

• 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^{*}廖长征¹, 罗艺¹, 徐文莉¹, 魏晟潇², 朱磊³, 许瑞环^{1△}

(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、>40~60 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)19-2616-02The diagnostic value of cytokeratin 19 fragment in non small-cell lung cancer^{*}Liao Changzheng¹, Luo Yi¹, Xu Wenli¹, Wei Shengxiao², Zhu Lei³, Xu Ruihuan^{1△}

(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 >40~60 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, 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^[1-2]。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±15.94)岁, 其中 18~40 岁 538 例, >40~60 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±19.20)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±13.62)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^[3]。

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×g 离心 5 min, 离心后分离血清, 保存在-80 ℃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 AUC<0.5 为无诊断价值, 0.5~0.7 为诊断准确性较低, >0.7~0.9 为诊断准确性较好, >0.9 为诊断准确性最高^[3]。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

* 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。 △ 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	n	CYFRA21-1 水平
男性	1 047	2.04 \pm 0.77
女性	249	1.77 \pm 0.73
合计	1 296	1.99 \pm 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)	n	CYFRA21-1 水平
18~40	538	1.98 \pm 0.361*
>40~60	441	2.28 \pm 0.437*
>60	317	2.62 \pm 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^[3]。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^[4-5]。

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^[2,6-7], 同时也与另一些文献报道不符^[4,8]。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^[2]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^[9-10]。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。肺部良性疾病的种类不同, 通过建立 ROC 曲线得到的 cut-off 值不同^[11-14]。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

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

(收稿日期: 2014-05-01)