

参考文献

[1] 王莉平,资捷,易辉. 女性泌尿生殖道感染患者解脲支原体与人型支原体培养及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(5):612-614.

[2] 张利红,施芳. 泌尿生殖系统感染及耐药性研究[J]. 中国医药指南,2011,9(5):22-23.

[3] 倪语星,尚红. 临床微生物学与检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:310.

(收稿日期:2012-03-29)

• 临床研究 •

联合检测 4 项血清肿瘤标志物在肺癌临床诊断中的意义

吕春燕,裴 豪,陈燕燕(江苏省无锡市第五人民医院检验科 214000)

【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)、鳞状细胞癌抗原(SCC)联合检测在肺癌诊断中的临床意义。**方法** 采用双抗体夹心时间分辨免疫荧光分析法(TRFIA)检测 100 例肺癌患者、72 例肺良性疾病患者、50 例健康体检者的 NSE 和 CYFRA21-1 的水平,用化学发光免疫法检测其 CEA 和 SCC 的水平。**结果** 肺癌患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均明显高于肺良性疾病组和健康对照组(均 $P<0.05$),健康对照组和肺良性疾病组之间表达无明显差异。CEA 水平在肺腺癌中明显升高,NSE 以小细胞肺癌(SCLC)升高为明显,CYFRA21-1 水平以非小细胞肺癌(NSCLC)的鳞癌升高明显,SCC 在肺鳞癌中明显升高。4 种肿瘤标志物单项检测的敏感性分别为 39.0%、36.0%、48.0%、25.0%,联合检测敏感性提高到 81.0%。**结论** CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 是诊断肺癌较好的标志物,联合检测有助于肺癌的诊断及鉴别诊断。

【关键词】 肺癌; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 鳞状细胞癌抗原
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.20.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)20-2597-02

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率已跃居恶性肿瘤的首位,并有逐年上升的趋势,严重危害人类的健康和生命。肺癌的早期诊断一般比较困难,往往发现时已经是疾病的中晚期。因此肺癌的早期诊断极为重要,而肺癌肿瘤标志物的研究与应用为肺癌的早期发现和早期诊断开辟了新的领域。本文旨在探讨检测血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)的水平,分析其在肺癌诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2011 年 11 月在本院就诊的肺癌患者 100 例,所有病例均经病理或细胞学确诊,分为鳞癌 45 例,腺癌 32 例,小细胞肺癌 23 例。其中男 63 例,女 37 例,年龄 37~77 岁,平均(55.2±11.8)岁。肺良性疾病组共 72 例(肺炎 32 例,慢支急性发作或支气管扩张 16 例,肺结核和结核性胸膜炎 24 例),其中男 42 例,女 30 例,年龄 35~78 岁,平均(56.8±12.5)岁。健康对照组 50 例,均为同期到本院健康体检者,男 30 例,女 20 例,年龄 27~80 岁,平均(51.6±11.8)岁,无良恶性肿瘤及近期应用化疗药物及免疫抑制剂,3 组间性别、年龄经统计学分析差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。

1.2 仪器及试剂 NSE、CYFRA21-1 试剂由中山大学达安基因股份有限公司提供,仪器为 Wallac 公司生产的全自动 Auto

DELFI-1235 时间分辨荧光测定仪;CEA、SCC 化学发光试剂盒由美国雅培公司提供,仪器为雅培公司生产的 i2000 全自动化学发光分析仪。

1.3 标本采集 空腹抽取受检者外周静脉血 3 mL,及时分离血清后保存于深低温冰箱,以待批次检测。

1.4 测定方法 采用双抗体夹心时间分辨免疫荧光分析法(TRFIA 法)测定血清 NSE、CYFRA21-1,用化学发光法测定 CEA、SCC,严格按仪器及试剂盒说明书进行操作。CEA 参考正常值为 0~10 ng/mL,NSE 参考正常值为 0~16.5 ng/mL,CYFRA21-1 参考正常值为 0~4.0 ng/mL,SCC 参考正常值为 0~1.5 ng/mL。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料各组用 $\bar{x}\pm s$,采用单因素方差分析,进行组间比较;敏感性、特异性的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组与对照组血清 4 种肿瘤标志物水平的比较 肺癌患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),健康对照组和肺良性疾病组之间表达无明显差异。结果见表 1。

表 1 各组血清肿瘤标志物水平的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1	SCC
肺癌组	100	21.55±13.01*#	20.72±11.06*#	7.72±6.45*#	3.86±4.51*#
肺良性疾病组	72	4.51±2.54	9.89±3.21	2.76±1.62	0.83±0.75
健康对照组	50	3.36±1.91	8.61±3.28	1.81±0.79	0.71±0.52

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与肺良性疾病组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 不同组织类型肺癌患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平的比较 4 种肿瘤标志物中,血清 CEA 水平在肺腺癌中含量最高,与其他两组病理类型的肺癌比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);血清 NSE 在小细胞肺癌(SCLC)中的含量明显高于鳞癌和腺癌,差异具有统计学意义($P<0.05$);血清 CYFRA21-1 水平在非小细胞肺癌(NSCLC)中含量升高,以鳞癌升高最为明显,与小细胞肺癌相比,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 SCC 在鳞癌中的含量明显高于腺癌和小细胞肺癌,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 不同组织类型肺癌患者血清中肿瘤标记物水平的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	CEA	NSE	CYFRA21-1	SCC
鳞癌	45	16.54±5.56	18.63±8.59	9.26±9.01 [#]	6.65±3.41 [△]
腺癌	32	35.75±13.11 [◇]	17.58±9.54	6.15±3.14	1.53±0.76
小细胞肺癌	23	11.59±6.75	29.16±11.54 [*]	4.95±3.89	1.65±0.69

注:与鳞癌、小细胞肺癌比较,[◇] $P<0.05$;与鳞癌、腺癌比较,^{*} $P<0.05$;与小细胞肺癌比较,[#] $P<0.05$;与腺癌、小细胞肺癌比较,[△] $P<0.05$ 。

2.3 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 对肺癌诊断的敏感性、特异性及联合检测的比较 由表 3 可以看出,4 项血清肿瘤标志物单项检测敏感性均不高,当 4 项联合检测时,敏感性大为提高,达到了 81.0%,而特异性略有下降,与各血清肿瘤标志物比较,差异无统计学意义。

表 3 4 项肿瘤标志物对肺癌诊断的敏感性、特异性及联合检测的比较(%)

项目	CEA	NSE	CYFRA21-1	SCC	4 项联合检测
敏感性	39.0	36.0	48.0	25.0	81.0
特异性	90.7	89.5	86.0	82.6	76.2

3 讨 论

肺癌早期多无明显症状和体征,对其诊断主要依靠病理学和影像学的检查,早期诊断率不是很高。血清肿瘤标志物的检测对早期辅助诊断肺癌具有一定的价值,而且具有取材便利等优点。肺癌的血清标志物有很多,单一指标检测的敏感性不高,而且不同组织学类型的肺癌对于治疗手段和预后差别也较大。因此,合理地选择肿瘤标志物进行联合检测,可以有效地提高检出率,对肺癌的早期诊断、疗效观察和预后监测都具有极其重要的临床意义。

CEA 是一种结构复杂的可溶性酸性糖蛋白,主要存在于成人多种癌组织以及胎儿的胃肠管组织中,相对分子质量为 180×10^3 ,它最先作为结肠癌的诊断标志物,后来发现它在肺癌、乳腺癌、胃癌等均有高表达。本文肺癌组 CEA 与肺良性疾病组和健康对照组比较均明显增高($P<0.05$),且在腺癌中水平明显增高。

NSE 在正常脑组织中的含量最高,分布在神经及神经来源的细胞中,起源于神经内分泌细胞的肿瘤组织的异常表达。相对分子质量约为 80×10^3 ,在患有神经内分泌性质恶性肿瘤的患者中 NSE 的水平会出现增高,是小细胞肺癌及神经细胞的诊断标志物^[1-3],用于其辅助诊断、治疗前评估、治疗效果监测和肿瘤复发的监控。本文肺癌组 NSE 与肺良性疾病组和健康对照组比较均明显增高($P<0.05$),且在小细胞肺癌中升高

明显。

血清 CYFRA21-1 即细胞角质蛋白 19 片段,是一种组成中间丝亚基的结构蛋白,相对分子质量约 40×10^3 ,是可溶性酸性多肽分子,主要存在于肺癌、侵袭性膀胱癌等上皮起源的肿瘤细胞的胞质中。当细胞发生癌变时,由于肿瘤细胞的坏死溶解而使 CYFRA21-1 释放,使血液中的含量升高。在肺癌中一般是鳞癌高于腺癌,且均高于小细胞肺癌,对非小细胞性肺癌的诊断价值较高^[4-5],本文结果与其相同。本文肺癌组 CYFRA21-1 与肺良性疾病组和健康对照组比较均明显增高($P<0.05$),且在鳞癌中升高最为明显。

SCC 是一种糖蛋白,是从子宫颈鳞状细胞分离的抗原 TA4 的亚组分,相对分子质量为 $(42\sim 48)\times 10^3$,是鳞癌的标志物之一,血清中的 SCC 浓度和鳞癌的分化程度有关。SCC 连续检测可以监测疾病复发、治疗后癌组织的残留情况以及患者对治疗的反应情况。本文肺癌组 SCC 与肺良性疾病组和健康对照组比较均明显增高($P<0.05$),且在鳞癌中升高明显。

研究结果显示,肺癌患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平均明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),健康对照组和肺良性疾病组之间表达无明显差异,这对肺癌的临床诊断有一定的帮助。虽然这 4 种肿瘤标志物对肺癌的诊断都有一定的临床价值,但也有一定的局限性。本文观察 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 对肺癌的敏感性分别为 39.0%、36.0%、48.0%和 25.0%,提示敏感性不是很高,有一定的假阴性,而 4 项肿瘤标志物联合检测敏感性提高到 81.0%,明显高于单独检测。虽特异性有所下降,但与各单项检测比较,差异并无统计学意义。因此,4 项指标联合检测具有互补性,可弥补单项肿瘤标志物检测所造成的假阴性,提高肺癌诊断的敏感性。同时本文结果还显示,CEA 在肺腺癌、NSE 在小细胞肺癌、CYFRA21-1 在非小细胞肺癌的鳞癌、SCC 在肺鳞癌中水平最高,提示对肺癌的鉴别诊断有一定的辅助作用。可见 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 在不同病理类型的肺癌中有不同的表达,对肺癌的组织学分型起到一定的辅助作用,同时对肺癌的治疗选择、疗效观察等也有重要的参考价值。

参考文献

[1] 程黎明,邓玲艳.评价 CYFRA21-1,NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌的诊断价值[J].中国实验诊断学,2009,13(4):489-492.

[2] 冯斐斐,聂广金,吴拥军,等.基于 6 项肿瘤标志联合检测的 3 种分类模型判别肺癌的对比分析[J].卫生研究,2009,38(4):429-432.

[3] Kley K,Oehr P. Usefulness of combined FDG-PET with CT or tumourmarkers in lung cancer diagnosis[J]. Anti-cancer Res,2010,30(5):1741-1745.

[4] 时广利,胡秀玲,岳思东,等.血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用[J].中华肿瘤杂志,2005,27(5):299-301.

[5] Mizuguchi S,Nishiyama N,Iwata T,et al. Clinical value of serum cy-tokeratin 19 fragment and Sialyl-Lewis X in non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg,2007,83(1):216-221.