

• 临床检验研究论著 •

肿瘤标志物 DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 联合检测在肺癌诊断中的应用价值

陈 婧[△], 汪宏良, 程 晖, 吴 琴, 尹义军
(黄石市中心医院检验科, 湖北黄石 435000)

摘 要:目的 探讨肿瘤标志物 DJ-1 蛋白(DJ-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)及癌胚抗原(CEA)在肺癌患者血清中的水平以及在肺癌诊断中的价值。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 DJ-1 蛋白, 采用电化学发光法(ECLIA)检测血清 NSE、CYFRA21-1 和 CEA 水平, 比较分析肺癌组、肺部良性疾病组和健康对照组的各 60 例病例。结果 肺癌组的 4 种血清肿瘤标志物水平均高于肺部良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 肺癌病理类型中鳞癌中有较高的 DJ-1 和 CYFRA21-1 水平, 腺癌中有较高的 CEA 水平, 而小细胞癌中有较高的 NSE 水平; 以上 4 种肿瘤标志物联合检测肺癌的诊断价值最高, 灵敏度为 85%, 特异度为 78.3%, 约登指数达到 0.63。结论 DJ-1、NSE、CYFRA21-1 及 CEA 联合检测对肺癌的诊断有一定的价值, 可以作为高危人群初步筛查的指标。

关键词: 肺肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 诊断; DJ-1 蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)06-0651-02

The value of combined detection of tumor markers DJ-1, NSE, CYFRA21-1 and CEA in diagnosis of lung cancer

Chen Jing[△], Wang Hongliang, Cheng Hui, Wu Qin, Yin Yijun

(Department of Clinical Laboratory, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000 China)

Abstract: Objective To study the serum level of DJ-1, neuron-specific enolase(NSE), cytokeratin 19 fragment 21-1(CYFRA21-1), carcino-embryonic antigen(CEA) in cases and their value in diagnosis of lung cancer. **Methods** Serum DJ-1(with enzyme-linked immunosorbent assay), NSE, CYFRA21-1, CEA(with electrochemiluminescence) level were detected in 60 patients with lung cancer, 60 patients with pulmonary infection and 60 healthy controls. **Results** 4 serum tumor markers in patients with lung cancer were significant higher than those in patients with pulmonary infection and healthy controls ($P < 0.01$); the sensitivity, specificity and Youden index of DJ-1, NSE, CYFRA21-1, CEA combined detection were 85%, 78.3% and 0.63 in lung cancer. **Conclusion** DJ-1, NSE, CYFRA21-1 and CEA levels have significance in detection of lung cancer, which provide evidence for diagnosis of lung cancer. Combined detection with 4 tumor markers can improve sensitivity and specificity in diagnosis of lung cancer.

Key words: lung neoplasms; tumor markers, biological; diagnosis; DJ-1 protein

血清肿瘤标志物(TM)的检测是肿瘤早期诊断的研究热点。然而,单一肿瘤标志物检测难满足临床对早期肺癌诊断灵敏度和特异度要求。本研究通过联合检测肿瘤标志物 DJ-1 蛋白(DJ-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)及癌胚抗原(CEA)在血清中的水平,探讨该方法在肺癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2012 年 6 月本院胸外科住院的 60 例行手术治疗的病历资料完整的肺癌患者(肺癌组),其中男 55 例(91.7%),女 5 例(8.3%),年龄 46~82 岁,平均 66 岁,均手术后切除组织经病理检查确诊为肺癌并明确病理类型。其中肺鳞癌 36 例(60%)、腺癌 14 例(23.3%)、小细胞癌 10 例(16.7%)。同期选择本院呼吸内科住院治疗的肺部良性疾病患者共 60 例(肺炎 14 例、支气管炎 12 例、慢性阻塞性肺病 28 例、肺结核 6 例)作为肺良性疾病组,同时排除其他系统恶性肿瘤及脑、心、肝、肾等系统疾病。同期从本院体检中心中选择 60 名健康体检者作为健康对照组,经检查排除脑、心、肝、肺、肾等全身系统性疾病。肺良性疾病组和健康对照组的病例选取采取性别和年龄与入选肺癌组相匹配。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 清晨空腹抽取入选者肘静脉全血 4 mL,均

用无抗凝的采血管采集,室温静置 1 h 凝固,然后 4 ℃, 2 000 r/min 离心 10 min,取出上层血清分装于聚丙烯 EP 管中, -80 ℃ 冰箱保存待测。

1.2.2 检测方法 检测前室温下复温,所有标本均冻融 1 次。DJ-1 检测采用 ELISA,人 PARK7(DJ-1)酶联免疫分析试剂盒购自上海博华生物试剂公司,酶标仪为深圳雷杜生命科学有限公司生产(型号为 RT6000),标本均为同批测定,各项操作严格按试剂盒中说明进行,批内变异小于 6.0%。电化学发光法(ECLIA)检测血清 NSE、CYFRA21-1 和 CEA 水平,试剂盒均购自 Roche 公司,检测仪器为 Roche 电化学发光仪(E170 型),各项操作严格按试剂盒中说明进行,质控品为试剂盒配套试剂。DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 的临界参考值分别为 0~10 ng/mL、0~15 ng/mL、0~3.5 ng/mL、0~5 ng/mL。

1.3 统计学处理 所测量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 SPSS13.0 统计软件进行处理,比较采用 One-Way ANOVA 方差分析,两组间比较采用 LSD 检验,均以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肿瘤标志物检测结果 见表 1。肺癌组血清肿瘤标志物 DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 的水平与健康体检组、肺良性疾病组水平差异有统计学意义,肺癌组以上四种肿瘤标志物水平均高于健康体检组和肺良性疾病组($P < 0.01$);而肺良

性病变组与健康体检组以上四种肿瘤标志物水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 不同病理类型肺癌患者各种肿瘤标志物检测结果 见表 2。与小细胞癌比较,鳞癌中肿瘤标志物 DJ-1、CYFRA21-1 和 CEA 的水平高于小细胞癌,而 NSE 水平低于小细胞癌,差异

有统计学意义 ($P<0.01$);腺癌中肿瘤标志物 CEA 的水平高于小细胞癌,而 NSE 水平低于小细胞癌,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。鳞癌中有较高的 DJ-1 和 CYFRA21-1 水平,腺癌中有较高的 CEA 水平,而小细胞癌中有较高的 NSE 水平。

表 1 各组肿瘤标志物检测结果的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DJ-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)
肺癌组	60	18.4±16.5	18.6±10.3	8.2±4.1	25.1±23.7
肺良性病变组	60	8.7±9.5*	4.8±2.4*	4.0±0.7*	7.5±5.4*
健康对照组	60	7.6±8.4*	4.5±2.1*	1.0±0.5*	0.6±0.4*

* :与肺癌组比较, $P<0.01$ 。

表 2 不同病理类型肺癌患者各种肿瘤标志物检测结果的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DJ-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CEA(ng/mL)
鳞癌	36	21.5±16.8*	14.4±9.9*	17.1±9.2*	18.7±13.3*
腺癌	14	16.7±9.6	18.1±9.8*	5.2±3.1	32.7±9.8*
小细胞癌	10	15.6±9.2	51.7±19.1	4.2±3.8	10.7±5.4

* :与小细胞癌比较, $P<0.01$ 。

2.3 肿瘤标志物联合检测的灵敏度、特异度和约登指数 见表 3。从 DJ-1 与另外 3 种肿瘤标志物 NSE、CYFRA21-1 和 CEA 两两组合以及以上 4 种肿瘤标志物一同组合的灵敏度、特异度和约登指数可知,4 种肿瘤标志物联合检测肺癌的灵敏度和特异度均较高,约登指数最高,达到 0.63,说明 4 种肿瘤标志物联合检测肺癌的诊断价值最高。

表 3 肿瘤标志物联合检测肺癌的灵敏度、特异度和约登指数

类别	DJ-1+NSE	DJ-1+CYFRA21-1	DJ-1+CEA	DJ-1+NSE+CYFRA21-1+CEA
灵敏度(%)	51.7	51.7	58.3	85
特异度(%)	76.7	78.3	85	78.3
约登指数	0.28	0.3	0.43	0.63

3 讨 论

由于中国人口基数大,吸烟人口众多,加之近几十年工业化进程,空气污染严重,肺癌已成为中国最常见的肿瘤^[1],提高肺癌的早期诊断水平已成为临床工作中的迫切问题。目前肺癌的诊断多依据影像学检查,尽管影像学检查具有无创、简便的特点,但在肺癌的早期敏感性较低^[2]。组织病理学检查虽特异性较高,但仍因为有创及难以早期发现,在临床上并不作为首选检查。因此,检测血液中肿瘤标志物在肺癌的早期诊断中显得尤为重要。血清中肿瘤标志物的检测是一种快捷简便、易操作、无创的检测方法,特别适合于肺癌的初筛。本研究中肺癌组中 DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 4 种肿瘤标志物的水平均明显高于肺良性病变组及健康体检组,说明这 4 种肿瘤标志物对于肺癌的诊断有一定价值。

肿瘤标志物是指在肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞本身所产生的或是由机体对肿瘤细胞反应而产生的,能够反映肿瘤存在和生长的一类物质^[3]。DJ-1 (CAP1/RS/PARK7) 是 1997 年 Nagakubo 等首次发现的癌基因,该基因突变与早发性家族帕金森病有关,因此又称为 PARK7 (Parkinson disease

protein 7)^[4]。DJ-1 蛋白参与多种细胞活动,功能复杂,主要与激素受体信号的调节、氧化应激以及细胞凋亡的调节有关^[5]。多种肿瘤组织及肿瘤患者体液中均检测到 DJ-1 蛋白,并且 DJ-1 蛋白的表达水平可能反映恶性肿瘤的转移、对预后的判断以及对放化疗效果的评估^[6]。本研究显示,肺癌组血清 DJ-1 的水平明显高于肺部良性病变组和健康对照组,且肺癌组中不同病理类型均能检测到 DJ-1 的浓度高于正常参考值,提示 DJ-1 的检测对肺癌的诊断有一定提示意义。NSE 是神经细胞特有的烯醇化酶的同工酶,小细胞肺癌是恶性程度高的神经内分泌肿瘤,可表现神经内分泌细胞的特性,有大量的 NSE 分泌,因此 NSE 可作为小细胞肺癌高特异性、高灵敏性的肿瘤标记,其对于肺小细胞癌的诊断有着十分重要的作用^[7]。CYFRA21-1 是细胞角质蛋白 19 的片段,主要存在于上皮起源的肿瘤细胞中,可作为上皮源性肿瘤的标志物,是非小细胞性肺癌,特别是肺鳞癌敏感的肿瘤标志物^[8]。CEA 是人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋白,属非器官特异性肿瘤相关抗原,在正常成年人循环血液中含量极微,其升高程度与癌细胞增殖数量密切相关,目前已广泛应用于各种类型肿瘤的检测^[9]。CEA 不仅在肺癌患者血清中含量可明显升高,在肺部良性病变中也可能升高,但肺部良性病变中 CEA 升高程度低于肺癌患者^[10]。由上述可知,单项检测以上血清肿瘤标志物在肺癌不同病理分型中有一定的灵敏度,但临床价值有限,有必要进行肿瘤标志物的联合检测,以提高对肺癌检测的灵敏度和特异度。

本研究显示, DJ-1 与另外 3 种肿瘤标志物 NSE、CYFRA21-1 和 CEA 两两组合,对肺癌的检测有一定的灵敏度和特异度,但临床价值仍有限。DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 4 种肿瘤标志物联合检测肺癌,其灵敏度为 85%,特异度为 78.3%,约登指数达到 0.63,可以作为高危人群初步筛查的指标。而对于影像学高度怀疑肺癌,但细胞病理学不易确诊的病例,联合检测血清 DJ-1、NSE、CYFRA21-1 和 CEA 对于肺癌诊断会有所帮助。

参考文献

[1] Lee PN,Forey BA,Coombs KJ. Systematic review(下转第 655 页)

律的生物力学。血液流变性质的异常与血管损伤、微循环障碍以及血栓的形成和发展具有密切的联系,被认为是血栓前状态的危险因素,其中尤以血液黏度为重要因素^[8-10]。全血黏度表示血液总体(包含血细胞和血浆)流动性的指标。全血还原黏度是除去血细胞浓度这个影响因素后的全血黏度,反映血浆黏度和血细胞本身性质对血液流动性的影响。本研究观察到 DES 术后 DAPT 治疗 9 个月时,患者的全血黏度均明显升高,但全血低切还原黏度改变不明显。说明 DAPT 对血黏度的影响主要来自于血细胞浓度。由于不同性别冠心病患者的血液流变学存在差异^[11],本研究还比较了 DAPT 对不同性别人群血液流变学影响,发现男性组红细胞沉降率和红细胞沉降率方程 K 值(除去血细胞比容的影响后的红细胞沉降率校正值)均明显减慢,但女性组变化不明显。这个结果显示 DAPT 对不同性别患者的治疗效果有差别,反映在血液流变学上是 DAPT 可以减少男性红细胞聚集,维持红细胞悬浮稳定性。红细胞聚集可以导致血流缓慢瘀滞,使微循环的血液灌注减少,造成血管内皮细胞低氧缺血,血管内皮功能紊乱,与晚期支架内血栓有关。规律、足量的 DAPT 是防止 DES 术后血栓形成的重要手段。

本研究使用的 DAPT 是阿司匹林联合氯吡格雷。阿司匹林通过抑制血小板上的环氧化酶(COX-1)而减少血栓素 A₂(TXA₂)的生成,从而起到抑制血小板功能的作用。氯吡格雷是一种新型血小板聚集抑制剂,可以选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与其血小板受体结合及继发的 ADP 介导的血小板糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体复合物的活性,抑制血小板聚集。阿司匹林和氯吡格雷联合应用,可在不同的环节抑制血小板的聚集,起到协同抗血小板的作用。文献^[12-13]证实 PCI 术后过早停止抗血小板治疗可显著增加主要心血管事件的发生风险。本研究随访结果显示术后第 2 年男性组的 MACE 较女性组有升高趋势,可能与停止 DAPT, DAPT 降低男性红细胞聚集作用消失有关。

综上所述,血液流变性和红细胞聚集指数与 DES 术后主要心脏不良事件有关。血液流变学监测可以作为 DAPT 治疗效果的客观指标,为不同性别冠心病患者的病情发展和转归提供重要信息。

参考文献

[1] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary

revascularization[J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1773-1780.
 [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. N Engl J Med, 2003, 349(14): 1315-1323.
 [3] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up[J]. Circulation, 2001, 104(17): 2007-2011.
 [4] Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(2): 231-236.
 [5] Kim JW, Suh SY, Choi CU, et al. Six-month comparison of coronary endothelial dysfunction associated with sirolimus-eluting stent versus Paclitaxel-eluting stent[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(1): 65-71.
 [6] Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 166-170.
 [7] Faxon DP, Nesto RW. Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis[J]. J Natl Med Assoc, 2006, 98(5): 711-721.
 [8] 师静霞, 姚玉虹, 田虹, 等. 冠心病患者血液流变学、血脂检测及血小板相关参数分析[J]. 中国微循环, 2009, 13(6): 629-630.
 [9] 周铁明, 颜棠. 119 例冠心病患者血流变学指标探讨[J]. 实用预防医学, 2010, 17(12): 2495-2496.
 [10] 阙静, 陈绍良, 林玲, 等. 不同性别冠心病患者冠状动脉病变的空间分布与血液流变学关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2618-2620.
 [11] Caballero L, Ruiz-Nodar JM, Marin F, et al. Oral anticoagulation improves the prognosis of octogenarian patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stenting[J]. Age Ageing, 2013, 42(1): 70-75.
 [12] Lassar TA, Simon DI, Croce K. Optimizing antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: clinical pathways for platelet function testing[J]. Rev Cardiovasc Med, 2011, 12(Suppl 1): S23-S33.
 [13] Uchida Y, Mori F, Ogawa H, et al. Impact of anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents[J]. J Cardiol, 2010, 55(3): 362-369.

(收稿日期: 2012-09-09)

(上接第 652 页)

with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung Cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 385.
 [2] Christensen JD, Patz EF Jr. Future trends in lung Cancer diagnosis[J]. Radiol Clin North Am, 2012, 50(5): 1001-1008.
 [3] Tang JH, Zhang XL, Zhang ZH, et al. Diagnostic value of tumor marker pro-gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung Cancer: a systematic review[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(10): 1563-1568.
 [4] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 231(2): 509-513.
 [5] Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. α -Synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(11): 4257-4266.

[6] Le Naour F, Misek DE, Krause MC, et al. Proteomics-based identification of RS/DJ-1 as a novel circulating tumor antigen in breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(11): 3328-3335.
 [7] 杜立平. 中晚期肺腺癌患者体内 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 水平的改变[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1939-1940.
 [8] 徐忠玉, 林雅宁, 梁声强. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平检测在肺癌诊断和鉴别诊断的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1597-1598.
 [9] Grunnet M, Sorensen JA. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 138-143.
 [10] 谭维琴, 杨士军, 鲍艳梅, 等. 肺癌患者手术前后血清 NSE、CYFRA21-1、CEA 的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 16-17.

(收稿日期: 2012-11-09)