

• 论 著 •

5 项指标在非小细胞肺癌外科手术的预后价值

宋 斌¹, 唐以军^{2△}

(湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院:1. 血液内科;2. 呼吸内科 442000)

摘要:目的 探究血清 C 反应蛋白(CRP)、糖链抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测在评估非小细胞肺癌外科手术治疗后预后的价值。方法 收集非小细胞肺癌手术患者 235 例,采用罗氏 e601 免疫电化学发光分析仪检测血清 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平,患者生存资料的随访从外科治疗开始计算直至死亡或观测时间结束,随访时间 5 年,最后进行统计学分析。结果 不同病理分期非小细胞肺癌患者术后 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同组织分类非小细胞肺癌患者术后 CEA 和 CRP 差异有统计学意义($P<0.05$)。CRP ≤ 15 mg/L 患者中位生存时间为 79(14.85~88.2)个月,CRP >15 mg/L 患者中位生存时间为 29.5(5.7~87.6)个月,差异有统计学意义($P=0.014$)。CEA ≤ 6 ng/mL 患者中位生存时间为 68(12.25~68.5)个月,CEA >6 ng/mL 患者中位生存时间为 31.2(5.9~67.4)个月,差异有统计学意义($P=0.009$)。多因素分析表明,CRP >15 mg/L($OR=2.44, 95\%CI=1.83\sim 6.89, P=0.003$)、CEA >6 ng/mL($OR=2.41, 95\%CI=2.05\sim 9.97, P=0.004$)及病理分期 I a~II b 与 III~IV($OR=4.89, 95\%CI=3.79\sim 43.14, P=0.030$)是预测非小细胞肺癌预后的独立危险因素。结论 CRP >15 mg/L、CEA >6 ng/mL 及病理分期 III~IV 期是预测非小细胞肺癌预后的独立危险因素。

关键词:非小细胞肺癌; 血清; 标志物; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)08-1107-04

Evaluation on prognostic value of five indicators in surgical treatment of non-small cell lung cancer

SONG Bin¹, TANG Yijun^{2△}

(1. Department of Hematology; 2. Department of Respiratory Medicine, Shiyan Municipal Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum CRP, CA125, CEA, CYFRA21-1 and NSE in evaluating the prognosis of surgical treatment in non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 235 cases of NSCLC were collected and serum CRP, CA125, CEA, NSE and CYFRA21-1 levels were detected by the Roche e601 immune electrochemiluminescence analyzer. The follow up of survival data was calculated from the surgical treatment beginning to death or the end of observation time, the follow time was five years. Then the statistically analysis was finally performed. **Results** There was no statistically significant difference in postoperative CRP, CA125, CEA, CYFRA21-1 and NSE levels in the patients with different pathological stages of NSCLC($P>0.05$). The postoperative CEA and CRP levels in the NSCLC patients had statistical difference among different histological classifications($P<0.05$). Median survival time for the patients with CRP ≤ 15 mg/L was 79(14.85-88.2)months, which for patients with CRP >15 mg/L was 29.5(5.7-87.6) months, the difference was statistically significant($P=0.014$). Median survival time for the patients with CEA ≤ 6 ng/mL was 68(12.25-68.5) months, which for the patients with CEA >6 ng/mL was 31.2(5.9-67.4) months, the difference was statistically significant($P=0.009$). The multivariate analysis showed that CRP >15 mg/L($OR=2.44, 95\%CI=1.83\sim 6.89, P=0.003$), CEA >6 ng/mL($OR=2.41, 95\%CI=2.05\sim 9.97, P=0.004$) and pathologic stage I a- II b vs. III-IV ($OR=4.89, 95\%CI=3.79\sim 43.14, P=0.030$) were the independent risk factors for predicting prognosis in NSCLC. **Conclusion** CRP >15 mg/L, CEA >6 ng/mL and pathologic stage III-IV are the independent risk factors for predicting the prognosis in NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; serum; markers; prognosis

肿瘤标志物是在肿瘤细胞生物合成、释放或宿主对癌类反应时产生的物质。随着分子生物学和免疫学的不断发展,血清肿瘤标志物在肿瘤的普查、诊断、判断预后和转归、评价疗效和随访等方面占有越来越重要的位置^[1-3]。本研究探讨了血清 C 反应蛋白(CRP)、糖链抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在非小细胞肺癌外科手术治疗后评估预后的价值,为临

床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2010 年 5 月至 2014 年 12 月收治的非小细胞肺癌手术患者 235 例,均经过病理学或细胞学检查确诊;其中男 125 例,女 110 例;平均年龄(61.3 \pm 14.7)岁;其中腺癌 107 例,鳞癌 101 例,其他 27 例。术前分期基于胸部和上腹部计算机断层扫描(CT)、纤维支气管镜和腹部超声检

查。所有入组患者均签署了知情同意书。

1.2 检测方法 入组非小细胞肺癌患者均经过手术治疗,患者手术治疗前一天于清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -20 °C 保存。采用罗氏 e601 免疫电化学发光分析仪检测患者血清 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1、NSE 水平。

1.3 观察指标 详细记录患者性别、年龄、血清 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平。患者生存资料的随访从外科治疗算起直至死亡或观测时间结束, 随访时间 5 年, 结果以 $M(95\%CI)$ 表示。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS17.0 数据包进行分析, 计量资料以 $M(95\%CI)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 2 组以上组间比较采用方差分析, 并比较不同指标在患者手术治疗预

后的意义; 多因素分析采用 Logistic 模型回归分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病理分期非小细胞肺癌患者术后 5 项指标比较 病理分期, I a 期 46 例, I b 期 57 例, II b 期 46 例, III a 期 34 例, III b 期 29 例, IV 期 23 例。不同病理分期非小细胞肺癌患者术后 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1、NSE 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 不同组织分类非小细胞肺癌患者术后 5 项指标比较 腺癌 74 例, 鳞癌 61 例, 其他 11 例。不同组织分类非小细胞肺癌患者术后 CEA 和 CRP 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 CA125、CYFRA21-1、NSE 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 不同病理分期非小细胞肺癌患者术后的 5 项指标 [$M(95\%CI)$]

病理分期	n	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CRP(mg/L)	CA125(U/mL)	NSE(ng/mL)
I a	46	1.75(0.83~3.67)	2.91(1.49~14.39)	2.92(1.03~38.22)	22.77(2.63~53.38)	1.25(0.77~6.23)
I b	57	2.18(1.22~11.48)	2.66(0.94~21.27)	6.39(1.29~71.29)	34.88(6.65~96.27)	4.44(1.56~13.48)
II b	46	2.45(1.44~8.34)	2.79(1.04~77.49)	13.92(2.88~88.33)	41.45(2.07~86.94)	2.94(1.48~8.99)
III a	34	4.87(1.20~9.39)	2.79(2.44~11.84)	32.91(2.49~69.49)	60.05(4.66~92.47)	9.96(1.06~65.64)
III b	29	2.80(1.47~16.84)	2.40(1.48~9.29)	50.28(3.21~93.93)	66.8(5.21~115.50)	12.38(1.49~58.58)
IV	23	3.07(1.73~9.30)	3.27(2.03~6.55)	38.39(3.58~88.37)	61.42(5.28~95.71)	19.11(1.95~79.55)
F		1.865	0.967	2.094	0.512	1.037
P		0.275	0.578	0.094	0.824	0.495

表 2 不同组织分类非小细胞肺癌患者术后的 5 项指标 [$M(95\%CI)$]

组织分类	n	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CRP(mg/L)	CA125(U/mL)	NSE(ng/mL)
腺癌	107	2.17(0.83~9.73)	9.28(2.09~77.49)	4.55(1.03~62.44)	64.16(15.66~115.50)	9.29(2.09~79.55)
鳞癌	101	2.98(1.83~16.84)	2.01(0.94~17.42)	21.02(1.29~93.93)	48.48(12.55~89.26)	15.84(0.77~37.51)
其他	27	3.28(1.44~14.33)	4.33(1.52~19.19)	2.16(1.32~54.68)	16.77(2.07~94.56)	6.49(1.94~19.46)
F		0.771	12.864	8.426	0.692	1.193
P		0.385	0.017	0.042	0.393	0.184

2.3 非小细胞肺癌患者预后 CRP 诊断价值分析 为了进一步探讨 CRP 对预后的影响, 笔者比较了 $CRP \leq 15$ mg/L 和 $CRP > 15$ mg/L 2 组患者的预后情况。结果表明, $CRP \leq 15$ mg/L 患者中位生存时间为 79 个月 [(14.85~88.2) 个月], $CRP > 15$ mg/L 患者中位生存时间为 29.5 个月 [(5.7~87.6) 个月], 差异有统计学意义 ($t = 2.482, P = 0.014$), 患者血清 $CRP \leq 15$ mg/L 和 $CRP > 15$ mg/L 的存活曲线。

2.4 非小细胞肺癌患者预后 CEA 诊断价值分析 为了进一步探讨 CRP 对预后的影响, 笔者比较了 $CEA \leq 6$ ng/mL 和 $CEA > 6$ ng/mL 2 组患者的预后情况。结果表明, $CEA \leq 6$ ng/mL 患者中位生存时间为 68 个月 [(12.25~68.5) 个月], $CEA > 6$ ng/mL 患者中位生存时间为 31.2 个月 [(5.9~67.4) 个月], 差异有统计学意义 ($t = 2.604, P = 0.009$)。患者血清 $CEA \leq 6$ ng/mL 和 $CEA > 6$ ng/mL 的存活曲线。

2.5 影响术后预后指标的单因素分析 死亡患者与生存患者

性别、CRP、CYFRA21-1、CEA、病理分期 I a~II b 与 III~IV、病理分期 I a~I b 与 II b、III~IV 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 影响术后预后指标的单因素分析 (n)

观察指标	死亡 (n=115)	存活 (n=120)	P
性别			0.015
男	55	70	
女	60	50	
年龄(岁)			0.374
≤ 60	58	55	
> 60	57	65	
CRP(mg/L)			0.008
≤ 15	48	73	
> 15	67	47	

续表 3 影响术后预后指标的单因素分析 (n)

观察指标	死亡 (n=115)	存活 (n=120)	P
CYFRA21-1 (ng/mL)			<0.05
≤2	39	54	
>2	76	66	
CEA (ng/mL)			0.026
≤6	52	80	
>6	63	40	
病理分期			<0.05
I a~II b	46	103	
III~IV	69	17	
病理分期			<0.05
I a~I b	26	77	
II b	13	33	
III~IV	76	10	
组织类型			0.719
腺癌	55	52	
鳞癌	49	52	
其他	11	16	

2.6 影响术后预后指标的多因素 Logistic 回归分析 CRP>15 mg/L (OR=2.44, 95%CI=1.83~6.89, P=0.003)、CEA>6 ng/mL (OR=2.41, 95%CI=2.05~9.97, P=0.004) 及病理分期 I a~II b 与 III~IV (OR=4.89, 95%CI=3.79~43.14, P=0.030) 是预测非小细胞肺癌预后的独立危险因素, 见表 4。

表 4 影响术后预后指标的多因素 Logistic 回归分析

观察指标	OR	95%CI	P
CRP	1.03	0.61~1.27	0.392
CRP>15 mg/L	2.44	1.83~6.89	0.003
CYFRA21-1>2 ng/mL	1.19	0.72~1.94	0.084
CEA	1.31	0.23~1.66	0.163
CEA>6 ng/mL	2.41	2.05~9.97	0.004
病理分期 I a~II b 与 III~IV	4.89	3.79~43.14	0.030
病理分期 I a~I b 与 II b 与 III~IV	1.31	0.96~1.72	0.408
病理分期	1.62	0.89~1.47	0.319

3 讨论

肿瘤标志物是在肿瘤发生及发展过程中, 由肿瘤细胞产生和分泌, 或是宿主对肿瘤反应性释放到血液、体液中, 可以反映肿瘤存在和生长的一类生化物质。理想的肿瘤标志物应具有较高的敏感性和特异性、标本易获取及创伤小等优点, 其有助于了解肿瘤的组织发生、细胞分化及细胞功能, 辅助肿瘤的诊断、分类, 评估治疗效果和预后, 指导肿瘤的个体化治疗^[4-7]。

作为临床中常用的评价肺癌的指标, CEA 水平在肺癌患者中显著高于肺部良性疾病患者, 尤其在升高 2 倍时对于肺癌的诊断有重要意义^[8]。近年来, 血清 CRP 在诊断恶性肿瘤方

面的意义逐渐受到重视^[9], 关于 CRP 与肿瘤发生、发展关系的研究也越来越多。Siemes 等^[10] 研究报道, CRP 增高者比 CRP 正常者的癌症发病率增高 38%, 即使去除 5 年潜伏期影响, 发病率仍增高 26%。国内外学者提出, CRP、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF) 与肿瘤的发生密切相关, 会大大增加肿瘤发生的风险, 而且在肿瘤进展过程中所起的作用更加显著, 其中 CRP 的预测价值尤为突出, 并且 CRP 水平的增高与罹患肺癌危险性显著相关^[11-13]。

本研究中, 比较不同病理分期和组织分类非小细胞肺癌患者术后 CRP、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。这与 Hara 等^[14] 的研究基本一致。CRP≤15 mg/L 患者中位生存时间为 79(14.85~88.2) 个月, CRP>15 mg/L 患者中位生存时间为 29.5(5.7~87.6) 个月, 差异有统计学意义 (P=0.014)。本研究中, CEA≤6 ng/mL 患者中位生存时间为 68(12.25~68.5) 个月, CEA>6 ng/mL 患者中位生存时间为 31.2(5.9~67.4) 个月, 差异有统计学意义 (P=0.009)。本研究还表明, CEA 水平在腺癌中显著升高, 这与 Takahashi 等^[15] 报道的结论类似。单因素分析表明, CRP、CRP>15 mg/L、CYFRA21-1>2 ng/mL、CEA、CEA>6 ng/mL、病理分期 I a~II b 与 III~IV 及病理分期 I a~I b 与 II b 与 III~IV 是影响非小细胞肺癌预后的危险因素。CA125 不仅可用于卵巢癌的诊断和疗效的判断^[16], 也可用于非小细胞肺癌的疗效判断指标^[17]。但是, 本研究中 CA125 不是影响非小细胞肺癌预后的危险因素。多因素分析表明, CRP>15 mg/L (OR=2.44, 95%CI=1.83~6.89, P=0.003)、CEA>6 ng/mL (OR=2.41, 95%CI=2.05~9.97, P=0.004) 及病理分期 I a~II b 与 III~IV (OR=4.89, 95%CI=3.79~43.14, P=0.030) 是预测非小细胞肺癌预后的独立危险因素。

CRP>15 mg/L、CEA>6 ng/mL 及病理分期 I a~II b 与 III~IV 是预测非小细胞肺癌预后的独立危险因素, 鉴于本研究患者数量有限, 还需扩大样本进行验证。

参考文献

- [1] Muley T, Fetz TH, Dienemann H, et al. Tumor volume and tumor marker index based on CYFRA 21-1 and CEA are strong prognostic factors in operated early stage NSCLC [J]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2008, 60(3):408-415.
- [2] Ma Li, Xie XW, Wag HY, et al. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China [J]. Asian Pac J Cancer P, 2015, 16(12):4891-4894.
- [3] Zhou CC, Chen ZL, Dong JS, et al. Combination of serum miRNAs with Cyfra21-1 for the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Cancer Letters, 2015, 367(2):138-146.
- [4] Siegel R, Deepa Naishadham. Cancer statistics [J]. Ca Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [5] Nanguzgambo AB, Razack R, Louw M, et al. Immunochimistry and lung cancer: application in diagnosis, prog-

- nosis and targeted therapy[J]. *Oncology*, 2011, 80(3/4): 247-256.
- [6] Arikian O, Yyldyrym A, Ysbilen B, et al. Clinical significance of serum and urinary HER2/neu protein levels in primary non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 41(6): 1080-1087.
- [7] Jin MM, Ye YZ, Qian ZD, et al. Notch signaling molecules as prognostic biomarkers for non-small cell lung cancer [J]. *Oncology Letters*, 2015, 10(5): 3252-3260.
- [8] Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer[J]. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2013, 80(1): 45-49.
- [9] 程玉萍, 华川. C 反应蛋白测定在肿瘤中的临床应用[J]. *华北国防医药*, 2005, 17(3): 202-203.
- [10] Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk; the Rotterdam Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(33): 5216-5222.
- [11] Sin DD, Man SF, McWilliams A, et al. Progression of airway dysplasia and C-reactive protein in smokers at high risk of lung cancer[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2006, 173(5): 535-539.
- [12] Wulaningsih W, Holmberg L, Ng T, et al. Serum leptin, C-reactive protein, and cancer mortality in the NHANES III [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(1): 120-128.
- [13] Jing Q, Jianyong L, Jiming Y, et al. Predictive value of recurrence for serum hypoxia inducible factor-1 α C-reaction protein in hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(Suppl 2): 105-106.
- [14] Hara M, Matsuzaki Y, Shimizu T, et al. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 3001-3004.
- [15] Takahashi N, Suzuki K, Takamochi K, et al. Prognosis of surgically resected lung cancer with extremely high preoperative serum carcinoembryonic antigen level[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Sur*, 2011, 59(10): 699-704.
- [16] Kim HS, Park NH, Chung HH, et al. Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders' survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Onkologie*, 2008, 31(6): 315-320.
- [17] Kozu Y, Maniwa T, Takahashi S, et al. Prognostic significance of postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with completely resected pathological-stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Cardiothoracic Sur*, 2013, 8(1): 1-7.
- (收稿日期: 2016-12-31 修回日期: 2017-01-22)
- (上接第 1106 页)
- a clinical perspective[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 335-342.
- [6] Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1): 9-21.
- [7] 王艳, 朱翊, 孙建坤, 等. 西格列汀治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(6): 686-688.
- [8] 李丽, 王鹏远, 池莲祥, 等. 西格列汀对 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能和细胞脂肪因子的影响[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(11): 1402-1403.
- [9] Tokito A, Koriyama N, Ijuin A, et al. Switching from sitagliptin to alogliptin under treatment with pioglitazone increases high molecular weight adiponectin in type 2 diabetes: a prospective observational study[J]. *J Diabetes Mellitus*, 2015, 5(4): 258-266.
- [10] Wissing KM, Pipeleers LO. Metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment[J]. *Transplant Rev*, 2014, 28(2): 37-46.
- [11] 何旖旎, 都健. 胰高血糖素样肽-1 类似物在非酒精性脂肪性肝病中的应用[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35(1): 8-11.
- [12] 刘芳, 余江毅. GLP-1 对 2 型糖尿病胰岛细胞及脂肪细胞的作用研究[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(5): 10-12.
- [13] Miyatake N, Wada J, Nakatsuka A, et al. Serum vaspin levels are associated with physical activity or physical fitness in Japanese: a pilot study[J]. *Environ Health Prev Med*, 2014, 19(3): 200-206.
- [14] Ulbricht D, Pippel J, Schultz S, et al. A unique serpin P1' glutamate and a conserved β -sheet C arginine are key residues for activity, protease recognition and stability of serpinA12(vaspin)[J]. *Bio J*, 2015, 470(3): 357-367.
- [15] 杨玲, 袁国跃, 王东, 等. 2 型糖尿病患者血清 Vaspin 水平的变化及其临床意义[J]. *中国综合临床*, 2011, 27(2): 125-127.
- [16] 刘云涛, 胡斌, 简磊, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 vaspin 水平影响的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(8): 705-708.
- [17] 刘炯炯, 胡红琳, 夏莉, 等. 西格列汀对肥胖大鼠代谢指标及脂肪因子 chemerin 脂联素水平的影响[J]. *安徽医学*, 2015(9): 1054-1058.
- [18] 冷蕾, 袁志刚, 张承巍, 等. 西格列汀治疗对初发 2 型糖尿病患者血浆 vaspin 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(28): 5480-5483.
- (收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-12)