

· 论 著 ·

胃泌素释放肽前体联合胸腔积液中 CA199、CA125、CA153 对肺癌的诊断价值

刘文旺¹, 李 岩², 郑丽平³, 王亚通⁴

1. 北京市中西医结合医院检验科, 北京 100039; 2. 联勤保障部队北戴河康复疗养中心检验病理科, 河北秦皇岛 066000; 3. 北京市中西医结合医院肿瘤科, 北京 100039;
4. 中国中医科学院广安门医院南区检验科, 北京 100053

摘要:目的 探讨胃泌素释放肽前体(ProGRP)联合胸腔积液中糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)对肺癌的诊断价值。**方法** 回顾性分析北京市中西医结合医院 2017 年 8 月至 2020 年 8 月收治的 186 例疑似肺癌患者为研究对象,以病理检查结果为金标准分为肺癌组 123 例、肺部良性病变组 63 例,另选取同期该院健康体检者 60 例为对照组,比较 3 组研究对象胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平,比较不同病理类型肺癌患者胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 对肺癌的诊断价值。**结果** 肺癌组胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平明显高于肺部良性病变组及对照组($P < 0.05$);腺癌、鳞状细胞癌、小细胞癌患者胸腔积液 CA199、CA125、CA153 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);小细胞癌患者胸腔积液 ProGRP 水平明显高于腺癌、鳞状细胞癌患者($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,ProGRP 诊断肺癌的曲线下面积(AUC)为 0.735,特异度为 61.7%,灵敏度为 86.2%;CA199 诊断肺癌的 AUC 为 0.686,特异度为 65.0%,灵敏度为 78.9%;CA125 诊断肺癌的 AUC 为 0.717,特异度为 63.3%,灵敏度为 81.3%;CA153 诊断肺癌的 AUC 为 0.733,特异度为 60.0%,灵敏度为 78.9%;4 项指标联合诊断肺癌的 AUC 为 0.899,特异度为 75.0%,灵敏度为 86.2%。**结论** 胸腔积液 ProGRP 联合 CA199、CA125、CA153 诊断肺癌具有较高的价值,可为临床早期筛查、诊断肺癌提供参考。

关键词:胃泌素释放肽前体; 糖类抗原 199; 糖类抗原 125; 糖类抗原 153; 肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.021 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2022)12-1504-04 **文献标志码:**A

Diagnostic value of pro-gastrin-releasing peptide combined with pleural fluid CA199, CA125 and CA153 for lung cancer

LIU Wenwang¹, LI Yan², ZHENG Liping³, WANG Yatong⁴

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China; 2. Department of Laboratory Pathology, Beidaihe Rehabilitation Center of Joint Logistics Support Force, Qinhuangdao, Hebei 066000, China;
3. Department of Oncology, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China; 4. Department of Clinical Laboratory, South District of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) combined with carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in pleural fluid for lung cancer. **Methods** A total of 186 patients with suspected lung cancer in our hospital from August 2017 to August 2020 were retrospectively analyzed. Taking surgical pathology results as gold standard, patients were divided into lung cancer group ($n = 123$), and lung benign disease group ($n = 63$), meanwhile, another 60 individuals underwent physical examinations in our hospital during the same period were set as control group. ProGRP, CA199, CA125 and CA153 levels in pleural fluid were compared among three groups, and comparison of ProGRP, CA199, CA125 and CA153 was also carried out among lung cancer patients of different pathological types. Then the diagnostic value of ProGRP, CA199, CA125 and

CA153 in pleural fluid for lung cancer was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of ProGRP, CA199, CA125, and CA153 in pleural fluid of the lung cancer group were significantly higher than those of the benign lung disease group and the control group ($P < 0.05$). Among patients with adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, no significance was found in pleural fluid CA199, CA125 and CA153 levels ($P > 0.05$), while the level of ProGRP in pleural fluid of patients with small cell carcinoma was significantly higher than that of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($P < 0.05$). In the diagnosis of lung cancer, the area under curve (AUC) of ProGRP for lung cancer diagnosis was 0.735, with a specificity of 61.7% and sensitivity of 86.2%. The AUC of CA199 for lung cancer diagnosis was 0.686, with a specificity of 65.0% and sensitivity of 78.9%. The AUC of CA125 for lung cancer diagnosis was 0.717, with a specificity of 63.3% and sensitivity of 81.3%. The AUC of CA153 for lung cancer diagnosis was 0.733, with a specificity of 60.0% and sensitivity of 78.9%. The AUC of the combination of the four indices was 0.899, with a specificity of 75.0% and sensitivity of 86.2%. **Conclusion** Combined detection of ProGRP, CA199, CA125 and CA153 in pleural fluid is of great value in diagnosis of lung cancer, which can provide reference for early clinical screening and diagnosis.

Key words: pro-gastrin-releasing peptide; carbohydrate antigen 199; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 153; lung cancer

肺癌指原发于肺部支气管黏膜及腺体的恶性肿瘤,近年来全球范围内发病率和病死率均呈明显升高趋势。肺癌临床表现较复杂,发病早期缺乏典型症状,大部分患者确诊时已处于晚期,失去根治手术治疗指征,错过最佳治疗时间,预后不理想^[1]。因此早期、准确诊断肺癌对改善肺癌患者预后具有重要意义。胸腔积液是机体发生病理性变化的重要表现,大多由炎症、结核及肿瘤等导致,临床数据表明,10%~30%的胸腔积液由恶性肿瘤引起^[2]。常规脱落细胞检查鉴别良、恶性胸腔积液具有较高特异度,但阳性率较低,漏诊率较高^[3]。随着生物学技术不断发展,肿瘤标志物广泛用于恶性肿瘤早期筛查、诊断及预后评估,具有可重复、操作简便等优点。本研究回顾性分析北京市中西医结合医院(以下简称“本院”)收治的疑似肺癌患者临床资料,分析胸腔积液中胃泌素释放肽前体(ProGRP)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)对肺癌的诊断价值,为临床早期诊断肺癌提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 8 月至 2020 年 8 月收治的 186 例疑似肺癌患者为研究对象,以病理结果为“金标准”分为肺癌组 123 例、肺部良性病变组 63 例,另选取同期本院健康体检者 60 例为对照组。肺癌的诊断标准:参照《肺癌实验室诊断专家共识》^[4]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)临床资料完整;(3)均经组织病理活检及胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 检测。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期女性;(2)合并严重肝、肾功能异常;(3)合并内分泌系统、免疫系统、血液系统疾病、严重感染或其他组织

良、恶性肿瘤者;(4)胸腔积液检测前接受放化疗者。肺癌组患者中男 83 例,女 40 例;年龄 24~75 岁,平均(63.24 \pm 8.46)岁;肿瘤分期:I 期 65 例,II 期 58 例;病理类型:小细胞癌 19 例,腺癌 72 例,鳞状细胞癌 32 例。肺部良性病变组中男 41 例,女 22 例;年龄 28~72 岁,平均(62.90 \pm 8.24)岁;疾病类型:肺部感染 32 例,肺结核 19 例,慢性阻塞性肺疾病 12 例。对照组中男 39 例,女 21 例;年龄 26~72 岁,平均(62.70 \pm 8.33)岁。3 组研究对象性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平检测:所有患者入院时、体检者在体检时经胸膜穿刺抽取胸腔积液 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液保存于一 70 °C 冻库中待测。采用酶联免疫吸附法检测胸腔积液 ProGRP 水平,采用化学发光法检测胸腔积液 CA199、CA125、CA153 水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。步骤均严格按照说明书进行。

1.3 评价指标 分析比较肺癌组、肺部良性病变组、对照组胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平。分析比较小细胞癌、腺癌、鳞状细胞癌患者胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平单独及联合检测诊断肺癌的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 肺癌组、肺部良性病变组、对照组 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平比较 肺癌组胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平明显高于肺部良性病变组及对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理类型肺癌患者胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平 腺癌、鳞状细胞癌、小

细胞癌患者胸腔积液 CA199、CA125、CA153 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；小细胞癌患者胸腔积液 ProGRP 水平明显高于腺癌、鳞状细胞癌($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 诊断肺癌的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,4 项指标联合检测诊断肺癌的曲线下面积(AUC)最大。见表 3。

表 1 肺癌组、肺部良性病变组、对照组 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | ProGRP(pg/mL) | CA199(U/mL) | CA125(U/mL) | CA153(U/mL) |
|---------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 肺癌组 | 123 | 131.24 ± 20.87 ^{#*} | 102.90 ± 18.60 ^{#*} | 236.70 ± 26.78 ^{#*} | 60.33 ± 10.03 ^{#*} |
| 肺部良性病变组 | 63 | 67.33 ± 15.74 [#] | 36.24 ± 8.06 [#] | 39.11 ± 7.27 [#] | 18.20 ± 4.87 [#] |
| 对照组 | 60 | 65.51 ± 14.99 | 33.98 ± 7.65 | 37.21 ± 6.85 | 17.22 ± 4.50 |
| F | | 402.35 | 690.91 | 3 148.25 | 908.33 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与对照组比较，[#] $P < 0.05$ ；与肺部良性病变组比较，* $P < 0.05$ 。

表 2 不同病理类型肺癌患者胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 水平($\bar{x} \pm s$)

| 肺癌病理类型 | n | ProGRP(pg/mL) | CA199(U/mL) | CA125(U/mL) | CA153(U/mL) |
|--------|----|------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| 腺癌 | 72 | 105.67 ± 21.65 | 104.31 ± 19.06 | 234.09 ± 27.14 | 57.28 ± 9.84 |
| 鳞状细胞癌 | 32 | 100.90 ± 20.30 | 102.51 ± 18.50 | 238.74 ± 26.89 | 62.68 ± 10.11 |
| 小细胞癌 | 19 | 284.26 ± 40.21 ^{#*} | 101.88 ± 18.24 | 243.16 ± 26.31 | 61.03 ± 10.14 |
| F | | 416.20 | 0.18 | 0.98 | 0.04 |
| P | | <0.001 | 0.83 | 0.38 | 0.98 |

注：与腺癌比较，[#] $P < 0.05$ ；与鳞状细胞癌比较，* $P < 0.05$ 。

表 3 胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 诊断肺癌的 ROC 曲线分析

| 指标 | AUC | 特异度 (%) | 灵敏度 (%) | 准确度 (%) | Cut-off 值 | P |
|--------|-------|---------|---------|---------|-------------|--------|
| ProGRP | 0.735 | 61.7 | 86.2 | 73.9 | 95.41 pg/mL | <0.001 |
| CA199 | 0.686 | 65.0 | 78.9 | 69.5 | 62.71 U/mL | <0.001 |
| CA125 | 0.717 | 63.3 | 81.3 | 71.3 | 126.99 U/mL | <0.001 |
| CA153 | 0.733 | 60.0 | 78.9 | 72.3 | 50.41 U/mL | <0.001 |
| 4 项联合 | 0.899 | 75.0 | 86.2 | 80.6 | — | <0.001 |

注：—表示该项无数据。

3 讨 论

肺癌发病机制较复杂,转移率高,5 年生存率低,是对人类生命健康威胁最大的恶性肿瘤之一^[5-6]。早期准确诊断、及时治疗是改善肺癌患者预后的关键。肿瘤标志物指由肿瘤细胞产生、分泌、释放的,以酶、抗原、激素等形式存在于细胞、血液或组织中的物质,这类物质在健康者体内水平极低,但在肿瘤组织中水平显著升高^[7]。肿瘤标志物检测具有重复性良好、操作简便的优点,现已广泛用于肿瘤的早期筛查、诊断、预后评估。恶性胸腔积液是肺癌的重要表现之一,胸腔积液的良、恶性鉴别主要通过检查胸腔积液中肿瘤

细胞脱落情况,但由于胸腔积液采集到的肿瘤脱落细胞量低,此种方法存在特异度、灵敏度低的不足^[8]。有学者认为,由于肿瘤侵犯胸膜,癌细胞增殖,释放至胸腔内的量明显增加,肿瘤标志物滞留在胸腔内不易被血液运送至肝脏灭活,导致胸腔积液中肿瘤标志物水平高于血清中标志物水平^[9]。因此检测胸腔积液中肿瘤标志物逐渐成为研究热点。

ProGRP 是促胃液素释放肽前体,已被证实普遍存在于神经纤维、非胃窦组织、脑组织及肺组织的神经内分泌细胞中^[10-11]。研究指出,ProGRP 在神经内分泌起源肿瘤如小细胞肺癌中呈高表达,在非小细胞肺癌及肺部良性病变中呈低表达,诊断小细胞肺癌具有较高的特异度和灵敏度^[12]。本研究中,小细胞癌患者胸腔积液 ProGRP 水平明显高于鳞癌和腺癌,与文献^[12]结论一致。肺癌患者胸腔积液 ProGRP 水平明显高于肺部良性病变患者及对照组($P < 0.05$),经 ROC 曲线分析显示单独采用 ProGRP 诊断肺癌的 AUC 为 0.736,具有一定价值,但特异度较低。CA199 是黏蛋白型糖蛋白,在胰腺癌患者血清中表达水平明显升高,随着研究进展,CA199 被证实存在于胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中呈高表达^[13]。本研究结果显示,肺癌患

者胸腔积液 CA199 水平显著高于肺部良性病变患者、对照组($P < 0.05$), ROC 曲线分析结果显示, 其诊断肺癌的 AUC 为 0.686, 可见单独使用胸腔积液 CA199 诊断肺癌的临床应用价值有限。

CA125 是上皮来源间皮组织中的高分子糖蛋白性抗原, 在正常心包膜、胸膜、腹膜中均可表达, 但表达水平较低。研究指出, CA125 在生殖系统恶性肿瘤中高表达, 在卵巢癌的诊断中灵敏度和特异度均较高^[14]。也有研究显示, CA125 在结核性胸腔积液、子宫内膜异位症等疾病中也呈高表达^[15]。本研究中, 肺癌患者胸腔积液 CA125 水平明显高于肺部良性病变者及对照组($P < 0.05$), ROC 曲线分析结果显示, 其诊断肺癌的 AUC 为 0.717, 特异度为 63.3%, 可见胸腔积液 CA125 水平可在一定范围内提示肿瘤性质, 但单独检查价值受限。CA153 属多形上皮黏蛋白, 是一类在细胞膜上固定的相对分子质量较大的黏性糖蛋白变体, 由细胞内、细胞膜及糖基丰富的细胞外区构成。研究报道, 细胞发生癌变后会激活细胞中糖基转化酶, 增强膜结构上蛋白酶及唾液酶活性, 破坏细胞骨架, 造成组织细胞表面糖类抗原脱离并释放^[16]。本研究结果显示, 肺癌患者胸腔积液中 CA153 水平显著高于肺部良性病变者($P < 0.05$), 但其单独诊断肺癌的价值并不高。ROC 曲线分析结果显示, 4 项指标联合检测诊断肺癌的 AUC 为 0.899, 特异度为 75.0%, 灵敏度为 86.2%。说明胸腔积液 ProGRP、CA199、CA125、CA153 联合检测诊断肺癌具有较高效能。

综上所述, 胸腔积液 ProGRP 联合 CA199、CA125、CA153 诊断肺癌具有较高价值, 可为临床早期筛查、诊断肺癌提供参考。

参考文献

[1] 刘鹭, 程建平, 金跃, 等. 血清 ProGRP、HE4、CA153、CEA 和 CYFRA21-1 联合检测在肺部良恶性疾病中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 135(1): 105-107.

[2] ZHANG Q Y, LV Z, SUN L P, et al. Clinical significance of serum markers reflecting gastric function and H. pylori infection in colorectal cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(10): 2229-2236.

[3] 李迎, 王菲, 贺向东, 等. CA153 联合 CA199 对良恶性腹腔积液的鉴别诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1):

66-68.

[4] 闫存玲, 郭子健. 肺癌实验室诊断专家共识[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 15-23.

[5] 黄芳, 薛丽, 宋琳岚, 等. 胸水和血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 Pro-GRP 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 247(13): 88-92.

[6] 熊娟. 探讨肿瘤标志物(CA153、CA199、CA125、CEA)联合检测对乳腺癌、卵巢癌和结直肠癌的诊断价值[J]. 中国社区医师, 2017, 33(1): 93-94.

[7] 曹芹, 高培慧, 李雪冰. CEA、CA125、pro-GRP 及 CYFRA21-1 联合检测诊断肺癌的临床价值[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 603-605.

[8] 张驰, 石岚, 王培培, 等. 胃泌素释放肽前体、糖类抗原 19-9、糖类抗原 125 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(9): 894-906.

[9] 刘涛, 杨燕, 刘博, 等. 联合检测胸腹腔积液 sCD44V6、CEA、CYFRA21-1、CA199、NSE、CA125 对良恶性疾病鉴别诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 53-55.

[10] GUO J, YU J, SONG X, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Open Medicine, 2017, 50(3): 131-137.

[11] 吴学军, 罗红. 胃泌素释放肽前体联合神经特异性烯醇化酶诊断肺小细胞肺癌的价值[J]. 医学临床研究, 2018, 35(4): 783-784.

[12] 杨常建, 景晓刚. 血清 TAM、NSE、SCC-Ag、Cyfra21-1 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 徐州医学院学报, 2014, 34(10): 672-675.

[13] 郭九玲, 扈成伟, 李冬霞, 等. 动态监测血清 CEA、CA19-9、CA125、CA153 和 CYFRA21-1 对肺癌患者围手术期疗效评估的临床研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1701-1703.

[14] FENG F, TIAN Y, XU G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737.

[15] 张海晨, 王浩, 宋云霄, 等. 多项肿瘤标志物联合检测模型在肺癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学, 2018, 21(7): 590-596.

[16] 邹传伟, 王小拍, 周丽霞. EGFR 基因突变与肿瘤标志物表达的关联性及其对原发性肺癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2426-2430.

(收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2022-02-22)