

• 临床检验研究论著 •

联合检测血清 IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA199 在肺癌诊治中的应用

张丽花

(江苏省张家港市第一人民医院检验科, 江苏张家港 215600)

摘要:目的 探讨血清胰岛素样生长因子(IGF-1)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、神经特异性烯醇酶(NSE)、糖类蛋白19-9(CA19-9)联合检测在肺癌诊治中的具体应用价值。方法 对98例肺癌组患者治疗前后,46例肺良性病变组患者,42例健康组受检者使用化学发光免疫分析法检测血清5项肿瘤标志物的表达水平,并进行比较分析。结果 肺癌组患者血清5项肿瘤标志物均明显高于肺良性病变组和健康组($P<0.05$)。肺癌患者治疗后血清5项肿瘤标志物水平明显下降($P<0.05$)。肺癌组中Ⅲ/Ⅳ期患者血清5项肿瘤标志物含量均明显高于Ⅰ/Ⅱ期($P<0.05$)。腺癌中CEA表达水平明显高于小细胞肺癌和鳞癌($P<0.05$), 小细胞肺癌中NSE表达水平明显高于腺癌和鳞癌($P<0.05$), 鳞癌中CYFRA21-1表达水平明显高于小细胞肺癌和腺癌($P<0.05$)。联合检测血清5项肿瘤标志物对肺癌的效能最高为0.986。结论 肿瘤标志物在肺癌疾病的发展过程中表现出一定的差异性, 特别是多项指标的联合检测对于肺癌的诊断、分期及疗效判定具有一定的临床应用价值。

关键词:肺肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 化学发光测定法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)19-2536-02

Combination of IGF-1, CEA, CYFRA21-1, NSE, CA199 diagnosis and prediction of treatment response in lung cancer

Zhang Lihua

(Division of the Clinical Laboratory of the 1st People's Hospital of Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract: Objective To evaluate tumor markers of insulin-like IGF-1, CEA, CYFRA21-1, NSE, CA199 for the diagnosis of lung cancer. **Methods** The levels of IGF-1, CEA, CYFRA21-1, NSE, CA199 were assayed and compared between the lung cancer group(98 cases), benign pulmonary group(46 cases), healthy group(42 cases). **Results** The levels of five serum tumor markers in the lung cancer group were higher than those in benign pulmonary group and healthy group. These differences were all statistically significant($P<0.05$). The levels of five tumor markers in lung cancer patients after treatment were lower than those before treatment. These differences were all statistically significant($P<0.05$). The levels of five serum tumor markers in Ⅲ/Ⅳ lung cancer patients were higher than those in Ⅰ/Ⅱ lung cancer patients. These differences were all statistically significant($P<0.05$). The levels of CEA in the adenocarcinoma was higher than those in the squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, the levels of NSE in the small cell carcinoma was higher than those in the squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, the levels of CYFRA21-1 in the squamous cell carcinomas was higher than those in the small cell carcinoma and adenocarcinoma, these differences were all statistically significant($P<0.05$). The joint detection of five serum tumor markers in lung cancer was up to 0.986. **Conclusion** Tumor markers showed some differences in the development of lung disease process, therefore detection of multi-serological index has important practical value for diagnosis, staging and predicting prognosis of lung cancer.

Key words: lung neoplasms; tumor markers, biological; chemiluminescent measurements

随着人类生活环境的日益恶化和吸烟人群的不断增加, 肺癌的发病率和致死率逐年升高, 在中国肺癌也逐渐成为危害健康最严重的肿瘤之一。肺癌发病比较隐匿, 一旦患者出现症状进行就诊时多为晚期, 预后较差, 5年的生存率较低^[1]。为此, 对于肺癌的早期诊断的检测和筛查显得尤为重要。研究发现血清肿瘤标志物对肺癌的早期诊断有一定的帮助^[2-3], 但由于尚未发现肺癌特异性抗原, 而血清肿瘤标志物的检测多为肺癌相关检测, 故需要联合多项标志物才能提高其在肺癌诊治中的应用。本文通过分析血清胰岛素样生长因子(IGF-1), 细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、糖类蛋白19-9(CA19-9)联合检测并对此5项肿瘤标志物进行不同组合的统计, 旨探讨其在临床上的具体应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2011年1月到2012年10月住院

的原发性肺癌患者98例作为肺癌组。男性68例, 女性30例; 年龄29~85岁, 平均(54.5±8.5)岁。所有患者诊断均依参考文献[4]经病理细胞学确诊, 并依据其分型: 小细胞肺癌47例, 鳞癌29例, 腺癌22例。TNM分期中Ⅰ期12例, Ⅱ期34例, Ⅲ期35例, Ⅳ期17例, 并排除其他呼吸系统疾病。选取同期本院收治的肺炎、肺结核、慢性阻塞性肺疾病等46例患者作为肺良性病变组, 男性29例, 女性17例; 年龄28~83岁, 平均(53.5±9.5)岁。选取额在本院进行健康体检者42例作为健康组, 男性24例, 女性18例; 年龄22~75岁, 平均(48.5±6.5)岁。以上受检者均排除其他严重疾病。

1.2 标本采集与检测方法 各组均于清晨空腹采取静脉血3mL, 分离血清后送检肿瘤标志物的检测。IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA199的检测应用罗氏公司的E170化学发光免疫多功能检测仪及配套试剂, 严格按照说明书操作完成。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计学分

析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,组间比较用方差分析,计数资料用例数和百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组中血清肿瘤标志物的表达水平 肺癌组血清中 IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA19-9 表达显著高于健康组和肺良性病变组($P < 0.05$)。健康组和肺良性病变组血清中 IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA19-9 表达水平进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者 5 项血清肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

项目	肺癌组 (n=98)	健康组 (n=46)	肺良性病变组 (n=42)
IGF-1($\mu\text{g/L}$)	289.42 \pm 13.21	139.57 \pm 8.75*	127.62 \pm 9.46*
CEA($\mu\text{g/L}$)	8.93 \pm 6.25	1.53 \pm 0.67*	1.48 \pm 0.72*
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	6.95 \pm 4.26	1.24 \pm 0.59*	1.37 \pm 0.48*
NSE($\mu\text{g/L}$)	13.52 \pm 6.41	10.02 \pm 3.37*	10.35 \pm 3.81*
CA199(KU/L)	18.32 \pm 7.14	3.85 \pm 1.76*	4.74 \pm 1.83*

*: $P < 0.05$, 与肺癌组进行比较。

2.2 肺癌组不同 TNM 期和病理类型患者的血清肿瘤标志物的表达水平 肺癌组中 III/IV 期患者血清 IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA199 表达水平均明显高于 II 期($P < 0.05$),见表 2。腺癌中 CEA 表达水平显著高于小细胞肺癌和鳞癌,小细胞肺癌中 NSE 表达水平显著高于腺癌和鳞癌,鳞癌中 CYFRA21-1 表达水平显著高于小细胞肺癌和腺癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 肺癌组中不同 TNM 期患者血清肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	I/II 期(n=46)	III/IV 期(n=52)	t	P
IGF-1($\mu\text{g/L}$)	202.35 \pm 6.63	295.73 \pm 12.68	44.805	0.000
CEA($\mu\text{g/L}$)	6.74 \pm 4.12	9.61 \pm 5.39	2.932	0.004
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	4.42 \pm 2.19	7.36 \pm 3.97	4.456	0.000
NSE($\mu\text{g/L}$)	9.82 \pm 4.16	14.73 \pm 5.28	5.066	0.000
CA199(KU/L)	15.27 \pm 6.18	21.46 \pm 8.26	4.156	0.001

表 3 不同病理类型肺癌患者的血清肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	腺癌(n=47)	鳞癌(n=29)	小细胞癌(n=22)
IGF-1($\mu\text{g/L}$)	292.51 \pm 16.15	286.76 \pm 14.33	290.26 \pm 15.17
CEA($\mu\text{g/L}$)	10.21 \pm 5.49	8.43 \pm 4.52*	8.16 \pm 4.37*
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	6.13 \pm 3.16 [#]	7.48 \pm 3.56	5.21 \pm 2.63 [#]
NSE($\mu\text{g/L}$)	11.46 \pm 5.39 [△]	11.14 \pm 4.96 [△]	14.84 \pm 7.29
CA199(KU/L)	19.26 \pm 8.25	18.94 \pm 7.17	20.63 \pm 9.15

*: $P < 0.05$, 与腺癌组进行比较; #: $P < 0.05$, 与鳞癌组比较; △: $P < 0.05$, 与小细胞癌比较。

2.3 肺癌治疗前后血清肿瘤标志物表达水平 肺癌患者治疗后血清肿瘤标志物水平明显下降($P < 0.05$),见表 4。

2.4 血清肿瘤标志物诊断效能分析 通过 ROC 曲线,IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA19-9 诊断效能各不相同,分别为

0.862、0.823、0.896、0.647、0.632。可见 CYFRA21-1 对肺癌的诊断效能最高,将其与余下 4 种血清标志物中的任意 1~3 种或 3 种进行联合检测,其效能均在 0.923~0.9672 之间;5 种一起联合检测的效能最高为 0.986。

表 4 肺癌患者治疗前后五项血清肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t	P
IGF-1($\mu\text{g/L}$)	289.42 \pm 13.21	176.21 \pm 12.05	62.679	0.000
CEA($\mu\text{g/L}$)	8.93 \pm 6.25	5.15 \pm 2.17	5.656	0.000
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	6.95 \pm 4.26	4.16 \pm 1.82	5.962	0.000
NSE($\mu\text{g/L}$)	13.52 \pm 6.41	9.06 \pm 3.53	6.033	0.000
CA199(KU/L)	18.32 \pm 7.14	13.57 \pm 5.64	5.168	0.000

3 讨 论

肺癌日益成为危害人类健康的重大疾患,为提高肺癌患者的生活质量并降低病死率,早期诊断和治疗不断受到临床工作者的重视^[5]。对于肺癌的诊断主要是影像学、病理细胞学和生物化学等,近年来,对生物化学检测中的血清肿瘤标志物的研究不断深入,发现其操作较为简便,且对于患者的经济负担较小,易于推广接受。肿瘤标志物为细胞在恶性病变过程中分泌的一些活性物质,研究发现多数肿瘤标志物在健康人体内含量极低甚至有的仅见于胚胎中,随着对肿瘤标志物的不断研究发现,其在肿瘤的整个发生发展中起到重要的作用^[6-7]。为此肿瘤标志物对于肺癌的早期诊断、病程的分析和疗效预后的判断有积极的作用。然而尚未发现肺癌特异性的肿瘤标志物,故希望通过联合检测几种血清肿瘤标志物来提高对肺癌的诊疗水平。

本研究对 IGF-1、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA19-9 5 种血清肿瘤标志物进行了探讨分析,发现肺癌患者中 5 种肿瘤标志物均明显高于肺部良性病变患者和健康人群,并且肺癌患者治疗一段时间之后 5 种血清肿瘤标志物与治疗之前相比显著降低。IGF-1 为胰岛素生长因子家族中的一员,其主要作用于细胞周期,促进细胞周期中 G_1 向 S 期的转化^[8],研究发现 IGF-1 的表达与肺癌的发生呈正相关,但是在肺癌的 3 种病理类型中无显著性差异,为此 IGF-1 尚不能区分出具体的肺癌病理类型,仍需和其一些肿瘤标志物联合检测应用。CEA 作为一种酸性糖蛋白,人体的腺体细胞在恶性肿瘤的作用下不断分泌^[9],故本研究中腺癌细胞 CEA 的表达显著高于其他组织类型的肺癌。CYFRA21-1 为血清中可溶性细胞角蛋白 19 的碎片,研究发现可溶性细胞角蛋白 19 在肺鳞癌中多见,故肺鳞癌患者血清的 CYFRA21-1 表达水平显著高于其他两组^[10-11]。NSE 作为糖酵解中的关键酶之一,主要存在于神经组织、神经内分泌细胞及这些细胞来源的肿瘤组织中,在人体肿瘤细胞恶化发展过程中,细胞代谢增强导致其表面的糖蛋白和糖脂发生相应变化,故本研究中发现 NSE 在小细胞肺癌中表达水平显著高于其他两种肺癌,与文献^[12]中报道基本一致。CA19-9 为最初通过人结肠癌细胞系制备的单抗所识别的抗原^[13],在胰腺癌、结肠癌、肺癌等多种恶性肿瘤的血清显著升高,本研究 CA19-9 在腺癌中表达水平较高,但与其他两种病理类型的肺癌表达水平相比差异无统计学意义($P > 0.05$),故仍需要进行联合检测才能提升其利用价值。

5 种血清肿瘤标志物在 TNM 分期中存(下转第 2539 页)

价值。本研究结果显示高血压组患者 Hcy 水平明显高于正常对照组($P < 0.01$)。许多研究者发现高 Hcy 与高血压存在着相关性,还有流行病学研究表明随着血浆 Hcy 水平升高者高血压患病率明显增高^[7-8]。刘江华等^[9]报道,口服叶酸可以有效降低 H 型高血压(即伴有 Hcy 升高的高血压)患者 Hcy 水平及辅助降压药物降低患者血压^[6],因此,检测血清 Hcy 可以诊断 H 型高血压,观察其治疗效果。

本研究显示冠心病组、脑梗死组患者 Hcy 明显高于正常对照组($P < 0.01$)。同时本研究还发现,冠心病组患者 Hcy 比脑梗死组更高($P < 0.05$),冠心病及脑梗死患者多数患者血清 Hcy 水平升高。血清 Hcy 水平在 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上称为高 Hcy 血症或血清 Hcy 水平升高。许多研究表明,高 Hcy 血症与心脑血管疾病密切相关,Nygard 等^[10]对 587 例冠状动脉粥样硬化患者的统计资料表明:冠状动脉疾病病死率与患者血浆总 Hcy 水平呈正相关。Rotterdam 等^[11]对 1 077 例 60~90 岁的脑梗死患者进行研究,而不管静止性脑梗死还是严重的脑白质损伤,患者血清中 Hcy 水平都有明显的升高。维生素 B₆、维生素 B₁₂和叶酸是 Hcy 代谢必需的辅助因子,许多研究表明了它们的相关性,并且增加维生素 B₆、维生素 B₁₂和叶酸摄入,可以减低 Hcy 水平^[12-14]。因此,伴有高 Hcy 血症的冠心病、脑梗死患者可以用维生素和叶酸辅助治疗降低 Hcy 水平。

综上所述,用循环酶法检测血清 Hcy 对高血压、冠心病、脑梗死患者具有重要意义。

参考文献

- [1] Kellogg MD, Parker R, Ricuparo A, et al. Evaluation of an enzymatic homocysteine assay for the Hitachi series chemistry analyzer[J]. Clin Chim Acta, 2005, 354(1): 117-139.
- [2] 孙承军. 高同型半胱氨酸血症研究进展[J]. 实用心脑血管疾病杂志, 2010, 18(7): 1008-1010.
- [3] 蒋珍妮, 俞锋. 同型半胱氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J]. 心脏杂志, 2000, 12(3): 215-2184.

(上接第 2537 页)

在一定的差异性,肺癌组中Ⅲ和Ⅳ期患者血清 5 种肿瘤标志物含量均显著高于Ⅱ期,说明肿瘤标志物在对患者的 TNM 的分期预测有一定辅助作用。此外,通过 ROC 曲线发现联合 5 种血清肿瘤标志物对肺癌进行诊断的效能最高,主要是肺癌尚无特异性的肿瘤标志物,为此联合检测将对肺癌的早期诊断和治疗提供重要的指导。

综上所述,肿瘤标志物在肺癌疾病的发展过程中表现出一定的差异性,可以在肺癌的诊治中进行运用。且多项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊治中表现出相当的优势。

参考文献

- [1] 刘红, 李海燕, 王静, 等. 肿瘤标志物联合胸部影像学在肺癌早期诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(12): 2078-2080.
- [2] 王丽萍, 王宝中, 于文成, 等. 血清及痰液 CEA、SA、SP-A 检测在肺癌诊断中的应用[J]. 山东医药, 2010, 50(6): 67-68.
- [3] 赵成艳, 王敏, 何晓琳, 等. 刷检、肺穿细胞学及肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1635-1638.
- [4] 张红胜, 罗健. 血清肿瘤标志物 CYFRA21-1、CEA、NSE 检测在肺癌辅助诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(11): 1777-1779.
- [5] Boushey CJ. A quantitative assessment of plasma homocysteine as risk factor for disease[J]. JAMA, 1995, 274(2): 1049-1057.
- [6] 章成国, 邵燕, 胡学强. 血浆同型半胱氨酸与脑梗死关系的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(5): 264.
- [7] 普永冰, 黄树华, 何芳, 等. 同型半胱氨酸在高血压中检测分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 739-740.
- [8] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7): 1202.
- [9] 薄涛. 高同型半胱氨酸血症与高血压及冠心病相关分析[J]. 慢性病医学杂志, 2010, 12(5): 425-426.
- [10] 刘江华, 李松, 邱厚道, 等. 叶酸治疗对老年 H 型高血压患者血清同型半胱氨酸及血压水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 9(4): 224-225.
- [11] Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease: original articles[J]. Engl J Med, 1997, 337(2): 230-237.
- [12] Rotterdam SN, Meiklejohn DJ, Vickers MA, et al. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke[J]. Greaves Jan, 2001, 32(1): 57-62.
- [13] Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and Vitamin B6: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease[J]. Circulation, 1998, 97(5): 437.
- [14] Ward M, McNulty H, McParlin V, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease is known by physiologically dose of folic acid[J]. Q J Med, 1997, 90(8): 519.
- [15] Tucker KL, Olson B, Bakun P, et al. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B-6, and vitamin B-12 increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(5): 805-811.

(收稿日期:2013-02-05)

- [5] 冯香梅, 王国庆, 陈瑛, 等. 血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(6): 331-334.
- [6] 张铁梅, 张连民, 刘洋, 等. 18F-FDG PET/CT 联合肿瘤标志物对肺癌的诊断价值及 SUVmax 的临床意义[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(41): 2901-2904.
- [7] 康欢, 胡蔚, 康艳红, 等. 多种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的实用价值[J]. 现代医学, 2012, 40(6): 706-708.
- [8] 曾聪, 全国莉, 王春莲, 等. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学, 2012, 33(6): 808-810.
- [9] 赵顺林, 胡卫东, 徐闻博, 等. 肿瘤标志物蛋白芯片中肺癌相关指标的筛选优化[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(11): 1353-1356.
- [10] 余秉翔, 胡斌, 陈良安. 肿瘤标记物联合检测对肺癌诊断的价值[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(4): 354.
- [11] 赵焕, 石寒冰, 毕红霞, 等. NSE、CYFRA21-1、CA125 三种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1295-1297.
- [12] 朱自力, 朱海霞, 张福明, 等. 肺癌患者血清肿瘤标志物水平与骨转移的关系[J]. 江苏医药, 2011, 37(8): 943-945.
- [13] 李海燕, 刘红, 王静, 等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 46-48.

(收稿日期:2013-06-05)