

肺部疾病实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.004

血清中 7 种肺癌自身抗体对非小细胞肺癌的诊断及预后不良的应用价值*

邓 燕,赵 界,罗 文,邱 容[△]

四川省遂宁市中心医院呼吸科,四川遂宁 629000

摘要:目的 探讨血清中 7 种肺癌自身抗体检测在非小细胞肺癌(NSCLC)临床诊断及预后不良中的应用价值。方法 采用回顾性病例对照研究方法收集 2017 年 1 月至 2018 年 10 月该院收治的 173 例肺结节患者的临床资料,将其中经临床检查及病理学检查确诊的 80 例 NSCLC 患者作为恶性组,将确诊的 93 例良性肺结节患者作为良性组,另回顾性选取同期在该院进行健康体检的 69 例健康者作为对照组。所有研究对象均于确诊前或体检时检测血清中 7 种肺癌自身抗体[肿瘤蛋白 P53(P53)、神经元胞质蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、干细胞转录因子(SOX2)、G 抗原 7(GAGE7)、肿瘤抗原 4-5(GBU4-5)、黑色素瘤抗原 A1(MAGEA1)、肿瘤相关基因(CAGE)]。比较恶性组、良性组和对照组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 水平及其阳性检出率,并绘制基于血清中 7 种肺癌自身抗体诊断 NSCLC 及评估预后不良的受试者工作特征(ROC)曲线,观察灵敏度、特异度及曲线下面积(AUC)。另随访 1 年,根据预后情况将恶性组又分为预后良好组和预后不良组。分析血清中 7 种肺癌自身抗体水平与 NSCLC 患者预后的关系。结果 恶性组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 水平及其阳性检出率均高于良性组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 单独及联合检测诊断 NSCLC 的灵敏度分别为 30.00%、23.75%、28.75%、33.75%、25.00%、42.50%、26.25%、68.75%,特异度分别为 98.15%、96.91%、93.83%、98.15%、98.15%、87.04%、97.53%、79.01%,AUC 分别为 0.563、0.498、0.456、0.429、0.407、0.392、0.374、0.705。预后不良组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 水平及其阳性检出率均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 单独及联合检测预测 NSCLC 患者预后不良的灵敏度分别为 70.83%、75.00%、70.83%、75.00%、66.67%、70.83%、79.17%、91.67%,特异度分别为 75.00%、71.43%、73.21%、69.64%、76.79%、75.00%、71.43%、82.14%,AUC 分别为 0.694、0.672、0.631、0.647、0.636、0.629、0.718、0.862。结论 血清中 7 种肺癌自身抗体单独检测对 NSCLC 的诊断及预后不良预测均有一定参考价值,但 7 项联合检测临床价值更高。

关键词:非小细胞肺癌; 自身抗体; 诊断价值; 预测价值; 预后不良**中图法分类号:**R734.2;R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)22-3279-07**Application value of seven lung cancer autoantibodies in the diagnosis
and poor prognosis of non-small cell lung cancer***DENG Yan,ZHAO Jie,LUO Wen,QIU Rong[△]Department of Respiratory Medicine,Suining Central Hospital of Sichuan
Province,Suining,Sichuan 629000,China

Abstract:Objective To investigate the application value of seven lung cancer autoantibodies in the clinical diagnosis and poor prognosis of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A retrospective case-control study was conducted to collect the clinical data of 173 patients with pulmonary nodules admitted to the hospital from January 2017 to October 2018. Among them,80 patients with NSCLC confirmed by clinical examination and pathological examination were selected as the malignant group,and 93 patients with benign pulmonary nodules were selected as the benign group. In addition,69 healthy people who underwent physical examination in the same hospital during the same period were retrospectively selected as the control group. Seven lung cancer autoantibodies [tumor protein P53 (P53),neuronal cytoplasmic protein gene product 9.5 (PGP9.5),stem cell transcription factor SOX2 (SOX2),G antigen 7 (GAGE7),tumor antigen 4-5 (GBU4-5),and mela-

* 基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2021MS164)。

作者简介:邓燕,女,主治医师,主要从事非小细胞肺癌方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:443182163@qq.com。

noma antigen A1 (MAGEA1)] were detected in serum of the all subjects before diagnosis or during physical examination. The levels of serum P53, PGP9. 5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGEA1 and CAGE in malignant group, benign group and control group and their positive detection rates were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curves for the diagnosis of NSCLC and the evaluation of poor prognosis based on the seven lung cancer autoantibodies in serum were drawn, and the sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) were observed. The patients were followed up for 1 year, according to the prognosis, the patients in malignant group were divided into good prognosis group and poor prognosis group. The relationship between the levels of seven lung cancer autoantibodies and the prognosis of NSCLC patients was analyzed. **Results** The levels and positive rates of serum P53, PGP9. 5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGEA1 and CAGE in the malignant group were higher than those in the benign group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of serum P53, PGP9. 5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGEA1, CAGE alone and combined detection in the diagnosis of NSCLC was 30.00%, 23.75%, 28.75%, 33.75%, 25.00%, 42.50%, 26.25%, 68.75% respectively. The specificity was 98.15%, 96.91%, 93.83%, 98.15%, 98.15%, 87.04%, 97.53%, 79.01% respectively, and the AUC was 0.563, 0.498, 0.456, 0.429, 0.407, 0.392, 0.374, 0.705 respectively. The serum levels and positive detection rates of P53, PGP9. 5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGEA1 and CAGE in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of serum P53, PGP9. 5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGEA1 and CAGE alone and combined detection to predict poor prognosis of NSCLC patients was 70.83%, 75.00%, 70.83%, 75.00%, 66.67%, 70.83%, 79.17%, 91.67% respectively, and the specificity was 75.00%, 71.43%, 73.21%, 69.64%, 76.79%, 75.00%, 71.43%, 82.14% respectively. The AUC was 0.694, 0.672, 0.631, 0.647, 0.636, 0.629, 0.718 and 0.862 respectively. **Conclusion** The detection of seven lung cancer autoantibodies in serum has certain reference value for the diagnosis and poor prognosis of NSCLC, and the combined detection has higher clinical value.

Key words: non-small cell lung cancer; autoantibody; diagnostic value; predictive value; poor prognosis

肺癌是我国发病率最高的一种恶性肿瘤,且病死率亦居高位,严重威胁人类生命安全,在临床诊疗中以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见,占全部肺癌的80%左右^[1]。肺癌患者早期常无典型临床症状或体征,多数患者被发现时已经处于中晚期,错失最佳治疗时机,导致预后不佳,严重影响其生存。因此,积极探寻能早期有效诊断 NSCLC 的方法,以便指导临床医生早发现、早治疗,对改善患者预后至关重要。而在肿瘤发病早期,患者机体免疫系统即可识别表达异常的肿瘤相关抗原,激活机体免疫反应,促使抗体大量产生,称其为肿瘤相关自身抗体^[2],对于早期识别与判断肿瘤的发生具有重要意义。肿瘤蛋白 P53(P53)、神经元胞质蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、干细胞转录因子(SOX2)、G 抗原 7(GAGE7)、肿瘤抗原 4-5(GBU4-5)、黑色素瘤抗原 A1(MAGEA1)、肿瘤相关基因(CAGE)均是公认的肿瘤相关蛋白。相关研究发现,肺癌中有 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 表达,且对肺癌的临床诊断具有一定价值^[3-5],但各项指标单独检测用于诊断肺癌均存在漏诊、误诊的情况,准确度尚有待于提升,单独应用

的临床价值有限,影响对疾病的正确判断及后续治疗措施的制订。另外,即使对确诊为 NSCLC 的患者积极采取针对性治疗措施,但部分患者治疗后仍会出现肿瘤复发、转移,甚至死亡等预后不良的情况,严重降低患者的生活质量,影响其远期生存,故早期评估患者预后不良风险以指导及时采取对应干预措施很有必要。基于此,本研究将 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 7 种肿瘤相关自身抗体联合用于 NSCLC 的临床诊断中,分析其诊断价值,并探讨其对 NSCLC 患者预后不良的预测价值,以期临床诊疗及预后评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性病例对照研究方法收集 2017 年 1 月至 2018 年 10 月本院收治的 173 例肺结节患者的临床资料,将其中经临床检查及病理学检查确诊的 80 例 NSCLC 患者作为恶性组,将确诊的 93 例良性肺结节患者作为良性组,另回顾性选取同期在本院体检中心进行健康体检的 69 例健康者作为对照组。纳入标准:(1)肺结节患者均经肺部胸片或 CT 扫描显示为肺部结节或肿块,且经病理学检查确诊为

NSCLC 或良性肺结节,无阻塞性肺炎、胸腔积液、肺不张等其他病变,病理学检查确诊前进行血清中 7 种肺癌自身抗体检测;(2)对照组为健康体检者,身体各项指标检查正常,且进行血清中 7 种肺癌自身抗体检测,并且既往未接受过放化疗、手术等相关治疗。排除标准:(1)有其他部位肿瘤;(2)伴自身免疫性疾病,其他急、慢性感染等;(3)患有心、肝、肾、脑血管等严重疾病,以及糖尿病等内分泌系统疾病。恶性组男 57 例,女 23 例;年龄 31~82 岁,平均(57.64±11.38)岁;病理类型:鳞癌 34 例,腺癌 23 例,腺鳞癌 13 例,大细胞癌 10 例;临床分期:I 期 9 例,II 期 20 例,III 期 39 例,IV 期 12 例;手术治疗 43 例,同步放化疗 37 例。良性组男 60 例,女 33 例;年龄 28~79 岁,平均(56.35±10.92)岁;结核瘤 27 例,错构瘤 12 例,炎性结节 39 例,纤维化结节 15 例。对照组男 42 例,女 27 例;年龄 25~80 岁,平均(56.09±11.16)岁。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(201901-002)。

1.2 方法

1.2.1 血清中 7 种肺癌自身抗体检测 采集所有研究对象空腹静脉血 4 mL 于真空采血管中,以 3 500 r/min 离心 15 min 后分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体水平,相应试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,由专人严格按照说明书操作。P53 正常参考值为 0.0~13.1 U/mL,PGP9.5 正常参考值为 0.0~11.1 U/mL,SOX2 正常参考值为 0.0~10.3 U/mL,GAGE7 正常参考值为 0.0~14.4 U/mL,GBU4-5 正常参考值为 0.0~7.0 U/mL,MAGEA1 正常参考值为 0.0~11.9 U/mL,CAGE 正常参考值为 0.0~7.2 U/mL。超过正常参考值上限者为阳性表达。

1.2.2 治疗方法 在恶性组中,80 例 NSCLC 患者均接受手术切除及淋巴结清扫术,术后均给予顺铂联合吉西他滨或多西他赛方案进行辅助化疗,连续治疗 4 个周期。在良性组中,27 例肺结核瘤患者采取全身

抗结核治疗,且在 CT 引导下经皮穿刺注射抗结核药物;12 例肺错构瘤患者采取手术切除治疗;39 例肺炎性结节患者中有 34 例采取抗感染治疗或激素治疗,有 5 例因药物治疗无效而采取局部手术切除治疗;15 例肺纤维化结节患者中有 3 例因结节较小而进行常规随访,指导患者避免吸烟及接触刺激性物质,有 10 例接受药物治疗,有 2 例因体积持续增大而采取手术切除治疗。

1.2.3 预后判断 随访 1 年,根据预后情况将病情稳定的生存患者归为预后良好组,出现复发、转移及死亡患者归为预后不良组。

1.3 观察指标 (1)恶性组、良性组和对照组血清中 7 种肺癌自身抗体水平及其阳性检出率比较;(2)血清中 7 种肺癌自身抗体单独及联合检测对 NSCLC 的诊断价值;(3)预后不良组和预后良好组血清中 7 种肺癌自身抗体水平及其阳性检出率比较;(4)血清中 7 种肺癌自身抗体对 NSCLC 患者预后不良的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中 7 种肺癌自身抗体单独及联合检测对 NSCLC 的诊断价值及其对 NSCLC 患者预后不良的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性组、良性组和对照组血清中 7 种肺癌自身抗体水平比较 恶性组、良性组和对照组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);恶性组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体水平均高于良性组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);良性组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体水平与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 恶性组、良性组和对照组血清中 7 种肺癌自身抗体水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]

组别	<i>n</i>	P53	PGP9.5	SOX2	GAGE7	GBU4-5	MAGEA1	CAGE
恶性组	80	12.83(4.68,31.52)*	10.67(3.35,30.46)*	9.85(2.39,28.71)*	13.65(5.87,41.09)*	6.42(4.16,25.22)*	10.73(2.85,38.76)*	3.68(1.72,26.38)*
良性组	93	5.16(3.32,15.41)	4.52(2.26,13.45)	2.54(1.16,10.03)	5.94(3.42,17.33)	1.37(0.79,7.93)	5.26(2.97,11.05)	1.23(0.43,7.25)
对照组	69	4.93(3.19,15.08)	4.45(2.11,13.29)	2.46(1.02,9.85)	6.03(3.35,17.19)	1.29(0.75,7.82)	5.17(2.89,10.84)	1.19(0.41,7.13)
<i>H</i>		20.386	18.745	15.174	21.685	8.974	15.196	8.132
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.008	<0.001	0.014

注:与良性组和对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 恶性组、良性组和对照组血清中 7 种肺癌自身抗体阳性检出率比较 恶性组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体阳性检出率均高于良性组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 恶性组、良性组和对照组血清中 7 种肺癌自身抗体阳性检出率比较[n(%)]

组别	n	P53	PGP9.5	SOX2	GAGE7	GBU4-5	MAGEA1	CAGE
恶性组	80	39(48.75)*	38(47.50)*	39(48.75)*	38(47.50)*	36(45.00)*	37(46.25)*	35(43.75)*
良性组	93	28(30.11)	27(29.03)	25(26.88)	28(30.11)	25(26.88)	20(21.51)	25(26.88)
对照组	69	18(26.09)	17(24.64)	16(23.19)	17(24.64)	18(26.09)	14(20.29)	17(24.64)
χ^2		10.018	10.231	13.542	9.770	8.308	16.514	7.935
P		0.007	0.006	0.001	0.008	0.016	<0.001	0.019

注:与良性组和对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 血清中 7 种肺癌自身抗体单项及联合检测对 NSCLC 的诊断价值 以 NSCLC 组作为阳性样本,良性组及对照组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 联合检测诊断 NSCLC 的曲线下面积(AUC)均高于 7 项单独检测($Z=2.136、2.685、3.013、3.124、3.131、3.135、3.229,P<0.05$)。见图 1、表 3。

2.4 预后不良组和预后良好组血清中 7 种肺癌自身抗体水平及阳性检出率比较 预后不良组 24 例,其中肿瘤复发 12 例,肿瘤转移 9 例,死亡 3 例,预后不良率为 30.00%,预后良好组 56 例。预后不良组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 抗体水平及其阳性检出率均高于预后良好组,

差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4、5。

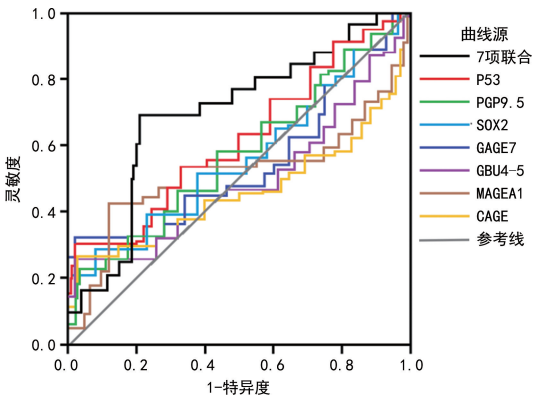


图 1 血清中 7 种肺癌自身抗体单独及联合检测诊断 NSCLC 的 ROC 曲线

表 3 7 种肺癌自身抗体单独及联合检测对 NSCLC 的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
P53	19.06 U/mL	0.563(0.547~0.580)	30.00	98.15	0.281 5	<0.05
PGP9.5	16.78 U/mL	0.498(0.476~0.512)	23.75	96.91	0.206 6	<0.05
SOX2	15.13 U/mL	0.456(0.433~0.474)	28.75	93.83	0.225 8	<0.05
GAGE7	24.69 U/mL	0.429(0.402~0.448)	33.75	98.15	0.319 0	<0.05
GBU4-5	11.72 U/mL	0.407(0.385~0.431)	25.00	98.15	0.231 5	<0.05
MAGEA1	17.35 U/mL	0.392(0.371~0.416)	42.50	87.04	0.295 4	<0.05
CAGE	12.04 U/mL	0.374(0.354~0.403)	26.25	97.53	0.237 8	<0.05
7 项联合	—	0.705(0.689~0.737)	68.75	79.01	0.477 6	<0.05

注:—表示无数据。

表 4 预后不良组和预后良好组血清中 7 种肺癌自身抗体水平比较[M(P₂₅,P₇₅),U/mL]

组别	n	P53	PGP9.5	SOX2	GAGE7	GBU4-5	MAGEA1	CAGE
预后不良组	24	23.69(11.75,46.74)	20.47(10.26,43.86)	18.52(2.65,39.45)	28.76(10.13,53.48)	14.85(1.94,28.72)	19.71(5.38,42.31)	15.38(3.86,26.38)
预后良好组	56	8.62(2.05,29.42)	7.43(1.48,25.96)	5.94(0.64,22.84)	9.62(2.36,31.85)	5.32(0.43,18.56)	9.31(1.36,26.03)	5.68(1.72,20.69)
U		19.382	20.169	18.694	21.925	14.957	15.163	15.094
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清中 7 种肺癌自身抗体对 NSCLC 患者预后不良的预测价值 以预后不良组作为阳性样本,预后

良好组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 P53、PGP9. 5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 联合检测预测 NSCLC 患者预后不良的 AUC 均高于 7 项单独检测 ($Z = 1.994、2.005、2.336、2.332、2.334、2.345、1.892, P < 0.05$)。见表 6、图 2。

表 5 预后不良组和预后良好组血清中 7 种肺癌自身抗体阳性检出率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	P53	PGP9. 5	SOX2	GAGE7	GBU4-5	MAGEA1	CAGE
预后不良组	24	18(75.00)	19(79.17)	21(87.50)	19(79.17)	20(83.33)	20(83.33)	20(83.33)
预后良好组	56	21(37.50)	19(33.93)	18(32.14)	19(33.93)	16(28.57)	17(30.36)	15(26.79)
χ^2		9.456	13.787	20.606	13.787	20.356	18.966	21.829
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 血清中 7 种肺癌自身抗体对 NSCLC 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
P53	28.49 U/mL	0.694(0.972~0.725)	70.83	75.00	0.458 3	<0.05
PGP9. 5	23.54 U/mL	0.672(0.653~0.698)	75.00	71.43	0.464 3	<0.05
SOX2	21.76 U/mL	0.631(0.614~0.662)	70.83	73.21	0.440 4	<0.05
GAGE7	33.92 U/mL	0.647(0.621~0.673)	75.00	69.64	0.446 4	<0.05
GBU4-5	16.98 U/mL	0.636(0.605~0.661)	66.67	76.79	0.434 6	<0.05
MAGEA1	24.85 U/mL	0.629(0.596~0.654)	70.83	75.00	0.458 3	<0.05
CAGE	17.49 U/mL	0.718(0.689~0.739)	79.17	71.43	0.506 0	<0.05
7 项联合	—	0.862(0.848~0.896)	91.67	82.14	0.738 1	<0.05

注:—表示无数据。

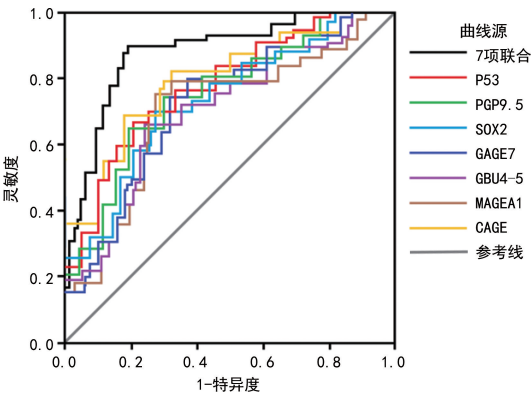


图 2 血清中 7 种肺癌自身抗体单独及联合检测预测 NSCLC 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

肺癌是严重影响人类身体健康的重大恶性肿瘤之一,以 NSCLC 最为多见,包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等^[6]。肺癌发病机制复杂,其病因至今尚未完全明确,多认为与吸烟、环境和职业接触(工业废气、石棉等)史、既往肺部慢性感染(肺结核等)史、遗传因素等有关^[7]。在临床诊疗中,早期肺癌通常难以发现,多数患者初次诊断时已经是中晚期,错过了最佳治疗时机,预后较差。此外,部分患者经积极治疗后仍预后不良,生活质量受到严重危害。故而积极探寻准确、有效地诊断肺癌及判断患者预后的手段很有必要。

本研究结果显示,良性组血清 P53、PGP9. 5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 水平与对照组接近,但恶性组对应各项指标水平均较良性组和对照组明显升高,提示 NSCLC 患者血清中 7 种肺癌自身抗体水平呈异常升高趋势。有研究表明,在肿瘤早期,当有较低水平的肿瘤抗原释放至血清中即可产生大量抗体^[8]。P53 基因参与调控肿瘤的发生、发展及凋亡过程,其突变可产生异常的 P53 蛋白,与热休克蛋白相结合而形成复合物后可诱发自身免疫应答反应,产生 P53 抗体。P53 抗体是 P53 基因突变产生的结果,属于促癌基因,可减弱 P53 基因的抑癌作用,发挥促进癌细胞生长、增殖的作用,参与肿瘤的发生和发展,故 NSCLC 患者血清 P53 抗体水平升高。有研究表明,NSCLC 患者血清 P53 水平明显高于健康者^[9],与本研究结果相符。PGP9. 5 属于蛋白水解酶,可加剧细胞周期蛋白的泛素化,影响细胞分裂及死亡,促使癌细胞生长失控,与癌症进展关系密切,在 NSCLC 早期呈高表达。SOX2 为转录激活因子,与肿瘤病情进展、恶化存在一定关系。有研究表明,肺癌组血清 SOX2 抗体水平明显高于非肺癌组^[10],与本研究结果相符。GAGE7 为肿瘤抗原,具有抗细胞凋亡活性,可表达在多种癌症组织中,其水平升高通常意味着肿瘤发生及病情加重,在 NSCLC 患者血清中水

平普遍升高^[11]。GBU4-5 亦属于肿瘤相关抗原,具有肿瘤特异性及强免疫性,其在癌变过程中具有重要作用,且随着肿瘤患者病情进展、恶化,其血清水平会逐渐升高,是目前早期筛查 NSCLC 的重要生物学指标^[12]。MAGEA1 是应用较多的肿瘤标志物之一,与肿瘤侵袭、浸润等关系紧密,参与肿瘤进展,在 NSCLC 患者中水平升高^[13]。CAGE 的表达与细胞周期相关,其在肿瘤细胞中可激活细胞外信号调节激酶等,并可增加癌细胞扩散,在肿瘤发生和发展中具有重要作用。HORIE 等^[14]研究表明,肺癌患者血清 CAGE 抗体水平呈高表达。

本研究结果发现,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 单独检测时虽然对 NSCLC 的诊断具有较高的特异度,但灵敏度非常低,而将此 7 种自身抗体联合检测用于 NSCLC 的诊断中,虽部分特异度降低,但灵敏度与 AUC 明显提高,表明 7 种血清自身抗体联合检测对 NSCLC 具有更高的诊断价值。赵娟等^[15]研究表明,血清中 7 项自身抗体联合检测诊断肺癌的灵敏度明显高于单独检测,在肺癌与非肺癌的鉴别诊断中,联合检测较单独检测的鉴别能力更高。陆柳等^[16]研究表明,7 项肿瘤相关抗体检测联合用于 NSCLC 的辅助诊断具有较高的临床应用价值,其对早期 NSCLC 的检出率优于传统肿瘤标志物。在本研究中,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 诊断 NSCLC 的最佳截断值分别为 19.06、16.78、15.13、24.69、11.72、17.35、12.04 U/mL,对肺部疾病患者进行此 7 项自身抗体检测时若发现水平达到或超过该截断值则可考虑肺癌的可能,但在临床实际工作中发现,某些肺部良性疾病患者亦存在血清自身抗体水平异常升高的情况,单用某项指标提示肺癌的诊断可能出现误差,给患者带来不必要的烦恼。而将 7 项自身抗体联合应用能够更加全面地反映肿瘤早期机体免疫系统变化情况,从而可更加准确地对病情进行判断,减少误诊,提高早期诊断 NSCLC 的准确度。因此,当发现有肺部病灶后临床医生需提高警惕,对患者进行 7 种自身抗体联合检测,以提高诊断率。但单纯依靠血清肺癌自身抗体水平变化情况对 NSCLC 进行诊断的灵敏度、特异度等仍有待于提升,诊断效能并不十分理想,在临床实际工作中,除检测与分析自身抗体外,同时还需考虑其他肿瘤标志物及影像学检查情况,多角度、全面综合分析患者病情,以尽可能早地发现并诊断 NSCLC,引起医生与患者的警觉与重视程度,及时采取相应对策以控制疾病进展。

本研究结果显示,预后不良组血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 水平均高于预后良好组,ROC 曲线分析结果显示,7 种自身抗

体与患者预后密切相关,7 种自身抗体联合检测评估预后的价值较好,可作为预后预测的监测指标。相关研究表明,血清 GAGE7、MAGEA1、CAGE、PGP9.5、GBU4-5 抗体表达与肺癌临床分期存在一定的关系^[17-19]。有研究表明,血清 P53 抗体是晚期 NSCLC 患者化疗预后不良的独立因素^[20]。另有研究表明,SOX2 表达与肺癌临床分期、淋巴结转移均呈正相关,而与患者生存期呈负相关^[21]。血清中 7 种自身抗体水平越高表示 NSCLC 患者病情越重,肿瘤恶性程度越高,疗效越差,预后不良的风险较高。在本研究中,血清 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGEA1、CAGE 评估 NSCLC 患者预后不良的最佳截断值分别为 28.49、23.54、21.76、33.92、16.98、24.85、17.49 U/mL,若患者进行此 7 种自身抗体检测时发现各抗体水平在该截断值及以上则可提示患者预后较差,且此 7 种肺癌自身抗体联合检测对 NSCLC 患者预后的预测价值更高,可用以指导临床工作者加强对患者的病情监测,密切关注病情变化,及时发现异常以给予治疗。

综上所述,血清中 7 种肺癌自身抗体单独检测对 NSCLC 患者的诊断及预后预测均有一定的临床价值,而 7 种自身抗体联合检测对 NSCLC 患者的诊断及预后预测价值更高。本研究通过分析 7 种自身抗体在 NSCLC 诊断及预后预测中的作用,明确了最佳截断值,为临床医生诊断 NSCLC 及预后预测提供了一定的参考依据,有助于临床医生及时筛查出 NSCLC 患者,并加强病情监测,指导临床治疗。但 7 种自身抗体联合检测作为早期诊断 NSCLC 的辅助指标时,其效能仍存在不足,临床应用价值具有一定的局限性,需与其他相关实验室指标、影像学检查结果综合考虑诊断 NSCLC。

参考文献

- [1] FRIEDLAENDER A, BANNA G L, BUFFONI L, et al. Poor-performance status assessment of patients with non-small cell lung cancer remains vague and blurred in the immunotherapy era[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(12): 107.
- [2] KAKS R, FORTNER R T, HÜSING A, et al. Tumor-associated autoantibodies as early detection markers for ovarian cancer? A prospective evaluation[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3): 515-526.
- [3] 杨鑫, 闫中义, 郭向前, 等. 自身抗体在鉴别肺小结节中的作用[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2019, 38(1): 53-57.
- [4] 张红军, 房延凤, 刘伟, 等. 肺癌患者自身抗体与肿瘤标志物相关性分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2017, 10(2): 141-145.
- [5] TANG Z M, LING Z G, WANG C M, et al. Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for

lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0182117.

[6] STANIC K, TURNSEK N, VRANKAR M. Incorporation of EGFR mutation status into M descriptor of new TNM classification influences survival curves in non-small cell lung cancer patients[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(4): 453-458.

[7] RAMANATHAN S, GOPINATH S C B, ARSHAD M K M, et al. Aluminosilicate nanocomposite on genosensor: a prospective voltammetry platform for epidermal growth factor receptor mutant analysis in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17013.

[8] YADAV S, MASUD M K, ISLAM M N, et al. Correction: gold-loaded nanoporous iron oxide nanocubes: a novel dispersible capture agent for tumor-associated autoantibody analysis in serum[J]. Nanoscale, 2017, 9(36): 13829.

[9] 王宇璐, 陆乘俊, 李玉涛, 等. 血清七种自身抗体联合癌胚抗原和糖类抗原 199 检测对肺癌的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(5): 90-94.

[10] 许伟, 位云艳, 吴剑卿. Sox2-Ab 在非小细胞肺癌患者血清中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2013, 39(19): 2256-2258.

[11] 徐思璞, 乔金平, 费广鹤. 七项自身抗体在肺癌诊断中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(6): 971-975.

[12] CHAPMAN C J, MURRAY A, MCELVEEN J E, et al. Autoantibodies in lung cancer: possibilities for early detection and subsequent cure[J]. Thorax, 2008, 63(3): 228-233.

[13] GRAH J J, KATALINIC D, JURETIC A, et al. Clinical significance of immunohistochemical expression of cancer/testis tumor-associated antigens (MAGE-A1, MAGE-A3/4, NY-ESO-1) in patients with non-small cell lung cancer[J]. Tumori, 2014, 100(1): 60-68.

[14] HORIE M, KACZKOWSKI B, OHSHIMA M, et al. Integrative CAGE and DNA methylation profiling identify epigenetically regulated genes in NSCLC[J]. Mol Cancer Res, 2017, 15(10): 1354-1365.

[15] 赵娟, 刘宁, 郭婧婧, 等. 7 种肿瘤相关抗原自身抗体检测在肺癌诊断中的意义[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(5): 326-329.

[16] 陆柳, 丁梦蕾, 成宇, 等. 七项肿瘤相关自身抗体检测联用 在非小细胞肺癌辅助诊断中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(9): 768-775.

[17] 刘苗苗, 南岩东, 陈艳丽, 等. 七项血清自身抗体联合检测在肺癌诊断中的价值[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(1): 35-38.

[18] TOKUMARU Y, YAMASHITA K, KIM M S, et al. The role of PGP9. 5 as a tumor suppressor gene in human cancer[J]. Int J Cancer, 2008, 123(4): 753-759.

[19] 时广利, 张鑫桐, 尹颜军, 等. 非小细胞肺癌患者肺癌自身抗体检测的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2262-2264.

[20] 王巍, 林耀东, 陈泽程, 等. 定量检测血清 p53 抗体预测晚期非小细胞肺癌预后[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(1): 46-49.

[21] 张青汶. 肺癌中 SOX2 表达的临床意义及与预后的相关性[J]. 中国医学创新, 2014, 11(11): 3-5.

(收稿日期: 2024-03-10 修回日期: 2024-07-15)

(上接第 3278 页)

[12] 吕晓, 张宏英, 毛雅云, 等. BNP、HCAR 及 D-D 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭中的变化及与病情、预后的相关性[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 86-91.

[13] GUPTA N, HALEY R, GUPTA A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit: antibiotic treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(6): 830-841.

[14] 胡小燕, 郑晓, 嵇华夏, 等. 血浆 PCT 与 BNP 水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发心力衰竭的临床诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 128-131.

[15] 王美华, 陈丽琴. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 microRNA-146a 水平及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(18): 36-40.

[16] 陈辰, 徐霞, 杨汀. 微小 RNA 与慢性阻塞性肺疾病发生发展的相关性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 390-395.

[17] 张星星, 杨勤军, 王小乐, 等. miR-146a 在慢阻肺患者中的表达及其意义[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(2): 361-363.

[18] 席卓娜, 乔亚红, 程方圆. miR-146a 和 miR-155 与慢性阻塞性肺疾病炎症表型的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 78-81.

[19] 赵盼盼, 侯梦一. miR-145、miR-146a 在慢性阻塞性肺疾病合并冠心病患者血浆中的表达及临床意义[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(12): 914-918.

[20] 邵丽娇, 李宁, 王姣, 等. 血清 miR-129-5p、miR-103a-3p 在重症肺炎并发脓毒症患者中的水平及意义[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(12): 1750-1754.

[21] 包东亮, 谢清, 王莲. 血浆 PCT、D-D 及 BNP 水平与 AE-COPD 合并呼吸衰竭患者病情严重程度的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 288-292.

(收稿日期: 2024-08-02 修回日期: 2024-09-08)