

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 22. 021

SCC、NSE、D-D、CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断中的应用价值

刘冬梅¹, 路 红^{2△}, 韩 密³

1. 陕西省西安市高陵区医院检验科, 陕西西安 710200; 2. 陕西省渭南市澄城县医院检验科, 陕西渭南 715200;
3. 陕西省西安市高陵区医院呼吸内科, 陕西西安 710200

摘 要:目的 探讨肺癌肿瘤标志物[鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、D-二聚体(D-D)、细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)]联合检测在肺癌诊断中的应用价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月西安市高陵区医院收治的 82 例肺癌患者为肺癌组, 58 例肺部良性肿瘤患者为肺部良性肿瘤组, 64 例体检健康者为对照组。检测肺癌组、肺部良性肿瘤组及对照组的血浆 D-D 以及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平; 比较 I ~ II 期肺癌(28 例)及 III ~ IV 期肺癌(54 例)患者 4 种指标水平; 计算肺癌组患者血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 单项检测和联合检测的特异度、准确度及灵敏度。根据治疗 1 年后患者的复发情况分为未复发组(32 例)及复发组(50 例), 测定两组血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平。结果 肺癌组患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于对照组和肺部良性肿瘤组($P < 0.05$); III ~ IV 期肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于 I ~ II 期($P < 0.05$); 血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 联合检测对肺癌诊断的特异度、准确度及灵敏度均明显高于单项指标检测结果($P < 0.05$); 复发组肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平均明显高于未复发组($P < 0.05$)。结论 血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 联合检测对于肺癌患者具有较高的临床辅助诊断价值, 且有助于评估预后。

关键词:肺癌; 鳞状上皮细胞癌抗原; 神经元特异性烯醇化酶; D-二聚体; 细胞角蛋白 19 片段 21-1
中图法分类号: R446.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)22-3308-04

Application value of SCC, NSE, D-D and cyfra21-1 in diagnosis of lung cancer

LIU Dongmei¹, LU Hong^{2△}, HAN Mi³

1. Department of Clinical Laboratory, Gaoling District Hospital, Xi'an, Shaanxi 710200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chengcheng County Hospital, Weinan, Shaanxi 715200, China; 3. Department of Respiratory Medicine, Gaoling District Hospital, Xi'an, Shaanxi 710200, China

Abstract: Objective To investigate the application value of tumor markers such as squamous cell carcinoma antigen (SCC), neuron specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1) and D-dimer (D-D) in diagnosing lung cancer. **Methods** Eighty-two cases of lung cancer in Gaoling District Hospital of Xi'an City from March 2017 to March 2019 were selected as the lung cancer group, with 58 patients with benign pulmonary tumors as the benign pulmonary tumors group, and 64 persons undergoing healthy physical examination as the control group. The levels of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D in the lung cancer group, benign lung tumor group and control group were measured, and the levels of 4 indexes were compared between the stage I - II lung cancer (28 cases) and stage III - IV lung cancer (54 cases). The specificity, accuracy and sensitivity of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D were calculated in the lung cancer group. The lung cancer patients were divided into the non-recurrence group (32 cases) and relapse group (50 cases) according to the recurrence situation after 1-year treatment. Plasma D-D and serum CYFRA21-1, SCC and NSE levels were measured in these two groups. **Results** The levels of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D in the lung cancer group were significantly higher than those in the control group and benign lung tumor group ($P < 0.05$). The levels of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D in the patients with stage III - IV lung cancer were significantly higher than those in the patients with stage I - II lung cancer ($P < 0.05$). The specificity, accuracy and sensitivity of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D combined detection in diagnosing lung cancer were significantly higher than those in the single detection results ($P < 0.05$). The levels of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D in the relapse group were sig-

nificantly higher than those in the non-relapse group ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum SCC, NSE, CYFRA21-1 and plasma D-D has a good clinical assisted diagnostic value and is conducive to evaluate the prognostic situation.

Key words: lung cancer; squamous cell carcinoma antigen; neuron-specific enolase; D-dimer; cytokeratin 19 fragment 21-1

在所有的恶性肿瘤中,肺癌的病死率位居第 1 位,已成为严重影响人们生活质量及身心健康的重大公共卫生问题^[1]。肺癌患者往往伴有不同严重程度的咳嗽、胸闷、发热、胸痛、咯血和食欲减退等症状,晚期肺癌会累及患者其他组织和器官,使治疗的难度大大增加,死亡的风险显著升高^[2-3]。肺癌早期的症状普遍不典型,患者被发现罹患肺癌的难度较大,极易延误最佳治疗时机。当患者由于身体不适而到医院检查时,肿瘤常常已发展至中晚期,治疗效果和预后不佳。近年肺癌的发病率迅速升高,严重威胁着患者的生命健康^[4]。通过肿瘤标志物检测诊断肺癌具有取材简便、安全快速、成本较低、既可定量又可定性等优点,患者的接受程度也很高^[5]。但是,目前并未发现某种特定的肿瘤标志物对肺癌的诊断具有极高的特异度和灵敏度。为了进一步提高肺癌早期筛查的准确度,本研究主要分析了血清细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血浆 D-二聚体(D-D)检测在肺癌诊断中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月西安市高陵区医院收治的 82 例肺癌患者作为肺癌组,58 例肺部良性肿瘤患者作为肺部良性肿瘤组,以上患者均经病理学检查确诊,且具有良好的依从性,患者均知情同意。排除标准:合并较为严重的心、脑、肝、肾等功能性或者器质性疾病者;转移性肺癌患者;哺乳期或妊娠期女性;造血系统疾病者。选取 64 例同期健康体检者作为对照组。肺癌组中男 45 例,女 37 例;年龄 35~80 岁,平均(54.31±11.31)岁;肿瘤 TNM 分期:I 期 15 例,II 期 13 例,III 期 22 例,IV 期 32 例;鳞状细胞癌 24 例,小细胞肺癌 21 例,腺癌 37 例。肺部良性肿瘤组中男 30 例,女 28 例;年龄 32~78 岁,平均(54.15±13.21)岁;错构瘤 26 例,肺炎性假瘤 19 例,血管瘤 13 例。对照组中男 34 例,女 30 例;年龄 35~77 岁,平均(53.18±11.35)岁。3 组研究对象性别、年龄

比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 3 组研究对象均在清晨空腹采集 3 mL 静脉血,采用微粒子酶免疫分析法检测血清 SCC 水平,采用化学发光法检测 CYFRA21-1、NSE 水平,采用免疫比浊法检测血浆 D-D 水平。以上检测均由深圳迈瑞公司生产的 BS-800 型全自动生化分析仪和相配套的试剂进行测定。4 种肿瘤标志物的阳性判断标准:SCC>1.5 μg/L, NSE>16.3 ng/mL, D-D>0.55 mg/L, CYFRA21-1>3.3 ng/mL。进行联合检测时,如果阳性检测指标≥1 个,则判断为阳性,否则判断为阴性。

1.3 观察指标 比较肺癌组、肺部良性肿瘤组及对照组的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平;比较 I~II 期肺癌及 III~IV 期肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平;计算肺癌组患者血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 单项检测和联合检测对肺癌诊断的特异度、灵敏度及准确度;对肺癌组患者进行为期 1 年的随访,根据治疗后患者的复发情况分为未复发组及复发组,比较两组的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较 肺癌组的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于对照组和肺部良性肿瘤组 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同病理分期的肺癌患者血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较 III~IV 期(54 例)肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于 I~II 期(28 例)肺癌患者 ($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D(mg/L)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(μg/L)	NSE(ng/mL)
对照组	64	0.28±0.05*	1.78±0.79*	0.28±0.08*	9.72±1.32*
肺部良性肿瘤组	58	0.33±0.10*	1.71±0.35*	0.33±0.10*	10.51±2.11*
肺癌组	82	0.91±0.30	3.48±0.79	1.07±0.30	15.89±2.43

注:与肺癌组相比,* $P<0.05$

表 2 不同病理分期的肺癌患者血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肺癌分期	<i>n</i>	D-D(mg/L)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(μ g/L)	NSE(ng/mL)
Ⅲ~Ⅳ期	54	0.98±0.27	3.77±0.90	1.25±0.35	16.42±2.51
I~Ⅱ期	28	0.66±0.15 [*]	2.56±0.46 [*]	0.63±0.18 [*]	14.43±1.75 [*]

注:与Ⅲ~Ⅳ期相比,^{*}*P*<0.05

2.3 4 种指标单独和联合检测对肺癌的诊断效能
肺癌组患者血浆 D-D 以及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 联合检测诊断肺癌的特异度、准确度、灵敏度均明显高于单项检测(*P*<0.05),见表 3。

2.4 复发组和未复发组血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较 经过 1 年的随访,肺癌患者复发 50 例,未复发 32 例。复发组肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平均明显高于未复发组(*P*<0.05),见表 4。

表 3 4 种指标单独和联合检测对肺癌的诊断效能(%)

检测指标	特异度	准确度	灵敏度
D-D	70.45	62.20	52.63
CYFRA21-1	71.43	64.63	57.50
SCC	70.00	64.63	59.52
NSE	56.10	58.54	60.98
联合检测	85.37 [*]	81.70 [*]	78.05 [*]

注:与各单项检测相对比,^{*}*P*<0.05

表 4 复发组和未复发组血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D(mg/L)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(μ g/L)	NSE(ng/mL)
未复发组	32	0.88±0.25	3.57±0.52	0.92±0.29	14.75±3.78
复发组	50	1.15±0.34 [*]	3.89±0.95 [*]	1.67±0.55 [*]	18.74±3.95 [*]

注:与未复发组相比,^{*}*P*<0.05

3 讨 论

肺癌是较为常见的一种恶性肿瘤,其发病机制尚未完全明确。有研究认为,肺癌的发生与饮食习惯、吸烟、环境污染、肺部感染等因素具有一定的相关性^[6]。科学技术飞速发展使临床的筛查方法(包括影像学检查、血清肿瘤标志物检测和纤维支气管镜活检等)不断改进^[7]。近年来,肺癌的发病率迅速升高,但是由于肺癌早期的症状不典型,极易被患者及家属忽略,半数以上的患者确诊时已失去了手术切除的最佳时机^[8]。肺癌病死率居男性病死率的第 2 位,相关研究发现,我国肺癌的死亡例数占所有恶性肿瘤死亡例数的 22.9%^[9],肺癌病死率已经连续多年超过乳腺癌、前列腺癌以及结直肠癌病死率之和^[10]。提高肺癌患者的总体治疗效果极大程度上取决于早发现、早诊断和早治疗,因此,必须寻找有效的肿瘤标志物对肺癌患者进行早期诊断。

目前,肺癌的影像学、内镜学及病理组织学检查费用较高,很难在临床上进行广泛推广,而肿瘤标志物诊断肺癌的优势明显。肿瘤标志物是指在肿瘤发生、发展的过程中经肿瘤细胞产生、释放,或者由肿瘤和宿主作用而产生的物质,存在于机体的细胞、组织以及体液中,可以判断肿瘤的存在及生长情况^[11-12]。由于肺癌是一种起源于神经内分泌细胞的恶性肿瘤,检测 NSE 具有重要的临床意义。CYFRA21-1 作为细胞角蛋白家族中一个具有重要作用的成员,当肿瘤细胞死亡或者出现溶解时,大量的 CYFRA21-1 会被释放进入肿瘤患者的血液循环中,进而使血清 CYFRA21-1 水平显著升高,因此 CYFRA21-1 可作为诊

断肺癌的首选标志物之一^[13]。SCC 对于鳞状细胞癌具有较高特异度^[14]。D-D 可特异性地反映机体的继发性纤溶亢进状态以及高凝状态,其不但与慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞以及肺炎等多种肺部疾病的发生具有紧密的相关性,而且可能与血液、肝脏、颅脑和心脏等部位的疾病也具有一定的关系^[15]。本研究发现,肺癌组患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于对照组和肺部良性肿瘤组(*P*<0.05),表明血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 检测在肺癌患者的诊断中应用价值较高。

目前临床上诊断肺癌缺乏诊断效能较高的单一肿瘤标志物,因此,联合检测成为提高患者诊断效能的有效方法^[15]。与单项检测相比,血清 SCC、NSE、CYFRA21-1 及血浆 D-D 联合检测的特异度、准确度及灵敏度均明显高于以上指标单项检测结果(*P*<0.05),表明单项指标检测的诊断效能较低且差别较大,而联合检测能弥补单项检测的不足,提高临床诊断的特异度、准确度及灵敏度。

Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平明显高于 I~Ⅱ期(*P*<0.05),表明血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平会随着肺癌患者病情的进展而升高,因而能为评估肺癌的进展情况提供依据。复发组肺癌患者的血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平均明显高于未复发组(*P*<0.05),表明血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 检测可作为监测肺癌患者是否复发的指标。

综上所述,联合检测血浆 D-D 及血清 CYFRA21-1、SCC、NSE 水平对于肺癌患者具有(下转第 3314 页)

0.05),FIB 水平明显下降($P<0.05$),其中高比例组变化幅度最低,中高比例组、中比例组次之,低比例组最高,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$);输血后 24 h,高比例组血 PT、APTT、TT 和 FIB 均达正常,其中 PT、APTT 和 TT 3 项指标显著低于其他 3 组($P<0.05$),FIB 水平则明显高于其他 3 组($P<0.05$),而且高比例组 SOFA 评分显著低于低比例组和中比例组($P<0.05$),预后较好。究其原因:严重创伤大出血患者丢失的血液成分为全血,若输入的血浆量较少,则无法维持血浆渗透压,也不能及时补充丢失的凝血因子。

综上所述,FFP 和 SRBC 按照 1 : 1.5 的比例输注有利于恢复创伤大输血患者的凝血功能,改善预后。但本研究样本量较少,研究结果可能存在偏倚,且研究分组较少、FFP 与 SRBC 的比例间隔较大,还需进一步的研究,探讨更合理的成分血输注方案。

参考文献

[1] 刘中民. 急诊创伤外科建设与创伤救治组织系统[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(5):559-560.
[2] 卢春生,林列坤,曹文平,等. 大量输血引起的血清电解质及凝血功能变化的研究[J]. 检验医学与临床,2013,10(3):291-292.

[3] UMEMURA T,NAKAMURA Y,NISHIDA T,et al. Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma[J]. Surg Today,2016,46(7):774-779.
[4] 陆健,刘月高,钱永兵,等. 不同输血比例对创伤大输血患者预后的影响[J]. 中华创伤杂志,2017,33(5):453-458.
[5] 桂林,李代渝. 红细胞变形性及其对输血的影响[J]. 检验医学与临床,2012,9(9):1095-1097.
[6] 林新梅,刘红,王洪远. 大量输血时红细胞与血浆输注不同比例对凝血功能正常患者预后的影响[J]. 重庆医学,2017,46(30):4252-4254.
[7] 曹建明. 大量输血对严重创伤患者凝血功能的影响及防治对策[D]. 石家庄:河北医科大学,2010.
[8] PODER T G,PRUNEAU D,DORVAL J,et al. Pressure infusion cuff and blood warmer during massive transfusion:an experimental study about hemolysis and hypothermia[J]. PLoS One,2016,11(10):e0163429.
[9] MITRA B,MORI A,CAMERON P A,et al. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation[J]. Injury,2010,41(1):35-39.
[10] 王晓峰,张美萍,刘自安,等. 不同温度、时间制备新鲜冰冻血浆中各种凝血因子含量研究[J]. 临床输血与检验,2015,17(2):128-131.

(收稿日期:2019-03-24 修回日期:2019-05-25)

(上接第 3310 页)

较高的临床辅助诊断价值,且有助于评估预后。

参考文献

[1] 张宁,马丽斌,魏立等. 电视胸腔镜辅助小切口与开胸手术治疗原发性非小细胞肺癌的疗效对比[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(9):97-100.
[2] 孙磊,张珏. CYFRA21-1 联合 PTEN 检测对非小细胞肺癌诊断价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(1):29-32.
[3] 张连美,仲纪祥,孙苏安. EGFR、ALK 和 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(1):4-7.
[4] 黄其文,姜汉国. 胸腔积液细胞块切片免疫组化染色技术鉴别诊断肺腺癌的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):227-229.
[5] 陈佳,向玲亚,邵华侨,等. 运用 Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):604-606.
[6] 赵卫刚,胡世莲,丁西平,等. 吉西他滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂/卡铂治疗非小细胞肺癌疗效的系统评价[J]. 实用医学杂志,2016,32(9):1508-1511.
[7] 邓静静,徐爱晖. 血清生长分化因子 15 水平在肺癌的诊断及化疗疗效评估中的价值研究[J]. 中国全科医学,2017,20(15):1823-1828.
[8] 高平,陆依珊,吴兰,等. 华蟾素对肺癌患者辅助性 T 细胞

17 和调节性 T 细胞及细胞因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(10):871-873.
[9] 孙楠,李源,孙守国,等. 血液中炎症和脂质相关检测指标对非小细胞肺癌诊断价值的研究[J]. 中国肿瘤,2018,27(6):465-469.
[10] 逯世林,朱爱萍,陈军军,等. 探讨四项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国药物与临床,2017,17(5):725-727.
[11] 张海晨,王浩,宋云霄,等. 多项肿瘤标志物联合检测模型在肺癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学,2018,33(7):590-596.
[12] 季禹乔,孙明忠,朱晖,等. 血清 miRNA-21 与肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、NSE 对早期非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2017,21(4):576-581.
[13] 杜军华,乔洪源,尹宜发. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(2):137-140.
[14] 俞婷,李美,田志明. 血清 pro-GRP、CEA、NSE、SCC-Ag 水平检测对肺癌的诊断价值[J]. 山西医药杂志,2017,46(20):2514-2516.
[15] 许利芳,胡克. 血清 CEA、SCCA、CYFRA21-1、NSE 与血浆 D-D 联合检测对肺癌诊断的临床意义[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):233-237.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-06-13)