

• 临床检验研究论著 •

# 血清细胞角蛋白 19 片段对非小细胞肺癌的诊断价值<sup>\*</sup>

廖长征<sup>1</sup>, 罗 艺<sup>1</sup>, 徐文莉<sup>1</sup>, 魏晟潇<sup>2</sup>, 朱 磊<sup>3</sup>, 许瑞环<sup>1Δ</sup>

(1. 深圳市龙岗中心医院, 广东深圳 518116; 2. 深圳市坪山新区妇幼保健院, 广东深圳 518122;

3. 遵义医学院, 贵州遵义 563003)

**摘 要:**目的 探讨细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)对非小细胞肺癌(NSCLC)的临床诊断价值。方法 瑞士罗氏公司的 Modular Analytics E170 电化学发光分析仪检测 1 296 例健康个体(健康组), 244 例肺部良性疾病患者(良性疾病组), 90 例 NSCLC 患者(NSCLC 组)的 CYFRA21-1 水平, 并对结果进行统计学分析。结果 健康组中, 不同性别受试者 CYFRA21-1 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),  $>60$  岁组受试者 CYFRA21-1 水平高于 18~40 岁组、 $>40\sim60$  岁组。应用良性疾病组 95% 可信区间建立的界限值(cut-off 值)为 4.00 ng/mL; 应用 NSCLC 组与良性疾病组受试者工作特征曲线(ROC 曲线)建立的 cut-off 值为 4.70 ng/mL, 当 cut-off 值为 4.70 ng/mL 时, CYFRA21-1 检测 NSCLC 的敏感性为 62.1%, 特异性为 92.6%。结论 CYFRA21-1 对 NSCLC 的临床诊断 cut-off 值为 4.70 ng/mL。

**关键词:**细胞角蛋白 19 片段; 参考区间; 非小细胞肺癌; 受试者工作特征曲线

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.018

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2014)19-2616-02

## The diagnostic value of cytokeratin 19 fragment in non small-cell lung cancer<sup>\*</sup>

Liao Changzheng<sup>1</sup>, Luo Yi<sup>1</sup>, Xu Wenli<sup>1</sup>, Wei Shengxiao<sup>2</sup>, Zhu Lei<sup>3</sup>, Xu Ruihuan<sup>1Δ</sup>

(1. Longgang Center Hospital, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 2. Pingsan Maternal and Child

Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518122, China; 3. Zunyi Medical Colledge, Zunyi, Guizhou 563003, China)

**Abstract:**Objective To discuss the diagnostic value of cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) in non small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The serum CYFRA21-1 levels were tested in 1 046 healthy adults(healthy group), 244 benign pulmonary disease patients(benign disease group) and 90 NSCLC patients(NSCLC group). The results were analyzed statistically. **Results** There was not significantly difference between man and women in healthy group for CYFRA21-1 level( $P>0.05$ ). The CYFRA21-1 level in more than 60 years cases was obviously higher than that in less than 18—40 years group and  $>40\sim60$  group. The upper limit of serum CYFRA21-1 was 4.00 ng/mL according 95% confidence interval of benign disease group. A cut-off value of 4.70 ng/mL in NSCLC group was suggested when compared with receiver operating characteristic curve(ROC curve), and its sensitivity and specificity were 62.1% and 92.6% respectively. **Conclusion** The diagnostic value for serum CYFRA21-1 in NSCLC was 4.70 ng/mL.

**Key words:**cytokeratin 19 fragment; reference interval; non-small cell lung cancer; receiver operating characteristic curve

细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是一种分化特异的蛋白质, 广泛存在于上皮细胞, 为可溶性片段, 是组成细胞骨架的蛋白质之一。目前认为 CYFRA21-1 是一种主要的肺癌肿瘤标志物, 尤其是对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的诊断具有重要价值<sup>[1-2]</sup>。为此, 本文探讨广东省健康人群血清 CYFRA21-1 的参考区间及其对 NSCLC 的诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** (1)健康组:收集 2008 年 11 月至 2012 年 9 月深圳市龙岗中心医院的健康体检者 1 296 例, 男性 1 047 例, 女性 249 例; 年龄( $62.01\pm15.94$ )岁, 其中 18~40 岁 538 例,  $>40\sim60$  岁 441 例,  $>60$  岁 317 例; 心、肝、肺、肾功能正常, 且排除家族中有遗传病史的健康人群。(2)良性疾病组:收集同期在深圳市龙岗中心医院就诊或住院的患者 244 例, 男性 155 例, 女性 89 例; 年龄( $54.27\pm19.20$ )岁; 其中, 肺炎 88 例, 慢性阻塞性肺疾病 84 例, 肺结核 38 例, 慢性支气管炎 34 例。(3) NSCLC 组:收集同期在深圳市龙岗中心医院住院的 NSCLC 患者 90 例, 男性 58 例, 女性 32 例; 年龄( $62.01\pm13.62$ )岁; 所有病例均经病理学或脱落细胞学诊断证实, 其中腺癌 59 例, 鳞

癌 31 例。肿瘤分期参照 TNM 的分类标准<sup>[3]</sup>。

**1.2 仪器与试剂** 仪器为瑞士罗氏公司的 Modular Analytics E170 电化学发光分析仪, 试剂均为仪器配套的 CYFRA21-1 检测试剂。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 空腹抽取所有受试者静脉血 3 mL, 避免溶血和脂血, 静置 30 min,  $550\times g$  离心 5 min, 离心后分离血清, 保存在  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱直至检测。

**1.3.2 CYFRA21-1 检测** CYFRA21-1 检测均严格按照仪器及试剂盒说明书进行。为了探讨 CYFRA21-1 对 NSCLC 的临床诊断能力, 应用良性疾病组和 NSCLC 组建立了受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 计算 ROC 曲线下的面积(AUC), 优化出具有合适敏感性和特异性的界限值(cut-off 值)。

**1.3.3 判断标准**  $\text{AUC}<0.5$  为无诊断价值,  $0.5\sim0.7$  为诊断准确性较低,  $>0.7\sim0.9$  为诊断准确性较好,  $>0.9$  为诊断准确性最高<sup>[3]</sup>。cut-off 值的选择:根据 ROC 曲线, 结合各切点的敏感性和特异性结果, 选择曲线上尽量靠近左上方约登指数最大的切点为 cut-off 值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 进行统计学分析, 符合正

<sup>\*</sup> 基金项目:深圳市科技计划项目(201203321)。 作者简介:廖长征,男,副主任技师,主要从事 PCR 和肿瘤标志物的研究工作。  $\Delta$  通讯作者, E-mail: xrh69@126.com。

态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康组中不同性别受试者 CYFRA21-1 水平变化 健康组中不同性别受试者 CYFRA21-1 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 健康组中不同性别受试者 CYFRA21-1 水平变化 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

性别	<i>n</i>	CYFRA21-1 水平
男性	1 047	2.04±0.77
女性	249	1.77±0.73
合计	1 296	1.99±0.77

2.2 健康组中不同年龄受试者 CYFRA21-1 水平变化 见表 2。

表 2 健康组中不同年龄受试者 CYFRA21-1 水平变化 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

年龄(岁)	<i>n</i>	CYFRA21-1 水平
18~40	538	1.98±0.361*
>40~60	441	2.28±0.437*
>60	317	2.62±0.567

\* : $P < 0.05$ ,与大于 60 岁组比较。

2.3 不同情况下 CYFRA21-1 的 cut-off 值比较 应用健康组 95%可信区间建立 CYFRA21-1 的 cut-off 值为 3.53 ng/mL;应用良性疾病组 95%可信区间建立的 cut-off 值为 4.00 ng/mL;应用 NSCLC 组与良性疾病组 ROC 曲线建立的 cut-off 值为 4.70 ng/mL,当 cut-off 值为 4.70 ng/mL 时,CYFRA21-1 检测 NSCLC 的敏感性为 62.1%,特异性为 92.6%。

3 讨 论

细胞角蛋白是形成上皮细胞结构蛋白的亚单位。根据其相对分子质量和双向电泳等电点的不同,可以分为 2 个亚群:Ⅰ类(酸性蛋白)、Ⅱ类(碱性蛋白)。细胞角蛋白 19 是Ⅰ类角蛋白,是角蛋白家族中最小的成员,广泛分布在正常组织表面。在恶性上皮细胞中,激活的蛋白酶加速了细胞的降解,使大量细胞角蛋白片段释放入血,其可溶性片段可与 2 株单克隆抗体(KS19.1 和 BM19.21)特异性结合,故称为 CYFRA21-1<sup>[3]</sup>。目前,认为 CYFRA21-1 是一种主要的肺癌肿瘤标志物,尤其是对 NSCLC 的诊断具有重要价值<sup>[4-5]</sup>。

本研究结果发现,随着年龄的增加,CYFRA21-1 水平逐渐增加,此结果与某些文献报道相符<sup>[2,6-7]</sup>,同时也与另一些文献报道不符<sup>[4,8]</sup>。究其原因,可能与例数较少有关。本研究结果还发现,应用健康组 95%可信区间建立 CYFRA21-1 的 cut-off 值为 3.53 ng/mL,而 Woo 等<sup>[2]</sup>提出韩国人的 cut-off 值为 3.59 ng/mL,与本文相近。

ROC 曲线是以诊断试验的敏感性为纵坐标,以 1-特异性为横坐标作图所得到的曲线,能很好地表示出检测项目的敏感性和特异性之间的相互关系。不仅能利用 ROC 曲线对检测项目的临床准确性进行评价,还可利用它确定检测项目的 cut-off 值<sup>[9-10]</sup>。本研究也是利用 ROC 曲线确定 CYFRA21-1 诊断 NSCLC 的 cut-off 值为 4.70 ng/mL。评估肿瘤标志物的诊断

价值,选择正确的 cut-off 值十分重要。肺部良性疾病种类不同,通过建立 ROC 曲线得到的 cut-off 值不同<sup>[11-14]</sup>。CYFRA21-1 用于 NSCLC 与疑似恶性肿瘤的良性疾病进行鉴别诊断时,应用 NSCLC 组与良性疾病组 ROC 曲线建立的 cut-off 值为 4.70 ng/mL,当 cut-off 值为 4.70 ng/mL 时,CYFRA21-1 检测 NSCLC 的敏感性为 62.1%,特异性为 92.6%。

参考文献

[1] 王吉耀.循证医学与临床实践[M].北京:科学出版社,2002:14.

[2] Woo HY,Kim YJ,Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults[J]. Korean J Lab Med,2008,28(3):179-184.

[3] Swellam M,Ragab HM, Abdalla N, et al. CYFRA21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer[J]. Oncology, 1997,54(1):43-54.

[4] Niemann AM,Goeroegh T,Gottschlich S, et al. Cut-off value determination of CYFRA21-1 for squamous cell carcinomas of the head and neck(SCCHN)[J]. Anticancer Res,1997,17(4B):2859-2860.

[5] Lai RS,Hsu HK,Lu JY, et al. CYFRA21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer[J]. Chest,1996,109(4):995-1000.

[6] 杨叶青,梁卫江,罗荣城,等. 血清 SCCA、CYFRA21-1、TPS 在宫颈鳞癌的表达及对化疗疗效评价的意义[J]. 热带医学杂志, 2011,11(5):587-589.

[7] Costey M,Mora J,León X, et al. CEA and CYFRA21-1 study pre-treatment in 252 patients with head and neck carcinomas[J]. Acta Otorrinolaringol Esp,2004,55(7):338-342.

[8] Deng YF,Chen P,Lin YZ, et al. Analytical and clinical evaluation of CYFRA21-1 by electrochemiluminescent immunoassay in head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Laryngol Otol,2003,117(3):190-194.

[9] 张克坚,杨振华. 应用 ROC 曲线图评价检验项目的临床准确性[J]. 江西医学检验,1999,17(2):66-68.

[10] Pastor A, Menéndez R, Cremades MJ, et al. Diagnostic value of SCC,CEA and CYFRA21-1 in lung cancer: a bayesian analysis [J]. Eur Respir J,1997,10(3):603-609.

[11] Cabrera-Alarcon JL,Carrillo-Vico A,Santotoribio JD, et al. CYFRA21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung cancer [J]. Clin Lab,2011,57(11/12):1011-1014.

[12] Pujol JL,Molinier O,Ebert W, et al. CYFRA21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2 063 patients[J]. Br J Cancer,2004,90(11):2097-2105.

[13] Schneider J,Philipp M,Velcovsky HG, et al. Pro-gastrin-releasing peptide(ProGRP), neuron specific enolase(NSE), carcinoembryonic antigen(CEA) and cytokeratin 19-fragments(CYFRA21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases [J]. Anticancer Res. 2003,23(2A):885-893.

[14] 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.