

• 论 著 •

血清 uMtCK、NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 及 LD 检测 在肺癌诊断中的应用及其与临床病理分期的关系*

谢春霞,田可港,徐淑华,张磊,牟晓峰[△]

青岛市中心医院检验科,山东青岛 266042

摘要:**目的** 探讨血清广泛型线粒体肌酸激酶(uMtCK)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)及乳酸脱氢酶(LD)在肺癌诊断、临床病理分期中的价值。**方法** 采用电化学发光分析法和酶法检测 78 例肺癌住院患者和 20 例肺部良性结节患者血清 NSE、CYFRA21-1、PRO-GRP 及 LD 水平,uMtCK 采用肌酸激酶同工酶电泳进行分析。**结果** 肺癌组血清 uMtCK、NSE 及 LD 阳性率均高于肺部良性结节组($P<0.05$),Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者 uMtCK、NSE、CYFRA21-1 及 LD 阳性率均高于Ⅰ~Ⅱ期($P<0.05$),uMtCK 与 NSE、CYFRA21-1 及 LD 均呈正相关($r=0.424,0.488,0.721,P<0.05$)。NSE 及 Pro-GRP 与肺癌病理类型相关($r=0.570,0.653,P<0.05$),上述 5 项检测指标与 TNM 分期相关($r=0.419,0.552,0.356,0.549,P<0.05$)。**结论** 血清 uMtCK、NSE 及 LD 指标在肺癌患者筛查及临床分期判断中都有较高的价值,NSE 和 Pro-GRP 在判断肺癌病理类型方面有一定作用,CYFRA21-1 在不同分期间存在差异。

关键词:广泛型线粒体肌酸激酶; 肿瘤标志物; 肺癌; 相关性分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.017

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)04-0461-04

文献标志码:A

The significance of serum uMtCK, NSE, CYFRA21-1, Pro-GRP and LD in the diagnosis of lung cancer and the association with clinical pathological staging*

XIE Chunxia, TIAN Kegang, XU Shuhua, ZHANG Lei, MU Xiaofeng[△]

Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Qingdao, Qingdao, Shangdong 266042, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum ubiquitous mitochondrial creatine kinase (uMtCK), neurone specific enolase (NSE), serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), progastrin releasing peptide (Pro-GRP) and lactate dehydrogenase (LD) in the diagnosis and clinical pathological staging in lung cancer. **Methods** The levels of serum NSE, CYFRA21-1, Pro-GRP and LD were determined by electrochemiluminescence and enzymatic method in 78 patients with lung cancer and 20 patients with benign lung nodule, and uMtCK was analyzed by CK isoenzyme electrophoresis. **Results** The positive rates of serum uMtCK, NSE and LD in the lung cancer group were significantly higher than those in the benign lesions group ($P<0.05$). The positive rates of uMtCK, NSE, CYFRA21-1 and LD in the patients with stage Ⅲ and Ⅳ lung cancer were obviously higher than those in the patients with stage Ⅰ and Ⅱ lung cancer, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum uMtCK was positively correlated with NSE, CYFRA21-1 and LD ($r=0.424, 0.488, 0.721, P<0.05$). The serum NSE and Pro-GRP was correlated with the pathological type of lung cancer ($r=0.570, 0.653, P<0.05$). The five testing indicators were correlated with TNM stage ($r=0.419, 0.552, 0.356, 0.549, P<0.05$). **Conclusion** The Serum uMtCK, NSE and LD have certain application value in the screening and clinical stage judgment of lung cancer, NSE and Pro-GRP have significant advantage in the diagnosis of pathological type of lung cancer. The serum CYFRA21-1 test results are different among different stages, which have important clinical significance.

Key words: ubiquitous mitochondrial creatine kinase; tumor marker; lung cancer; relevance analysis

* 基金项目: 青岛市医疗卫生重点学科建设项目(青卫科教字[2017]9号)。

作者简介: 谢春霞, 女, 技师, 主要从事临床生化检验的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: muxiaofeng2005@126.com。

本文引用格式: 谢春霞, 田可港, 徐淑华, 等. 血清 uMtCK、NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 及 LD 检测在肺癌诊断中的应用及其与临床病理分期的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 461-464.

肺癌是目前世界上常见的恶性肿瘤之一,起病较隐匿、恶性程度高、病情进展快。早期发现和诊断对肺癌治疗和预后具有重要意义^[1-2],可提高肺癌患者的生活质量,延长其生存期限^[3]。肿瘤标志物目前在肿瘤的早期预测与预后监测等方面发挥着越来越突出的作用,因其检测过程对患者创伤较小,已广泛用于临床^[4]。寻找新的灵敏度和特异度更高的肺癌诊断标志物,对提高肺癌的临床诊断和治疗水平有重要意义。本研究选取了广泛型线粒体肌酸激酶(uMtCK)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片断(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)及乳酸脱氢酶(LD)这几项标志物进行检测,旨在探讨上述指标在肺癌诊断、病理分型及分期判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 3 月至 2019 年 2 月在本院住院治疗且有明确病理诊断的肺癌患者 78 例纳入研究作为肺癌组;排除合并其他类型肿瘤的患者,排除合并严重心脑血管疾病的患者;其中男 47 例、女 31 例,年龄 38~70 岁。另外,选取同期于本院治疗的良性肺部结节患者 20 例作为肺部良性结节组,其中男 12 例、女 8 例,年龄 32~68 岁。两组间性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究者均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 罗氏公司 Cobas e602 型电化学发光分析仪及配套 NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 检测试剂盒;日立公司 7600 型生化分析仪及利德曼公司生产的配套 LD 检测试剂盒;SEBIA 全自动电泳分析仪及配套的肌酸激酶(CK)同工酶电泳试剂盒。

1.3 方法 于清晨抽取各组患者空腹静脉血 3~5

mL 置入分离胶采血管,以 3 500 r/min 离心 5 min,收集血清,使用电化学发光免疫分析法检测 NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 水平;使用酶法检测 LD 水平;采用琼脂糖凝胶电泳法进行 CK 同工酶电泳分析。正常参考值如下,NSE:0.0~16.3 ng/mL,CYFRA21-1:0.0~3.3 ng/mL,Pro-GRP:0.0~68.3 pg/mL,LD:91~240 U/L,CK 同工酶电泳:健康者及非肿瘤患者均无 uMtCK 的检出。结果大于临界值视为阳性,小于或等于临界值则视为正常。

1.4 统计学处理 本次研究的数据均采用统计学软件 SPSS18.0 进行处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 等级相关分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 5 项检测指标阳性率的比较 肺癌组 uMtCK、NSE 及 LD 阳性率明显高于肺部良性结节组($P<0.05$);肺癌组 CYFRA21-1 及 Pro-GRP 阳性率与肺部良性结节组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同组织类型肺癌患者 5 项检测指标的阳性率比较 小细胞肺癌组 NSE 和 Pro-GRP 阳性率明显高于非小细胞肺癌组($P<0.05$),而 uMtCK、CYFRA21-1 及 LD 阳性率在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同 TNM 分期肺癌患者 5 项检测指标阳性率的比较 III~IV 期肺癌患者 uMtCK、NSE、CYFRA21-1、及 LD 阳性率明显高于 I~II 期($P<0.05$),而两组间 Pro-GRP 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组患者 5 项检测指标的阳性率比较 (%)

组别	<i>n</i>	uMtCK	NSE	CYFRA21-1	Pro-GRP	LD
肺癌组	78	60.26	59.68	67.19	35.00	68.57
肺部良性结节组	20	0.00	0.00	50.00	0.00	0.00
χ^2		8.208	7.854	0.719	3.019	11.167
<i>P</i>		0.004	0.005	0.396	0.082	0.001

表 2 不同组织类型肺癌患者 5 项检测指标的阳性率比较 (%)

组别	<i>n</i>	uMtCK	NSE	CYFRA21-1	Pro-GRP	LD
小细胞肺癌组	21	66.67	100.00	68.75	100.00	70.00
非小细胞肺癌组	57	57.89	44.44	66.67	13.33	68.00
χ^2		0.493	15.826	0.024	24.762	0.027
<i>P</i>		0.483	<0.001	0.878	<0.001	0.871

表 3 5 项检测指标在肺癌不同病理分期中的阳性率比较(%)

TNM 分期	<i>n</i>	uMtCK	NSE	CYFRA21-1	Pro-GRP	LD
I ~ II 期	18	16. 67	12. 50	12. 50	13. 33	17. 65
III ~ IV 期	60	68. 25	68. 63	79. 25	40. 00	78. 57
χ^2		15. 183	15. 516	23. 697	3. 318	21. 109
<i>P</i>		<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 069	<0. 001

2.4 肺癌组中 uMtCK 与 NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 及 LD 的相关性分析 血清 uMtCK 与 NSE、CYFRA21-1 及 LD 呈正相关($r = 0. 424、0. 488、0. 721, P < 0. 05$), 而 uMtCK 与 Pro-GRP 无相关性($r = 0. 117, P > 0. 05$)。

2.5 肺癌患者 5 项检测指标与临床病理特征的相关性分析 5 项检测指标与年龄(分为 <55 岁和 ≥55 岁,前者秩序更高)无明显相关性($P > 0. 05$)。NSE 及 Pro-GRP 与肺癌病理类型(分为小细胞肺癌、鳞癌、腺癌)相关($r = 0. 570、0. 653, P < 0. 05$)。uMtCK、CYFRA21-1 及 LD 与肺癌病理类型无明显相关性($P > 0. 05$)。uMtCK、NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP、LD 均与 TNM 分期(分为 I ~ II 期和 III ~ IV 期)相关($r = 0. 419、0. 552、0. 522、0. 356、0. 549, P < 0. 05$)。

3 讨 论

CK 是由 M、B 两种不同亚基组成的二聚体,在实际检验过程中,时常出现 CK-MB 同工酶活性高于 CK 活性的现象,当 CK-MB 同工酶活性高于 CK 活性的 30%或 50%以上时,除考虑 CK-BB 同工酶的存在外还要考虑 uMtCK 的干扰。uMtCK 是一种低聚的线粒体 CK^[5],存在于细胞线粒体膜上,当线粒体崩解时,线粒体膜的小碎片进入血液,作为巨分子酶的一种,它常常伴随各种肿瘤出现,目前已有 uMtCK 在乳腺癌、前列腺癌患者血清中过表达的报道^[6]。NSE 属于糖酵解酶类,存在于恶性肿瘤中。CYFRA21-1 属于细胞角蛋白 19 的一部分,当细胞凋亡时,该片段会释放进入血液循环,特别是在肿瘤细胞中,由于细胞降解水平的提升,会使大量的角蛋白可溶片段进入血液循环,从而造成 CYFRA21-1 水平升高。Pro-GRP 是从胃组织中分离出的一种肽类物质,其在血液中水平稳定,近年来成为一种简单易测的肿瘤标志物^[7]。越来越多证据表明,ProGRP 表达异常与恶性肿瘤的发生、发展有密切的关系^[8-9]。LD 是一种糖酵解酶,在恶性肿瘤患者体内,LD 水平有升高表现。

本研究表明,肺癌患者中 uMtCK、NSE 及 LD 阳性率均高于肺部良性结节组,表明血清 uMtCK、NSE 及 LD 的检测对临床筛查和鉴别诊断肺部良恶性疾病具有一定的参考价值,肿瘤患者出现 uMtCK 的原因

可能是肿瘤组织细胞和线粒体膜受到严重破坏,或者细胞快速增殖分解,导致线粒体 CK 由肿瘤组织漏出,从而使血中 uMtCK 水平升高,肺癌组中 CYFRA21-1 及 Pro-GRP 阳性率与肺部良性结节组比较,差异均无统计学意义,原因可能是本研究的病例数偏少,尤其是肺部良性结节组的病例数较少,影响了统计结果的准确性。

相关研究显示,NSE 水平在小细胞肺癌中显著升高,阳性率在 90%以上,是小细胞肺癌最为敏感、特异的肿瘤标志物^[10-12]。本研究显示,NSE 和 Pro-GRP 在小细胞肺癌中的阳性率高达 100.00%,说明这 2 项指标可能有助于区分小细胞肺癌与非小细胞肺癌^[13]。CYFRA21-1 在肺鳞癌中呈高表达^[14],本研究中 CYFRA21-1 阳性率在小细胞肺癌组与非小细胞肺癌组间比较差异无统计学意义,可能与非小细胞肺癌组中鳞癌患者比例较少有关;uMtCK 和 LD 阳性率在两组间比较差异均无统计学意义,原因可能为 uMtCK 作为新型的肿瘤标志物在良恶性肿瘤鉴别中与 LD 都有一定的价值,但对于不同病理类型的肿瘤诊断尚缺乏特异性,另一方面,本研究晚期肺癌患者相对较多,肿瘤标志物在不同病理类型中的表达水平均较高,因此差异较小。

血清检测指标对肺癌临床分期有一定价值,研究发现,NSE 与肺癌脑转移及预后有关^[15];血清 CYFRA21-1 水平升高与肿瘤大小、疾病分期有关,本研究结果显示 III ~ IV 期肺癌患者血清 uMtCK、NSE、CYFRA21-1 及 LD 阳性率均高于 I ~ II 期,表明其与肿瘤浸润、转移等病情进展情况有关,与之前的报道结论一致,血清 uMtCK 与 NSE、CYFRA21-1 及 LD 均呈正相关,分析原因可能是 uMtCK 水平越高,肿瘤细胞能量代谢越活跃,其增殖裂解的速度也就越快,从而使更多的 NSE、CYFRA21-1 及 LD 进入血液中。另外肺癌患者 NSE 与 Pro-GRP 的检测结果与肺癌病例类型相关。本研究还显示,5 项检测指标水平随着肺癌患者 TNM 分期的升高而异常升高,提示这 5 项检测指标水平与肺癌的病情严重程度和是否发生转移具有一定的相关性,临床可以通过检测这些血清肿瘤标志物水平从而有助于了解肿瘤的大小、转移情况等。由于本研究纳入的临床病例有限,对 uMtCK

在肺癌患者预后判断及分子病理机制中的作用未能涉及,这也将是本课题组下一步研究的重点。

综上所述,这 5 项肿瘤标志物在肺癌筛查中的作用各有侧重,联合检测可辅助肺癌病理类型及 TNM 分期的判断,为临床诊断和治疗提供依据。

参考文献

[1] DING X, CAO H, CHEN X, et al. Cellular immunotherapy as maintenance therapy prolongs the survival of the patients with small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 1-12.

[2] HART C, VOQELHUBER M, WOLFF D, et al. Ana-koinosis: communicative reprogramming of tumor systems-for rescuing from chemorefractory neoplasia [J]. Cancer Microenviron, 2015, 8(2): 75-92.

[3] 马文莉. NSE、CYFRA21-1、SCC 联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. 中国医药指南, 2014, 12(32): 51-52.

[4] 刘嘉琳, 何法霖, 徐百友. 血清肿瘤标志物在老年肺癌诊断的作用分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S1): S127-S128.

[5] 钟兴勇, 黄建成. 免疫抑制法测定非心肌损伤患者 CK-MB>CK 的原因分析[J]. 医药前言, 2015, 5(23): 124-125.

[6] AMAMOTO R, UCHIUMI T, YAGI M, et al. The expression of ubiquitous mitochondrial creatine kinase is downregulated as prostate cancer progression[J]. J Cancer, 2016, 7(1): 50-59.

[7] ELSHAFAE S M, HASSAN B B, SUPSAVHAD W, et al. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPr) promotes

EMT, growth and invasion in canine prostate cancer[J]. Prostate, 2016, 76(9): 796-809.

[8] 聂婷婷, 王迎难, 张佳祺, 等. 血清胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(1): 25-27.

[9] 崔冉亮, 李悦国, 张鹏, 等. 胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的应用[J]. 山东医药, 2015, 4(42): 63-64.

[10] 佟威威, 佟广辉, 王婧, 等. Cyfra21-1、NSE、SCCA 和 CRP 在肺癌诊断中的应用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 396-400.

[11] 詹勤元, 郭善娴, 贺冬梅, 等. 肺癌化疗前后 NSE、CEA、SCC-Ag 的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3): 392-394.

[12] HUANG Z, XU D, ZHANG F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful Predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(10): 1019-1025.

[13] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China [J]. Clin Chim Acta, 2015, 438: 388-395.

[14] 李自生, 王永生, 秦文燕, 等. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、CA724 联合检测对肺癌的诊断价值 [J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(4): 535-538.

[15] 陈燕, 彭伟, 黄艳芳, 等. 治疗前血清神经元特异性烯醇化酶水平在预测晚期非小细胞肺癌脑转移及预后中的意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 508-511.

(收稿日期: 2020-08-12 修回日期: 2020-12-23)

(上接第 460 页)

of CT examinations and patient admissions[J]. Lakartidningen, 2008, 105(24/25): 1846-1848.

[8] 于芸, 韩如泉. 生物标志物在创伤性脑损伤中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(2): 126-137.

[9] THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir, 2017, 159(2): 209-225.

[10] 曹红玲, 郭悦平, 王跃振, 等. 生物标志物在创伤性脑损伤临床鉴别诊断中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(6): 573-578.

[11] 别黎, 刘兴吉. 创伤性颅脑损伤主要损伤标志物的研究进

展[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(4): 380-382.

[12] MURRAY G D, BUTCHER I, MCHUGH G S, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(2): 329-337.

[13] STROICK M, FATAR M, RAGOSCHKE-SCHUMM A, et al. Protein S-100B-a prognostic marker for cerebral damage[J]. Curr Med Chem, 2006, 13(25): 3053-3060.

[14] 李俊, 刘红朝, 张刚利, 等. 重型颅脑损伤患者血清 NSE 检测及其临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(2): 225-228.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-11-17)