

论著·临床研究

血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌的诊断价值及临床意义

张翠红¹, 夏云亚¹, 胡 佩¹, 仇家高²

(高邮市人民医院: 1. 检验科; 2. 病理科, 江苏高邮 225600)

摘 要:目的 探讨血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌的诊断价值及临床意义。方法 选取 2015 年 8 月至 2017 年 7 月该院收治的 58 例肺癌患者作为肺癌组, 另选取同期该院收治的 50 例肺部良性肿瘤患者作为对照组; 分别测定并对比两组患者血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角质素片段抗原 21-1(CYFRA21-1)]及 HSP90 α 的水平, 以及测定肺癌组患者癌及癌旁组织的 Ki-67 水平; 分析肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 用于肺癌检测意义。结果 肺癌组患者的 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肺癌组患者 HSP90 α 表达水平及阳性率均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 腺癌患者的 CEA 阳性率显著高于鳞癌患者和小细胞癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。小细胞癌患者的 NSE 阳性率显著高于腺癌患者和鳞癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。鳞癌患者的 CYFRA21-1 显著高于腺癌患者和小细胞癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Ki-67 在癌组织中表达的阳性率为 85.7%, 在癌旁组织中 Ki-67 的阳性率则为 0%; 血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌的灵敏度达到 100%。结论 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌相比于单一指标能提高肺癌的检出率。

关键词: 肿瘤标志物; Ki-67; HSP90 α ; 肺癌; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.024

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2019)08-0987-04

文献标识码: A

Diagnostic and clinical value of serum tumor markers combined with Ki-67 and HSP90 alpha in the detection of lung cancer

ZHANG Cuihong¹, XIA Yunya¹, HU Pei¹, QIU Jiagao²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Gaoyou People's Hospital, Gaoyou, Jiangsu 225600, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic and clinical value of serum tumor markers combined with Ki-67 and HSP90 α in the detection of lung cancer. **Methods** 58 cases of lung cancer patients treated in the hospital from August 2015 to July 2017 were selected as lung cancer group, and 50 cases of benign lung cancer treated in the same period were selected as control group. The contents of tumor markers (CEA, NSE, CYFRA21-1) and HSP90 alpha in the serum of two groups were measured and compared, and the patients of lung cancer group were determined. The content of Ki-67 in cancer and paracancerous tissues was analyzed, and the significance of tumor markers combined with Ki-67 and HSP90 alpha in the detection of lung cancer was analyzed. **Results** The levels of CEA, NSE and CYFRA21-1 in the patients with lung cancer were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the expression level and positive rate of HSP90 alpha in the lung cancer patients were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the positive rate of CEA in adenocarcinoma patients was significantly higher than that of squamous cell carcinoma and small cell carcinoma ($P < 0.05$). The positive rate of NSE in small cell carcinoma patients were significantly higher than those in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($P < 0.05$). CYFRA21-1 in squamous cell carcinoma was significantly higher than that of adenocarcinoma and small cell carcinoma ($P < 0.05$); the positive rate of Ki-67 in cancer tissues was 85.7%, and the positive rate of Ki-67 was 0% in para cancerous tissues; the sensitivity of serum tumor markers CEA, NSE and CYFRA21-1 combined with Ki-67 and HSP90 alpha to detect lung cancer was 100%. **Conclusion** The detection rate of lung cancer can be improved by serum tumor markers combined with Ki-67 and HSP90 alpha in detecting lung cancer compared with single index.

作者简介: 张翠红, 女, 本科, 主要从事临床免疫学检验研究。

本文引用格式: 张翠红, 夏云亚, 胡佩, 等. 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌的诊断价值及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): .

Key words:tumor markers; Ki-67; HSP90α; lung cancer; combined detection

在全球范围内,肺癌在不同地区、不同人种中都是主要癌症发病和癌症死因之一。随着经济发展、空气质量改变等原因,肺癌多年占据我国恶性肿瘤死亡首位,病死率高、预后差、且发病年龄有年轻化趋势^[1]。早发现早治疗依旧是改善其预后的最有效手段。

当前用于癌症筛查的肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角质素片段抗原 21-1(CYFRA21-1)等^[2]。但上述抗原在很多良性病变,如胸腹水、直肠息肉等的检测中也会出现阳性结果^[3],对肺癌的检测灵敏度和特异性相对较差。Ki-67 是一种细胞核抗原,基因定位于 10 号染色体上,其功能与有丝分裂密切相关,多表达于增殖旺盛的细胞中,可做为细胞增殖旺盛的标志物^[4]。已有研究者发现,Ki-67 与一些肿瘤的恶性程度呈正相关,如肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌等^[5]。HSP90α 是一种细胞质蛋白质,具有分子伴侣功能,能够维持癌基因蛋白的稳定性^[6]。因此探索不同肿瘤标志物的组合方式用于提高肺癌的诊断效能。本研究旨在探讨目前临床上已有的血清肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合 Ki-67 和 HSP90α 针对肺癌进行筛查诊断的特异度和灵敏度,以求探索出高灵敏度和高特异度的肺癌筛查手段,达到早发现早治疗的目的,指导临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 7 月本院收治的肺癌患者(均为初治肺癌患者)58 例(肺癌组),其中男性患者 30 例、女性患者 28 例,年龄 31~84 岁,平均(52.3±17.9)岁,患者经细胞学和病理检查为腺癌 18 例、鳞癌 26 例、小细胞癌 14 例。纳入及排除标准:(1)所有患者均无接受化疗及其他治疗史;(2)无心、肝、肾等重要器官的感染、贫血、病变和内分泌及相关的代谢疾病;(3)无其他器官的肿瘤病史和家族史。此外,选取同期本院收治的 50 例肺部良性肿瘤患者作为对照组,其中男 26 例、女 24 例,年龄 30~84 岁,平均(55.1±16.4)岁,两组患者的一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理会审核通过,受试者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清肿瘤标志物测定 在清晨空腹时采集两组患者的静脉血约 3 mL,室温静置 30 min 后,5 000 r/min,4℃离心 10 min 以彻底分离血清组分,离心后吸取血清组分,置于-20℃冰箱保存待测。采用 Roche Elecsys2010 电化学发光免疫分析仪(罗氏,美国)对三种血清肿瘤标志物:CEA、NSE、CYFRA21-1 的水平进行测定。将 CEA>15 μg/L, NSE>16.3 μg/L, CYFRA21-1>3.3 μg/L 时判定为阳性。

1.2.2 Ki-67 水平的测定 手术后获取肺癌组患者的癌及癌旁组织,并制成石蜡标本,采用免疫组化法测定 Ki-67 水平,采用免疫组化试剂盒(Cell Signaling Technology,美国)进行测定,操作步骤按严格试剂盒中提供的说明书进行。选择两位具有丰富经验的病理科医生进行阅片,每个切片选取 5 个高倍视野,对每个视野进行计数的细胞个数为 100 个,Ki-67 为阳性信号为棕色颗粒,位于细胞核。将 Ki-67 在细胞中的表达率(即阳性细胞占总细胞的比例)分为四个等级:<5%(-), 5%~25%(+), >25%~50%(++), >50%(+++),同时将 Ki-67 表达率>5%时判定为阳性。

1.2.3 HSP90α 水平测定 HSP90α 测定采用酶联免疫法(ELISA)试剂盒(普罗吉生物科技有限公司)进行,操作步骤严格按试剂盒中提供的说明书进行。具体操作步骤为在清晨空腹时采用 EDTA-K₂ 抗凝管收集两组患者静脉血约 2 mL,5 000 r/min,4℃离心 10 min 后搜集血浆组分,置于-20℃冰箱保存待测。采用 ELISA 法测定血浆中的 HSP90α 水平。当 HSP90α>82.060 ng/mL 时,判定为阳性,HSP90α<82.060 ng/mL 时,判定为阴性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对所得的数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率或百分比表示,采用 χ^2 检验,多组比较采用 F 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清肿瘤标志物和 HSP90α 表达水平对比 肺癌组患者的三种血清肿瘤标志物:CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组患者 HSP90α 表达水平及阳性率均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)见表 1~2。

表 1 两组患者血清肿瘤标志物和 HSP90α 表达水平对比($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	CEA	NSE	CYFRA21-1
对照组	50	5.43±0.36	8.21±1.98	1.85±0.86
肺癌组	58	21.76±18.31	24.21±21.03	13.23±11.19
<i>t</i>		6.531	5.499	6.590
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者 HSP90α 表达水平及阳性率对比

组别	<i>n</i>	表达水平($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)	阳性率[<i>n</i> (%)]
对照组	50	52.82±12.47	5(10.0)
肺癌组	58	194.54±101.78	49(84.5)
<i>t/\chi^2</i>		12.703	31.394
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 不同类型肺癌患者肿瘤标志物的阳性率对比

腺癌患者的 CEA 阳性率显著高于鳞癌患者和小细胞癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。小细胞癌患者的 NSE 阳性率显著高于腺癌患者和鳞癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。鳞癌患者的 CY-FRA21-1 显著高于腺癌患者和小细胞癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 不同类型肺癌患者肿瘤标志物的阳性率对比[n(%)]

肿瘤类型	n	CEA	NSE	CYFRA21-1
腺癌	18	14(77.8)	6(33.3)	8(44.4)
鳞癌	26	8(30.8)	9(34.6)	16(61.5)
小细胞癌	14	5(35.7)	13(92.9)	3(21.4)
F		9.893	14.521	6.077
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 肺癌患者癌及癌旁组织 Ki-67 表达水平对比

通过对术后 35 例肺癌组患者癌及癌旁组织 Ki-67 表达水平对比的结果显示:Ki-67 在癌组织中表达的阳性率为 85.7%(30 例),而癌旁组织中 Ki-67 的阳性率则为 0%(0 例),见表 4。

表 4 肺癌患者癌及癌旁组织 Ki-67 表达水平对比(n)

	n	(+++)	(++)	(+)	(-)	阳性率(%)
肺癌组织	35	4	16	10	5	85.7
癌旁组织	35	0	0	0	35	0.0

2.4 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90α 检测肺癌的特异度和灵敏度对比

Ki-67 单一检测肺癌的灵敏度最高(85.7%),HSP90α 单一检测肺癌的特异度最高(90.0%),血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CY-FRA21-1 联合 Ki-67、HSP90α 检测肺癌的灵敏度达到 100%。见表 5。

表 5 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90α 检测肺癌的特异度和灵敏度对比

肿瘤标志物	肺癌组阳性例数(n)	对照组阳性例数(n)	灵敏度(%)	特异度(%)
CEA	27	7	46.6	86.0
NSE	28	6	48.3	88.0
CYFRA21-1	27	6	46.6	88.0
Ki-67	30	—	85.7	—
HSP90α	49	5	84.4	90.0
CEA+NSE+CYFRA21-1+Ki-67	55	8	94.8	84.0
CEA+NSE+CYFRA21-1+HSP90α	53	11	91.4	78.0
CEA+NSE+CYFRA21-1+Ki-67+HSP90α	58	12	100.0	76.0

注:—表示无此项

3 讨 论

血清中的 CEA、NSE、CYFRA21-1 是目前临床上用于肺癌检测的常用指标。CEA 最早发现于胎儿和结肠癌相关组织中,是最广谱的肿瘤标志物,常见于胃癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤^[7-8]。CEA 用于肺腺癌的检测能显著提高肺腺癌的检出水平,本研究中腺癌患者的 CEA 阳性率显著高于鳞癌患者和小细胞癌患者($P<0.05$)。NSE 是小细胞肺癌最灵敏和特异的肿瘤标志物,本研究中小细胞癌患者 NSE 阳性率显著高于腺癌和鳞癌患者($P<0.05$);但是 NSE 非常不稳定,在检测过程中发生溶血会导致结果升高,从而导致误判^[8-10]。CYFRA21-1 是检测肺癌的经典指标,本研究结果显示其对鳞癌最为敏感(阳性率 61.5%),对腺癌、小细胞癌的灵敏度依次降低,与已有的文献报道一致^[11-13]。综上可知:仅靠血清肿瘤标志物来对肺癌进行诊断的检测灵敏度和特异度相对较差,无法很好地描述肿瘤的特性,易造成临床误判,因此需联合其他的标志物进行多维诊断,才能提高诊断的准确率。

Ki-67 是一种细胞核抗原,由于其功能与有丝分裂密切相关,可作为细胞增殖旺盛的标志物,已有研究者发现其与一些肿瘤的恶性程度呈正相关^[14]。比较 Ki-67 在癌组织和癌旁组织中的阳性率,认为 Ki-67 对肿瘤检测的特异度较高,避免了其他抗原可能产生的良性病变导致检测结果阳性的误判。HSP90α 是一种细胞质蛋白质,具有分子伴侣功能,能够维持癌基因蛋白的稳定性,在正常情况下仅在细胞内表达,但当细胞发生恶变或在应激状态下时,其表达增多并在胞外分泌表达^[15]。2013 年,罗永章团队通过肺癌临床试验证明血浆 HSP90α 是一种全新的肿瘤标志物。目前已经有商业化的 HSP90α 检测试剂盒被批准上市,在临床应用于癌症抗原筛查。有研究对手术和内科治疗的肺癌患者血浆中 Hsp90α 含量进行动态监测,发现其水平变化与患者病情变化具有相关性^[16]。本研究中小肺癌组患者 HSP90α 表达水平及阳性率均显著高于对照组($P<0.05$),进一步支持了上述论据。

本研究结果显示:Ki-67 单一检测肺癌的灵敏度

最高(87.9%),HSP90 α 单一检测肺癌的特异度最高(90.0%)。临床上,常对多种抗原进行筛查以保证筛查结果的可靠性。本研究将 3 种对肺癌具有一定相关性的血清抗原分别与 Ki-67、HSP90 α 的筛查结果进行交叉评价。结果显示血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 同时联合三种血清抗原、Ki-67 和 HSP90 α 进行筛查时,灵敏度可达到 100%,提示在筛查过程中将很少出现漏诊现象,同时可保证特异度>75%。临床上,对于癌症的筛查多依赖于对多种抗原的联合检测结果。鉴于对于癌症应采取早发现早治疗的指导方针,在临床筛查中,应将检测灵敏度作为考虑的首要因素。

4 结 论

血清肿瘤标志物 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 联合 Ki-67 和 HSP90 α 进行肺癌的筛查具有较高的灵敏度,对临床筛查具有指导意义。

参考文献

[1] 张爽,柳菁菁,程颖. 小细胞肺癌个体化治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(12):571-576.

[2] LIU F, KONG X, DOU Q, et al. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites[J]. Ann Hepatol, 2014, 13(3):357.

[3] REITER M J, COSTELLO J E, SCHWOPE R B, et al. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation[J]. J Comput Assist Tomogr, 2015, 39(6):825.

[4] CHEN W J, HE D S, TANG R X, et al. Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2):411-420.

[5] SEN A, MITRA S, DAS R N, et al. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58(2):158.

[6] LI J, BUCHNER J. Structure, function and regulation of

the hsp90 machinery[J]. Biomed J, 2013, 36(3):106-117.

[7] 杜军华,乔洪源,尹宜发. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2):137-140.

[8] BEAUCHEMIN N, ARABZADEH A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(3/4):643-671.

[9] 王伟霞,高红军,刘晓晴. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体的临床意义研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(8):547-549.

[10] 任志红,方凌. 神经特异性烯醇化酶表达与重症肠道病毒 71 型感染患儿预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23):5488-5490.

[11] THOMAS D S, FOURKALA E O, APOSTOLIDOU S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2):268-274.

[12] ZHONG W, YU Z, ZHAN J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1):83-95.

[13] 段新春,崔永,龚民,等. 手术前后血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平的变化有助于预测非小细胞肺癌患者的预后[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(6):358-364.

[14] 杨欢,陈晓耕,陈新,等. 乳腺浸润性导管癌组织 Ki-67 表达及其分子分型的意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(3):212-216.

[15] 杨银忠,张建英,程文霞,等. 血液 HSP90 α 、CEA、NSE、CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(12):60-64.

[16] 杨婧,曹凯悦,孙立新,等. HSP90 α 和 HSP90 β 在肝癌中共同上调表达[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(5):391-394.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-12-28)

(上接第 986 页)

[7] 周子平,陆剑豪. 靶向药物联合阿霉素靶向制剂治疗 Her-2 阳性乳腺癌的效果及安全性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9):1265-1268.

[8] 阎红琳,吴昊,高利昆,等. 乳腺癌组织中 CD68, VEGF 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(45):9-12.

[9] 王晓英,张卫卫,施先君,等. 乳腺癌组织中 VEGF, EGFR 和 Smad4 的表达及其与淋巴结转移的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3300-3302.

[10] 王鲁英,王永红,叶琼,等. 乳腺癌患者中转录因子特化蛋白 1 和血管内皮生长因子的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(10):1580-1583.

[11] 张晓洁,张美娟,张立涛,等. CEA, CA153, CYFRA21-1, CRP 联合检测在乳腺癌辅助诊断中的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3352-3354.

[12] 黄宏鑑,叶芳丽,欧武英,等. 4 种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15):2060-2061.

[13] 乔红梅,陈亮,丁富强,等. CEA, CA125, CA15-3 在吉西他滨治疗乳腺癌化疗前后的表达及意义[J]. 癌症进展, 2017, 15(8):926-928.

[14] 王鹏,陈园,安丽颖,等. 血清 CA153, CEA, TPS, CA125 联合检测在监测乳腺癌复发转移中的价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5):732-734.

[15] 李玉柱,张玉敏,韩龙才,等. CEA, CA153, TPS, Fer, CYFRA21-1 检测在乳腺癌术后转移中的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(22):3810-3814.

(收稿日期:2018-09-15 修回日期:2018-12-22)