

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.012

7 项肿瘤标志物检测对胸腔积液良恶性的鉴别价值

丁兴龙, 张先娥, 郭继强[△]

徐州矿务集团总医院/徐州医科大学第二附属医院检验科, 江苏徐州 221006

摘要:目的 探讨胸腔积液 7 项肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 50(CA50)、鳞癌相关抗原(SCC)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)]检测对胸腔积液良恶性的鉴别价值。方法 回顾性分析该院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月 205 例胸腔积液住院患者的临床资料,按照胸腔积液性质将 109 例良性胸腔积液患者作为良性组,96 例恶性胸腔积液患者作为恶性组。恶性组按照脱落细胞病理类型分为肺腺癌 68 例,肺鳞癌 18 例,小细胞肺癌 10 例。比较 2 组患者及不同脱落细胞病理类型胸腔积液中 7 项肿瘤标志物的水平,采用受试者工作特征曲线分析 7 项肿瘤标志物对恶性胸腔积液的鉴别效能。结果 恶性组胸腔积液 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA50、TSGF 水平明显高于良性组($P < 0.05$)。小细胞肺癌胸腔积液 NSE 阳性率明显高于肺鳞癌和肺腺癌($P < 0.05$);肺腺癌与小细胞肺癌胸腔积液 CA50 阳性率明显高于肺鳞癌($P < 0.05$);小细胞肺癌与肺鳞癌胸腔积液 SCC 阳性率明显高于肺腺癌($P < 0.05$)。CEA 单独检测鉴别恶性胸腔积液的曲线下面积为 0.992,灵敏度为 95.18%,特异度为 98.28%,诊断率为 93.54%,均优于其他指标单独检测的鉴别效能。结论 胸腔积液肿瘤标志物水平对胸腔积液性质及疾病的鉴别诊断具有重要价值。

关键词:肿瘤标志物; 胸腔积液; 鉴别诊断

中图分类号:R730.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)08-1057-04

Differential value of 7 tumor markers in benign and malignant pleural effusion

DING Xinglong, ZHANG Xian'e, GUO Jiqiang[△]

Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Mining Group General Hospital/the Second

Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou,

Jiangsu 221006 China

Abstract: Objective To investigate the differential value of 7 tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 50 (CA50), squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC), tumor-specific growth factor (TSGF)] in the benign and malignant pleural effusion. **Methods** The clinical data of 205 inpatients with pleural effusion from February 2019 to February 2020 in this hospital were retrospectively analyzed. According to the nature of pleural effusion, 109 patients with benign pleural effusion were selected as benign group, and 96 patients with malignant pleural effusion were selected as malignant group. The malignant group was divided into 68 cases of lung adenocarcinoma, 18 cases of lung squamous cell carcinoma and 10 cases of small cell lung cancer according to the pathological type of exfoliated cells. The levels of 7 tumor markers in pleural effusion of the two groups of patients and different exfoliated cells' pathological types were compared. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the differential efficacy of the 7 tumor markers for malignant pleural effusion. **Results** The levels of CEA, NSE, CYFRA21-1, CA50 and TSGF in pleural effusion in the malignant group were significantly higher than those in the benign group ($P < 0.05$). The positive rate of NSE in pleural effusion of small cell lung cancer was significantly higher than that in lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma ($P < 0.05$); the positive rate of CA50 in pleural effusion of lung adenocarcinoma and small cell lung cancer was significantly higher than that in lung squamous cell carcinoma ($P < 0.05$); the positive rate of SCC in pleural effusion of small cell lung cancer and squamous

作者简介:丁兴龙,男,主管技师,主要从事临床检验医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: guojq1962@163.com。

本文引用格式:丁兴龙,张先娥,郭继强. 7 项肿瘤标志物检测对胸腔积液良恶性的鉴别价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1057-1060.

cell carcinoma was significantly higher than that in lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). The area under the curve of CEA alone for the differential of malignant pleural effusion was 0.992, the sensitivity was 95.18%, the specificity was 98.28%, and the differential rate was 93.54%. They were all superior to the differential efficacy of other indicators alone. **Conclusion** The level of tumor markers in pleural effusion is of great value in the differential diagnosis of the nature of pleural effusion and disease.

Key words: tumor marker; pleural effusion; differential diagnosis

胸腔积液作为临床工作中常见的症状^[1],发病原因众多,但根据一项流行病学调查,常见的病因依次为恶性肿瘤、心功能不全、肺部感染和结核病^[2]。因此,胸腔积液性质对疾病的治疗及评估具有重要价值^[3]。目前,对胸腔积液性质的诊断常采用脱落细胞学检查,但受检测者能力和标本状态的影响,恶性细胞检出率仅为 30%左右^[4]。肿瘤标志物具有无创、可定量及便于连续检测等特点,近年来已用于临床鉴别胸腔积液的性质^[5]。本研究通过检测患者胸腔积液中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 50(CA50)、鳞癌相关抗原(SCC)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)等 7 项肿瘤标志物的水平,探讨肿瘤标志物对胸腔积液良恶性的鉴别价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月在本院住院的 205 例胸腔积液患者作为研究对象。根据胸腔积液性质将患者分为良性组和恶性组。良性组 109 例,男 58 例、女 51 例,平均年龄(59.4 ± 12.6)岁;恶性组 96 例,男 50 例、女性 46 例,平均年龄(63.7 ± 10.3)岁。2 组的性别构成、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。恶性组按照脱落细胞病理类型分为肺腺癌 68 例,肺鳞癌 18 例,小细胞肺癌 10 例。住院病历中有 TNM 分期的恶性组患者共 29 例,其中 T1~T2 期 5 例, T3 期 7 例, T4 期 17 例。

1.2 仪器与试剂 CEA 采用 Beckman Coulter 公司全自动酶免疫化学发光仪 DXI800 检测, CA125 采用 Abbott 全自动化学发光分析仪 I2000SR 检测, NSE、CYFRA21-1 采用苏州长光华医自动化学发光分析仪 A800 检测, CA50、SCC 采用深圳新产业自动化学发光分析仪 Maglumi4000P 检测,以上试剂均为原装配套试剂。TSGF 采用福建西陇生产的生化试剂进行监测。所有仪器检测时室内质控均在控。各项肿瘤标志物血清参考范围:CEA < 8.00 ng/mL、CA125 < 35.00 U/mL、NSE < 20.30 ng/mL、CYFRA21-1 < 4.00 ng/mL、CA50 < 25.00 U/mL、SCC < 25.00 ng/mL、TSGF < 71.00 U/mL,超过参考范围判为阳性。

1.3 方法 由临床医生抽取胸腔积液,注入无菌体液管,立即送检。胸腔积液经 3 800 r/min 离心 10 min,取上清液上机检测 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE、CA50、SCC、TSGF 水平。如遇标本无法及时检测,需放入 2~8 °C 冰箱保存,保存时间不超过 24 h,检测前需重新离心。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料经 K-S 检验为非正态分布的,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;为正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以频数、率表示,比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,得到曲线下面积(AUC),分析各项肿瘤标志物对良、恶性胸腔积液的鉴别效能。AUC 判断标准^[6]: AUC < 0.5 表示无诊断价值, AUC > 0.9 表示诊断价值高, $0.7 \leq \text{AUC} \leq 0.9$ 表示诊断价值中等, $0.5 \leq \text{AUC} < 0.7$ 表示诊断价值较低。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良性组与恶性组胸腔积液 7 项肿瘤标志物水平比较 恶性组胸腔积液 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA50、TSGF 水平明显高于良性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 2 组的 CA125、SCC 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不同脱落细胞病理类型恶性胸腔积液 7 项肿瘤标志物阳性率比较 小细胞肺癌胸腔积液 NSE 阳性率明显高于肺鳞癌和肺腺癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺腺癌与小细胞肺癌胸腔积液 CA50 阳性率明显高于肺鳞癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$);小细胞肺癌与肺鳞癌胸腔积液 SCC 阳性率明显高于肺腺癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同脱落细胞病理类型恶性胸腔积液 CEA、CA125、CYFRA21-1、TSGF 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 肿瘤标志物单独及联合检测对恶性胸腔积液的鉴别效能 ROC 曲线分析显示,CEA、NSE、CYFRA21-1、CA50、SCC、TSGF 均有一定的鉴别效能。其中 CEA 单独检测对恶性胸腔积液的鉴别效能高于其他指标单独检测。这 6 项肿瘤标志物联合检测,其对恶性胸腔积液的鉴别效能均高于其他指标单独检测。见表 3。

表 1 良性组、恶性组胸腔积液 7 项肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	NSE(ng/mL)
恶性组	96	46.57(13.98,489.33)	1 000.00(560.50,1 000.00)	7.29(3.44,15.12)
良性组	109	1.00(0.53,1.94)	895.80(558.55,1 000.00)	3.74(1.65,8.53)
<i>Z</i>		11.610	0.865	4.545
<i>P</i>		<0.001	0.390	<0.001

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1(ng/mL)	CA50(U/mL)	SCC(ng/mL)	TSGF(U/mL)
恶性组	96	43.40(18.83,63.00)	8.96(2.50,56.20)	2.98(1.10,10.76)	86.75(82.50,91.50)
良性组	109	14.68(7.31,32.20)	2.01(1.14,3.21)	2.49(1.12,4.91)	92.10(85.45,95.90)
<i>Z</i>		5.321	7.145	1.398	4.414
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.160	<0.001

注:CA125>1 000.00 U/mL 时,按 1 000.00 U/mL 统计。

表 2 恶性胸腔积液中不同脱落细胞病理类型 7 项肿瘤标志物阳性率比较[$n(\%)$]

病理类型	<i>n</i>	CEA	CA125	NSE	CYFRA21-1	CA50	SCC	TSGF
小细胞肺癌	10	10(100.00)	10(100.00)	6(60.00)	10(100.00)	6(60.00)	6(60.00)	10(100.00)
肺鳞癌	18	14(77.78)	18(100.00)	2(11.11) ^a	18(100.00)	2(11.00) ^a	16(88.89)	16(88.89)
肺腺癌	68	65(95.59)	68(100.00)	15(22.06) ^a	68(100.00)	28(41.18) ^b	15(22.06) ^{ab}	56(82.35)

注:与小细胞肺癌相比,^a $P<0.05$;与肺鳞癌相比,^b $P<0.05$ 。

表 3 各项肿瘤标志物对恶性胸腔积液的鉴别效能

指标	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	诊断率(%)	约登指数
CEA	0.992	3.79 ng/mL	95.18	98.28	93.54	0.93
NSE	0.663	5.35 ng/mL	63.86	62.07	39.64	0.26
CYFRA21-1	0.735	32.35 ng/mL	61.45	79.31	48.74	0.41
CA50	0.801	3.75 U/mL	68.67	87.93	60.38	0.57
SCC	0.525	9.38 ng/mL	28.05	89.66	25.15	0.18
TSGF	0.680	92.20 U/mL	86.75	44.83	38.89	0.32
联合检测	0.995	—	96.34	98.28	94.68	0.95

注:—表示无此项。联合检测=CEA+NSE+CYFRA21-1+CA50+SCC+TSGF。诊断率=灵敏度×特异度×100%。

3 讨 论

胸腔积液作为恶性肿瘤常见的并发症之一,早期鉴别其良恶性,对患者后续的治疗起到至关重要的作用^[3]。传统的脱落细胞学和胸膜病理检测由于灵敏度不高,容易造成漏诊,延误患者的治疗^[7]。传统的血清肿瘤标志物检测由于特异性不强,临床通常不把他们作为确诊恶性肿瘤的指标^[8]。而胸腔积液作为检测标本,能使这些传统的肿瘤标志物表现出更大的优势。本研究发现,恶性胸腔积液 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA50、TSGF 的水平明显高于良性胸腔积液,差异均有统计学意义($P<0.05$);在对恶性胸腔积液的鉴别方面,CEA、NSE、CYFRA21-1、CA50、SCC、TSGF 均有一定的鉴别效能,其中 CEA、NSE、CA50、SCC 在胸腔积液中的临界值均小于血清,这可能与胸腔是一个相对密闭的空间,这些肿瘤标志物相对分子质量较大,不易从胸腔中排出和代谢有关^[9]。对于不

同脱落细胞病理类型的恶性胸腔积液,小细胞肺癌胸腔积液 NSE 阳性率明显高于肺鳞癌和肺腺癌,肺腺癌和小细胞肺癌胸腔积液 CA50 阳性率明显高于肺鳞癌,小细胞肺癌和肺鳞癌胸腔积液 SCC 阳性率明显高于肺腺癌,差异均有统计学意义($P<0.05$),这与王茜等^[10]的研究一致,但与一些研究^[11-12]有差异,可能与不同病理分型标本量不足有关。CA125 是一种上皮性糖蛋白,被广泛应用于卵巢癌的辅助诊断。CA125 水平虽然在良、恶性胸腔积液中差异无统计学意义($P>0.05$),但其在恶性胸腔积液中的阳性率均是 100.00%,而且在工作中发现血清 CA125 水平与患者体内积液 CA125 水平呈正相关,可以作为积液治疗效果评价的指标^[13]。虽然多项肿瘤标志物联合检测可以提高疾病的诊断效能,但从经济的角度考虑,建议临床医生在进行胸腔积液鉴别时,把 CEA 作为胸腔积液检测必查项目,采取 CEA+CA50、CEA+

SCC、CEA+NSE 组合的方式来鉴别诊断肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌。这样既能提高疾病的诊断率,也能减少患者的检验支出。本研究恶性肿瘤胸腔积液样本量偏少,有待后续扩大样本量全面研究。

综上所述,肿瘤标志物不仅可以鉴别胸腔积液的良、恶性,还可以作为鉴别恶性肿瘤病理类型的辅助诊断。

参考文献

- [1] 杨婉玲,付秀华,顾岩.联合检测血管内皮生长因子和癌胚抗原对诊断良、恶性胸腔积液的价值[J].广东医学,2020,41(7):697-701.
- [2] PORCEL J M,ESQUERDA A,VIVES M,et al. Etiology of pleural effusions:analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses[J]. Arch Bronconeumol,2014,50(5):161-165.
- [3] 张德博,潜力,谢九红,等.胸腔积液 ADA、CEA、LDH、PCT 检测对鉴别良恶性胸腔积液的诊断效能分析[J].湖北医药学院学报,2020,39(2):162-165.
- [4] 王清,车续春.胸水 CEA、CD40、CYFR21-1 对良、恶性胸水的鉴别诊断价值[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1151-1153.
- [5] 刘涛,杨燕,刘博,等.联合检测胸腹腔积液 sCD44V6、CEA、CYFRA21-1、CA199、NSE、CA125 对良恶性疾病鉴别诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):53-

55.

- [6] 王旭同,唐艳红.三级检验对浆膜腔积液良恶性的鉴别诊断研究[J].成都医学院学报,2020,15(3):363-368.
- [7] 孙美琪,张薇,郝倩文,等.肿瘤标志物对良恶性胸腔积液鉴别的研究进展[J].实用肿瘤杂志,2020,35(3):278-283.
- [8] 沈菁,李亚东,郑庆祝,等.血清五种肿瘤标志物检测对肺癌早期诊断的价值[J].福建医科大学学报,2019,53(2):111-115.
- [9] 刘涛.CEA、CA199 及 CYFRA211 在肺癌合并不同性质胸腔积液中的表达差异及意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(12):128-129.
- [10] 王茜,董惠霞,夏睿,等.胸腔积液中 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 水平在良恶性胸腔积液的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(11):1371-1374.
- [11] 金春岩.肿瘤标志物联合检测在 182 例胸腹水性鉴别中的应用价值[J].延边大学医学学报,2019,42(4):279-281.
- [12] 许娟.细胞 DNA 倍体联合肿瘤标志物检测在良恶性胸腔积液、腹水鉴别中的应用价值[J].检验医学与临床,2019,16(23):3469-3471.
- [13] 唐丹丹,何家富,曾宪升,等.肺癌致胸腔积液胸水 CEA 和 CA125 水平及临床价值[J].热带医学杂志,2019,19(11):1392-1395.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2022-01-11)

(上接第 1056 页)

参考文献

- [1] FENG R M,ZONG Y N,CAO S M,et al. Current cancer situation in China:good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. Cancer Commun (London),2019,39(1):22.
- [2] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics,2017[J]. CA Cancer J Clin,2017,67(1):7-30.
- [3] 刘玲玲,高宏,李夏平.小细胞肺癌预后因素研究进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(3):25-28.
- [4] 王晓昱,徐兴祥.循环肿瘤细胞在肺癌临床应用中的进展研究[J].国际呼吸杂志,2019,39(13):1027-1030.
- [5] 王志远.血清 ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断价值与临床特征之间的关系[J].临床肺科杂志,2019,24(3):519-521.
- [6] 南方,于芳.小细胞肺癌患者血清 NSE 水平与 TNM 分期的关系及对患者预后的影响[J].实用癌症杂志,2018,33(11):1781-1783.
- [7] 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南:2021,北京[J].中国综合临床,2021,37(3):193-207.
- [8] 杨浩,许军生,曾湖,等.凝血指标和癌胚抗原表达水平与小细胞肺癌患者生存关系的研究[J].临床输血与检验,2019,21(4):417-420.
- [9] 王瑜,黄峰,郭琳琅. N-myc 下游调节基因 4 表达与小细胞肺癌化疗多药耐药的关系[J].实用医学杂志,2019,35

(18):2950-2953.

- [10] 王萍,井丰军.循环肿瘤细胞的检测与临床应用[J].检验医学与临床,2021,18(12):1802-1805.
- [11] 王莹,张同梅,李宝兰.循环肿瘤细胞在小细胞肺癌中的研究进展[J].癌症进展,2018,16(15):1820-1823.
- [12] 辛灵艳,宗晓福. ProGRP、CEA、SCC 和 NSE 在小细胞肺癌中诊断的联合检测意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(4):183-185.
- [13] 冷涛,杨贵萍,吴进军.血清 NSE、ProGRP 与肺癌患者病理学特征及化疗效果的关系[J].中华保健医学杂志,2021,23(4):398-400.
- [14] 朱映霞.局限期与广泛期小细胞肺癌患者血清乳酸脱氢酶水平及其与预后的关系[J].实用医院临床杂志,2017,14(1):68-70.
- [15] HERBST R S,MORGENSZTERN D,BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature,2018,553(7689):446-454.
- [16] 唐兴,蒋东,赵军.外周血叶酸受体阳性循环肿瘤细胞检测在非小细胞肺癌筛查中的应用价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(3):280-283.
- [17] 秦文燕,廖杰,陈博.不同肿瘤标志物对肺恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断价值[J].广西医学,2018,40(17):1955-1957.

(收稿日期:2021-09-18 修回日期:2022-02-13)