

肿瘤标志物联合诊断对转移性肺癌的临床意义

刘 刚, 顾春瑜, 赵桥妹, 于 勇

【摘要】 目的 探讨癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、血细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, CY21)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和糖类抗原 125(carbohydrate antigen, CA125)对转移肺癌的临床诊断价值。**方法** 采用电化学发光免疫分析技术(electrochemiluminescenceimmunoassay, ECLIA)法测定 59 例正常健康被试(对照组)、59 例非转移肺癌患者、50 例转移肺癌患者血清中的 CEA、CY21、NSE 和 CA125 水平。结合临床资料, 分析其临床诊断价值。**结果** 与对照组比较, 两种肺癌患者中 4 种肿瘤标志物含量均有升高趋势, 非转移肺癌患者血清 CEA、NSE 水平变化具有统计学差异($P < 0.05$), 转移肺癌患者 4 种肿瘤标志物含量均显著增高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与非转移肺癌患者比较, 转移肺癌患者四种肿瘤标志物含量均明显增高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 单独检测血清 CEA、CY21、NSE 和 CA125 对转移肺癌诊断的阳性率分别为 64.00%、44.00%、48.00% 和 50.00%, 联合检测达到 94.00%。**结论** 4 项肿瘤标志物联合检测可明显提高转移肺癌诊断的阳性率, 有重要的临床应用价值。

【关键词】 肿瘤标志物; 转移肺癌; 诊断

【中图分类号】 R 734.2

【文献标识码】 A

Clinical Significance of Unified Tumor Markers in Diagnosis of Metastatic Lung Cancer

LIU Gang, GU Chun-yu, ZHAO Qiao-mei, YU Yong. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100048, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical diagnostic value of carcino embryonic antigen (CEA), cytokeratin-19-fragment (CY21), neuron specific enolase (NSE) and carbohydrate antigen (CA125) on metastatic lung cancer. **Methods** Serum CEA, CY21, NSE and CA125 levels of 59 healthy control subjects, 59 patients with non-metastatic lung cancer and 50 patients with metastatic lung cancer were determined by electrochemiluminescenceimmunoassay (ECLIA). The diagnostic value of these markers was evaluated based on the clinical materials. **Results** Compared with the control group, the levels of 4 tumor markers in the two patient groups were higher, and the difference was significant in CEA and NSE levels of non-metastatic lung cancer group ($P < 0.05$) and all the 4 markers in metastatic lung cancer group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with the non-metastatic lung cancer group, the levels of 4 tumor markers were significantly higher ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The sensitivity of CEA, CY21, NSE, CA125 and unified detection of the 4 markers in the diagnosis of metastatic lung cancer was 64.00%, 44.00%, 48.00%, 50.00% and 94.00% respectively. **Conclusion** Unified detection of the 4 tumor markers together can increase the sensitivity in the diagnosis of metastatic lung cancer and has important application value in clinic.

【Key words】 Tumor markers; Metastatic lung cancer; Diagnosis

肺癌是当今世界各国常见的恶性肿瘤, 被认为是目前对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤^[1]。肺癌的诊断手段除影像学、病理学外, 血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的作用日趋重要^[2]。肿瘤标志物是肿瘤细胞分泌的肽类物质, 在正常组织和良性病变中不存在或很低, 而在肿瘤患者的组织、体液和排泄物中, 血清肿瘤标志物基本都可以检测到^[3]。目前, 尚未发现特异性的肺癌肿瘤标志物用于肺癌的诊断, 而单一肿瘤标志物检测存在敏感性较低的问题。因此, 对肿瘤

标志物的联合检测可能为转移性肺癌的早期诊断提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2007-10/2009-10 月, 在作者医院诊治的肺癌患者为研究对象, 符合肺癌诊断标准。均经痰或胸腔积液脱落细胞检查、纤维支气管镜检查、手术或皮肺穿刺病理证实。临床为原发性肺癌, 未经过放、化疗治疗。符合以上标准的共有 109 例患者入选。59 例肺癌患者组中, 男性 39 例, 女性 20 例; 年龄 54~78 (52.22 ± 6.59) 岁; 50 例肺癌转移组中, 男性 27 例, 女

性 23 例;年龄 53~79(53.47±5.57)岁;另选择同期体检的健康查体者 59 例为正常对照组,男性 40 例,女性 19 例;年龄 52~71(56.63±7.85)岁。3 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 方法

采集受试对象外周静脉血 5 ml,以 3000 r/min 离心 10 min,分离血清后置 -80℃ 保存待用。采用电化学发光法(electrochemiluminescenceimmunoassay, ECLIA)测定 4 项肿瘤标志物癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、血细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, CY21)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和糖类抗原 125(carbohydrate antigen, CA125)水平,以 CEA>4.4 ng/ml, CY21>3.3 ng/ml, NSE>15.2 ng/ml, CA125>35 U/ml 为阳性判定标准。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 13.0 统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较行 F 检验,组内两两比较采用 q 检验,配对资料采用配对 t 检验。 P

<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

研究表明肺癌患者 4 项肿瘤标志物水平及阳性率均高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与正常对照组比较,非转移组 CEA 为(11.94±3.08)ng/ml,水平明显升高($t=3.45, P<0.05$);CY21 为(6.17±2.96)ng/ml, NSE 为(22.53±2.18)ng/ml, CA125 为(36.50±5.34)U/ml,水平具有升高趋势但无统计学差异($P>0.05$)。肺癌转移组中 4 项肿瘤标志物水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。分析单指标阳性率发现,4 项肿瘤标志物阳性率均高于正常对照组,转移组中的 CEA(64.00%)、CA125(50.00%)阳性率显著高于其他两组($\chi^2_{\text{CEA}}=7.88, \chi^2_{\text{CA125}}=6.54, P<0.01$)。联合诊断发现,转移组中阳性率高达 94.00%,非转移组为 71.18%,正常对照组为 45.76%,转移组显著高于其他两组($\chi^2_{\text{正常对照组}}=8.01, \chi^2_{\text{非转移组}}=6.38, P<0.01$),具体数据见表 1、表 2。

表 1 各组人群血清中 CEA、CY21、NSE、CA125 的水平 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The serum CEA, CY21, NSE and CA125 levels in all the groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	CEA(ng/ml)	CY21(ng/ml)	NSE(ng/ml)	CA125(U/ml)
肺癌转移组	50	56.61±13.60***#	13.66±3.42***#	28.76±5.01*#	92.0±18.76***#
肺癌非转移组	59	11.94±3.08*	6.17±2.96	22.53±2.18*	36.50±5.34
正常对照组	59	5.13±2.52	4.91±1.34	16.44±4.61	36.04±5.05

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与非转移组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

表 2 各组人群血清中 CEA、CY21、NSE、CA125 的阳性百分率 [%(*n*)]

Table 2 The positive rate of serum CEA, CY21, NSE and CA125 in all the groups [%(<i>n</i>)]						
组别	<i>n</i>	CEA	CY21	NSE	CA125	联合诊断
肺癌转移组	50	64.00(32)***#	44.00(22)	48.00(24)	50.00(25)***#	94.00(47)***#
肺癌非转移组	59	40.68(24)	45.76(27)	55.93(33)	32.20(19)	71.18(42)*
正常对照组	59	38.98(23)	32.20(19)	40.68(24)	23.73(14)	45.76(27)

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与非转移组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

3 讨论

肺癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤,已成为世界上肿瘤致死的首要病因。随着分子生物学的研究进展,肿瘤标志物在肺癌的诊断、疗效评估和预后判断中的价值越来越受到重视。血清肿瘤标志物是指肿瘤组织和细胞内由于癌基因及其产物的异常表达所产生的抗原和生物活性物质,反映肿瘤发生过程中相关基因的变化;它对肺癌的诊断、疗效评价和预后判断等都有很大帮助^[4-5]。

CEA、CY21、NSE 和 CA125 是肺癌联检常用指

标,本文联检血清 CEA、CY21、NSE 和 CA125 水平及血清阳性率,探讨其在转移肺癌诊断中的价值。CEA 升高程度与肺癌的广泛程度有关,CEA 水平的动态变化,能反映患者的治疗效果。在随访过程中若 CEA 急剧升高,提示肝转移、骨转移等远隔转移的可能性,且多先于影像学诊断出现^[6-7]。本研究发现肺癌转移组中 CEA[(56.61±13.60)ng/ml]增高水平显著高于其他两组($P<0.01$),检测 CEA 阳性率发现肺癌转移组阳性率同样高于其他两组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。CY21 是血清中可溶性细胞角蛋白 19 的碎片。研究表明,CY21 在小细胞肺癌表达最弱,鳞癌

最强,腺癌次之。非小细胞肺癌患者治疗结束时的 CY21 水平是一个很有意义的阴性预后指标,尤其是治疗后血清 CY21 含量下降程度的大小对临床预后判断有非常重要的价值^[8-9],对监测鳞状细胞癌治疗中和治疗后的病情变化具有较大价值。本研究通过检测患者血清 CY21 水平及阳性率发现,肺癌发生转移后, CY21 水平会显著增高,与非转移组及正常对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),但各组阳性率比较均无统计学意义,实验提示 CY21 血清水平能及时的反映肺癌的转移情况。NSE 是神经母细胞瘤和小细胞肺癌的标志物^[10-11],目前已公认可作为小细胞肺癌高特异性、高灵敏度的肿瘤标志物。有报道 NSE 水平也与肺癌转移程度相关,但与转移的部位无关;NSE 水平与其对治疗的反应性之间也有一个良好的相关性。本研究发现, NSE 水平在肺癌患者中表达具有增高趋势,转移组中 NSE 水平显著高于正常对照组及非转移组($P < 0.05$),肺癌组中 NSE 阳性率同样具有增高趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究发现肺癌患者血清 CA125 有较高的阳性率。CA125 可作为肺癌患者的独立预后指标,而不受肿瘤大小、分期、组织类型、患者年龄的影响^[12-13]。检测 CA125 血清水平及阳性率发现,肺癌转移组 CA125 的水平为(92.00 ± 18.76)U/ml,阳性率为 50.00%,二者显著高于其他两组($P < 0.01$),但肺癌组血清水平及阳性率与正常组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CA125 在提示肺癌转移方面具有重要的意义。

本实验研究表明,肺癌转移组中单个指标的血清阳性率分别为 CEA 64.00%、CY21 44.00%、NSE 48.00%、CA125 50.00%,单指标检测有一定的临床指导意义,但容易漏诊和误诊。由于单项肿瘤标志物的检测对转移肺癌的诊断有一定的局限性,易引起部分患者的漏诊,因而本研究采用 4 项肿瘤标志物联合检测,结果表明 4 项肿瘤标志物联合检测在转移肺癌及非转移肺癌诊断中有较高的敏感性,二者阳性率分别为 94.00% 及 71.18%,显著高于单个指标的敏感性。提示,4 项肿瘤标志物联合检测可以弥补单项指标诊断的漏诊,弥补单项指标对转移肺

癌敏感性不强的缺点。

参 考 文 献

- [1] Tamási L, Müller V. Symptoms and diagnostics of lung neuroendocrine tumors[J]. Orv Hetil, 2011, 152(10):366-370
- [2] 焦 扬,吕晓娴,刘 冰.联合检测肿瘤标志物在胸腔积液中的应用价值[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(3):199-200
- [3] Qualls JE, Murray PJ. Tumor macrophages protective and pathogenic roles in cancer development[J]. Curr Top Dev Biol, 2011, 94:309-328
- [4] Mittal KR, Chen F, Wei JJ, *et al.* Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas[J]. Mod Pathol, 2009, 22(10):1303-1311
- [5] Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, *et al.* Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy[J]. Am J Pathol, 2009, 175(2):808-816
- [6] Tufman A, Huber RM. Biological markers in lung cancer: A clinician's perspective[J]. Cancer Biomark, 2010, 6(3-4):123-135
- [7] Watanabe Y, Endo S, Tsubochi H, *et al.* Large-cell neuroendocrine carcinoma without immunohistological positivity or serum elevation of CEA until relapse[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 56(11):547-550
- [8] Fujita J, Ohtsuki Y, Bandoh S, *et al.* Elevation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in serum of patients with radiation pneumonitis: possible marker of epithelial cell damage[J]. Respir Med, 2004, 98(4):294-300
- [9] Han KQ, Huang G, Gao CF, *et al.* Identification of lung cancer patients by serum protein profiling using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. Am J Clin Oncol, 2008, 31(2):133-139
- [10] Wojcik E, Rychlik U, Skotnicki P, *et al.* Utility of ProGRP determinations in cancer patients[J]. Clin Lab, 2010, 56(11-12):527-534
- [11] Hula NM, Khmel' TO, Klimashevskiy VM, *et al.* N-stearoyl ethanolamine inhibits growth and metastasis of the Lewis carcinoma and modulates lipid composition of the lung during tumorigenesis in mice[J]. Ukr Biokhim Zh, 2006, 78(1):135-142
- [12] Ozsahin SL, Turgut B, Nur N, *et al.* Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(1):68-69
- [13] Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, *et al.* Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma[J]. Pathol Int, 2007, 57(4):190-199

(2011-04-22 收稿 2011-07-11 修回)