*	1452.36(102.60,3883.82)*#	18.37(10.14,31.98)*#

注:与鳞癌比较,* $P<0.05$;与腺癌比较,* $P<0.05$

表 4 不同组织类型肺癌患者 6 项肿瘤标志物阳性率比较[$n(\%)$]

组织类型	<i>n</i>	CEA	CA125	CYFRA21-1	SCC	ProGRP	NSE
鳞癌	134	49(36.57)	49(36.57)	121(90.30)	76(56.72)	30(22.39)	24(17.91)
腺癌	170	95(55.88)*	85(50.00)*	127(74.71)*	19(11.18)*	41(24.12)	24(14.12)
小细胞肺癌	65	20(30.77)#	32(49.23)	43(66.15)*	6(9.23)*	58(89.23)*#	50(76.92)*#

注:与鳞癌比较,* $P<0.05$;与腺癌比较,* $P<0.05$

表 5 6 项肿瘤标志物单项检测和联合检测对肺癌的诊断性能评价(%)

性能	CEA	CA125	CYFRA21-1	SCC	ProGRP	NSE	联合检测
灵敏度	44.44	45.50	78.84	27.25	34.66	26.46	92.86
特异度	98.50	94.00	90.00	95.25	94.25	98.00	85.00
准确度	72.24	70.44	84.58	62.21	65.30	63.24	88.17
阳性预测值	96.55	87.76	88.17	84.43	85.06	92.59	85.40
阴性预测值	65.23	64.60	81.82	58.08	60.42	58.51	92.64

表 6 6 项肿瘤标志物对肺癌及不同组织分型 ROC 曲线下面积

变量	肺癌		鳞癌		腺癌		小细胞肺癌	
	曲线下面积	95%CI	曲线下面积	95%CI	曲线下面积	95%CI	曲线下面积	95%CI
CEA	0.775	0.741~0.809	0.726	0.669~0.783	0.841	0.799~0.884	0.697	0.614~0.779
CA125	0.778	0.746~0.811	0.759	0.711~0.806	0.801	0.758~0.844	0.766	0.694~0.839
CYFRA21-1	0.891	0.867~0.915	0.938	0.908~0.968	0.864	0.826~0.903	0.867	0.818~0.915
SCC	0.585	0.544~0.626	0.822	0.773~0.871	0.448	0.393~0.503	0.452	0.373~0.531
ProGRP	0.620	0.580~0.660	0.563	0.503~0.623	0.552	0.496~0.608	0.916	0.860~0.973
NSE	0.710	0.673~0.746	0.695	0.640~0.750	0.624	0.573~0.676	0.963	0.939~0.987
联合检测	0.950	0.934~0.966	0.965	0.946~0.985	0.934	0.908~0.960	0.996	0.991~1.000

表 7 肿瘤标志物在肺癌不同分期中检测水平比较[M(P₂₅,P₇₅)]

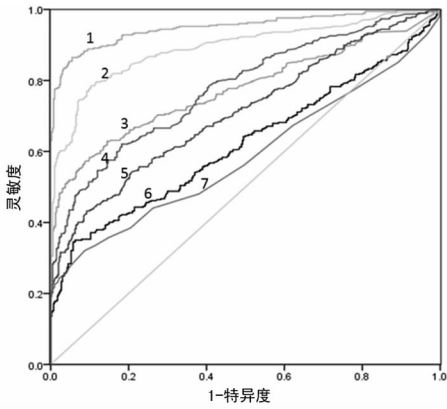
肺癌分期	n	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)
I、II期	51	2.96(1.90,5.79)	12.90(9.70,21.90)	2.30(1.50,3.68)	0.80(0.70,1.30)	51.66(46.38,65.02)	4.60(3.58,5.87)
III期	112	2.81(1.53,7.54)	18.60(11.15,34.28)*	3.90(2.29,8.94)*	1.20(0.70,2.93)*	55.64(42.95,82.75)	5.97(4.31,9.32)*
IV期	215	6.50(2.72,37.46)*#	43.10(19.10,112.90)*#	5.76(2.86,15.33)*#	0.70(0.50,1.40)#	51.13(39.57,76.94)	7.12(5.07,14.20)*#

注:与 I、II 期比较,*P<0.05;与 III 期比较,#P<0.05

表 8 肿瘤标志物在肺癌不同分期中阳性率的比较[n(%)]

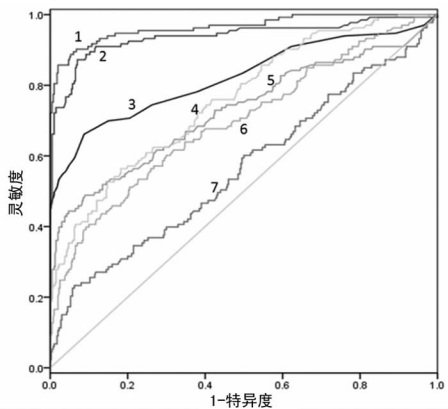
肺癌分期	n	CEA	CA125	CYFRA21-1	SCC	ProGRP	NSE	联合检测
I、II 期	51	13(25.49)	6(11.76)	27(52.94)	9(17.65)	13(25.49)	3(5.88)	32(62.75)
III 期	112	37(33.04)	35(31.25)*	88(78.57)*	46(41.07)*	41(36.61)	24(21.43)*	107(95.54)*
IV 期	215	118(54.88)*#	131(60.93)*#	183(85.12)*#	48(22.33)#	77(35.81)	73(33.95)*#	212(98.60)*

注:与 I、II 期比较,*P<0.05;与 III 期比较,#P<0.05



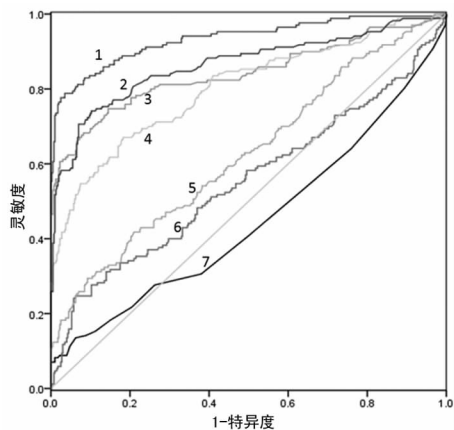
注:1 为联合检测;2 为 CYFRA21-1;3 为 CEA;4 为 CA125;5 为 NSE;6 为 ProGRP;7 为 SCC

图 1 ROC 曲线对肺癌诊断价值



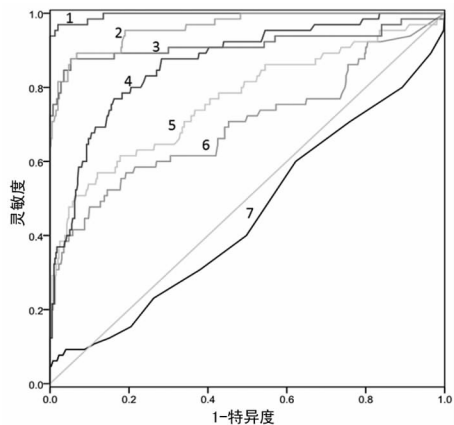
注:1 为联合检测;2 为 CYFRA21-1;3 为 SCC;4 为 CA125;5 为 CEA;6 为 NSE;7 为 ProGRP

图 2 ROC 曲线对鳞癌诊断价值



注:1 为联合检测;2 为 CYFRA21-1;3 为 CEA;4 为 CA125;5 为 NSE;6 为 ProGRP;7 为 SCC

图 3 ROC 曲线对腺癌诊断价值



注:1 为联合检测;2 为 NSE;3 为 ProGRP;4 为 CYFRA21-1;5 为 CA125;6 为 CEA;7 为 SCC

图 4 ROC 曲线对小细胞肺癌诊断价值

2.7 6 项肿瘤标志物在肺癌不同分期中的检测水平和阳性率比较 由表 7 可见Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者 CA125、CYFRA21-1 和 NSE 水平均高于Ⅰ、Ⅱ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$),且随分期的增加而升高。由表 8 可见,单项肿瘤标志物中,临床各期肺癌患者 CYFRA21-1 的阳性率均高于其余 5 项肿瘤标志物,联合检测中各期肺癌患者的阳性率又高于任一单项检测的阳性率。Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者 CA125、CYFRA21-1、NSE 和联合检测阳性率均高于Ⅰ、Ⅱ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);CYFRA21-1 单项检测肺癌的阳性率由Ⅰ、Ⅱ期的 52.94% 上升至Ⅲ、Ⅳ期的 78.57%、85.12%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合检测肺癌的阳性率也随分期的增加而升高。

3 讨 论

肿瘤标志物在肿瘤的辅助诊断,疗效监测与预后判断等方面有着重要意义。但单项肿瘤标志物灵敏度和准确度较低,临床多采用肿瘤标志物联合检测进行癌症的辅助诊断,以提高肿瘤的检出率。本研究选用 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、NSE 和 ProGRP 这 6 项肿瘤标志物联合检测,探讨该联合检测在肺癌

诊断中的临床价值。

CEA 是目前较广用于肺癌诊断的肿瘤标志物之一,并可用于肺癌治疗疗效监测^[3-5]。由于该指标的非特异性,临床上常与其他肿瘤标志物联合应用。CA125 是目前研究和应用最广的卵巢癌肿瘤标志物,但其在肺癌中也会出现不同程度的升高,可作为肺癌辅助诊断指标。CYFRA21-1 为细胞角蛋白-19 的片段,主要来源于上皮肿瘤组织,是非小细胞肺癌,尤其是鳞癌敏感性较高的肿瘤标志物^[6-8]。SCC 是鳞状上皮细胞癌抗原,主要存在于子宫、肺、头颈部等鳞状上皮细胞癌组织中,SCC 是诊断鳞癌的重要标志物^[8]。ProGRP 为胃泌素释放肽(GRP)的前体,GRP 属于胃肠激素,1978 年从猪的非窦部胃上皮细胞分离而来^[9]。小细胞肺癌患者的肿瘤细胞能合成和释放 GRP,因此检测 GRP 可以反映小细胞肺癌的发生、发展,但其半衰期短,稳定性差,使得 GRP 无法应用于小细胞肺癌的临床检测,因此可通过检测 ProGRP 来反映 GRP 的水平,有研究表明 ProGRP 诊断小细胞肺癌的灵敏度、特异度均优于 NSE,是一种新的小细胞肺癌的肿瘤标志物^[10]。NSE 为神经元特异性烯醇化酶,存在于神经元和神经来源的细胞中。可作为神经母细胞瘤和小细胞肺癌的标志物,但红细胞和血小板含有 NSE,溶血易出现假阳性,因此本实验均排除溶血标本。

本研究结果显示,肺癌 6 项肿瘤标志物检测水平及阳性率均高于肺良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明该 6 项肿瘤标志物对肺癌的诊断有一定价值。对于肺癌不同病理类型,其肿瘤标志物表达不同,CEA 对腺癌的灵敏度较高,为 55.88%;CYFRA21-1 和 SCC 对鳞癌的灵敏度较高,分别为 90.30% 和 56.72%;ProGRP 与 NSE 对小细胞肺癌的灵敏度较高,分别为 89.23% 和 76.92%。说明其肿瘤标志物对肺癌的不同组织类型鉴别诊断有一定价值。6 项肿瘤标志物中,CYFRA21-1 的灵敏度(78.84%)和准确度(84.58%)均优于其他指标,是最佳的肺癌单项诊断指标。与既往文献报道基本相符^[11-12]。与单项指标 CYFRA21-1 相比,6 项肿瘤标志物联合检测肺癌的灵敏度、准确度、阴性预测值较单项肿瘤标志物检测水平明显提高。表明联合检测对肺癌的辅助诊断具有良好的临床应用价值,其 6 项肿瘤标志物联合检测是肺癌较为理性的标志物组合。在肺癌 ROC 曲线诊断性分析上,单项指标中 CYFRA21-1 的 ROC 曲线下面积为 0.891,大于其他 5 项肿瘤标志物,说明 CYFRA21-1 对肺癌的临床诊断效能由于其他 5 项肿瘤标志物,联合检测的 ROC 曲线下面积高于任一单项检测,提示联合检测优于单项检测。但值得注意的是,联合检测在提高诊断灵敏度的同时,特异度由 90.00% 降至 85.00%,因此应注意假阳性问题,必要时需结合临床症状和其他辅助检查做出正确的诊断。在肺癌不同组织类型的 ROC 曲线

诊断分析上, CYFRA21-1 和 SCC 对鳞癌的 ROC 曲线下面积最高分别为 0.938 和 0.822, CEA、CA125 和 CYFRA21-1 对腺癌的 ROC 曲线下面积均为 0.800 以上, ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的 ROC 曲线下面积最高分别为 0.916 和 0.963。联合检测对鳞癌、腺癌和小细胞肺癌均为 0.930 以上。提示肿瘤标志物对于鉴别肺癌不同组织类型有一定价值。

此外, 本研究还按临床分期情况对 378 例肺癌患者进行了统计。结果显示, 在诊断灵敏度方面, Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者 CA125、CYFRA21-1、NSE 和联合检测阳性率均明显高于 Ⅰ、Ⅱ期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),

其中 CYFRA21-1 在 Ⅰ、Ⅱ期肺癌灵敏度为 52.94%, 高于其他单项肿瘤标志物, 提示其对辅助肺癌早期诊断有一定价值。与单项指标 CYFRA21-1 相比, 联合检测测定 Ⅰ、Ⅱ期肺癌的阳性率由 52.94% 提高至 62.75%, Ⅲ期肺癌由 78.57% 提高至 95.54%, Ⅳ期肺癌由 85.12% 提高至 98.60%。由此可见联合检测更有利于肺癌的早期诊断和肺癌分期的判断。

综上所述, 这 6 项肿瘤标志物联合检测提高检测的灵敏度和准确度, 对肺癌的早期诊断、早期治疗具有重要价值, 并可辅助肺癌病理分型和分期的判断。

参考文献

- [1] MSPH L T, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] ZHAO W, YU H, HAN Z, et al. Clinical significance of joint detection of serum CEA, SCCA, and bFGF in the diagnosis of lung Cancer[J]. Inter J Clin, 2015, 8(8): 9506-9511.

- [4] HOLDENRIEDER S, WEHNL B, HETTWER K, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2017, 116(8): 1037-1045.
- [5] 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.
- [6] LI Y, LI X, SHI G, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer[J]. Acta Med, 2016, 32(1): 1671-1674.
- [7] CUI C, SUN X, ZHANG J, et al. The value of serum Cyfra21-1 as a biomarker in the diagnosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Cancer Res, 2014, 10(7): 131-134.
- [8] CHEND F, WANG X Y, HAN X H, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Inter J Clin, 2015, 8(7): 11295.
- [9] MCDONALD T J, JÖRNVALL H, NILSSON G, et al. Characterization of a gastrin releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue[J]. Biophy Res, 1979, 90(1): 227-233.
- [10] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 37(5): 754-758.
- [11] 王秋香, 杨爱平, 周冬. CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA12-5 在原发性肺癌早期诊断中的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(8): 1125-1127.
- [12] 吴寒静, 王凯, 马卫红, 等. 血清肿瘤标志物 NSE、SCC、CYFRA21-1 与 CEA 联合检测在肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(22): 3218-3220.

(收稿日期: 2017-06-24 修回日期: 2017-09-26)

(上接第 31 页)

A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(9): 758-768.

- [18] SOOKOIAN S, PIROLA C J. Genetic predisposition in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23(1): 1-12.
- [19] MCGILL M R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers[J]. Excli J, 2016, 15(1): 817-828.
- [20] 钟堃, 王薇, 何法霖, 等. 我国九项常规生化项目参考区间与现行行业标准的比较和分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 20(9): 709-711.
- [21] KITADE H, CHEN G, NI Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 121-123.
- [22] CHEN Q, LU M J, MONKS B R, et al. Insulin is required to maintain albumin expression by inhibiting forkhead

box O1 protein[J]. J Biol Chem, 2016, 291(5): 2371-2378.

- [23] HEINRICH G, GHADIEH H E, GHANEM S S, et al. Loss of hepatic CEACAM1: a unifying mechanism linking insulin resistance to obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 26(8): 1311-1312.
- [24] 周燕, 王绩凯, 黄凯, 等. 脂肪肝患者肝功能与血脂水平关系[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(1): 101-102.
- [25] HARDY T, MANN D A. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics[J]. Gut, 2016, 65(11): 1895-1905.
- [26] SUN C, FAN J G, QIAO L. Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 5161-5179.

(收稿日期: 2017-07-16 修回日期: 2017-10-06)