

几种常用的肿瘤标志物在肺癌诊治中的应用价值

马芝金¹, 陈铁军², 魏永梅¹ (辽宁省本溪市中心医院: 1. 检验科; 2. 肿瘤内科 117000)

【摘要】 目的 探讨癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 125 (carbohydrate antigen, CA125)、糖链抗原 50 (carbohydrate antigen, CA50)、 β_2 -微球蛋白 (carbohydrate antigen, β_2 -MG)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、细胞角质蛋白 19 片段 (cytokeratin fragmen19, CYFRA21-1) 在肺癌诊断及疗效判断中的应用价值。**方法** 采用 Elecsys 2010 电化学发光仪检测 85 例肺癌患者、62 例肺部良性疾病患者、28 例健康人血清中 6 种肿瘤标志物的水平。**结果** CEA、CA125、CA50、 β_2 -MG、NSE、CYFRA21-1 6 种标志物在肺癌患者中的含量均显著增高, 明显高于肺部良性疾病组和健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125、CA50 治疗前后差异有统计学意义。 β_2 -MG 在治疗前后差异无统计学意义。CYFRA21-1 在鳞癌中的水平最高, 明显高于其他类型的肺癌, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); NSE 在小细胞肺癌中水平高于其他类型, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), CA125 在腺癌中水平明显高于其他类型, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CEA、CA50、 β_2 -MG 3 种标志物在 4 种类型肺癌中的水平均明显升高, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 联合检测可以提高肺癌的早期诊断率并可以用于评价疗效; CYFRA21-1、CA125、NSE 具有良好的组织学特异性, 可以鉴别不同病理类型的肺癌。

【关键词】 肿瘤标志物; 肺癌; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.04.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)04-0414-02

Diagnostic and therapeutic value of some common serum tumor markers for lung cancer MA Zhi-jin¹, CHEN Tie-jun², WEI Yong-mei¹ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology, Benxi Municipal Central Hospital, Benxi, Liaoning 117000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application value of CEA, CA125, CA50, β_2 -MG, NSE and CYFRA21-1 used alone or in combination for the diagnosis of lung cancer. **Methods** The serum levels of six tumor markers CEA, CA125, CA50, β_2 -MG, NSE and CYFRA21-1 were detected by Elecsys 2010 electrochemiluminescence analyser in 85 patients with lung cancer, 62 patients with benign lung disease (BLD) and 28 healthy adults. **Results** The serum levels of the six tumor markers were significantly higher in lung cancer patients than in benign intestinal patients and healthy adults ($P < 0.01$). In the patients after lung cancer operation, the serum levels of CEA, CYFRA21-1, CA125 and CA50 were significantly lower ($P < 0.01$). Although with higher levels in lung tumors, no statistical difference in serum levels of CEA, CA50 and β_2 -MG was found in the four different tumor types. The expression of CYFRA21-1 in squamous cancer was higher than that in the three other types of tumors ($P < 0.05$). NSE expressed highest in small cell lung cancer ($P < 0.01$), while CA125 expressed highest in adenocarcinoma ($P < 0.01$). **Conclusion** The six tumor markers can be good indices for early diagnosis of lung cancer, and combined detection of CYFRA21-1 + CA125 + NSE will be better for the diagnosis and treatment of lung cancer.

【Key words】 tumor marker; lung cancer; combined detection

近年来肺癌的发病率和病死率逐年升高, 严重威胁人类的健康。因此, 肺癌的早期诊断越来越受到重视。肿瘤标志物是从患者血清中检测到的可以反映肿瘤的发生、发展变化的一类物质, 对于肿瘤的早期诊断、疗效观察、监测复发等有重要的意义^[1]。作者采用贝克曼公司 Elecsys 2010 电化学发光仪检测 85 例肺癌患者、62 例肺部良性疾病患者、28 例健康人血清中的癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 125 (carbohydrate antigen, CA125)、糖链抗原 50 (carbohydrate antigen, CA50)、 β_2 -微球蛋白 (carbohydrate antigen, β_2 -MG)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、细胞角质蛋白 19 片段 (cytokeratin fragmen19, CYFRA21-1) 共 6 种肿瘤标志物的水平, 旨在进一步探讨这 6 种标志物在肺癌诊断及疗效观察中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2007 年 5 月至 2010 年 8 月住院的肺癌

患者 (A 组) 85 例 (男 57 例, 女 28 例)。按现行肺癌组织学分型标准, 85 例中鳞癌 23 例, 腺癌 31 例, 小细胞癌 16 例, 鳞腺癌 15 例。TNM 分期: I 期 12 例、II 期 28 例、III 期 27 例、IV 期 18 例。肺部良性疾病患者 (B 组) 62 例 (男 43 例, 女 19 例)。健康体检者 (C 组) 28 例 (男 19 例, 女 9 例)。

1.2 方法 采用罗氏公司 Elecsys 2010 电化学发光仪与原装配试剂测定 85 例肺癌患者、62 例肺部良性疾病患者以及 28 例健康者的 CEA、CA125、CA50、 β_2 -MG、NSE、CYFRA21-1 等 6 种标志物的含量。

1.3 统计学方法 资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 组间比较进行方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 6 种血清肿瘤标志物水平的比较 见表 1。肺癌患者血 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、 β_2 -MG、CA50 水平均明显高于其他两组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 良性疾

病组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 6 种血清肿瘤标志物在不同病理分型肺癌患者血清中的表达 结果见表 2。CEA、CA50、 β_2 -MG 在 4 种类型肺癌中的水平均明显升高,差异无统计学意义($P>0.05$),CYFRA21-1 在鳞癌中的水平最高,明显高于其他类型的肺癌,差异具有统计学意义($P<0.05$);NSE 在小细胞肺癌中水平高于其他类型,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CA125 在腺癌中水平明

显高于其他类型,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这与许多文献报道的结果相符^[2-4]。

2.3 单项标志物检测对不同分期肺癌的敏感性 见表 3。表 3 中资料显示,6 项标志物对 I 期病例诊断敏感性很低,应用价值不大,而对 II、III、IV 期敏感性逐步提高。NSE、CYFRA21-1 在各期中敏感性均高于其他 4 项标志物。结果提示 6 项标志物单项指标诊断肺癌不够理想。

表 1 肺癌组、肺良性疾病组和健康组的 6 种肿瘤标志物结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA50(U/mL)	β_2 -MG(μ g/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
A 组	85	173.5 $\pm$ 109	218.0 $\pm$ 121.3	185.0 $\pm$ 98.3	87.6 $\pm$ 43.6	118.0 $\pm$ 58.8	156.0 $\pm$ 79.8
B 组	62	6.9 $\pm$ 4.3	29.2 $\pm$ 10.1	17.1 $\pm$ 5.5	2.6 $\pm$ 1.1	12.6 $\pm$ 4.1	4.9 $\pm$ 2.1
C 组	28	3.2 $\pm$ 1.3	23.0 $\pm$ 6.9	16.2 $\pm$ 7.2	1.2 $\pm$ 0.6	11.1 $\pm$ 5.4	3.1 $\pm$ 1.2

表 2 不同病理分型肺癌中 6 种血清肿瘤标志物的检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA50(U/mL)	β_2 -MG(μ g/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
鳞癌	23	178.2 $\pm$ 108	203.0 $\pm$ 113	181 $\pm$ 97.4	86.5 $\pm$ 39.9	88.3 $\pm$ 55.2	251.0 $\pm$ 99.4
腺癌	31	173.2 $\pm$ 118	289.0 $\pm$ 114	187 $\pm$ 98.2	92.0 $\pm$ 45.0	102.3 $\pm$ 61	118.0 $\pm$ 77.7
小细胞癌	16	170.8 $\pm$ 107	200.3 $\pm$ 112	186 $\pm$ 98.2	83.0 $\pm$ 38.6	193.0 $\pm$ 116.0	123.0 $\pm$ 92.2
鳞腺癌	15	171.2 $\pm$ 114	198.3 $\pm$ 117	184 $\pm$ 97.3	85.0 $\pm$ 40.3	99.7 $\pm$ 56.0	134.0 $\pm$ 97.9

表 3 6 种标志物在不同分期肺癌中的阳性率[n(%)]

项目	I 期	II 期	III 期	IV 期
	(n=12)	(n=28)	(n=27)	(n=18)
CEA	1(8.3)	4(14.3)	8(29.6)	12(66.7)
CA125	1(8.3)	3(10.7)	9(33.3)	9(50.0)
CA50	0(0.0)	4(14.3)	8(29.6)	8(44.4)
β_2 -MG	0(0.0)	3(10.7)	5(18.5)	6(33.3)
NSE	2(16.7)	6(21.4)	6(22.2)	11(61.1)
CYFRA21-1	1(8.3)	5(17.9)	11(40.7)	13(72.2)

2.4 多种标志物联合检测对不同分期肺癌的敏感性 鉴于单项标志物对早、中期病例诊断敏感性不够理想,作者将 6 项标志物进行 7 种形式的组合,各组合中 1 项指标阳性者即判为阳性,结果见表 4。7 种组合方式对不同分期肺癌检出的敏感性均高于 6 种单项标志物的检出率。CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 组合对 I、II 期肺癌检出率分别为 41.7%、57.1%,明显高于其他 3 种组合方式($P<0.05$)。

表 4 6 种标志物组合对肺癌的诊断价值[n(%)]

组合方式	I 期	II 期	III 期	IV 期
	(n=12)	(n=28)	(n=27)	(n=18)
CEA+NSE+CA125	3(25.0)	9(32.1)	20(74.1)	13(72.2)
CEA+CYFRA21-1+CA50	2(16.7)	13(46.4)	24(88.9)	12(66.7)
NSE+CYFRA21-1+ β_2 -MG	2(16.7)	9(32.1)	18(66.7)	11(61.1)
CEA+CA125+CA50	2(16.7)	8(28.6)	22(81.5)	9(50.0)
CEA+NSE+ CYFRA21-1	4(33.3)	11(39.3)	23(85.2)	13(72.2)
CYFRA21-1+CA125+ NSE	4(33.3)	10(35.7)	22(81.5)	17(94.4)
CYFRA21-1+CA125+ NSE+ CEA	5(41.7)	16(57.1)	27(100)	17(94.4)

2.5 6 种标志物在肺癌治疗前后和复发、转移患者检测的结果见表 5。结果显示,CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、CA50

含量在肺癌治疗后显著下降($P<0.05$), β_2 -MG 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 肺癌治疗前后和复发、转移患者 6 种标志物检测($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前	治疗后	转移复发
CEA(ng/mL)	173.5 $\pm$ 109	5.2 $\pm$ 0.9	114.7 $\pm$ 47.0
CA125(U/mL)	218.0 $\pm$ 121.3	35.8 $\pm$ 6.7	192.0 $\pm$ 67.4
CA50(U/mL)	185.0 $\pm$ 98.3	19.5 $\pm$ 5.8	147.0 $\pm$ 68.8
β_2 -MG(μ g/mL)	87.6 $\pm$ 43.6	85.1 $\pm$ 6.6	90.2 $\pm$ 39.4
NSE(ng/mL)	118.0 $\pm$ 58.8	25.4 $\pm$ 5.3	116.7 $\pm$ 57.8
CYFRA21-1(ng/mL)	156.0 $\pm$ 79.8	4.5 $\pm$ 0.8	130.6 $\pm$ 48.3

3 讨 论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率和病死率有升高的趋势,已成为严重威胁人类健康的疾病。肺癌的早发现、早诊断、早治疗对于提高治愈率,延长生存时间,改善生活质量都是非常重要的。肿瘤标志物(tumor markers, TM)是由肿瘤细胞本身合成、释放,或是机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质。存在于血液、细胞、组织或体液中,能够反映肿瘤的存在和生长,可以通过化学、免疫学以及基因组学等方法来检测。肿瘤标志物的检测对于肿瘤的早期发现、早期诊断、疗效观察、监测复发、判断预后具有十分重要的意义。但是肿瘤标志物种类繁多,常用的就有几十种,而且大多数肿瘤标志物灵敏度、特异度都不够理想,器官特异性不强,这对肿瘤标志物的临床使用造成一定的困难,联合检测多种肿瘤标志物可以提高总体的敏感度和特异度,是目前普遍采用的检测方法。目前常用的与肺癌有关的肿瘤标志物有 SF、CEA、HCG、ACTH、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC、CA199、CA50、 β_2 -MG、CA242、TPA 等^[5-7]。如果联合检测所有这些标志物将会造成极大的浪费并给患者增加了身体的损害和经济上的负担。选出相对更敏感、更特异的肿瘤标志物,组成比较理想的检测组合是需要努力解决的问题。本研究结果显示,肺癌患者血清中 6 种肿瘤标志物的水平均明显高于肺部良性(下转第 417 页)

2.3 一般感染组和重症感染组预后结果的比较 见表 2。从表 2 可见一般感染组较重症感染组预后效果良好。

3 讨 论

感染和脓毒症是目前 ICU 所面临的一个棘手问题,特别是感染诱发的脓毒症和多器官功能障碍综合征已成为 ICU 危重患者主要死亡原因之一,因此早期诊断感染和脓毒症并给予及时治疗可以显著改善预后。但是,在目前所使用的炎症反应指标中 WBC 可反应细菌感染的情况,然而患者在创伤、应激情况下也会升高,并且细菌感染早期不能及时反映实际情况;其他如体温、红细胞沉降率、C 反应蛋白是非特异性指标,且可靠性不强;血培养作为目前临床医学普遍应用的方法,由于只有在大量细菌进入血液时才能得到阳性结果,且时间较长,导致其临床应用上的限制^[2]。近 10 年来一个新的诊断指标 PCT 受到关注,PCT 是一种无激素性的糖蛋白,由 116 个氨基酸组成,相对分子质量为 13×10^3 。PCT 对于系统性细菌感染和脓毒血症等具有高度敏感性和特异性,在 2001 年国际脓毒血症会议已把 PCT 作为脓毒症诊断指标之一^[3]。

本组试验表明,在感染性全身炎症反应综合征时 PCT 值升高,在严重感染性全身炎症反应综合征并有全身表现如脓毒血症、败血症的患者血中 PCT 值会有明显升高;而在非感染性全身炎症反应综合征如类风湿关节炎 PCT 值升高不明显。这表明 PCT 可作为 ICU 严重感染及败血症时的一个新生重要诊断参数和指标,PCT 有助于临床鉴别感染性疾病与非感染性疾病、局部轻症感染与全身重症感染。

重症感染组 PCT 高水平是机体免疫系统反应严重及全身脓毒反应持续存在的指征,提示预后不良,PCT 作为一种新型的感染参数,与患者的预后密切相关^[4]。在本研究中也表明,重症感染组较一般感染组预后效果差,这可能由于细菌感染所导致疾病的严重程度取决于病原体与宿主之间的相互作用,这种相互作用引起全身炎症反应越严重,患者生存率越低^[5]。本

研究也表明血清 PCT 水平与感染的严重程度成正比,PCT 越高病情越重,持续升高者提示预后不良。相反,PCT 水平下降,说明病情逐渐转好,炎症和感染得到有效的控制。

不久的将来,PCT 作为一个全身性细菌感染的脓毒症辅助和鉴别诊断的实验室常规指标将成为共识。此外,通过监测 PCT 还能指导抗生素的临床使用,为临床合理使用抗生素提供科学依据。本次研究,由于样本数还不够,对关于危重病患者疾病过程中血清 PCT 水平的动态变化及其增高的具体分子水平机制尚待作进一步研究。

参考文献

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med,1992,20(6):864-874.
- [2] Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1):396-404.
- [3] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6):321-324.
- [4] Whang KT, Steinwald PD, White JC, et al. Serum calcitonin in precursors in sepsis and systemic inflammation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:3698.
- [5] 周晶珠, 祁梅, 张蕾. 降钙素原水平与重症细菌感染的疾病病死率关系[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(12):1558-1559.

(收稿日期:2010-09-02)

(上接第 415 页)

疾病组和健康对照组,表明 CEA、CA125、CA50、 β_2 -MG、NSE、CYFRA21-1 对肺癌的敏感度均较高。CYFRA21-1 在鳞癌中的水平明显高于其他类型的肺癌,NSE 在小细胞肺癌中水平明显高于其他类型肺癌,CA125 在腺癌中水平明显高于其他类型肺癌,这说明这 3 种肿瘤标志物具有良好的组织学特异性,可以帮助鉴别不同病理类型的肺癌。单项标志物在 I、II 期肺癌患者中检出率均较低,随着分期增加检出率逐渐增加,提示单项标志物不能作为肺癌早期诊断的指标。6 项标志物进行不同组合,对 I、II 期肺癌检出率都有明显提高,CYFRA21-1、CA125、NSE、CEA 组合对 I、II 期肺癌检出率分别为 41.7%、57.1%,明显高于其他 3 种组合方式($P < 0.05$)。作者还观察到肺癌患者接受治疗后 CEA、CA125、NSE、CA50、CYFRA21-1 含量明显下降, β_2 -MG 治疗前后无统计学差异。转移复发后各项标志物均明显升高。这说明作者所研究的这 5 种肿瘤标志物可以作为评价疗效和监测复发的理想选择,值得在临床上推广使用。

参考文献

- [1] 白莉, 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,

- 2001;362-374.
- [2] Ferriglino D, Bucheri G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumor marker in small cell lung cancer (SCLC)[J]. Lung Cancer, 2003, 41:311-320.
- [3] Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in nonsmall-cell lung cancer: results of a meta analysis in 2 063 patients[J]. Br J Cancer, 2004, 90(11):2097-2105.
- [4] 林红, 吴薇, 罗辉, 等. 肺癌血清 CA12 测定的诊断价值[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(2):141.
- [5] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2 版. 上海:上海医科大学出版社, 2000:345-365.
- [6] 方玲, 沈庆茂, 顾向明, 等. 肿瘤标志物联合检测对常见恶性肿瘤的筛查作用[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(10):581-582.
- [7] 温丹萍, 肖东, 殷伟强, 等. 血清 CEA、CA125 及 CA153 联合检测对肺癌诊断临床价值的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(7):490-491.

(收稿日期:2010-10-25)