

• 论 著 •

肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值

张宝秋, 丁湘彧, 王雪玉, 张 洁, 时广利[△]
(首都医科大学附属北京胸科医院检验科, 北京 101149)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)对肺癌辅助诊断的临床价值,并选择较理想的肿瘤标志物组合。方法 应用 ELISA 法检测 50 例健康者、90 例肺部良性疾病患者和 122 例肺癌患者血清中 5 种肿瘤标志物水平。结果 肺癌患者血清中 5 种肿瘤标志物水平明显高于健康组和良性肺部疾病组($P<0.01$);CEA 在腺癌中的检测水平明显高于其他类型肺癌($P<0.01$);NSE、pro-GRP 在小细胞肺癌(SCLC)中的检测水平明显高于其他类型肺癌($P<0.01$);SCC-Ag 在鳞癌中的检测水平明显高于其他类型肺癌($P<0.05$);CYFRA21-1 在鳞癌中的检测水平明显高于其他类型肺癌($P<0.01$);5 种肿瘤标志物组合后,敏感性明显高于单项肿瘤标志物的敏感性($P<0.01$)。结论 5 种肿瘤标志物在肺癌的辅助诊断和鉴别诊断中有着重要的临床意义。NSE、pro-GRP 可作为联合检测小细胞肺癌的标志物组合,CEA、SCC-Ag 和 CYFRA21-1 可作为联合检测非小细胞肺癌的标志物组合。

关键词:肺肿瘤; 癌胚抗原; 胃泌素释放肽前体; 细胞角蛋白 19 片段
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.002 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)04-0388-03

Clinical value of combined detection of serum tumor markers in patients with lung cancer

Zhang Baoqiu, Ding Xiangyu, Wang Xueyu, Zhang Jie, Shi Guangli[△]

(Department of Medical Laboratory, Beijing Chest Hospital of Capital Medical University, Beijing 101149, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical significance of tumor markers, including carcinoembryonic antigen(CEA), precursor of gastrin-releasing peptide(pro-GRP), neurone specific enolase(NSE), squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag) and cytokeratin-19-fragments(CYFRA21-1), in single or combined detection, for the diagnosis of lung cancer. **Methods** Serum levels of the five serum tumor markers were detected by ELISA in 50 healthy adults(healthy group), 90 patients with benign lung disease (benign group) and 122 patients with lung cancer(cancer group). **Results** Serum levels of the five serum tumor markers in cancer group were significantly higher than those in healthy group and benign group($P<0.01$). According to different subtypes of lung cancer, serum level of CEA was the most significantly high in patients with adenocarcinoma($P<0.01$), of pro-GRP and NSE were the most significantly high in patients with small cell lung cancer (SCLC), ($P<0.01$), of SCC-Ag was the most significantly high in patients with squamous-cell carcinoma($P<0.05$) and of CYFRA21-1 was the most significantly high in patients with squamous-cell carcinoma($P<0.01$). The sensitivity of combined detection of these five tumor markers for the diagnosis of lung cancer was significantly higher than single detection of each marker($P<0.01$). **Conclusion** The five tumor markers could be valuable for the diagnosis and differential diagnosis of lung cancer. Combination of NSE and pro-GRP could be appropriate in diagnosing SCLC, of CEA, SCC-Ag and CYFRA21-1 could be appropriate in diagnosing none-SCLC.

Key words: lung neoplasms; Carcinoembryonic antigen; precarsor of gastrin-releasing peptide; cytotkerortin-19fragment

肺癌是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,且目前仍有上升的趋势,严重威胁着人类的健康。目前,对肺癌诊断多依据影像学检查,但在肿瘤发生、发展的早期往往无法发现阳性结果;而确诊肺癌主要依据细胞学和组织病理学检查,虽特异性较高,但敏感性并不高,不能有效地对肺癌进行早期诊断,并且 2/3 的肺癌患者首次诊断肺癌时已属晚期,失去了最佳治疗时机。血清肿瘤标志物联合检测已成为肺癌诊疗领域的热点。因此,对肺癌的早期发现和诊断是提高临床疗效的关键^[1-2]。随着对肿瘤研究的不断深入,肿瘤标志物越来越多地应用于临床,本文对肺癌患者血清中肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体片段(pro-GRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)进行了检测,目的是评价联合检测这 5 种肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肺癌组为 2009 年 6 月至 2011 年 3 月期间本院住院的初诊肺癌患者 122 例,全部经细胞学或组织学确诊,既往未进行过放化疗。其中男 79 例,女 43 例,平均年龄 53 岁。其中非小细胞肺癌(NSCLC)患者 80 例,包括腺癌 49 例、鳞癌 31 例。小细胞肺癌(SCLC)患者 42 例。肺部良性疾病对照组 90 例,平均年龄 41 岁,为本院确诊的肺结核患者。健康对照组为本院 50 例健康体检的职工,平均年龄 44 岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取肺癌组、肺部良性疾病组和健康对照组空腹静脉血 3 mL,所有标本离心后留取血清-20℃冻存。

1.2.2 标本检测 采用 ELISA 方法检测标本血清中 CEA、pro-GRP、NSE、SCC-Ag、CYFRA21-1 的浓度水平。试剂应用郑州安图绿科生物技术公司生产的 CEA 试剂盒和瑞典康奈格

[△] 通讯作者, E-mail: shiguangli878@sina.com.

生物技术公司生产的 pro-GRP、NSE、SCC-Ag、CYFRA21-1 试剂盒。严格按照试剂盒说明书进行操作,临界值分别为 5 ng/mL、10 ng/mL、50 pg/mL、2 ng/mL、4 ng/mL。

1.3 统计学处理 所有数据进行正态检验分析,非正态数据应用非参数检验。组间阳性率比较采用 χ^2 检验;组间肿瘤标志物水平比较采用 F 检验或秩和检验。数据分析由 SPSS17.0 统计软件完成。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺癌组、良性肺部疾病组、健康对照组血清中 5 种肿瘤标志物水平检测结果 肺癌组血清中 CEA、pro-GRP、NSE、SCC-Ag、CYFRA21-1 的水平与良性肺部疾病组、健康对照组

进行比较,差异具有统计学意义($P<0.01$);良性肺部疾病组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 肺癌组经病理分型后 5 种肿瘤标志物的检测结果 CEA 在腺癌中的水平明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.009$),差异具有统计学意义;pro-GRP、NSE 在 SCLC 中的水平明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.005$; $P=0.007$),差异具有统计学意义;SCC-Ag 在鳞癌中的水平明显高于其他类型的肺癌, $P<0.05$ ($P=0.038$),差异具有统计学意义;CYFRA21-1 在鳞癌中的水平明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.007$),差异具有统计学意义,见表 2。

表 1 肺癌组、良性肺病组、健康人组血清中肿瘤标志物检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)	pro-GRP(pg/mL)	SCC(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
肺癌组	122	10.2±5.8	22.1±11.3	231.4±120.3	7.3±3.6	9.8±3.2
良性肺病组	90	3.3±1.6	9.5±3.6	30.1±15.2	2.6±1.3	3.6±1.3
健康对照组	50	2.2±1.2	7.6±3.9	18.6±10.2	1.8±0.5	2.3±1.1

表 2 肺癌组经病理分型后的肿瘤标志物监测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)	pro-GRP(pg/mL)	SCC(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
腺癌	49	19.1±11.2*	17.2±9.7	76.8±37.1	6.8±3.1	11.4±5.6
鳞癌	31	8.5±3.7	17.9±6.9	86.1±31.3	9.8±3.2**	22.5±10.1#
SCLC	42	9.7±3.8	36.6±16.6#	608.2±287.3#	6.5±2.7	8.6±2.7

*:腺癌与其他类型肺癌比较, $P<0.01$; **:鳞癌与其他类型肺癌比较, $P<0.05$; #:SCLC 与其他类型肺癌比较, $P<0.01$; #:鳞癌与其他类型肺癌比较; $P<0.01$ 。

2.3 肿瘤标志物对肺癌检测的敏感性、特异性 pro-GRP 对肺癌诊断特异性较高,达 93.8%,见表 3。

表 3 肿瘤标志物对肺癌检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值(%)

标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
CEA	49.5	80.5	79.8	46.2
NSE	47.9	80.6	80.3	46.8
pro-GRP	40.2	93.8	94.1	39.8
SCC-Ag	42.6	88.2	87.9	40.3
CYFRA21-1	52.1	81.6	80.7	50.6

2.4 5 种肿瘤标志物的对不同类型肺癌检测的敏感性 CEA 对腺癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.007$),差异具有统计学意义;pro-GRP、NSE 对 SCLC 检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.004$; $P=0.006$),差异具有统计学意义;SCC-Ag、CYFRA21-1 对鳞癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌, $P<0.01$ ($P=0.008$; $P=0.005$),差异具有统计学意义,见表 4。

2.5 肿瘤标志物组合后对小细胞肺癌和非小细胞肺癌检测的敏感性、特异性 由于单项肿瘤标志物对肺癌诊断的敏感性比较低,考虑将这 5 种肿瘤标志物进行了组合。根据表 2 和表 4 的结果,即 CEA 在腺癌中的水平明显高于其他类型的肺癌,pro-GRP、NSE 在 SCLC 中的水平明显高于其他类型的肺癌,SCC-Ag、CYFRA21-1 在鳞癌中的水平明显高于其他类型的肺

癌;CEA 对腺癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌,pro-GRP、NSE 对 SCLC 检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌,SCC-Ag、CYFRA21-1 对鳞癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌。可以将 pro-GRP、NSE 和 SCC-Ag、CYFRA21-1 分开进行组合,并计算组合后对小细胞肺癌和非小细胞肺癌检测的敏感性、特异性(表 5、表 6)。组合后各组的敏感性均明显高于单项肿瘤标志物的敏感性,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

表 4 肿瘤标志物对不同类型肺癌检测的敏感性(%)

标志物	腺癌	鳞癌	小细胞癌
CEA	61.5**	40.8	38.2
NSE	39.5	38.3	55.3#
pro-GRP	29.1	28.3	60.5#
SCC-Ag	32.3	50.4*	31.2
CYFRA21-1	36.3	60.2*	38.5

*:鳞癌与其他类型肺癌比较; $P<0.01$; **:腺癌与其他类型肺癌比较; $P<0.01$; #:SCLC 与其他类型肺癌比较; $P<0.01$ 。

表 5 肿瘤标志物组合后对小细胞肺癌检测的敏感性、特异性(%)

标志物组合	敏感性	特异性
NSE+pro-GRP	82.7	81.2
NSE+pro-GRP+CEA	88.2	70.7

表 6 肿瘤标志物组合后对非小细胞肺癌检测的敏感性、特异性(%)

标志物组合	敏感性	特异性
CEA+SCC+CYFRA21-1	75.1	78.5
CEA+NSE+CYFRA21-1	68.7	76.3
CEA+SCC+NSE+CYFRA21-1	77.8	72.6

3 讨 论

肿瘤标志物是指肿瘤在发生和增殖过程中,由肿瘤细胞生物合成、释放或者是宿主对癌类反应所产生的一类物质。有研究表明,许多肿瘤标志物对肺癌的诊断、疗效分析、复发监测和预后判断都有很大帮助^[3]。

CEA 首先是从结肠癌组织中提取的一种酸性糖蛋白,在 3~6 个月的胎儿血清中也可以检测到,因此称之为癌胚抗原,属于肿瘤相关抗原,是最早用于 NSCLC 的肿瘤标志物之一^[4]。NSE 是糖酵解通路中的一种肝糖分解酶,为 5 种二聚体的烯醇化酶异构酶的一种,其存在于神经内分泌细胞和神经源性肿瘤细胞中,是 SCLC 特异性肿瘤标志物,其对 SCLC 的诊断、病情监测和疗效判断有较高的临床应用价值^[5]。pro-GRP 作为脑肠肽的一种促胃液素释放肽(GRP)前体,存在于人胎儿肺的神经内分泌细胞内,是一种新的 SCLC 的标志物^[6]。CYFRA21-1 在多种正常上皮细胞和癌上皮细胞内均有表达,主要分布于单、复层上皮肿瘤细胞的胞质中,当细胞死亡时以溶解片段的形状释放于血清中^[7]。SCC-Ag 是一种糖蛋白,存在于肺、咽、食管等肿瘤中,特别是鳞状细胞癌中,其升高水平与病程进展密切相关,病程早期阳性率较低,阳性率随病情的发展而上升^[8]。

本组的研究结果显示,肺癌患者血清中肿瘤标志物水平明显高于健康组和良性肺病组,差异具有统计学意义。CEA 在腺癌中的水平明显高于其他类型的肺癌;pro-GRP、NSE 在 SCLC 中的水平明显高于其他类型肺癌,差异均具有统计学意义;SCC-Ag、CYFRA21-1 在鳞癌中的水平明显高于其他类型肺癌,差异均具有统计学意义。CEA 对腺癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌,pro-GRP、NSE 对 SCLC 检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌,SCC-Ag、CYFRA21-1 对鳞癌检测的敏感性明显高于其他类型的肺癌,差异均具有统计学意义。这些研究结果表明,肿瘤标志物 CEA、pro-GRP、NSE、SCC-Ag 和 CYFRA21-1 对于肺癌的辅助诊断和鉴别诊断有一定的临床价值,这一研究结论与许多其他学者^[9-11]的研究结果基本一致。

尽管现在有许多肿瘤标志物不断被发现、研究和应用,但由于肺癌组织病理的多样性、同种病理肿瘤细胞的异质性和肿瘤生物学行为的复杂性,目前还没有找到一种敏感性和特异性均很高的肿瘤标志物。各项肿瘤标志物单独检测的敏感性和特异性不理想,对多项肿瘤标志物进行联合检测是一种能有效提高肺癌检出率的手段^[12]。

本组研究结果显示,虽然 5 种单项肿瘤标志物对肺癌检测的特异性较好(最低 80.5%),但敏感性均不是很好(最高只有

52.1%),这一研究结果与夏武等^[13]的研究结果基本一致。为了提高对初诊肺癌检测敏感性,根据单项肿瘤标志物在不同类型肺癌中的敏感性,将肺癌组分成小细胞肺癌组和非小细胞肺癌组,并将 5 种肿瘤标志物进行了不同的组合。组合后显示,特异性为 78.5%~81.2%,与组合前 80.5%~93.8%相比,特异性下降不大,但敏感性有了很大的提高,NSE、pro-GRP 可作为联合检测小细胞肺癌的标志物组合(敏感性:82.7%、特异性:81.2%),CEA、SCC-Ag 和 CYFRA21-1 可作为联合检测非小细胞肺癌的标志物组合(敏感性:75.1%、特异性:78.5%)。

综上所述,肿瘤标志物 CEA、pro-GRP、NSE、SCC-Ag、CYFRA21-1 对于初诊肺癌患者的诊断、鉴别诊断和组织学分型有较好的临床应用价值。并且在考虑诊断性价比的同时,选择有效的肿瘤标志物组合对于初诊肺癌患者的诊断与组织学分型也有非常重要的指导意义。

参考文献

[1] 张晓丰. 肺癌标志物临床研究点评[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(7):997-999.

[2] 张苑. 肺癌血清肿瘤标志物相关研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12):1419-1421.

[3] 黄斯明. 肺癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 1(1):69-71.

[4] 杨焕莲, 宋丽华. 肿瘤标志物对肺癌疗效判断的临床价值[J]. 山东医学, 2009, 49(52):110-111.

[5] 韩冰, 许崇安. 肺癌肿瘤标志物及其联合检测的临床应用研究进展[J]. 中国热带医学, 2010, 10(3):382-383.

[6] Molina R, Filella X, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7):505-511.

[7] Swellam M, Ragab HM, Abdalla NA, et al. Soluble cytokeratin-19 and E-selectin biomarkers: their relevance for lung cancer detection when tested independently or in combinations[J]. Cancer Biomark, 2008, 4(1):43-54.

[8] Polberg K, Stepulak A, Zawislak J, et al. Squamous cell carcinoma antigen levels in patients with laryngeal cancer[J]. Pol Merkur Lekarski, 2005, 19(111):375-376.

[9] Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4A):1911-1915.

[10] 杜红心, 罗海峰, 彭必江, 等. 联合检测 CEA、NSE 和 CFRA21-1 在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5):447-448.

[11] Tiseo M, Ardizzoni A, Cafferata MA, et al. Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase(NSE) in non-small cell cancer[J]. Anticancer Res, 2008, 28(1B):507-513.

[12] 江梅, 崔艳丽, 何利珍. 多肿瘤标志物在肺癌诊断检测中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12):1458-1459.

[13] 夏武, 门莉. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 实用临床医学, 2010, 11(5):1-2.

(收稿日期:2011-10-10)