

血清癌胚抗原和神经元特异性烯醇化酶联合检测小细胞肺癌的研究

欧阳彬(广东省河源市人民医院检验科 517000)

【摘要】 目的 探讨患者血清中癌胚抗原(CEA)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量对小细胞肺癌(SCLC)诊断、疗效监测和预后判断的临床意义。**方法** 用免疫分析法检测 SCLC 患者、非小细胞肺癌(NSCLC)患者、肺部良性疾病患者和健康体检者的血清 CEA 和 NSE 含量,比较各组之间含量的差异,同时比较其对肺癌诊断的敏感性、特异性和诊断符合率。**结果** SCLC 患者的 NSE 血清含量明显高于其他组($P < 0.01$),而 SCLC 患者的 CEA 血清含量仅次于 NSCLC 患者,高于其他组($P < 0.01$)。SCLC 患者的 NSE 含量与 CEA 含量比值最大。比较不同肺癌之间的 NSE 和 CEA 含量,SCLC 患者的 NSE 血清含量最高,且与 CEA 含量比值最大($P < 0.01$)。NSE、CEA 单独检测及 NSE 与 CEA 联合检测对 SCLC 诊断结果显示,NSE 与 CEA 联合检测对病情诊断的敏感性最高。**结论** 血清中的 NSE 和 CEA 检测均能作为 SCLC 的诊断指标,而 NSE 与 CEA 联合检测的效率最高,有助于 SCLC 的诊断,可提高肺癌诊断的敏感性、特异性和准确性。

【关键词】 小细胞肺癌; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)14-1786-02

Study on serum CEA, NSE combined detection in small cell lung cancer OU Yang-bin (Department of Clinical Laboratory, Heyuan People's Hospital of Guangdong, Heyuan, Guangdong 517000, China)

【Abstract】 Objective To investigate clinical significance of carcinoembryonic antigen(CEA) in serum and neuron specific enolase (NSE) content in diagnosis, curative effect monitoring and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Electro chemical luminescence was used to detect the serum CEA and NSE content in patients with SCLC, non-small cell lung cancer(NSCLC) patients, benign lung disease patients and healthy subjects. The content difference comparison between groups, and compared that to lung cancer diagnostic sensitivity, specificity and diagnostic accordance rate at the same time. **Results** Serum NSE concentration in SCLC patients was significantly higher than other groups ($P < 0.01$), CEA serum content of SCLC in patients with only less than NSCLC patients, higher than other groups ($P < 0.01$). NSE content and CEA content in SCLC patients with maximum ratio. NSE and CEA content in different lung cancer patients with SCLC, serum NSE content was the highest and with the maximum ratio of CEA content ($P < 0.01$). NSE, CEA detection alone, NSE and CEA combined detection of the three Methods showed that, the combined detection of NSE and CEA for the diagnosis of the SCLC with highest sensitivity. **Conclusion** The serum levels of NSE and CEA can be used as the criteria for the diagnosis of SCLC, and combined detection of NSE and CEA is the highest efficiency, which is useful for the diagnosis of SCLC, can improve its sensitivity, specificity and accuracy.

【Key words】 small cell lung cancer; carcinoembryonic antigen; neuron specific enolase

肺癌不易在患病早期发现,患肺癌后保持 5 年生存率的患者比例在 15% 左右^[1]。一般情况下,小细胞肺癌(SCLC)患者感到身体不适到医院就诊时,绝大部分已经发生了转移。即使某些患者在就诊时未发生转移,也已基本存在了转移的趋势。因此对于肺癌患者应进行全身性的治疗,仅对发病部位的治疗一般都不能起到预期的效果。所以,对于 SCLC 患者而言,早发现并进行全身性治疗是延长患者生命最有效的方式。医学研究发现,神经元糖酵解酶中有一种专门的神经元特异性烯醇化酶(NSE),通常表现为神经性肿瘤,是目前普遍认可最有效的肿瘤标志物。但目前关于这方面的研究并不多见,因此本文采用免疫分析法检测了 SCLC 患者、非小细胞肺癌(NSCLC)患者、肺部良性疾病患者、健康体检者的 NSE 及癌胚抗原(CEA)含量,以此作为临床诊断的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 80 例在本院住院的肺癌患者,经临床诊断及病理证实,SCLC 患者 22 例,其中癌症发生转移 19

例,未发生转移 3 例。NSCLC 患者有 56 例,其中鳞癌 27 例,腺癌 29 例。还有 2 例性质不明。所有肺癌患者年龄 38~80 岁,平均(58.1±10.5)岁。同时在本院住院部选取 80 例肺部良性疾病患者,年龄 25~65 岁,平均(53.2±9.1)岁。以本院体检的健康者 80 例作为健康对照组与上述实验组进行比较,年龄 24~60 岁,平均(46.2±10.5)岁。

1.2 样品采集与保存 使用进口的真空采血管采集血液样本,真空管由惰性分离胶制成。用真空管分别抽取 SCLC 患者、NSCLC 患者、良性肺部疾病患者及健康体检者空腹静脉血 4 mL,静置 30 min。在 8℃ 状态下使用离心机 4 000 r/min 离心 15 min,取上清液。保证采集的血液样本没有溶血状况和严重的脂血,取得样品后尽量在 2 h 内完成 NSE 与 CEA 的检测。

1.3 检测仪器与质控 检测指标采用瑞士 Roche 公司生产的 e-411 电化学发光免疫分析仪并结合其原装进口配套试剂;室内和室间质控在控。

1.4 观测指标 比较 CEA、NSE 含量在 SCLC、NSCLC、良性肺部疾病患者及健康体检者间的差异;评价 CEA、NSE 在诊断肺癌中的敏感性、特异性和诊断符合率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料由于数据不全符合正态分布,采用 *H* 检验。

2 结 果

2.1 SCLC 患者、NSCLC 患者、肺部良性疾病患者及健康对照者血清中 NSE、CEA 含量 见表 1。

表 1 肺部良、恶性疾病及健康对照血清 NSE、CEA 含量($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	NSE	CEA
SCLC 组	22	38.50±7.17 ^{bd}	18.90±3.15 ^{bd}
NSCLC 组	56	16.36±5.32 ^{bc}	13.54±4.33 ^{bc}
性质不明组	2	12.47±7.52	7.94±5.47
良性疾病组	80	5.16±1.77 ^a	4.26±0.79 ^a
健康对照组	80	3.13±1.71	3.15±0.93

注:与健康对照组比较,^a*P*>0.05,^b*P*<0.01;与良性疾病组比较,^c*P*<0.01;与 NSCLC 组比较,^d*P*<0.01。

2.2 不同类型肺癌患者血清中 NSE、CEA 含量 见表 2。

表 2 不同类型肺癌患者血清 NSE、CEA 含量($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	NSE	CEA
SCLC 组	22	38.50±7.17	18.90±3.15
鳞癌组	27	29.22±7.01 ^a	17.29±5.82 ^b
腺癌组	29	26.30±6.51 ^a	13.44±3.09 ^a
性质不明组	2	12.47±7.52	7.94±5.47

注:与 SCLC 组比较,^a*P*<0.01,^b*P*>0.05。

2.3 单独及联合两种肿瘤标志物的测定 利用两种肿瘤标志物测定 SCLC 的真实性,其指标由 ROC 曲线得到。两种肿瘤标志物单独或联合检测 SCLC 的真实性指标 见表 3。

表 3 两种肿瘤标志物诊断 SCLC 真实性指标(%)

肿瘤标志物	敏感性	特异性	准确性
NSE	82.4	94.3	89.8
CEA	23.6	59.5	68.9
NSE+CEA	95.1	71.7	70.8

2.4 血清中 NSE、CEA 阳性率与 SCLC 转移之间的关系 见表 4。

表 4 血清 NSE、CEA 阳性率与 SCLC 转移灶数的关系

转移灶数(个)	NSE	CEA
0	0/3	0/3
1~2	9/9	3/9
2 以上	5/5	3/5

3 讨 论

在医学上,早期诊断对肺癌患者非常重要,不仅可以及早治疗提高治疗的成功率,还可以有效控制其转移扩散。一般在诊断肺癌时,采用影像学检查确诊,而最近研究发现血清中肿瘤标志物的检测对于肺癌诊断有很大的临床价值^[2]。现今国内外很多关于该方面的研究和分析讨论,主要是将 NSE、CEA、组织多肽特异性抗原等一系列数据作为检测 SCLC 化疗

效果的重要指标。有关资料分析显示,NSE 是一类在糖酵解过程中催化甘油分解的酶。NSE 由 3 种不同的亚基组成,分别是 α 、 β 和 γ ,其中 γ 亚基在神经元和神经内分泌组织中存在^[3-4]。CEA 是一种蛋白复合物,它含有丰富的多糖,该物质可以在很多肿瘤组织中产生,临床上主要通过诊断 CEA 来判定其是否患了恶性肿瘤,并评价其疗效和预后的效果^[5]。CEA 和 NSE 从化学结果来分析,都含有蛋白质的结构特点,并且都是诊断性物质,通过检测其在血清中的含量来判定是否患有肺癌。因此,这两种物质成为了检测肺癌常见的血清标志物。

本研究发现,患者的 NSE 总体水平平均高于 CEA;SCLC 患者与 NSCLC 患者的 NSE 和 CEA 含量比健康对照人群均偏高,且差异有统计学意义(*P*<0.01);NSCLC 患者与肺部良性疾病患者相比较,NSCLC 患者的 NSE 和 CEA 含量偏高,差异有统计学意义(*P*<0.01);SCLC 患者与 NSCLC 患者比较,SCLC 患者的 NSE 和 CEA 含量偏高,差异有统计学意义(*P*<0.01)。在比较不同肺癌之间 NSE 和 CEA 含量差异时发现,SCLC 患者的 NSE 含量高于其他两种肺癌患者含量,且差异有统计学意义(*P*<0.01);而 SCLC 患者的 CEA 高于其他肺癌患者的含量,仅低于腺癌患者的含量,差异无统计学意义。对 NSE、CEA 进行比值处理发现,SCLC 的比值最大,与其他两种类型肺癌比较差异均有统计学意义。结合二者来诊断 SCLC 敏感性最高,诊断符合率较高。以上数据显示,采用 NSE 与 CEA 联合诊断 SCLC 有很大的临床诊断意义。

讨论分析采用 NSE 与 CEA 联合诊断 SCLC 时,对其 NSE、CEA 进行比值处理能更加准确地作出诊断,其识别性能更高,主要是由于:(1)在 SCLC 患者的血液中 NSE 含量最高,与其他各组之间的差距较大,而 CEA 的含量比其他组的含量也高,但差距相对较小,所以它们二者之间的比值就会相对较大。SCLC 患者的 NSE、CEA 比值高于其他各组患者,且差异均有统计学意义。(2)NSE 普遍高于其他肺癌,所以其敏感性和特异性都不是最可靠的,如果结合 CEA 可弥补这一缺陷,能更好地作出诊断。NSE 在 SCLC 患者中含量最高,可能是因为 SCLC 的恶性程度最高,所以癌组织表达最多。

肿瘤标志物通常指在肿瘤组织部位细胞与肿瘤相关的基因以及其产物非正常表达所产生的抗原或其他具有生物活性的物质。这类肿瘤标志物一般会进入体液,因此可以被单克隆抗体或者多克隆抗体检测出来。血清中存在的这类肿瘤标志物对于临床上肿瘤的确诊提供了巨大的帮助,同时对这类标志物的检测也为其他组织的监测提供了有力依据^[6]。CEA 是一种复合物,也是较为常用的肿瘤标志物,其含量在多种癌症患者中可见明显升高,其中腺癌含量增加最为明显,SCLC 则较低。然而本研究存在骨转移的患者,CEA 的含量相对来说较高。这与路宝士等^[3]的研究结果较为一致。一般来讲 SCLC 患者 CEA 的含量较低,但也不排除其含量较高的情况,尤其是发生骨转移的患者。所以,CEA 的含量升高与患者发生骨转移的相关性较大。

NSE 是一种糖原酵解酶,大多存在于神经组织中,在临床上常作为重要的肿瘤标志物,可在肿瘤患者的血清中检测出来。由于 NSE 在 SCLC 中的特异性表达,使其对血清中 CEA 含量检测成为诊断 SCLC 的一项重要检测指标^[4]。经研究发现,在患者不同患病时期 NSE 的含量也不同。这说明 NSE 在 SCLC 检测方面具有极高的应用价值,且不同时期采用不同的标准。同时,SCLC 具有较易发生骨转移的特性,因此可以据此对不同骨转移程度的患者,其血清中 NSE(下转第 1789 页)

30 个循环。

1.6 质量控制 阴性质控品:增长的曲线不呈 S 型曲线或 C_t 值为 30;阳性质控品:增长曲线呈 S 型曲线,且强阳性质控品定量参考值($1.0 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^7$)U/mL,临界阳性质控品定量参考值($2.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^4$)U/mL;阳性定量参考品:全部阳性,且线性相关系数 $0.97 \leq |r| \leq 1$;以上要求需在同一次实验中同时满足,否则,本次实验无效,需重新进行。该试剂对乙型肝炎病毒的检出限度为 1.0×10^2 U/mL,线性范围为($1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$)U/mL。

1.7 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件对试验数据进行均数配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清分离效果分析 促凝剂管室温放置 5 min 后, 3 000 r/min 离心 3 min, 血清分离效果良好, 血清层清亮、无溶血、无蛋白凝块。而无添加剂普通管经 37 °C 水浴 10 min 后离心, 大部分标本血清与血细胞不能分离或分离不良, 均有血细胞、纤维蛋白挂壁现象, 需二次离心才能彻底分离血清。普通管分离血清时间为 (14.46 ± 2.27) min, 而促凝剂管分离血清时间为 (4.73 ± 0.86) min, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且促凝剂管分离的血清明显好于普通管。

2.2 乙型肝炎病毒 DNA 结果对数值比较 促凝剂管乙型肝炎病毒 DNA 结果对数平均值为 (3.86 ± 2.99), 普通管的对数平均值为 (3.85 ± 2.96), 经配对 t 检验, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

2.3 促凝剂管标本精密性评价 对促凝剂管同一标本、同一批次试剂、同一条件下重复 20 次, C_t 值重复性良好, 差异较小, 表明促凝剂管标本精密性较高。

2.4 促凝剂管抗干扰性能评价 选择高、中、低 3 种浓度的促凝剂管标本分别添加乙型肝炎病毒标志物阴性红细胞、胆红素进行抗溶血、抗黄疸性能评价, 其结果与普通管对比干扰物质对荧光值有一定影响, 但不影响 C_t 值, 对定量结果没有影响。

3 讨论

随着医疗机构临床实验室管理办法等一系列法律、法规的出台和实施, 医疗机构各项检查项目采血技术也逐步走向规范化, 尤其是各种真空采血管技术的推广应用为检验质量控制和快速分离血清提供了重要手段, 对规范各级医院采血技术, 减少交叉感染提供了有效保障。乙型肝炎病毒实时荧光定量检测项目为一般临床分子生物学实验室常规检测项目之一。《临床基因扩增检验实验室管理暂行办法》(卫医发[2002]10)中只

规定了检测标本可为血清或血浆, 其中血浆已明确规定了需乙二胺四乙酸或枸橼酸盐抗凝并明确禁止使用肝素抗凝。而对于血清除使用普通管(不含任何添加剂)外却没有明确规定能否使用促凝剂管来获得血清。目前大多数医院生化 and 免疫标本均使用促凝剂管来促进血液凝集, 缩短血清析出时间, 大大缩短了报告周转时间。但因促凝剂管含有添加剂, 应考虑其添加成分对乙型肝炎病毒实时荧光定量是否产生影响。因此在投入使用前应进行性能验证分析, 以确保检验结果的准确性。目前多数文献主要研究各种抗凝剂对乙型肝炎病毒 DNA 实时荧光定量检测的影响^[3-5], 而对于促凝剂的研究报道较少。

通过对 41 例患者同一时间段分别采集不含任何添加剂普通管和促凝剂管标本进行血清分离效果比较表明, 促凝剂管血清分离时间明显较普通管血清分离时间短, 差异有统计学意义, 且血清分离质量也较好, 这为标本的进一步检测减少了大量的时间和提供了质量保障, 最终减少了报告周转时间^[3-5], 缩短了患者等待时间。同时, 41 例普通管和促凝剂管乙型肝炎病毒 DNA 结果对数值比较差异无统计学意义。另对促凝剂管进行的精密性和抗干扰等性能验证表明, 促凝剂管检测结果稳定, 可替换原普通管进行乙型肝炎病毒实时荧光定量检测。但考虑到不同厂家促凝剂管所含的促凝剂可能存在成分差异, 所以在其他厂家促凝剂管进行乙型肝炎病毒 DNA 检测时应另进行性能评估。

参考文献

- [1] 刘发全, 杨锦平, 陈珍女, 等. 促凝剂使用对临床电解质及肾功能检查的结果影响分析[J]. 当代医学, 2012, 18(1): 54-55.
- [2] 曾蓉, 王薇, 王治国. 临床实验室报告周转时间的监测[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(4): 301-302.
- [3] 郭华国, 桂瑞丰, 汪宏, 等. 高血脂、肝素对乙型肝炎病毒 DNA 实时荧光定量 PCR 测定干扰机制的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(1): 58-60.
- [4] 潘香燕, 莫宝妹, 刘倩如, 等. 抗凝剂对定量检测乙型肝炎病毒 DNA 的影响[J]. 中国热带医学, 2008, 8(4): 650-652.
- [5] 熊朝俊. 无促凝剂快速分离血清方法及效果观察[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 44.

(收稿日期: 2012-12-21 修回日期: 2013-03-12)

(上接第 1787 页)

的含量不同作出合理的解释。

综上所述, 在 SCLC 患者血清中 NSE 和 CEA 两种物质含量都表现出了不同程度的增加; 采用 NSE 及 CEA 检测可用于 SCLC 患者的早期诊断、疗效监测及预后判断。同时, CEA 与 NSE 联合检测对 SCLC 的诊断效果最佳。

参考文献

- [1] 高秀展. CEA、NSE、CA125 和 TPA 检测在小细胞肺癌中的临床表达[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(4): 23-25.
- [2] 康德元, 路宝士, 赵立明. NSE、CEA 检测联合骨扫描在小细胞肺癌早期骨转移中的诊断[J]. 青海医药杂志, 2007, 37(11): 7-10.

- [3] 路宝士, 康德元, 孙宝义. 血清 CYFRA21-1、CEA、NSE 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(2): 182-183.
- [4] 陈名声, 于文彬, 刘林英, 等. 血清 NSE、CEA 和 β -2-MG 含量对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(4): 70-72.
- [5] 杨静. 血清 NSE 和 CEA 含量及其比值对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2010, 31(14): 1834-1835.
- [6] 李学祥, 韩彬彬, 王懋杰, 等. 血清 TPS、NSE 和 CEA 水平在小细胞肺癌中的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(4): 314-317.

(收稿日期: 2012-11-21 修回日期: 2013-02-12)