

## 多种血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用研究

杜汉芳<sup>1</sup>, 许海军<sup>2</sup>, 林丽<sup>1</sup>

(十堰市太和医院:1. 检验科;2. 心内科 II 病区,湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 探讨多种血清肿瘤标志物——癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白-19 片断抗原(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测在肺癌诊断中的临床应用价值。方法 选择该院 2015 年 12 月至 2017 年 10 月收治的肺癌患者 120 例(肺癌组)、肺部良性病变患者 40 例(良性肺疾病组)和来院体检的健康者 40 例(健康对照组)作为研究对象,采用电化学发光法分别检测 3 组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平,并进行比较。结果 肺癌组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平均显著高于良性肺疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 单独检测的灵敏度分别为 49.2%、74.2%、42.5%、55.0%和 20.8%,而 5 种指标联合检测的灵敏度为 97.5%。结论 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 的联合检测灵敏度高,临床应用价值较高,能有效提高肺癌的临床检出率,对早期肺癌的诊断具有重要意义。

**关键词:** 肺肿瘤/诊断; 癌胚抗原; 胃泌素释放肽; 蛋白质前体; 角蛋白质类; 抗原,肿瘤; 肿瘤标记,生物学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.023

中图法分类号:R734.2;R446.112

文章编号:1673-4130(2019)01-0089-03

文献标识码:A

## Application of combined detection of multiple serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer

DU Hanfang<sup>1</sup>, XU Haijun<sup>2</sup>, LIN Li<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology II, Shiyan Taihe Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of combined detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE in the diagnosis and treatment of lung cancer. **Methods** 120 patients with lung cancer and 40 patients with benignant lung diseases, which are received and cured in a hospital from December, 2015 to October, 2017. At the same time, 40 healthy people were recruited when they were undergoing healthy examination as the control group. Then we detected and compared the levels of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE in the blood with electrochemiluminescence immunoassay respectively. **Results** The levels of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE in the lung cancer group were higher than that in the benignant lung disease group and control group, and the difference reached statistical significance ( $P < 0.05$ ). The sensitivity values of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE were 49.2%, 74.2%, 42.5%, 55.0%, 20.8%, and the sensitivity of combined determination containing CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE was 97.5%. **Conclusion** The joint detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, Pro-GRP and NSE can improve the relevance ratio of lung cancer and it has important value in the diagnosis of lung cancer.

**Key words:** lung neoplasms/diagnosis; carcinoembryonic antigen; gastrin-releasing peptide; protein precursors; keratins; antigens, neoplasm; tumor markers, biological

肺癌是临床常见恶性肿瘤之一,且具有较高的发病率和病死率<sup>[1]</sup>。另外,近年来,肺癌发病率逐年升高,给患者家庭带来了极其沉重的负担<sup>[2]</sup>。目前,临床常用的肺癌诊断方法是依靠影像学 and 病理学检查,但由于肺癌具有起病隐匿的特点,发病早、中期并无明显特异性症状,所以,患者在确诊时往往已到了晚期,甚至已发生转移,大大降低了疗效及患者的生活

质量<sup>[3-4]</sup>。因此,肺癌的早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要。本研究通过检测肺癌患者、良性肺部疾病患者与健康体检者血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白-19 片断抗原(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,进而寻找一组能对肺癌早期诊断及疗效作出准确判断的分子学指标,从而为

作者简介:杜汉芳,女,主管技师,主要从事免疫检验方向的研究。

本文引用格式:杜汉芳,许海军,林丽.多种血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):89-91.

临床诊断早期肺癌提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 12 月至 2017 年 10 月本院肺科、肿瘤科收治的肺癌患者 120 例(肺癌组)、肺部良性病变患者 40 例(良性肺疾病组)和来本院体检中心体检健康者 40 例(健康对照组)作为研究对象。纳入标准:(1)在本院经影像学学和病理学检测确诊为肺癌、肺炎、炎性假瘤、肺结核及肺部血管瘤且无心脏、肝脏、肾脏等功能障碍患者;(2)健康对照组研究对象是在本院体检中心体检且结果正常无任何部位肿瘤且家族成员无癌症病史者。肺癌组患者中男 69 例,女 51 例;平均(52.3±11.8)岁;鳞癌 57 例,腺癌 39 例,小细胞癌 24 例。良性肺疾病组患者中男 23 例,女 17 例;平均(55.1±8.9)岁;肺炎 11 例,炎性假瘤 9 例,肺结核 14 例,肺部血管瘤 6 例。健康对照组研究对象中男 24 例,女 16 例;平均(52.7±10.2)岁。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会同意,患者及家属自愿签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** 仪器为电化学发光分析仪(罗氏仪器 Cobas E601),试剂为 ANAG 诊断试剂盒(美国 R&De 公司)。

**1.3 检测方法** 采集 3 组研究对象清晨空腹状态下静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心常规分离,分离的血清于 -20 °C 冰箱保存待测。CEA、CYFRA21-1、SCC-

Ag、Pro-GRP 和 NSE 采用电化学发光分析法检测,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。阳性判定界值:CEA>5.8 ng/mL,CYFRA21-1>3.3 ng/mL,SCC-Ag>1.5 ng/mL,Pro-GRP>78 ng/mL,NSE>16 ng/mL。检测灵敏度=检测指标阳性例数/本组研究对象总例数。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 3 组研究对象血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平比较** 肺癌组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平均显著高于良性肺疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。良性肺疾病组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平高于健康对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 检测灵敏度比较** 肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 检测灵敏度均显著高于良性肺疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。肺癌组患者 5 种指标联合检测的灵敏度显著高于 5 种指标的单一检测。见表 2。

表 1 3 组研究对象血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/L)	SCC-Ag(ng/L)	Pro-GRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)
肺癌组	120	74.23±4.06	3.65±1.62	4.43±1.21	927.65±322.38	18.97±7.85
良性肺疾病组	40	4.25±2.65*#	0.87±1.03*#	1.21±0.96*#	37.83±10.52*#	11.39±4.62*#
健康对照组	40	3.91±3.18*	0.81±0.97*	0.95±0.38*	29.81±8.95*	10.71±3.93*

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

表 2 3 组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 检测灵敏度比较[n(%)]

组别	n	CEA	CYFRA21-1	SCC-Ag	Pro-GRP	NSE	联合检测
肺癌组	120	59(49.2)	89(74.2)	51(42.5)	66(55.0)	25(20.8)	117(97.5)
良性肺疾病组	40	2(5.0)	5(12.5)	3(7.5)	6(15.0)	1(2.5)	7(17.5)
健康对照组	40	0(0.0)	1(2.5)	1(2.5)	4(10.0)	0(0.0)	6(15.0)
$\chi^2/P^{\#}$		25.13/<0.05	61.35/<0.05	32.16/<0.05	51.65/<0.05	31.84/<0.05	94.27/<0.05
$\chi^2/P^{\Delta}$		21.16/<0.05	39.58/<0.05	40.69/<0.05	39.98/<0.05	29.69/<0.05	98.93/<0.05

注:良性肺疾病组与肺癌组比较,# $P<0.05$ ;健康对照组与肺癌组比较, $\Delta P<0.05$

### 3 讨论

肺癌因其发病率高和病死率增长快等特点已成为威胁人类健康,甚至生命安全的恶性肿瘤之一,近 50 年来,许多国家肺癌的发病率和病死率均在逐年升高,随着我国工业化的发展,肺癌发病率在我国男性肿瘤中已高居首位。但由于其发病隐匿、早期发病无症状,因此,临床确诊时已到了晚期,错过了手术及放、化疗的最佳时期,严重影响了患者的生活质量,且患者的 5 年生存率不到 5.0%<sup>[5]</sup>。传统的影像学检查灵敏度较低,不足以满足筛查的需求。近年来,血清肿瘤标志物检测因其快速、方便、灵敏度高且结果稳

定等特点在肺癌的早期诊断和治疗中受到了重视。有研究显示,肿瘤标志物的联合检测有助于提高肺癌诊断的灵敏度和特异度<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨了 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 单一检测及联合检测在肺癌早期诊断和治疗中的临床应用价值。

CEA 是一种大肠癌组织产生的单体糖蛋白,广泛存在于多种肿瘤中,是消化系统癌、乳腺癌及肺癌疗效判定和预后估计的一个较好的肿瘤标志物。CEA 是一种黏附分子,作用机制是在癌细胞与癌细胞或癌细胞与基质胶原间发挥效应,进而在肿瘤的生长和转移中具有重要作用<sup>[8]</sup>。CEA 的基因包括 2 个亚组,其

中一个亚组包含 CEA 及非特异性抗原;另一个亚组包含妊娠特异性抗原,其基因的表达受胚胎细胞有关基因调控。在细胞基因调控障碍导致癌变时 CEA 的表达量增加<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,肺癌患者血清 CEA 水平显著高于良性肺部疾病患者和健康对照组。

细胞角蛋白 19 的可溶性片断 CYFRA21-1,是一种酸性蛋白,相对分子质量为  $30 \times 10^3$ ,广泛分布于层状或鳞状上皮等正常组织表面,但在恶性的癌组织中 CYFRA21-1 表达量丰富。CYFRA21-1 目前被认为是一种可用于检测肺癌的肿瘤标记物,尤其在非小细胞肺癌的早期诊治中具有重要意义。CYFRA21-1 还与肿瘤的临床分期有关,也可作为肺癌术后或放、化疗后早期复发的指标<sup>[10]</sup>。当影像学检测肺部有不清阴影,且血清 CYFRA21-1 水平高于正常值时患支气管肺癌的可能性较高。血清 CYFRA21-1 水平高可能提示疾病处于进展期或预后不良。但 CYFRA21-1 阴性也不能排除患肺癌的可能。本研究结果显示,检测 CYFRA21-1 诊断肺癌的灵敏度为 74.2%,良性肺疾病组阳性检出率为 12.5%,表明检测血清 CYFRA21-1 是临床诊断的重要辅助手段,而不能作为唯一指标<sup>[11-12]</sup>。

SCC-Ag 是一种糖蛋白,是肿瘤相关抗原 TA-4 的一个亚型,存在于子宫、子宫颈、肺等鳞状上皮细胞癌的细胞质中,尤其是在非角化癌的细胞中,表达量更多。有研究表明,SCC-Ag 是一种肿瘤标志物,患者病情越严重,血清 SCC-Ag 水平越高<sup>[13]</sup>。与本研究结果一致。本研究结果显示,肺癌组患者血清 SCC-Ag 水平远高于良性肺疾病组和健康对照组。

Pro-GRP 是胃泌素释放肽的前体,是一种神经肽类激素,其主要存在于脑、胃及婴儿肺的神经内分泌组织中。GRP 是一种胃肠道激素的促分泌素和调节肽。有研究表明,GRP 是小细胞肺癌的重要标志物。而 Pro-GRP 是 GRP 的前体,血清 Pro-GRP 水平可间接代表 GRP 的水平。本研究通过采用电化学发光法检测肺癌患者血清 Pro-GRP 水平及阳性检出率,结果显示,肺癌组患者血清 Pro-GRP 水平显著高于良性肺疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

NSE 是一种神经元和神经内分泌细胞特有的酸性蛋白酶,高浓度存在于这些细胞及其所引发的肿瘤细胞中。NSE 是神经内分泌肿瘤的标记物,可用于鉴别诊断疾病及评价疗效<sup>[4,14]</sup>。本研究结果显示,肺癌组患者体内 NSE 高度表达,其血清水平及阳性检出率均显著高于良性肺疾病组和健康对照组。

#### 4 结 论

肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 水平均显著高于良性肺疾病组及健康对照组。另一方面,5 种标志物联合检测的灵敏度远高

于单一标志物检测的灵敏度。CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag、Pro-GRP 和 NSE 5 种标志物的联合检测在早期肺癌的临床诊断中具有重要意义。该联合检测方案值得在临床检测肺癌中推广应用。

#### 参考文献

- [1] 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]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8):9506-9511.
- [2] 张军, 张凡, 徐立栋, 等. 中药联合抗菌药物治疗肺癌化疗患者肺部感染的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6):1456-1459.
- [3] 王怡, 刘沙, 魏溪, 等. IL-29 和 TGF- $\beta_1$  在肺癌中的表达及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(5):458-460.
- [4] 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, 2016, 31(1):e80-87.
- [5] 张明. 肿瘤标志物联合检测在肺癌中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11):1569-1571.
- [6] 余建洪, 朱晓丽. ROC 曲线评价 4 项指标对肺癌的鉴别诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3):361-363.
- [7] 吴佳玲, 罗丹. 5 项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14):1885-1886.
- [8] 王明, 夏彦民, 王文辰, 等. 血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(18):2686-2688.
- [9] YANG C F, MIN F, DI Z, et al. Retrospective study to determine diagnostic utility of 6 commonly used lung cancer biomarkers among Han and Uygur population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of People's Republic of China[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18):e3568.
- [10] 朱峰. 探讨四种肿瘤标志物联合在肺癌诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(6):543-545.
- [11] 葛丽娜, 李海金, 陈亚男, 等. 益气养血汤加减对老年非小细胞肺癌术后化疗后免疫功能及不良反应抑制作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):755-757.
- [12] 刘洋, 周莹, 阳韬, 等. 血清结合珠蛋白在非小细胞肺癌诊治中的意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(6):530-532.
- [13] MA L, XIE X W, WANG H Y, et al. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12):4891-4894.
- [14] 王瑞枝, 杜雪江. 硬膜外阻滞联合全身麻醉对肺癌根治术患者细胞免疫功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11):1288-1290.