

2021,30(3):105550.

[19] LEE Y R, PANDOLFI P P. PTEN mouse models of cancer initiation and progression[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(2):a037283.

[20] LIU A, ZHU Y, CHEN W, et al. PTEN dual lipid- and protein-phosphatase function in tumor progression[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15):3666.

[21] JAINI R, WOLF M R, YU Q, et al. Maternal genetics influences fetal neurodevelopment and postnatal autism

spectrum disorder-like phenotype by modulating in-utero immunosuppression[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 348.

[22] LI Y, FAN C, WANG L, et al. MicroRNA-26a-3p rescues depression-like behaviors in male rats via preventing hippocampal neuronal anomalies[J]. J Clin Invest, 2021, 131(16):1-19.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-02)

• 短篇论著 •

血清肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的临床应用价值*

杜凯丽, 童伟[△]

襄阳市第一人民医院检验科, 湖北襄阳 441000

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)及胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)对肺癌诊断的临床应用价值。方法 收集该院 2022 年 7 月至 2023 年 7 月初次诊断的 87 例肺癌患者为肺癌组。另选取同期在该院确诊为肺炎、良性结节、慢性阻塞性肺疾病、肺结核等良性肺病患者 45 例为良性肺病组。使用化学发光法检测血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 水平,比较肺癌组与良性肺病组血清肿瘤标志物水平的差异,分析肿瘤标志物对肺癌病理分型的鉴别诊断价值,绘制受试者工作特征(ROC)曲线预测肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断效能。结果 肺癌组血清 CYFRA21-1 检测阳性率最高,SCC 阳性率最低。肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP 水平均明显高于良性肺病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺腺癌患者 CEA 水平高于肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺鳞癌患者 CYFRA21-1 水平高于小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺鳞癌患者 SCC 水平高于肺腺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小细胞肺癌患者 NSE、Pro-GRP 水平均高于肺腺癌和肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,SCC 对肺癌诊断效能较低,CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 联合检测鉴别肺癌与良性肺病的曲线下面积为 0.928,大于各项肿瘤标志物单独检测,联合检测的灵敏度和特异度分别为 89.7%和 88.9%。结论 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 联合检测可提高肺癌的诊断效能。

关键词:肺癌; 肿瘤标志物; 联合检测; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.020

文章编号:1673-4130(2024)15-1901-04

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

肺癌作为一种恶性疾病,在世界范围内发病率和病死率较高^[1]。虽然吸烟是肺癌的主要危险因素,但还有许多其他风险因素被认为与肺癌相关,包括年龄、肺癌家族史、室内烹饪、暴露于环境中的致癌物(石棉、二氧化硅)及肺部疾病,如结核病、慢性阻塞性肺病和纤维化肺疾病等^[2]。肺癌主要分为两大类:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌^[3]。迄今为止,大多数肺癌病例最常见的症状是咳嗽、呼吸困难、胸痛和咯血^[4]。肺癌的早期诊断与生存率密切相关,为了诊断和分期肺癌,需要进行影像学检查和组织病理学检查等。根据分期、组织学和患者的病情,肺癌的治疗方法通常包括手术、放疗、免疫治疗及分子靶向治疗^[5]。近年来,人们致力于在体液中寻找生物标志

物,血液中发现的多种抗原已被评估为肺癌的潜在生物标志物^[6]。研究最多的生物标志物包括癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)及胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)^[7]。在临床实践中,确定肿瘤标志物的水平通常是筛查的第一步。本研究分析 5 种肿瘤标志物在肺癌中的水平,探讨其对肺癌不同病理分型的鉴别诊断价值,以及联合检测在肺癌诊断中的临床应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2022 年 7 月至 2023 年 7 月初次诊断的 87 例肺癌患者为肺癌组,经病理组织学确诊分型,其中男性 63 例,女性 24 例,平均年龄为

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2019YFF0216501-Z19);中关村国家自主创新示范区项目(2019F000G414)。

[△] 通信作者, E-mail:5115245@qq.com。

(70.4±1.10)岁,肺腺癌 43 例(49%),肺鳞癌 10 例(12%),小细胞癌 34 例(39%)。另选取同期在本院确诊为肺炎、良性结节、慢性阻塞性肺疾病、肺结核等良性肺病患者 45 例为良性肺病组,其中男性 32 例,女性 13 例,平均年龄为(65.6±1.84)岁。该研究获本院伦理委员会批准(XYYYE20230093)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)肺癌组经病理组织学确诊;(2)未接受抗肿瘤治疗者;(3)病案资料完整者。排除标准:(1)排除其他系统恶性肿瘤者;(2)排除严重肝肾功能不全者;(3)排除研究资料不全者。

1.3 方法 分别采取肺癌组、良性肺病组清晨空腹外周静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min 获得血清。血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 检测采用成都迈克生物 i3000 全自动化学发光分析仪及配套试剂,Pro-GRP 检测采用深圳新产业生物 MAGLUMI 全自动化学发光分析仪及配套试剂。

1.4 判断标准 各项肿瘤标志物检测结果超过正常值参考范围上限即判断为阳性。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析,多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验分析。计数资料以百分率(%)表示,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析评估肿瘤标志物的诊断效能, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组肿瘤标志物检测阳性率 肺癌组血清 CYFRA21-1 检测阳性率最高,SCC 阳性率最低。见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP 水平均明显高于良性肺病

组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组 SCC 水平与良性肺病组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 肺癌组不同病理分型肿瘤标志物水平比较 肺腺癌患者 CEA 高于肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺鳞癌患者 CYFRA21-1 高于小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺鳞癌患者 SCC 水平高于肺腺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。小细胞肺癌患者 NSE、Pro-GRP 水平均高于肺腺癌和肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 以良性肺病组为对照组,绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示,CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP、CEA+CYFRA21-1+NSE、联合检测(CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 5 种联合检测)的曲线下面积(AUC)分别为 0.771、0.815、0.746、0.571、0.776、0.895、0.928。单独检测中,SCC 诊断肺癌的 AUC 最低,CYFRA21-1 诊断肺癌的 AUC 较高,灵敏度可达 73.6%。相比其他指标单独检测,CEA+CYFRA21-1+NSE 检测的 AUC 有所升高,但联合检测的 AUC 最高,为 0.928,灵敏度明显提升至 89.7%,特异度为 88.9%。联合检测具有较高的肺癌诊断效能($P < 0.01$)。见表 4、图 1。

表 1 肺癌患者肿瘤标志物检测阳性率

肿瘤标志物	正常值	阳性率(%)
CEA	≤4.08 ng/mL	52
CYFRA21-1	≤3.24 ng/mL	64
NSE	≤16.01 ng/mL	48
SCC	≤1.50 ng/mL	22
Pro-GRP	≤69.20 pg/mL	42

表 2 肺癌组与良性肺病组肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	SCC(ng/mL)	Pro-GRP(pg/mL)
肺癌组	87	6.00(2.72,32.07)	5.36(2.88,10.37)	18.06(12.64,36.79)	0.86(0.56,1.68)	66.70(48.80,251.00)
良性肺病组	45	2.43(1.49,3.05)	1.72(1.15,2.78)	11.66(10.09,14.24)	0.79(0.57,1.06)	42.50(36.00,49.95)
<i>U</i>		897.5	725.5	993.5	1 679.5	876.5
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.229	<0.001

表 3 肺癌组不同病理分型患者肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

病理分型	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	SCC(ng/mL)	Pro-GRP(pg/mL)
小细胞肺癌	34	5.04(2.72,16.25)	4.83(2.35,8.20)	40.00(24.13,106.14) [△]	1.19(0.48,1.97)	728.00(93.50,2 311.70) [△]
肺腺癌	43	14.70(2.26,178.87) [#]	5.18(3.39,10.64)	13.75(10.77,21.46)	0.83(0.59,1.26)	48.80(34.10,66.70)
肺鳞癌	10	2.87(1.21,4.79)	10.96(6.95,41.57) [*]	14.00(13.03,17.25)	3.29(0.85,5.35) [▲]	56.95(49.95,70.00)
<i>H</i>		9.07	6.50	22.10	7.44	42.89
<i>P</i>		0.011	0.039	<0.001	0.024	<0.001

注:与肺鳞癌比较,[#] $P < 0.05$;与小细胞肺癌比较,^{*} $P < 0.05$;与肺腺癌比较,[▲] $P < 0.05$;与肺腺癌和肺鳞癌比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 4 肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断效能

指标	AUC	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	P
CEA	0.771	0.553	59.8	95.6	96.3	55.7	<0.001
CYFRA21-1	0.815	0.580	73.6	84.4	89.9	62.8	0.002
NSE	0.746	0.463	55.2	91.1	92.1	51.8	<0.001
SCC	0.571	0.247	40.2	84.4	82.9	42.7	<0.001
Pro-GRP	0.776	0.557	71.3	84.4	89.6	60.8	<0.001
CEA+CYFRA21-1+NSE	0.895	0.727	81.6	91.1	94.5	72.3	0.663
联合检测	0.928	0.785	89.7	88.9	93.8	82.0	—

注：—表示无数据。

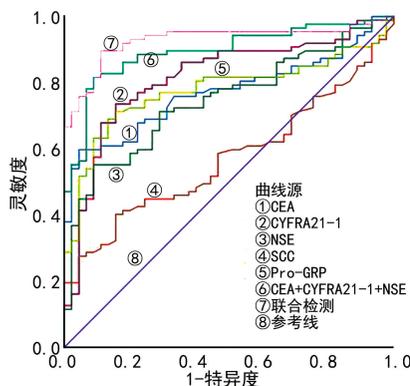


图 1 肿瘤标志物及联合诊断肺癌的 ROC 曲线

3 讨论

在临床实践中,组织诊断被认为是肺癌初始诊断的金标准,但肺组织活检标本必须保证有足够的组织材料,以通过组织病理学检查识别肺癌及其亚型,而检测血液生物标志物水平显得更加便捷。目前,通过液体活检的方式检测肿瘤生物标志物已经成为一种发展趋势,既往的研究中总结了目前有希望的候选分子,例如自身抗体、补体片段、循环肿瘤 DNA、血液蛋白分析等^[8-9]。血清肿瘤标志物由宿主与肿瘤反应产生,是与恶性肿瘤相关的蛋白质,它们可以反映和评估肿瘤的发生与发展。因此,肿瘤标志物常用于肿瘤患者的临床辅助诊断,并通过监测肿瘤标志物的变化来评估肿瘤患者的临床疗效^[10]。

本研究结果显示,CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 在肺癌中的阳性率分别为 52%、64%、48%、22%、42%。肺癌组血清 CYFRA21-1 检测阳性率最高,SCC 阳性率最低。有研究显示,肺癌组 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平明显增高,并且与肿瘤的浸润程度、淋巴结转移和远处转移密切相关,可用于辅助诊断肺癌患者病情的严重程度^[11]。CYFRA21-1 主要在上皮细胞起源的恶性肿瘤中表达,不溶性细胞角蛋白丝在蛋白降解后可溶性片段的形式释放到血液中,可用作血清肿瘤标志物。CEA 作为一种血清糖蛋白,目前是结直肠癌、乳腺癌和肺癌使用最广泛的标志物,在吸烟者和非肿瘤性疾病中观察

到 CEA 水平升高^[12]。因此单独肿瘤标志物的阳性表达并不能作为判断肺癌的依据。本研究结果发现,肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP 水平均明显高于良性肺病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺腺癌患者 CEA 高于肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺鳞癌患者 CYFRA21-1 高于小细胞肺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺鳞癌患者 SCC 水平高于肺腺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究报道,CEA、SCC 水平与肺部肿瘤最大径、临床分期、分化、复发转移相关,是 NSCLC 的独立危险因素^[13]。血清 CYFRA21-1 和 CEA 水平升高与患者预后不良有关,CYFRA21-1 和 CEA 水平变化可以预测早期化疗对 NSCLC 患者的疗效^[14]。作为神经元损伤的特异性血清标志物,NSE 水平升高见于神经内分泌细胞起源的癌症,包括小细胞肺癌。Pro-GRP 是 GRP 的前体,两者都是肿瘤标志物,但由于 GRP 的半衰期短,只有 2 min,因此近年来 Pro-GRP 的应用变得更加普遍^[15]。本研究结果显示,小细胞肺癌患者 NSE、Pro-GRP 水平均高于肺腺癌和肺鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究发现,Pro-GRP 水平异常升高可能在小细胞肺癌进展、转移和复发中起着至关重要的作用,NSE 和 Pro-GRP 是小细胞肺癌诊断和治疗效果检测的理想标志物组合,有助于预后生存、治疗和复发预测^[16]。因此,通过检测血清肿瘤标志物的水平变化可为临床诊断和病理分型提供依据,其水平的动态变化,可为肺癌患者提供治疗或随访建议。

虽然在肺癌患者中观察到血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 的水平升高,并且与特定的组织病理学类型有关,但当单独使用时,它们的灵敏度和特异度不足,单一检测并不能成为辨别肺癌的指标,无法满足临床诊断的需要。本研究结果显示,CEA + CYFRA21-1 + NSE 联合诊断时,其 AUC 为 0.895,高于其他各项指标单独检测时的 AUC,但联合检测 AUC 更高,为 0.928,灵敏度和特异度分别为 89.7% 和 88.9%,在肺癌中具有更高的

诊断价值。由于单项检测指标对肺癌的诊断效能均不理想,相关研究将 NLR、PLR、LMR、CYFRA21-1、CEA、NSE 相联合,6 项指标联合检测的 AUC 较高,可达 0.90^[17]。有研究报道,联合检测 33 种血清生物标志物对肺癌诊断的灵敏度为 98.2%,特异度为 86.5%,可见较大的样本量及联合多种生物标志物检测是提高肺癌诊断的有效手段^[18]。CT 影像学检查作为肺癌诊断的另一重要指标,有研究发现,CT 联合血清肿瘤标志物诊断肺癌的 AUC 高于各项指标单独检测,临床可通过将多种检测方式结合以提高肺癌的诊断效能^[19]。另外,人体多部位菌群变化可能与肺癌的发生、发展有关,这提示人体微生物的检测有望成为早期诊断肺癌,判断免疫疗效的有力工具^[20]。目前已从分子、蛋白、细胞等多水平拓展着肿瘤标志物的研究范围,通过多指标的联合检测,配合其他诊断技术仍然是肺癌筛查的重要研究手段。

综上所述,血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC、Pro-GRP 在诊断肺癌与良性肺病中具有重要价值,CEA、CYFRA21-1 可用于预测 NSCLC 患者,NSE、Pro-GRP 可用于预测小细胞肺癌患者。由于血清肿瘤标志物单独检测的灵敏度或特异度相对较低,5 种肿瘤标志物联合检测可提高其灵敏度及肺癌诊断效能。后续研究者将提高血清肿瘤标志物样本量的观察,增加多项相关筛查指标,对肺癌患者分期、治疗及预后价值进一步深入研究。

参考文献

- [1] SCHABATH M B, COTE M L. Cancer progress and priorities: lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1563-1579.
- [2] KERPEL-FRONIUS A, TAMMEMÄGI M, CAVIC M, et al. Screening for lung cancer in individuals who never smoked: an international association for the study of lung cancer early detection and screening committee report [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 56-66.
- [3] VILLALOBOS P, WISTUBA I I. Lung cancer biomarkers [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(1): 13-29.
- [4] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897-907.
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 549-570.
- [6] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8661.
- [7] 周晶, 吴梦. 新型肿瘤标志物在肿瘤早期诊断中的研究进展 [J]. *现代医学*, 2023, 51(2): 269-274.
- [8] SEIJO L M, PELED N, AJONA D, et al. Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 343-357.
- [9] 樊炜, 马玲, 闫文慧, 等. 肿瘤标志物用于肺癌早期诊断的研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(12): 2011-2013.
- [10] LI M, JIANG F, XUE L, et al. Recent progress in biosensors for detection of tumor biomarkers [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7327.
- [11] 张利改, 吴宇, 陈鸣, 等. 凝血功能指标结合肿瘤标志物在肺癌临床分期中的应用研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(13): 1546-1551.
- [12] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.
- [13] 张念伦, 孔芹, 薄丽英, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌诊断和预后评估中的价值 [J]. *中国疗养医学*, 2023, 32(7): 763-768.
- [14] ZHAO T, MAO G, CHEN M. The role of change rates of CYFRA21-1 and CEA in predicting chemotherapy efficacy for non-small-cell lung cancer [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 21(1): 1951364.
- [15] LI J, CHEN Y, WANG X, et al. The value of combined detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, and pro-GRP in the differential diagnosis of lung cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(4): 1900-1906.
- [16] WANG H, ZHANG J, LI X, et al. The utilization pattern of serum tumor markers in lung cancer patients: a population-based retrospective descriptive study [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11): e23465.
- [17] 张利改, 何远, 陈鸣, 等. 外周血细胞和肿瘤标志物在非小细胞肺癌临床分期及病理分型中的变化 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(14): 1665-1670.
- [18] GOEBEL C, LOUDEN C L, MCKENNA R J, et al. Diagnosis of non-small cell lung cancer for early stage asymptomatic patients [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2019, 16(4): 229-244.
- [19] 韩东梅, 来守永, 李莉, 等. CT 影像学特征联合肿瘤标志物对肺结核合并肺癌的诊断效果分析 [J]. *中国医学装备*, 2023, 20(5): 59-63.
- [20] 卓金衷, 黄丹辉, 蔡绍曦, 等. 人体微生物与肺癌的相关性研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(5): 533-537.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-05-28)