

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.009

4 项肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值^{*}

王艳海¹, 赵娜², 杨树帜²

1. 内蒙古自治区鄂尔多斯市东胜区人民医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017000; 2. 内蒙古医科大学
鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古鄂尔多斯 017000

摘要:目的 探讨肿瘤标志物胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA21-1)和鳞状细胞癌抗原(SCC)在肺癌诊断中的临床价值。**方法** 选择 151 例肺癌及肺部良性病变患者为研究对象, 其中小细胞肺癌(SCLC)43 例, 非小细胞肺癌(NSCLC)68 例(包括腺癌 35 例、鳞癌 33 例), 肺部良性病变患者 40 例, 另选取健康体检者 40 例纳入健康对照组。采用罗氏电化学发光仪 E601 检测所有研究对象血清中的 ProGRP、NSE、CYFRA21-1 和 SCC 水平。**结果** SCLC 组的 ProGRP 和 NSE 水平均明显高于 NSCLC-腺癌组、NSCLC-鳞癌组及肺部良性病变组, 而 NSCLC-腺癌组和 NSCLC-鳞癌组的 CYFRA21-1 和 SCC 水平均明显高于 SCLC 组及肺部良性病变组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。在单项指标中, ProGRP 在 SCLC 中的灵敏度和特异度最高, 分别为 77.2% 和 91.1%; CYFRA21-1 在 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌中的灵敏度和特异度较高, 分别为 65.9% 和 90.1%, 以及 71.5% 和 91.2%; 在联合检测中, ProGRP+NSE 在 SCLC 中的灵敏度和特异度分别为 92.5% 和 83.6%; CYFRA21-1+SCC 对 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌的灵敏度在 83.0% 以上, 特异度在 85.0% 以上。**结论** ProGRP 与 NSE 联合检测诊断 SCLC 的价值优于单项肿瘤标志物的检测; CYFRA21-1 与 SCC 联合检测对 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌有较高的灵敏度和特异度, 这些肿瘤标志物诊断和筛查肺癌的潜力值得进一步研究。

关键词:胃泌素释放肽前体; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 的可溶性片段; 鳞状皮细胞癌抗原; 肺癌

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)09-1180-04

Clinic value of four tumor markers in patients with lung cancer^{*}

WANG Yanhai¹, ZHAO Na², YANG Shuzhi²

1. Department of Clinical Laboratory, Dongsheng People's Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China; 2. the Clinical Medicine of Ordos, Inner Mongolia Medical University, Ordos, Inner Mongolia 017000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of progastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC) in the diagnosis for lung cancer. **Methods** Peripheral blood were obtained from 151 patients with lung cancer or benign lung lesions, including 43 patients with small cell lung cancer (SCLC), 68 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC including 35 patients with lung adenocarcinoma and 33 patients with lung squamous cell carcinoma), 40 patients with benign lung diseases. A total of 40 healthy subjects were included in the control group. The serum levels of ProGRP, NSE, CYFRA21-1 and SCC were measured with a commercially available electrochemiluminiscent assay (Elecsys, Roche Diagnostics, Germany). **Results** The levels of ProGRP and NSE in SCLC were apparently higher than lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma and benign lung diseases, while the levels of CYFRA21-1 and SCC in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma were apparently higher than those of SCLC and benign lung disease, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The highest sensitivity and specificity of ProGRP for diagnosing SCLC were 77.2% and 91.1% separately. The sensitivity and specificity of CYFRA21-1 for diagnosing lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma were 65.9% and 90.1%, 71.5% and 91.2% respectively. The sensitivity and specificity of combined ProGRP and NSE for diagnosing SCLC were 92.5% and 83.6% separately. The sensitivity and specificity of combined CYFRA21-1 and SCC for diagnosing lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma were more than 83.0% and 85.0% respectively. **Conclusion** The combined assessment

^{*} 基金项目: 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(201703245)。

作者简介: 王艳海, 男, 副主任技师, 主要从事肿瘤免疫方面的研究。

of a panel of ProGRP and NSE is a more accurate marker for SCLC presence than these same tumor markers considered individually. There are higher sensitivity and specificity of combined CYFRA21-1 and SCC for diagnosing lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma. The potential of these tumor markers in the diagnostic and screening settings deserve further research.

Key words: progastrin-releasing peptide; neuron specific enolase; cytokeratin-19 fragment; squamous cell carcinoma antigen; lung cancer

肺癌长期位居人类各类死因的第一位,早期发现、早期诊断、早期治疗是提高肿瘤患者生存率的关键^[1]。世界卫生组织(WHO)指出,如果能够早期诊断并及时治疗,90%以上的肿瘤患者可以治愈,如何做到早期诊断,是目前实验室面临的最大问题,也是临床治疗肿瘤的最大希望所在^[2]。肺癌主要分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。SCLC仅占肺癌的15%~20%,而NSCLC约占肺癌的80%,包括腺癌、鳞癌和大细胞癌。目前,实验室筛查肺癌常用的肿瘤标志物包括鳞状细胞癌抗原(SCC)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19的可溶性片段(CYFRA21-1)和癌胚抗原(CEA)等^[3]。但单一的肿瘤标志物检测均有诸多的局限性,如NSE在早期的SCLC筛查中灵敏度低,而且不能使用血浆进行检测,溶血标本易出现假阳性等。因此,本研究通过检测SCC、CYFRA21-1、ProGRP、NSE这4项常见的诊断肺癌的肿瘤标志物,并对单项检测和联合检测的灵敏度和特异度进行分析,进一步探讨以上指标对肺癌早期诊断的临床价值及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2017年2月在鄂尔多斯市东胜区人民医院确诊为肺癌及肺部良性病变的151例患者为研究对象,所有患者均为初次诊断,同时均经病理检查确诊,年龄44~69岁,平均(61.3±4.3)岁;其中SCLC组43例,NSCLC-腺癌组35例,NSCLC-鳞癌组33例,肺部良性病变组40例。另选取鄂尔多斯市东胜区人民医院健康体检者40例纳入健康对照组,年龄40~72岁,平均(62.7±5.1)岁。以上所有研究对象均排除慢性肾脏疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 各研究对象均于入院后立即按照无菌要求采集空腹静脉血5 mL,并置于含有分离胶的黄色盖子真空采血容器中,立即与抗凝剂混匀,在试管外壁贴上单据号等患者信息或检验联号后,放置室温立即送检,以5 000 r/min离心5 min后取患者血清进行ProGRP、NSE、CYFRA21-1和SCC的检测。

1.2.2 检测方法 采用罗氏电化学发光仪E601及原装配套试剂盒进行SCC、CYFRA21-1、ProGRP、NSE检测。所有检测过程严格按照标准操作规程(SOP)文件要求进行,质控均在控。

1.3 判断标准 ProGRP>50 pg/mL、NSE>25 ng/mL、CYFRA21-1>3.3 ng/mL和SCC>2 ng/mL为阳性阈值。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据处理及统计分析,SCC、CYFRA21-1、ProGRP、NSE检测结果均为非正态分布,故用中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]形式表示,组间两两比较采用非参数Mann-Whitney U 检验。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%,特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。灵敏度、特异度的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5组研究对象4项肿瘤标志物水平比较 SCLC组的ProGRP和NSE水平均明显高于其他4组,差异有统计学意义($P<0.05$);NSCLC-腺癌组和NSCLC-鳞癌组的CYFRA21-1和SCC水平均明显高于SCLC组、肺部良性病变组、健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺部良性病变组和健康对照组相比,4项肿瘤标志物差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 5 组研究对象 4 项肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(ng/mL)
SCLC 组	43	399.14(251.50~555.80)	79.89(42.80~152.10)	2.88(0.99~4.59) ^{#△}	0.89(0.44~3.05) ^{#△}
NSCLC-腺癌组	35	59.81(28.80~89.14) [*]	37.84(27.42~56.20) [*]	6.45(4.44~11.08)	2.10(1.85~6.29)
NSCLC-鳞癌组	33	55.57(25.89~85.22) [*]	39.80(28.57~58.09) [*]	6.66(3.78~12.07)	2.87(2.45~6.58)
肺部良性病变组	40	20.81(7.22~30.25) [*]	9.72(2.88~15.69) [*]	1.22(0.41~2.55) ^{#△}	1.10(0.50~1.59) ^{#△}
健康对照组	40	17.53(5.58~27.55) [*]	5.27(1.22~7.28) [*]	0.45(0.13~0.74) ^{#△}	0.58(0.26~0.68) ^{#△}

注:与 SCLC 组比较,^{*} $P<0.05$;与 NSCLC-腺癌组比较,[#] $P<0.05$;与 NSCLC-鳞癌组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 4 项肿瘤标志物在肺癌中的诊断性能比较 单项指标中,ProGRP 在 SCLC 中的灵敏度和特异度最高,分别为 77.2%和 91.1%,而 NSE 的灵敏度仅次于

ProGRP;CYFRA21-1 在 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌中的灵敏度和特异度较高,分别为 65.9%和 90.1%,以及 71.5%和 91.2%,而 NSCLC-腺癌和

NSCLC-鳞癌相比, CYFRA21-1 的灵敏度明显高于 SCC。联合检测中, ProGRP 与 NSE 联合检测对 SCLC 有较高的灵敏度和特异度, 灵敏度达 92.5%; CYFRA21-1 与 SCC 联合检测对 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌的灵敏度均在 83.0% 以上, 特异度在 85.0% 以上。见表 2。

项目	SCLC		NSCLC-腺癌		NSCLC-鳞癌	
	灵敏度	特异度	灵敏度	特异度	灵敏度	特异度
ProGRP	77.2	91.1	9.8	56.4	25.1	57.9
NSE	66.8	49.8	9.9	55.5	13.4	60.1
CYFRA21-1	47.8	50.0	65.9	90.1	71.5	91.2
SCC	9.0	30.8	29.2	88.7	49.1	88.1
ProGRP+NSE	92.5	83.6	40.4	71.8	55.9	84.5
CYFRA21-1+SCC	54.9	84.6	83.7	88.3	86.8	85.1

3 讨 论

恶性肿瘤中, 肺癌的发病率居第一位, 其次为胃癌、结直肠癌、肝癌和食管癌, 每年全球新发病例大约为 120 万例。我国恶性肿瘤中, 病死率居第一位的仍是肺癌, 其次为肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌。每年全球有 110 万例患者死于肺癌, 约占癌症总病死率的 17.8%^[4]。有研究表明 NSE 等单项指标检测存在不可预知的误诊率和漏诊率^[5-6], 且灵敏度和特异度均不高, 不能满足临床诊疗需求。因此, 肿瘤标志物的联合检测对早期筛查肿瘤尤其重要, 更有助于临床决策。

作为胃泌素(GRP)的前体, ProGRP 的半衰期更长、更稳定, 可通过血清或血浆标本检测^[7]。ProGRP 在正常上皮中不表达或表达非常低, 在肺部良性病变和上皮来源的肿瘤中呈低水平的表达。研究表明, ProGRP 在各种实体瘤, 如肺癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肾细胞癌和神经内分泌肿瘤中均呈高表达, 且 ProGRP 在 SCLC 中的表达明显高于其他肿瘤, 证明其对 SCLC 诊断有较高的特异度^[8-9]。本研究结果显示 SCLC 组的 ProGRP 和 NSE 水平均明显高于 NSCLC-腺癌组、NSCLC-鳞癌组及肺部良性病变组, 与以往的研究结果一致^[10], ProGRP 对 SCLC 的灵敏度和特异度达到了 77.2%、91.1%, 也充分证实了这一点, 而且优于国际公认的诊断 SCLC 的肿瘤标志物 NSE。因为有报道显示肾功能损伤的患者血清中 ProGRP 的水平可能会升高^[11-12], 所以本研究所入选的研究对象均已排除肾脏疾病。同时本研究 Pro-GRP 与 NSE 联合检测在 SCLC 中的灵敏度为 92.5%, 均高于单项肿瘤标志物或其他联合检测方案的灵敏度, 这与以往研究报道的联合检测比单项指标检测具有更高的诊断性能结论一致^[4]。因此, Pro-GRP 在肺部良性病变与 SCLC 中的表达存在明显差异, 可用于 SCLC 的早期诊断, 其鉴别诊断性能优于 NSE, 联合 NSE 可以提升 SCLC 的诊断价值。

CYFRA21-1 在正常组织中含量极微, 当上皮细胞恶变时, CYFRA21-1 释放入血^[13]。因其经常出现于肺

部组织, 且特别易出现在正常肺部组织与肺部恶性肿瘤的结合处, 是用于 NSCLC, 特别是鳞癌检测的新一代肿瘤标志物。本研究发现 NSCLC-腺癌组与 NSCLC-鳞癌组的 CYFRA21-1 和 SCC 水平均明显高于其他 3 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而且 CYFRA21-1 在 NSCLC-鳞癌中灵敏度高达 71.5%, 也证实了这一点, 这与文献^[14]报道一致。SCC 是一种糖蛋白, 存在于子宫、肺、头颈部等鳞状上皮细胞癌的细胞质中, 故又称鳞状细胞癌抗原, 是鳞状上皮细胞癌的标志物。本研究结果显示 SCC 对 NSCLC-鳞癌灵敏度低而特异度高, 但均不及 CYFRA21-1。若 CYFRA21-1 与 SCC 联合检测则提高了 NSCLC-腺癌和 NSCLC-鳞癌诊断的灵敏度, 均在 83.0% 以上, 这与文献^[15]报道一致。

目前, 虽然肿瘤标志物在诊断肺癌中有一定的价值, 但仍然没有一种高灵敏度和特异度的肿瘤标志物, 而且单项肿瘤标志物易引起漏诊。因此, 联合检测不但提高了诊断的灵敏度, 而且具有互补性, 对肺癌的诊断及鉴别诊断有辅助意义。

参考文献

[1] GAGA M, POWELL C A, SCHRAUFNAGEL D E, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement; the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(4): 503-507.

[2] MCWILLIAMS A, TAMMEMAGI M C, MAYO J R, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 910-919.

[3] WEI Z, CAI X P, ZHANG J P, et al. High sensitive immunoelectrochemical measurement of lung cancer tumor marker ProGRP based on TiO₂-Au nanocomposite[J]. Molecules, 2019, 24(4): 656-665.

[4] MOLINA R, MARRADES R M, MARIA AUGUE J A, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(4): 427-437.

[5] 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.

[6] 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.

[7] ZHU Y H, YUAN Y L, YANG X F, et al. Age and Gender-Specific reference intervals for ProGRP in healthy Chinese Han ethnic adults using the roche cobas immunoassay[J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 923-928.

[8] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multi-center evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2017, 20(8): 568-577. (下转第 1185 页)

向,既让患者及时得到最佳的治疗,也为患者节省了医疗费用,同时减少了真菌耐药性的发生。但是,对非致病性 DNA 的扩增可造成过度诊断^[20],不应将 PCR 检测作为常规诊断真菌性角膜炎的唯一方法,可联合其他方法提高诊断的准确性。本研究中,PCR 检测的检出率偏低,可能与医生的取材、患者在入院之前就自行使用各种滴眼液和积累的分析数据量不够大等有密切的关系,具体原因有待进一步探讨。

综上所述,PCR 检测、革兰染色镜检和真菌培养 3 种方法对真菌性角膜炎的检出率无明显差异,但 PCR 检测的时效性有明显优势,在快速诊断方面具有广阔前景。

参考文献

- [1] 陈辉.聚维酮碘外用联合抗真菌药物治疗真菌性角膜炎患者的效果观察[J].中国生化药物杂志,2017,37(4):223-225.
- [2] 鲁辛辛,耿佳靖,李云川,等.ITS 序列鉴定真菌性鼻窦炎病原的方法评价[J].中华检验医学杂志,2010,33(2):126-131.
- [3] 鹿秀海,高彦,张莉,等.真菌性角膜炎 334 例的病原学分析[J].中华眼科杂志,2013,49(1):12-15.
- [4] 陈晓莲,刘红山,何宏,等.中国热带地区真菌性角膜溃疡致病菌种类及药物敏感性分析[J].中华实验眼科杂志,2017,35(2):156-160.
- [5] 张阳,王智群,孙旭光,等.2007 至 2016 年我国北方地区真菌性角膜炎病原学及药物敏感性分析[J].中华眼科杂志,2018,54(6):432-436.
- [6] 龚桦,谭奕炜,龚向明,等.中国华南地区真菌性角膜炎致病菌谱变化[J].中华实验眼科杂志,2017,35(2):161-164.
- [7] 胡卫萍,林琳,周宏伟,等.浙北地区 197 例真菌性角膜炎感染特征分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(9):1327-1329.
- [8] 刘棒,高菊.食药真菌药理作用及草菇潜在的致癌性探讨[J].中国卫生工程学,2015,25(5):385-387.
- [9] 贺丹,万雪,高嵩,等.真菌性角膜炎的病原学分析及鉴定

[J].中华微生物学和免疫学杂志,2014,34(1):19-22.

- [10] 陈基黎.182 例真菌感染性角膜炎临床特征及致病菌分布特征分析[J].北华大学学报(自然科学版),2017,18(5):656-658.
- [11] BADIEE P,ALBORZI A,NEJABAT M. Detection of Aspergillus keratitis in ocular infections by culture and molecular method[J]. Int Ophthalmol,2011,31(4):291-296.
- [12] KEAY L J,GOWER E W,IOVIENO A,et al. Clinical and microbiological characteristics of Fungal Keratitis in the United States,2001—2007:a multicenter study[J]. Ophthalmology,2011,118(5):920-926.
- [13] 邓先明,王丽娅,孙声桃,等.真菌性角膜炎致病菌属与疾病预后的关系[J].中国实用眼科杂志,2014,32(7):824-828.
- [14] 程钧,翟华蕾,王君怡,等.角膜后部真菌感染的临床特点和治疗策略[J].中华眼科杂志,2017,53(10):758-765.
- [15] 祁媛媛,张立军,董贺,等.前节 OCT 辅助准分子激光治疗性角膜切削术治疗真菌性角膜溃疡[J].眼科新进展,2017,37(3):263-266.
- [16] KAMEL W H,KATAIA E M. Comparison of the efficacy of smear clear with and without a canal brush in smear layer and debris removal from instrumented root canal using waveone versus protaper;a scanning electron microscopic study[J]. J Endod,2014,40(3):446-450.
- [17] 张晓燕,许洁.真菌性角膜炎的早期诊断与治疗方法[J].中国实用医药,2015,10(7):191-192.
- [18] 刘素媛,张岸平,单秀水,等.唐山地区真菌性角膜炎的病原学分析及诊断[J].中国实用眼科杂志,2013,31(7):884-886.
- [19] 王友沛,顾云峰,徐一.温州地区真菌性角膜炎流行病学特征分析[J].中国卫生检验杂志,2015,25(19):3364-3368.
- [20] SUGITA S,KAMOI K,OGAWA M,et al. Detection of Candida and Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2012,250(3):391-398.

(收稿日期:2019-09-09 修回日期:2019-12-09)

(上接第 1182 页)

- [9] OH H J,PARK H Y,KIM K H,et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis,2016,8(9):2530-2537.
- [10] 卢兴兵,石佳,李勤,等.血清肿瘤标志物在诊断转移性肺癌中的临床价值[J].检验医学与临床,2018,15(2):179-182.
- [11] KAMATA K,UCHIDA M,TAKEUCHI Y,et al. Increased serum concentrations of pro-releasing peptide in patients with renal dysfunction[J]. Nephrol Dial Transplant,1996,11(7):1267-1270.
- [12] DONG A R,ZHANG J L,CHEN X B,et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages[J]. J Thorac Dis,2019,11(4):1182-1189.

- [13] QU T,ZHANG J,XU N,et al. Diagnostic value analysis of combined detection of Trx,CYFRA21-1 and SCCA in lung cancer[J]. Oncol Lett,2019,17(5):4293-4298.
- [14] CHEN F,WANG X Y,HAN X H,et al. Diagnostic value of Cyfra21-1,SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(7):11295-11300.
- [15] QIAO Y F,CHEN C,YUE J,et al. Tumor marker index based on preoperative SCC and CYFRA 21-1 is a significant prognostic factor for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biomark,2019,25(3):243-250.

(收稿日期:2019-09-29 修回日期:2020-01-20)