

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.011

血清肿瘤标志物在诊断转移性肺癌中的临床价值

卢兴兵, 石佳, 李勤, 刘波, 王明娇, 陈娟, 杨舒羽, 江虹, 曾素根[△]
(四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYfra21-1)、癌胚抗原(CEA)和乳酸脱氢酶(LDH)在诊断转移性肺癌中的临床价值。方法 收集该院肺癌中心收治的 331 例肺癌患者(肺癌组),另选取 201 例肺良性病例(肺良性病组)和 215 例健康体检者(健康组)为研究对象。使用电化学发光和酶法检测所有研究对象 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平,并比较转移性与非转移性肺癌、不同转移组织、不同肺癌分期之间 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 的水平以及各单项检测和联合检测的效果。结果 肺癌组患者 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平均明显高于肺良性病组和健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$);转移性肺癌组 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显高于非转移性肺癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$);脑和骨等多处转移组的 NSE 和 CYfra21-1 水平明显高于肺内、胸膜和周围淋巴结转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺癌临床Ⅳ期患者的 CEA 水平明显高于Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期,T3/T4 期的 NSE、CYfra21-1 水平明显高于 T1/T2 期,差异均有统计学意义($P < 0.05$);NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测的灵敏度明显高于单项检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 转移性肺癌患者血清 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显升高,且与肿瘤的转移情况和严重程度相关,联合检测可以明显提高转移性肺癌诊断的灵敏度和特异度,对转移性肺癌的早期诊断、治疗和预后监测评估有重要的临床价值。

关键词:转移性肺癌; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 癌胚抗原; 乳酸脱氢酶
中图分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)02-0179-04

Study on the relation between serum tumor markers and metastatic lung cancer

LU Xingbing, SHI Jia, LI Qin, LIU Bo, WANG Mingjiao, CHEN Juan,
YANG Shuyu, JIANG Hong, ZENG Sugeng[△]

(Department of Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragments (CYfra21-1), serum carcinoembryonic antigen (CEA) and serum lactate dehydrogenase (LDH) to the diagnosis of patients with metastatic lung cancer, and investigate their correlation with metastatic lung cancer. **Methods** The levels of serum NSE, CEA, CYfra21-1 and LDH were detected in 331 cases of lung cancer patients, 201 cases of benign lung disease and 215 individuals of healthy physical examination, by using electrochemical luminescence and enzymatic methods. **Results** All the levels of serum tumor markers in patients with lung cancer were significantly higher than those in lung benign disease and individuals of healthy physical examination ($P < 0.05$); The levels of serum tumor markers in metastatic lung cancer were significantly higher than those in lung cancer without metastasis; The levels of NSE and CYfra21-1 in the patients with brains, bones and multiple metastases were significantly higher than the patients with pulmonary, pleural and peripheral lymphatic metastasis ($P < 0.05$). The results of CEA in the clinical stage of Ⅳ were higher than those in the clinical stage of Ⅰ - Ⅲ ($P < 0.05$); The results of NSE, CYfra21-1 in the TNM stage of T3/T4 were higher than those in the TNM stage of T1/T2 ($P < 0.05$); The sensitivity of combined detection is significantly higher than individual test. **Conclusion** The four kinds of serum tumor markers were abnormally high levels in patients with metastatic lung cancer, and have positive correlation with the transfer and severity of disease condition. The combined detection of serum markers can significantly improve the detection sensitivity and specificity in the auxiliary diagnosis of lung cancer, and provide reliable clinical predictive value for metastatic lung cancer early diagnosis, treatment and prognosis monitoring.

Key words: metastatic lung cancer; neuron-specific enolase; cytokeratin 19 fragments; carcinoembryonic antigen; lactate dehydrogenase

肺癌已发展成为世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均为城市恶性肿瘤之首。在我国,肺癌患者数量逐年增加,其中主要病理类型为非小细胞肺癌(NSCLC),约占 80%^[1]。1/3 的肺癌患者在确诊时就已发生转移,错过最佳治疗点,严重影响患者预后的生活质量和生存期^[2],因此,早期诊断和治疗是降低转移性肺癌病死率的关键措施^[3]。目前,血清肿瘤标志物检测已广泛应用于肺癌的早期诊断和治疗^[4]。本文旨在探讨转移性肺癌患者神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYfra21-1)、乳酸脱氢酶(LDH)及癌胚抗原(CEA)的水平在诊断转移性肺癌的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 7 月至 2016 年 7 月本院肺癌中心收治的经细胞病理学确诊的 331 例肺癌患者作为肺癌组,男 218 例、女 113 例,平均年龄(59±9)岁,肺癌组中转移性肺癌患者 109 例,男 70 例、女 39 例,包括肺内、胸膜及周边淋巴结转移 69 例,脑和骨多处转移 40 例;非转移性肺癌患者 222 例,男 147 例、女 75 例。选择同期肺良性疾病 201 例作为肺良性疾病组,男 127 例、女 74 例,平均年龄(61.23±6.42)岁,包括肺炎、良性肿瘤、支气管扩张等肺良性疾病。选择同期健康体检者 215 例作为健康组,男 127 例、女 88 例,平均年龄(60.15±7.63)岁,剔除怀疑全身肿瘤、肺部疾病及其他严重影响器质病变的人群。各组研究对象的性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),对本研究均知情同意并签署知情同意书。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 LDH 采用罗氏 E701 生化仪酶法检测,NSE、CYfra21-1、CEA 采用罗氏 E601 电化学发光方法检测,所有试剂均为罗氏原装进口。

1.3 方法 肺癌组和肺良性疾病组均在入院后次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,健康组于体检时抽取清晨空腹静脉血 5 mL,所有标本于 37 °C 温箱孵育 30

min,3 500 r/min 离心 8 min 分离血清,剔除溶血、量少等不合格标本,所有标本 2 h 内检测完毕并记录结果,所有检测过程严格按照 SOP 文件要求进行。NSE>15 ng/mL、CYfra21-1>3 ng/mL、CEA>3.4 ng/mL、LDH>220 IU/L 为阳性。

1.4 统计学处理 本研究采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量数据为非正态分布,故用中位数及四分位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,组间两两比较采用非参数 Mann-Whitney-U 检验,多组之间比较采用 ANOVA 和 Dunnett-t 检验;运用 Logistic 回归分析建立回归方程,对各单项指标进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组与肺良性疾病组、健康组肿瘤标志物水平比较 肺癌组 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显高于肺良性疾病组和健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清标志物在转移性肺癌与非转移性肺癌中表达水平比较 转移性肺癌组的 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显高于非转移性肺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清标志物在肺癌不同转移组织间的表达水平比较 肺癌患者发生肺内、胸膜和周围淋巴结转移时的 NSE 和 CYfra21-1 检测水平明显低于发生脑和骨等多处转移时的水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 转移性肺癌不同临床分期中血清肿瘤标志物的表达水平比较 CEA 在肺癌临床 IV 期的表达水平明显高于在肺癌 I ~ III 期的表达水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 转移性肺癌不同 TNM 分期的血清肿瘤标志物表达水平比较 NSE、CYfra21-1 指标在肺癌 T1/T2 期的表达水平明显低于肺癌 T3/T4 期的表达水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 1 肺癌与肺良性疾病组、健康组的肿瘤标志物水平比较 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$

组别	n	NSE(ng/mL)	CYfra21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(IU/mL)
肺癌组	331	13.71(10.65~18.89) [#]	3.51(2.18~7.56) [#]	4.05(2.11~12.75) [#]	178.00(155.00~212.75) [#]
肺良性疾病组	201	11.11(9.23~14.62)	1.93(1.35~3.05)	1.92(1.14~3.15)	163.00(142.00~184.00)
健康组	215	5.49(2.45~13.41)	1.60(1.17~2.19)	1.30(0.79~1.85)	128.00(147.00~178.00)

注:与肺良性疾病组和健康组比较,[#] $P<0.05$

表 2 转移性与非转移性肺癌的肿瘤标志物水平比较 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$

项目	n	NSE(ng/mL)	CYfra21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(IU/mL)
转移性肺癌	109	16.70(11.92~22.99)	4.25(2.59~8.87)	7.23(2.70~33.31)	188.00(161.75~247.75)
非转移性肺癌	222	13.06(10.31~16.66)	3.23(2.04~6.13)	3.29(2.05~7.79)	172.00(153.75~200.00)
Z		-4.785	-3.162	-4.269	-3.936
P		0.00	0.007	0.000	0.000

表 3 不同组织转移性肺癌之间肿瘤标志物水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

项目	n	NSE(ng/mL)	CYfra21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(IU/mL)
肺内、胸膜及周边淋巴结转移组	69	14.82(11.10~21.04)	3.32(2.29~7.71)	4.85(2.10~32.11)	188.00(154.00~245.00)
脑和骨多处转移组	40	20.73(14.43~35.55)	4.88(3.49~15.72)	9.80(4.61~40.14)	202.00(172.00~264.00)
Z		-3.059	-2.719	-1.820	-1.578
P		0.002	0.007	0.069	0.115

表 4 不同转移性肺癌临床分期血清中肿瘤标志物表达水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

项目	n	NSE(ng/mL)	CYfra21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(IU/mL)
I~III期	54	16.77(12.14~21.39)	3.79(2.30~8.42)	4.01(2.10~14.37) [#]	183.50(155.50~255.50)
IV期	55	16.63(11.53~26.37)	4.53(2.85~11.49)	16.69(4.61~43.49)	200.50(172.00~248.00)
Z		-0.327	-1.382	-3.133	-1.017
P		0.743	0.167	0.002	0.309

表 5 转移性肺癌不同 TNM 分期的血清肿瘤标志物表达水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

项目	n	NSE(ng/mL)	CYfra21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)	LDH(IU/mL)
T1/T2期	61	15.20(10.79~20.99)	3.50(2.52~7.28)	6.06(2.18~28.38)	181.00(158.00~234.00)
T3/T4期	48	20.27(13.17~26.50)	6.03(2.77~16.22)	11.02(3.07~43.57)	200.00(172.25~274.50)
Z		-2.429	-2.353	-1.346	-1.404
P		0.015	0.019	0.178	0.160

2.6 肿瘤标志物的 Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析 以非转移性肺癌为参照组,进行 Logistic 回归分析,4 种肿瘤标志物水平均和转移性肺癌诊断有一定相关性,进一步进行 ROC 曲线分析。NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 4 项联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.702,均大于各单项指标,并且所有指标的 AUC 均大于 0.500,差异有统计学意义(P<0.05),见表 6 和图 1。

表 6 肿瘤标志物的 Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析

标志物	回归系数	标准误	Wald	P	AUC
NSE	-0.053	0.016	10.323	0.001	0.662
CYfra21-1	0.14	0.006	5.389	0.020	0.596
CEA	-0.002	0.001	5.790	0.016	0.644
LDH	-0.004	0.002	4.287	0.038	0.636
常量	2.463	0.401	37.725	0.000	

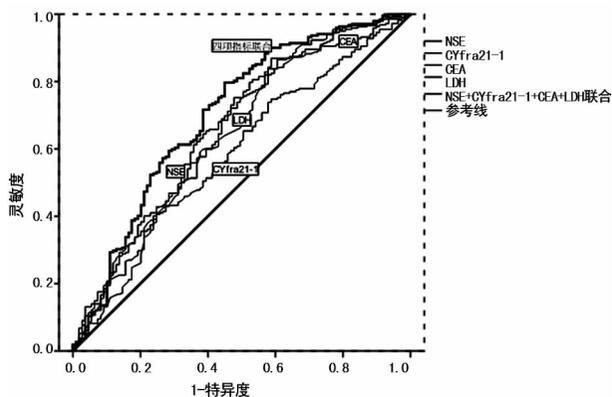


图 1 4 项肿瘤指标在转移性肺癌中的 ROC 曲线分析

2.7 转移性肺癌患者血清标志物联合检测与单项检测灵敏度、特异度比较 以未发生转移的肺癌患者为参照,NSE、CYFRA21-1、CEA 和 LDH 联合检测结果的灵敏度明显增高,达 91.74%,与单项检测相比差异有统计学意义(P<0.05),联合检测的特异度与各单项比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 7。

表 7 转移性肺癌患者血清标志物联合检测与单项检测灵敏度、特异度比较

标志物	阳性例数(n)	灵敏度(%)	特异度(%)
NSE	62	56.88	75.77
CYfra21-1	74	67.89	75.05
CEA	73	69.97	72.05
LDH	40	36.70	85.59
NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合	100	91.74*	74.48

注:与各单项检测比较,*P<0.05

3 讨论

肺癌已成为世界上发病率和病死率最高的呼吸系统恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要病理类型,由于高隐匿性导致早期临床确诊率不到 15%,确诊时早已处于中晚期^[5]。早期肺癌患者的 5 年生存率大约在 60%,但晚期患者的 5 年生存率不足 20%^[6],严重影响患者生存率。因此,早期诊断是有效治愈转移性肺癌的关键,通过联合检测相关肿瘤标志物对转移性肺癌的早期诊断、临床鉴别治疗和预后监测都具有重要的临床价值^[7]。

本研究发现,肺癌患者的 NSE、CYfra21-1、CEA

和 LDH 检测结果明显高于肺良性病组和健康组,对临床早期筛查和鉴别诊断良恶性肿瘤具有一定的提示价值。进一步研究表明,转移性肺癌患者的 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显高于非转移性肺癌患者。本文以非转移性肺癌组为参考的 Logistic 回归分析亦说明 4 项标志物与肺癌发生转移有密切的关联,且 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测的 AUC 高于单项检测,表明 4 项肿瘤标志物联合检测对转移性肺癌具有一定的诊断价值。有研究表明 CA125、NSE 等单项检测存在一定的漏诊和误诊^[8-9],并且单项检测的灵敏度和特异度都不高,不能够满足临床需求。本文 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测结果的灵敏度高达 91.74%,明显优于任一单项检测,同时联合检测的特异度达到 74.48%,因此联合检测可以使转移性肺癌早期诊断的灵敏度和特异度达到一个较高的平衡点,减少漏诊和误诊率。目前,转移性肺癌的生存率低、预后差,常见转移方式有血行转移、淋巴转移等,晚期 NSCLC 的 30%~40% 转移部位为脑和骨^[10-11],当肺癌患者发生肺门、肺内、胸膜、纵隔和周围淋巴结转移时 NSE 和 CYfra21-1 检测结果异常增高,其次,发生脑和骨等多处转移的肺癌患者检测结果增高更明显,提示预后不良,严重影响患者预后生活质量,多数自然生存期不足 3 个月^[12]。此外,临床 IV 期和 T3/T4 期的 NSE、CYfra21-1 和 CEA 指标表达水平明显高于肺癌 I~III 期和 T1/T2 期,表明肿瘤标志物水平随着肺癌患者的 TNM 分期和临床分期的升高呈逐步异常增高,提示肿瘤标志物水平与肺癌的病情严重程度和是否发生转移具有一定的相关性,临床可以通过检测血清肿瘤标志物水平实时监测和观察肿瘤的大小、转移情况,可以反映恶性细胞的转化过程、是否累及周围组织和恶性积液等情况。越早诊断和鉴别治疗,越有利于精准化个体治疗,延长患者生存期,改善预后及生活质量。

综上所述,血清肿瘤标志物 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 在转移性肺癌中呈异常高表达,且与不同器官组织转移情况和病情发展严重程度有一定的相关性。NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测可以明显提高对转移性肺癌诊断的灵敏度和特异度,对

转移性肺癌的早期诊断、鉴别治疗和预后监测评估具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. Chinese J Cancer Res, 2014, 26(1): 48-58.
- [2] 王科, 张弓, 谢从华, 等. IV 期非小细胞肺癌姑息放疗的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 15-17.
- [3] XU L M, LI L Q, LI J, et al. Overexpression of miR-1260b in non-small cell lung cancer is associated with lymph node metastasis [J]. Aging Dis, 2015, 6(6): 478-485.
- [4] KAUL D, ANGELIDIS A, BUDACH V, et al. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer [J]. Radiation Oncology, 2015, 10(1): 244-248.
- [5] ZHENG X, SCHIPPER M, KIDWELL K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage [non-small cell lung cancer; a meta-analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(3): 603-611.
- [6] 许军生, 黄猛, 杨浩, 等. CEA 和 SCC 联合检测对肺癌诊断的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 28(1): 44-45.
- [7] 尹竺晟, 戈伟, 罗卫. 肿瘤标志物在非小细胞肺癌患者诊断中的价值 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 102-105.
- [8] 叶惠英, 韩珊珊, 叶亚丽. 糖类抗原 125 联合癌胚抗原对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 临床血液杂志, 2016, 29(6): 479-481.
- [9] JIANG A G, CHEN H L, LU H Y. The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 1-6.
- [10] 姚舒洋, 王鑫, 李小雪, 等. 非小细胞肺癌首发骨转移患者的临床特征、治疗及预后分析 [J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(4): 1-4.
- [11] 梅芬, 卢忠心. 肺癌转移与血清肿瘤标志物水平的关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 36(1): 96-98.
- [12] 张见龙, 李丽娜, 贺春雨, 等. 非小细胞肺癌脑转移治疗研究进展 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(9): 1586-1588.

(收稿日期: 2017-07-16 修回日期: 2017-10-12)

(上接第 178 页)

- [10] SINGH R G, USHA, RATHORE S S, et al. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare [J]. Lupus, 2012, 21(11): 1214-1218.
- [11] 李学燕, 于海凤. 长春新碱、环磷酰胺与甲基泼尼松龙三联治疗系统性红斑狼疮临床分析 [J]. 中国医学工程, 2014, 22(7): 22-25.
- [12] 胡煜琳, 刘代强. 糖皮质激素联合小剂量环磷酰胺治疗重症系统性红斑狼疮效果分析 [J]. 中国临床医生杂志,

2015, 43(2): 39-41.

- [13] 余静, 马玲. 环磷酰胺联合人免疫球蛋白治疗系统性红斑狼疮的疗效及其对患者血清 MCP-4 和 IL-4 的影响 [J]. 海南医学, 2015, 26(2): 175-177.
- [14] 姜帆, 周泓屹, 吴广明. 环磷酰胺联合泼尼松治疗老年性 SLE 对患者血清各指标影响及其疗效观察 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(2): 132-134.

(收稿日期: 2017-07-08 修回日期: 2017-10-27)