

• 论 著 •

# 血清肿瘤标志物单独或联合检测在原发性肺癌中的诊断价值

刘 俊, 孙 瑾

(辽宁省大连市第三人民医院检验科 116033)

**摘要:**目的 探索血清肿瘤标志物单独或联合检测在原发性肺癌中的诊断价值。方法 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月该院接受治疗的 86 例患者为研究对象,其中 44 例初步确诊肺癌的患者为观察组,其余 42 例患有良性肺疾病的患者为对照组。研究过程中对患者的血清进行血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类癌抗原 199(CA199)、细胞角蛋白 21 片段抗原(Cyfra21-1)及癌胚抗原(CEA)等肺癌标志物的检测,对 4 项指标进行阳性率计算及统计学比较。此外,对 4 项肺癌标志物进行单独或联合检测的灵敏度、准确度、特异度对比。**结果** 研究发现,在原发性肺癌指标的评价标准下,观察组患者的 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 4 项指标水平平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 阳性率比较,Cyfra21-1 阳性率最高,CA199 和 CEA 次之,NSE 阳性率最低;对照组 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 阳性率均低于观察组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在肺癌标志物单独比较中,Cyfra21-1 的准确度及特异度最高,但联合检测的灵敏度、准确度及特异度程度评分大致是 Cyfra21-1 的 2 倍。**结论** 血清肿瘤标志物联合检测在原发性肺癌诊断中具有较高的灵敏度和准确度,适用于临床推广。

**关键词:** 神经元特异性烯醇化酶; 原发性肺癌; 糖类抗原 199; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 21 片段抗原

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.027 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)19-2887-03

## Comparison of clinical effects between single or combined detection of serum tumor markers in patients with primary lung cancer

LIU Jun, SUN Cui

(Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Third People's Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical value of single or combined detection of serum tumor markers in the patients with primary lung cancer. **Methods** Eighty-six patients receiving treatment in our hospital from June 2013 to June 2015 were selected as the study subjects, in which 44 cases of preliminarily diagnosed primary lung cancer served as the observation group and the other 42 cases of benign lung diseases were taken as the control group. During the study, the lung cancer markers of serum neuron specific enzyme(NSE), carbohydrate antigen 199(CA199), cytokeratin 21 fragment antigen(Cyfra21-1) and carcinoembryonic antigen(CEA) were detected. The positive rates of 4-item indexes were calculated and performed the statistical comparison. In addition, the sensitivity, accuracy and specificity were compared between single index and 4-index combined detections. **Results** The study found that in the evaluation standard of primary lung cancer, the levels of NSE, CA199, Cyfra21-1 and CEA in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). In the comparison of positive rates in 4 lung cancer markers, the positive rate of Cyfra21-1 was highest, followed by CA199 and CEA, which of NSE was lowest, the levels of NSE, CA199, Cyfra21-1 and CEA in the control group were lower than those in the observation group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). In the comparison of single lung cancer marker, the accuracy and specificity of Cyfra21-1 were highest, but which in the combined lung cancer markers detection were roughly twice of Cyfra21-1. **Conclusion** The combination detection of serum tumor markers in the patients with primary lung cancer has significant sensitivity and accuracy, and is suitable for clinical promotion.

**Key words:** combined serum tumor markers; primary lung cancer; carbohydrate antigen 199; carcinoembryonic antigen; cytokeratin 21 fragment antigen

肺癌是世界上病死率最高的恶性肿瘤,据多项研究显示,肺癌病死率高达 48%<sup>[1-2]</sup>。原发性肺癌一般是吸烟、患者长期在污染较重的地方工作或者学习导致<sup>[3]</sup>。研究发现年龄 45~65 岁、烟龄 20 年以上的人群为肺癌高发人群,而提前发现并确诊肺癌则能提高肺癌的治愈率<sup>[4]</sup>。因此,及时检测并确诊肺癌对治愈肺癌患者具有重要意义。目前国内检测肺癌大体分为单独血清肿瘤标志物检测和联合血清肿瘤标志物检测。国际上认为血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类癌抗原 199

(CA199)、细胞角蛋白 21 片段抗原(Cyfra21-1)及癌胚抗原(CEA)为常用的肺癌标志物<sup>[5-6]</sup>。本次研究将这 4 项指标单独与联合检测对诊断原发性肺癌患者的效果进行比较,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月本院接受治疗的 86 例患者为研究对象,其中 44 例初步确诊肺癌的患者为观察组,其余 42 例患有良性肺疾病的患者为对照组。观察组

男 28 例,女 16 例,平均年龄(45.12±15.02)岁,病程(6.72±1.43)年;对照组男 31 例,女 11 例,平均年龄(42.71±17.07)岁,病程(8.02±2.57)年。根据肿瘤分期系统(TNM 分期)标准进行分期,Stage 0 级 34 例,Stage 1 级 25 例,Stage 2 级 9 例,Stage 3 级 18 例。鳞状细胞癌 57 例,腺癌 16 例,大细胞癌 13 例。两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者均符合以下标准<sup>[7]</sup>:(1)未接受肺癌相关化疗患者;(2)所有患者均知情并签署知情同意书;(3)男性烟龄在 20 年以上者;(4)肝、肾功能正常者;(5)未接受过肺部手术切除等手术患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 检测前一天 22:00 后患者禁食,第二天早上在肘部抽取静脉血 20 mL,分装于 2 支 10 mL 的血清试管中。试管标上信息后置于冷藏箱中保存,在 3 h 内对血清标本进行离心 20 min,速度为 500 r/min,待血清分离后放入 EP 管并置于-80 ℃冷藏箱中冷藏。使用酶联免疫吸附试验法对血清的 NSE、CA199、Cyfra21-1 及 CEA 进行检测。

**1.2.2 诊断方法** 对患者进行单独或联合检测并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。诊断肺癌标志物水平指标:NSE≥30.0 ng/L、CA199≥1.0 μg/L、Cyfra21-1≥3.5 μg/L、CEA≥3.5 μg/L,低于 4 项指标的临界值为良性肺疾病。阳性率计算:对两组患者 4 项肺癌标志物进行阳性率计算,比较分析其差异。诊断效果评价:对 4 项肺癌标志物的灵敏度、准确度、特异度(从 0~100,100 为程度最大)进行单独及联合计算,并进行统计学分析处理。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者肺癌标志物水平对比** 观察组患者 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 4 项指标水平均高于对照组,范围在肺癌评价标准内,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者肺癌标志物水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | NSE<br>(ng/L) | CA199<br>(μg/L) | Cyfra21-1<br>(μg/L) | CEA<br>(μg/L) |
|----------|----------|---------------|-----------------|---------------------|---------------|
| 观察组      | 44       | 34.23±0.57    | 1.42±0.26       | 3.91±0.12           | 4.01±0.51     |
| 对照组      | 42       | 28.59±1.03    | 0.78±0.33       | 2.33±0.34           | 2.51±0.41     |
| <i>t</i> |          | 2.046         | 2.312           | 2.242               | 2.378         |
| <i>P</i> |          | 0.043         | 0.029           | 0.034               | 0.026         |

**2.2 两组患者肺癌标志物阳性率对比** 研究发现两组患者 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 阳性率比较,Cyfra21-1 阳性率最高,CA199 和 CEA 次之,NSE 阳性率最低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 肺癌标志物单独与联合检测的诊断效果对比** 在单独或联合肺癌标志物诊断效果的比较发现,单项肺癌标志物中 Cyfra21-1 的准确度及特异度是 4 项肺癌标志物中最高的;但是联合检测的灵敏度、准确度、特异度接近评价标准的顶峰,说明

肺癌标志物联合检测比肺癌标志物单项检测的效果更明显,见表 3。

表 2 两组患者肺癌标志物阳性率对比 $[n(\%)]$

| 组别       | <i>n</i> | NSE    | CA199   | Cyfra21-1 | CEA     |
|----------|----------|--------|---------|-----------|---------|
| 观察组      | 44       | 4(9.1) | 8(18.2) | 14(31.8)  | 7(15.9) |
| 对照组      | 42       | 1(2.4) | 5(11.9) | 6(14.3)   | 4(9.5)  |
| $\chi^2$ |          | 6.602  | 5.051   | 5.381     | 4.927   |
| <i>P</i> |          | 0.013  | 0.024   | 0.021     | 0.031   |

表 3 肺癌标志物单独或联合检测的诊断效果对比(%)

| 检测指标      | 灵敏度  | 准确度  | 特异度  |
|-----------|------|------|------|
| NSE       | 32.1 | 48.7 | 14.5 |
| CA199     | 37.8 | 38.1 | 37.6 |
| Cyfra21-1 | 22.2 | 64.3 | 43.1 |
| CEA       | 44.6 | 27.9 | 13.9 |
| 联合检测      | 92.5 | 93.7 | 89.3 |

## 3 讨 论

肺癌标志物随着生物科学的发展,逐渐成为肺癌、胃癌等恶性肿瘤检测的标志物,常用的肺癌标志物有胃泌素释放肽前体(ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 125(CA125),以及本研究采用的 CEA、Cyfra21-1、NSE、CA199 等<sup>[8-9]</sup>。肺癌随着时间的推移,患者的治愈率会逐渐降低。因此,如果能提高血清检测肺癌标志物的准确率,则能较准确地确诊肺癌,降低良性肺疾病的误诊率。本研究根据肺癌标志物的现状,对肺癌标志物单独及联合检测诊断原发性肺癌的实际效果作出分析。

肺癌标志物水平是分辨原发性肺癌或者良性肺疾病的重要指标之一,肺癌标志物超出正常水平则可以认为患者患有原发性肺癌。对患者进行血清检测时发现,两组患者的肺癌标志物水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 4 项指标水平均高于对照组,且在肺癌标志物水平的评价标准之内,可认为患者患有原发性肺癌。对照组患者的 NSE、CA199、Cyfra21-1、CEA 指标水平在原发性肺癌范围外,属于良性肺疾病范围。研究还对肺癌标志物的阳性率进行单独比较,发现 Cyfra21-1 的阳性率在两组中均最高,NSE 的阳性率最低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。标志物的灵敏度、准确度、特异度等指标可以直观地判断是否准确、及时地反映原发性肺癌。其中特异度是排除其他可能干扰确诊原发性肺癌可能性的重要指标。在对单独肺癌标志物的诊断效果评价中,NSE 的准确度和灵敏度较高,但是特异度较差;CA199 灵敏度、准确度及特异度较为平衡,但 3 个评价标准中没有较为突出的一项;Cyfra21-1 拥有最高的准确度和特异度,但是灵敏度较低;CEA 准确度及特异度较低,不适合单独作为原发性肺癌诊断的标志物<sup>[10-12]</sup>。4 项肺癌标志物联合检测具有高度的灵敏度、准确度、特异度,说明肺癌标志物联合检测在原发性肺诊断测中比单独的肺癌标志物检测更灵敏,可降低误诊率,对患者确诊原发性肺癌并提高治愈概率提供实

际意义。单项肺癌标志物如 Cyfra21-1 可以作为良性肺疾病的检测标志物,但是作为原发性肺癌的标志物还是有一定的差距。

综上所述,血清肿瘤标志物联合检测比单项检测拥有更明显的效果,在原发性肺癌患者检测中具有较高的灵敏度、准确度及特异度,适用于临床推广。

# 参考文献

- [1] 吴志德. 肿瘤标志物在肺癌联合诊断的临床应用分析[J]. 安徽医药,2013,17(5):793-795.
- [2] 高世乐,董六一,王崇,等. 全身 PET/CT 断层显像联合肿瘤标志物检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的临床意义[J]. 安徽医药,2015,18(4):702-705.
- [3] 李艳萍,殷俊. 影像学联合多项肿瘤标志物对肺癌误诊率的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(3):16-18.
- [4] 于瑞珍,黄梦桃. 肿瘤标志物与纤支镜刷检联合检查对肺癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(4):360-363.
- [5] Seo J, Park SJ, Kim J, et al. Effective method for the isolation and proliferation of primary lung cancer cells from patient lung tissues[J]. Biotechnol Lett, 2013, 35(8):1165-1174.
- [6] Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, et al. Diffusion-weighted ima-

ging(DWI) signal intensity and distribution represent the amount of cancer cells and their distribution in primary lung cancer[J]. Clin Imag, 2013, 37(2):265-272.

- [7] 杨新春,何静,何雪华,等. C 反应蛋白联合 4 项肿瘤标志物检测肺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(14):1985-1988.
- [8] 曾聪,全国莉,王春莲,等. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学,2012,33(6):808-810.
- [9] 赵静,陈光辉,刘德军,等. 原发性肺癌患者外周血中 microRNA-31 的表达及意义[J]. 郑州大学学报(医学版),2014,57(5):684-686.
- [10] 吕春儿,傅仲明,应华娟,等. 原发性肺癌患者结核分枝杆菌 L-型感染与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(16):3654-3656.
- [11] 王秋香,杨爱平,周冬,等. CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA12-5 在原发性肺癌早期诊断中的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(8):1125-1127.
- [12] 许志明,林大欢,李婷,等. 原发性肺癌患者血清 ADH、TNF- $\alpha$  水平与其预后相关性分析[J]. 中国热带医学,2015,15(6):734-736.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-04-02)

(上接第 2886 页)

- 功能障碍综合征的临床作用研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):205-207.
- [2] 高玉雷,柴艳芬,姚咏明. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2013,29(2):162-165.
- [3] Van Biesen W, Van Massenhove J, Lameire NA. Does urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin really solve the issue of discriminating prerenal from intrinsic acute kidney injury? [J]. Kidney Int, 2012, 81(3):321-322.
- [4] 包春就,莫海英,许安明,等. 血必净注射液治疗小儿重症肺炎的临床分析[J]. 广西医学,2012,34(9):1210-1212.
- [5] 许武军,陈仙,唐亚纯. 脓毒症急性肾损伤发病机制的研究[J]. 社区医学杂志,2012,10(15):15-17.
- [6] Grozdanovski K, Milenkovic Z, Demiri I, et al. Early prognosis in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock; analysis of 184 consecutive cases[J]. Prilozi, 2012, 33(2):105-116.
- [7] Aikawa N, Takahashi T, Fujimi S, et al. A phase II study of polyclonal anti-TNF- $\alpha$  (AZD9773) in Japanese patients with severe sepsis and/or septic shock[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(5):931-940.
- [8] 庞晓璐,王丽丽,孟凡茹,等. 连续性血液净化治疗对全身

炎症反应综合征及脓毒症患者细胞免疫功能的影响[J]. 免疫学杂志,2012,28(4):329-332.

- [9] 周立新,李铁男,毛克江,等. 连续性血液净化治疗对严重脓毒症患者 HMG-1 的影响[J]. 广东医学,2010,31(21):2810-2813.
- [10] 孙杰,张小坤,付素珍,等. 持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程度的影响[J]. 广东医学,2015,36(3):387-391.
- [11] Gariani K, Drifte G, Dunn-Siegrist I, et al. Increased FGF21 plasma levels in humans with sepsis and SIRS[J]. Endocr Connect, 2013, 2(3):146-153.
- [12] 邹欢,李爱求,顾晓英,等. 连续性血液净化治疗儿童呼吸窘迫综合征的疗效与管理[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(12):927-930.
- [13] 程汝兰,张洪福. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者血清疾病相关指标的影响[J]. 西部医学,2015,27(2):221-223.
- [14] 唐晋,陈雪梅,彭超华,等. 血必净注射液联合持续血液净化治疗重症脓毒症的效果及对血清 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 现代生物医学进展,2015,15(17):3283-3285.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-03)