

6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用研究

刘燕燕 李秀 赵海泉

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31371324)

作者单位: 230011 合肥市, 安徽省济民肿瘤医院检验科(刘燕燕 赵海泉)

230001 合肥市, 安徽医科大学第三附属医院呼吸科(李秀)

通讯作者: 赵海泉, Email: haiquanzhao12@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.001

【摘要】 目的 评价 6 种血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断和治疗的临床意义。方法 选择 2014 年 1 月至 10 月在安徽省济民肿瘤医院住院治疗的肺癌患者 206 例, 其中经病理或细胞学证实的初治肺癌患者 110 例, 鳞癌 37 例, 腺癌 30 例, 小细胞肺癌 (SCLC) 30 例, 鳞腺癌 13 例; 同期选择 60 例健康体检者和 61 例良性肺部疾病患者 (肺结核 36 例, 一般肺内感染 25 例) 作为对照。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测各组血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA)、组织多肽特异性抗原 (TPA)、胃泌素释放肽前体 (pro-GRP)、抑癌基因 P53 表达蛋白 (P53 抗体) 水平, 分析 6 种血清肿瘤标志物单项或联合应用对肺癌的临床诊断价值。结果 肺癌组血清 CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 水平均明显高于良性肺部疾病组和健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而后两组间差异无统计学意义。进一步分析显示, P53 抗体在腺癌、鳞癌、鳞腺癌、SCLC 中的水平均较高, 分别为 (3.1 ± 2.2) 、 (3.8 ± 2.3) 、 (2.9 ± 2.1) 、 (3.4 ± 1.8) $\mu\text{g/L}$, 且差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CEA 在腺癌中高效表达, 且明显高于鳞癌、鳞腺癌、SCLC ($\mu\text{g/L}$: 10.3 ± 7.4 比 8.4 ± 4.9 、 8.8 ± 4.8 、 8.5 ± 5.1 , P 均 < 0.05); NSE 和 pro-GRP 在 SCLC 中表达量较高, 且明显高于腺癌、鳞癌、鳞腺癌 [NSE ($\mu\text{g/L}$): 36.7 ± 22.2 比 14.7 ± 7.2 、 16.5 ± 14.3 、 13.6 ± 5.9 , pro-GRP ($\mu\text{g/L}$): 58.2 ± 55.4 比 7.9 ± 7.1 、 7.7 ± 4.8 、 9.2 ± 6.8 , P 均 < 0.01]; TPA、CYFRA21-1 在鳞癌中高效表达, 且表达量明显高于腺癌、鳞腺癌和 SCLC [TPA ($\mu\text{g/L}$): 7.9 ± 6.7 比 5.8 ± 4.6 、 5.1 ± 4.2 、 4.1 ± 3.3 , CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$): 11.2 ± 4.5 比 7.8 ± 5.4 、 7.3 ± 5.3 、 7.4 ± 4.8 , P 均 < 0.05]。6 种血清肿瘤标志物联合检测用于诊断肺癌的敏感度高达 97.4%, 特异度高达 94.3%, 准确度可达 88.7%, 均明显高于单项肿瘤标志物。结论 血清肿瘤标志物联合检测可明显提高肺癌患者诊断的敏感度、特异度和准确度, 对肺癌患者的早期诊断和治疗具有重要临床意义。

【关键词】 血清肿瘤标志物; 联合检测; 肺癌

Application research of six tumor markers in the diagnosis of lung cancer

LIU Yan-yan¹, LI Xiu², ZHAO Hai-quan¹. ¹Department of Laboratory Medicine, Anhui Jimin Cancer Hospital, Hefei 230011, China ²Department of Respiratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

【Abstract】 To analyze the clinical effect of six kinds of serum tumor markers and their combined power for the diagnosis and treatment of lung cancer. **Methods** 206 patients with lung cancer admitted to Anhui Jimin Cancer Hospital from January to October in 2014 were enrolled, and 110 patients with primary lung cancer were confirmed by pathology or cytology, squamous cell carcinoma in 37 patients, adenocarcinoma in 30 patients, small cell lung carcinoma (SCLC) in 30 patients, adeno-squamous carcinoma in 13 patients. Over the same period, 60 healthy subjects and 61 patients with benign pulmonary disease (36 patients of pulmonary tuberculosis, 25 patients of general pulmonary infection) were selected as the control group. The levels of six serum tumor markers including neuron-specific enolase (NSE), cell keratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide specific antigen (TPA), pro-gastrin-releasing peptide

(pro-GRP), and tumor suppressor gene P53 expression protein (P53 antibody) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Clinical diagnosis accuracy of lung cancer by the six kinds of serum tumor markers alone or combined were analyzed. **Results** The levels of serum CEA, TPA, P53 antibody, pro-GRP, CYFRA21-1, and NSE in lung cancer patients were significantly higher than those of healthy adults and patients with respiratory infection with statistical differences (P all < 0.05), but no significant difference was found between the later two groups. Further analysis showed that P53 antibody in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, adeno-squamous carcinoma, and SCLC was in the higher level, which was (3.1 ± 2.2) , (3.8 ± 2.3) , (2.9 ± 2.1) , (3.4 ± 1.8) $\mu\text{g/L}$ respectively, without statistical differences ($P > 0.05$). CEA in adenocarcinoma with high expression, which was significantly higher than that in squamous cell carcinoma, adeno-squamous carcinoma, and SCLC ($\mu\text{g/L}$: 10.3 ± 7.4 vs. 8.4 ± 4.9 , 8.8 ± 4.8 , 8.5 ± 5.1 , P all < 0.05). NSE and pro-GRP in SCLC were in high expression, which were significantly higher than those in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and adeno-squamous carcinoma [NSE ($\mu\text{g/L}$): 36.7 ± 22.2 vs. 14.7 ± 7.2 , 16.5 ± 14.3 , 13.6 ± 5.9 ; pro-GRP ($\mu\text{g/L}$): 58.2 ± 55.4 vs. 7.9 ± 7.1 , 7.7 ± 4.8 , 9.2 ± 6.8 , P all < 0.01]. TPA and CYFRA21-1 in patients with squamous cell carcinoma were significantly higher than those in adenocarcinoma, adeno-squamous carcinoma and SCLC [TPA ($\mu\text{g/L}$): 7.9 ± 6.7 vs. 5.8 ± 4.6 , 5.1 ± 4.2 , 4.1 ± 3.3 ; CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$): 11.2 ± 4.5 vs. 7.8 ± 5.4 , 7.3 ± 5.3 , 7.4 ± 4.8 , P all < 0.05]. The sensitivity, specificity and accuracy degree of six kinds of tumor markers combined detection were 97.4%, 94.3% and 88.7% respectively, which were superior to single detection of tumor markers. **Conclusion** The serum tumor markers combined detection can significantly improve the sensitivity and accuracy of the patients with lung cancer, which have significant clinical significance in the diagnosis and treatment of patients with lung cancer.

【Key words】 Serum tumor marker; Combined detection; Lung cancer

近年来,我国肺癌的病死率及发病率平均每年分别上升 4.5%、26.9%,居我国恶性肿瘤性疾病首位^[1-2]。早期诊断和早期治疗是目前预防肺癌发生和降低病死率的最有效办法^[1-2]。随着医学研究的进步与发展,研究人员发现,肿瘤细胞在癌变的发生和增殖过程中能产生与分泌一些化学物质,如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、组织多肽特异性抗原(TPA)等^[3]。已有研究表明,CEA、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及 CYFRA21-1 单独检测在明确肺癌类型、临床分期和疗效评价中有较高的应用价值,但该研究对各肿瘤标志物联合应用的临床价值及优势尚未阐明^[4]。故本研究对肺癌患者血清中肿瘤标志物 CEA、TPA、抑癌基因 P53 表达蛋白(P53 抗体)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)、CYFRA21-1、NSE 进行检测,旨在评价其联合检测在肺癌辅助诊断中的效果,为临床选择敏感度高、特异度好及准确度高的血清肿瘤标志物组合提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 肺癌组 选择 2014 年 1 月至 10 月在安徽省济民肿瘤医院住院治疗的肺癌患者 206 例,经病理或细胞学证实为初治肺癌患者 110 例,其中男性

70 例,女性 40 例;平均年龄(59.0 ± 3.3)岁;鳞癌 37 例,腺癌 30 例,小细胞肺癌(SCLC)30 例,鳞腺癌 13 例。

1.1.2 健康对照组 以同期 60 例健康体检成人为健康对照组,其中男性 30 例,女性 30 例;平均年龄(48.3 ± 3.0)岁。

1.1.3 良性肺部疾病组 以同期 61 例良性肺部疾病患者为阳性对照组,其中肺结核 36 例,一般肺内感染 25 例;其中男性 41 例,女性 20 例;平均年龄(52.0 ± 2.4)岁。

1.2 主要试剂与方法 采集清晨空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min(离心半径为 9.4 cm)离心 10 min,后分离血清, -20 °C 冰冻保存,批量检测。全部标本的检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)。采用罗氏公司全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清 CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 水平。6 种肿瘤标志物 CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 的临界值分别为 $4.3 \mu\text{g/L}$ 、 $5.0 \mu\text{g/L}$ 、 $1.1 \mu\text{g/L}$ 、 $4.3 \mu\text{g/L}$ 、 $3.2 \mu\text{g/L}$ 、 $13 \mu\text{g/L}$ ^[5-6]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组 6 种肿瘤标志物检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	CEA($\mu\text{g/L}$)	TPA($\mu\text{g/L}$)	P53 抗体($\mu\text{g/L}$)	pro-GRP($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	60	2.6 \pm 1.2	0.6 \pm 0.2	0.9 \pm 0.8	1.9 \pm 1.4	2.4 \pm 1.2	11.8 \pm 5.2
良性肺部疾病组	61	3.2 \pm 1.5	0.7 \pm 0.3	1.2 \pm 0.8	2.7 \pm 1.7	3.4 \pm 2.1	13.5 \pm 8.7
肺癌组	110	10.2 \pm 5.4 ^{ab}	5.7 \pm 4.3 ^{ab}	3.4 \pm 2.3 ^{ab}	20.8 \pm 17.6 ^{ab}	8.5 \pm 4.6 ^{ab}	35.8 \pm 26.1 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与良性肺部疾病组比较,^b $P < 0.05$

表 2 不同病理类型肺癌患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理类型	例数(例)	CEA($\mu\text{g/L}$)	TPA($\mu\text{g/L}$)	P53 抗体($\mu\text{g/L}$)	pro-GRP($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)
腺癌	30	10.3 \pm 7.4 ^a	5.8 \pm 4.6	3.1 \pm 2.2	7.9 \pm 7.1	7.8 \pm 5.4	14.7 \pm 7.2
鳞癌	37	8.4 \pm 4.9	7.9 \pm 6.7 ^a	3.8 \pm 2.3	7.7 \pm 4.8	11.2 \pm 4.5 ^a	16.5 \pm 14.3
鳞腺癌	13	8.8 \pm 4.8	5.1 \pm 4.2	2.9 \pm 2.1	9.2 \pm 6.8	7.3 \pm 5.3	13.6 \pm 5.9
SCLC	30	8.5 \pm 5.1	4.1 \pm 3.3	3.4 \pm 1.8	58.2 \pm 55.4 ^b	7.4 \pm 4.8	36.7 \pm 22.2 ^b

注:与其他类型肺癌比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2 结果

2.1 一般资料 3组受试者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),说明3组资料均衡,有可比性。

2.2 3组 6种血清肿瘤标志物水平比较 肺癌组血清 CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 水平均明显高于良性肺部疾病组、健康对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);而良性肺病疾病组与健康对照组上述指标比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.3 不同病理类型肺癌患者血清肿瘤标志物水平比较 P53 抗体在不同组织类型肺癌中的水平均较高,差异无统计学意义($P > 0.05$);SCLC pro-GRP、NSE 水平显著高于其他 3 种类型肺癌,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);鳞癌以 TPA 和 CYFRA21-1 变化最大,CEA 则在腺癌中的水平高于其他类型肺癌,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.4 6种血清肿瘤标志物单项及联合检测诊断肺癌的敏感度、特异度及准确度比较 TPA、P53 抗体和 pro-GRP 对肺癌的检测具有很高的特异度,其中 TPA 的敏感度也较高。由于单项血清肿瘤标志物敏感度及特异度较差,因此,单项检测血清肿瘤标志物的手段不宜用于肺癌的诊断,故考虑将 6 种血清肿瘤标志物进行有效组合。将 CEA、TPA、CYFRA21-1、NSE、pro-GRP 分别与 P53 抗体进行相应的有效组合,并计算组合后诊断肺癌的敏感度、特异度及准确度,结果表明,各组合肿瘤标志物的敏感度和准确度显著高于单项血清肿瘤标志物;2 种、3 种及 4 种组合的肿瘤标志物特异度相对于单项肿瘤标志物略有降低。6 种肿瘤标志物联合检

测的敏感度及准确度明显升高,特异度高达 94.3%。见表 3。

表 3 肿瘤标志物单项及联合检测诊断肺癌的敏感度、特异度及准确度

肿瘤标志物	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
CEA	46.6	86.3	62.9
TPA	63.2	90.1	64.7
P53 抗体	32.8	98.6	57.2
pro-GRP	49.6	93.3	77.1
CYFRA21-1	57.2	86.3	70.3
NSE	48.1	83.4	58.9
CEA+P53	81.8	82.6	72.1
TPA+ CYFRA21-1+P53	86.3	83.4	73.5
NSE+ pro-GRP+P53	88.2	81.2	77.5
CEA+P53+pro-GRP+ CYFRA21-1	91.4	83.7	83.8
CEA+P53+CYFRA21-1+ NSE	92.9	84.4	84.1
联合检测	97.4	94.3	88.7

3 讨论

随着分子生物学发展,肿瘤标志物检测在肺癌早期诊断和治疗中已取得重大进步与发展,其快捷性及准确性受到临床医护人员的欢迎与重视,已成为肺癌患者诊断与治疗的重要方法^[7-9]。当前 X 线、B 超、CT、纤维支气管镜、支气管造影等检查确诊的肺癌患者中 80% 已属于中晚期,以致失去手术最佳时机,5 年存活率低于 15%;然而,早期诊断的肺癌患者,其 5 年存活率则高于 80%,根治术后(包括进展期)5 年存活率达 35%~50%^[10]。因此,加强患者血清肿瘤标志物监测对肺癌的早期诊断和治疗及预后具有重要临床意义。

CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 在临床上的应用已多有报道^[11-13]。本研究结果显示,肺癌组血清 CEA、TPA、P53 抗体、pro-GRP、CYFRA21-1、NSE 水平较良性肺部疾病组、健康对照组高 3~10 倍左右,表明这 6 种肿瘤标志物对肺癌的诊断具有临床意义。肺癌经病理分型后,P53 抗体在 4 种类型肺癌中的表达水平均较高,且相差不大;CEA 在腺癌中的表达水平明显高于其他类型;NSE 和 pro-GRP 在 SCLC 中的表达水平明显高于其他类型;TPA、CYFRA21-1 在鳞癌中的表达水平显著高于其他类型;NSE、pro-GRP 在 SCLC 中的表达水平显著高于其他类型。

由本研究表 3 可以看出,TPA 诊断鳞癌的敏感度和特异度均比 CYFRA21-1 要高;pro-GRP 诊断 SCLC 的敏感度和特异度均比 NSE 要高;NSE 和 pro-GRP 对 SCLC 诊断及 TPA、CYFRA21-1 对鳞癌的诊断具有重要作用,且 pro-GRP 对 SCLC 的诊断要好于 NSE,TPA 对于鳞癌的诊断要好于 CYFRA21-1。研究表明,CEA、NSE、鳞状上皮抗原(SCCA)、CYFRA21-1 和 CA125 5 种肿瘤标志物联合检测较单独检测对肺癌诊断的敏感度和特异度更高^[14]。丁瑞敏^[15]研究也表明,外周血金属硫蛋白(MT)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、CA125、CEA 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)5 项指标联合检测可用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的辅助诊断,其联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率。本研究也表明,6 种血清肿瘤标志物组合后敏感度均明显高于单项血清肿瘤标志物,但 2 种、3 种及 4 种组合的特异度呈降低趋势,表明其不是理想的组合。6 种血清肿瘤标志物联合检测的敏感度高达 97.4%,特异度高达 94.3%,准确度可达 88.7%,敏感度及准确度明显高于单项肿瘤标志物检测。

Duffy^[16]针对各项肿瘤标志物检测及应用研究进展进行综述,认为这些标志物在恶性肿瘤早期筛查、癌症的辅助诊断、评估预后、癌症根治性手术后监测、预测药物反应及耐药情况以及疾病进展过程中的疗效监测等方面具有潜在价值,但前列腺素特异性抗原在前列腺癌筛查及降低病死率中的应用价值尚未明确。陈永康等^[17]研究表明,血清新型细胞角蛋白标志物 Monototal 是一种较好的 NSCLC 标志物,其诊断效能接近 CYFRA21-1,对早期 NSCLC 的辅助诊断有更好的应用价值。因此,有关肿瘤标志物联合检测用于肺癌诊断的意义仍有待更加深入的

研究^[13-15]。

综上,选择多个肿瘤标志物进行组合,可明显提高肺癌诊断的敏感度、特异度及准确度,为肺癌的早期诊断、疗效监测和预后评估提供了有效的参考。

4 参考文献

- 张亚男,赵宗兴,张亚坤,等.血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义.中国实验诊断学,2014,18:219-222.
- 胡辅裕.周围型肺癌 76 例患者的 CT 表现、血清肿瘤标志物及 Ki-67、p53 的蛋白表达的相关性研究.检验医学与临床,2014,11:30-31.
- 王欢,吴捷,王建,等.肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的意义.中国医药指南,2013,11:606-607.
- 陈英杰.CEA、NSE 及 CYFRA21-1 在肺癌手术前后的表达特征分析.实用检验医师杂志,2016,8:18-21.
- Cedr s S, Nuñez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Clin Lung Cancer, 2011, 12: 172-179.
- Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. Lung Cancer, 2013, 80: 45-49.
- 江涛.比较 5 种血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断和治疗的临床效果.中国医学创新,2014,11:62-64.
- 吴志德.肿瘤标志物在肺癌联合诊断的临床应用分析.安徽医药,2013,17:793-795.
- 曾聪,全国莉,王春莲.联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义.广东医学,2012,33:808-810.
- 奚蕾,沈伟生,曹向明.非小细胞肺癌患者化疗前后血清肿瘤标志物、HIF-1 α 、VEGF 的变化及相关性研究.成都医学院学报,2014,9:139-142.
- 陈洁,苟淑萍,栾文革.重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效及对 VEGF、HIF-1 α 、肿瘤标志物的影响.临床和实验医学杂志,2014,13:1778-1780.
- 吴晓燕,朱自力,张金业.肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的临床应用价值探讨.检验医学,2014,29:578-580.
- Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. Lung Cancer, 2012, 76: 138-143.
- 戴诗敏,梁世锋,谢少娟,等.联合检测 5 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义.临床肺科杂志,2013,18:957-958.
- 丁瑞敏.联合检测外周血 CEA、CA125、VEGF、MT 及 MMP-9 在晚期非小细胞肺癌诊断中的意义.实用检验医师杂志,2015,7:42-43,24.
- Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract, 2013, 22: 4-11.
- 陈永康,王魁杰,齐军.血清新型细胞角蛋白标志物在非小细胞肺癌诊断中的价值.中国肿瘤,2015,24:426-429.

(收稿日期:2016-08-13)

(本文编辑:孙茜)