

• 临床检验研究论著 •

TuM2-PK、CK18-3A9 联合 CYFRA21-1 在 非小细胞肺癌诊断中的应用价值

陶光丽¹,任传路²,丁庆莉^{2△}(1. 昆山市花桥人民医院检验科,江苏昆山 215332;2. 中国人民解放军
第一〇〇医院检验病理科,江苏苏州 215007)

摘要:目的 通过检测肿瘤型 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK)、细胞角蛋白 18(CK18)-3A9 和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中的表达水平,评价其在 NSCLC 中的诊断价值。方法 收集 67 例 NSCLC 患者(NSCLC 组),72 例肺部良性疾病患者(良性组)和 75 健康体检者(对照组)的血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TuM2-PK 和 CK18-3A9 水平,采用电化学发光法检测 CYFRA21-1 水平。结果 与对照组及良性组比较,NSCLC 组 TuM2-PK、CK18-3A9 和 CYFRA21-1 水平明显升高($P < 0.05$)。单一指标检测时,TuM2-PK、CK18-3A9 的敏感性明显高于 CYFRA21-1($P < 0.05$),CYFRA21-1 的特异性明显高于 TuM2-PK、CK18-3A9($P < 0.01$)。3 项指标联合检测,其敏感性和准确性均高于单独检测 CYFRA21-1($P < 0.05$);3 项指标联合检测,其敏感性、特异性和准确性均高于单独检测 TuM2-PK 和 CK18-3A9($P < 0.05$)。结论 TuM2-PK、CK18-3A9 和 CYFRA21-1 联合检测可有效提高 NSCLC 诊断的敏感性和准确性。

关键词:肿瘤型 M2 丙酮酸激酶; 细胞角蛋白 18; 细胞角蛋白 19 片段; 联合检测; 非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)19-2634-02

The application value of combined detection of TuM2-PK, CK18-3A9 and CYFRA21-1 in diagnosis of NSCLC

Tao Guangli¹, Ren Chuanlu², Ding Qingli^{2△}

(Department of Clinical Laboratory, Huaqiao People's Hospital, Kunshan, Jiangsu 215332, China; 2. Department of Clinical Laboratory, No. 100 Hospital of PLA, Suzhou, Jiangsu 215007, China)

Abstract: Objective To investigate the value of tumor M2 pyruvate kinase (TuM2-PK), cytokeratin-18 (CK18)-3A9 and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in non small cell lung cancer (NSCLC), and to evaluate the application value of combined detection of these three kinds tumor markers in diagnosis of NSCLC. **Methods** The serum levels of TuM2-PK and CK18-3A9 were measured in 67 patients with NSCLC (NSCLC group), 72 patients with benign lung diseases (benign group) and 75 healthy control (control group) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The level of CYFRA21-1 was detected by electrochemiluminescence method. **Results** The serum levels of TuM2-PK, CK18-3A9 and CYFRA21-1 in NSCLC group were higher than those in benign group and control group ($P < 0.05$). The sensitivity of TuM2-PK or CK18-3A9 was better than CYFRA21-1 ($P < 0.05$), the specificity of CYFRA21-1 was better than TuM2-PK or CK18-3A9 ($P < 0.01$). The sensitivity and accuracy of combined detection of TuM2-PK, CK18-3A9 and CYFRA21-1 were both better than CYFRA21-1 ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of combined detection of TuM2-PK, CK18-3A9 and CYFRA21-1 were all better than TuM2-PK or CK18-3A9 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of TuM2-PK, CK18-3A9 and CYFRA21-1 were better in sensitivity and accuracy of diagnosis of NSCLC.

Key words: tumor M2 pyruvate kinase; cytokeratin-18; cytokeratin 19 fragment; combined detection; non small cell lung cancer

最近研究证明,参与肿瘤细胞存活和生长的肿瘤型 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK),在肿瘤细胞中呈明显过度表达^[1-2]。另外,存在于人类上皮细胞的细胞角蛋白 18(cytokeratin 18, CK18),是组成细胞骨架的一种重要蛋白质。在上皮细胞恶性化进程中,包括 CK18-3A9 在内的蛋白片段被大量释放到血液循环中,其水平与肿瘤恶性化程度、转移等密切相关^[3]。本文拟通过对 TuM2-PK、CK18-3A9 这 2 种新型肿瘤标志物在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中的表达进行检测,并结合公认的肿瘤标志物——细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的检测结果,评价其在 NSCLC 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 NSCLC 组:选择 2012 年 1 月至 2013 年 10 月在本院经病理确诊为 NSCLC 的患者 67 例,男性 37 例,女性 30 例;38~75 岁,平均 59.2 岁。良性组:选择 2012 年 6 月至 2013 年 9 月在本院确诊为肺部良性疾病的患者 72 例,男性 38

例,女性 34 例;31~65 岁,平均 50.5 岁。对照组:选择 2013 年 5~10 月本院健康体检者 75 例,男性 39 例,女性 36 例;32~70 岁,平均 53.8 岁。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有检测对象均采取空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min,收集上层血清采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TuM2-PK(试剂盒由苏州卡尔文公司提供)和 CK18-3A9(试剂盒由北京同生时代生物技术公司提供);采用电化学发光法检测 CYFRA21-1(仪器与试剂由新天地生物有限公司提供)。所有操作流程严格按照仪器与试剂盒标准操作流程进行。

1.2.2 敏感性、特异性、准确性计算方法 根据以下公式计算:敏感性=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%,特异性=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%,准确性=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数例数×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 TuM2-PK、CK18-3A9、CYFRA21-1 水平检测结果 与对照组及良性组比较, NSCLC 组 3 项指标值均明显升高 ($P < 0.05$); 良性组与对照组比较, 3 项指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 TuM2-PK、CK18-3A9、CYFRA21-1 水平检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TuM2-PK (U/mL)	CK18-3A9 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)
NSCLC 组	67	20.53 ± 5.82 ^a	22.21 ± 4.57 ^a	25.35 ± 6.58 ^a
良性组	72	4.24 ± 0.96	5.28 ± 1.25	4.53 ± 1.34
对照组	75	3.95 ± 0.87	5.12 ± 1.68	5.03 ± 0.99

^a: $P < 0.05$, 与良性组和对照组比较。

2.2 各项指标单独和联合检测 NSCLC 的敏感性、特异性、准确性比较 单一指标检测时, TuM2-PK、CK18-3A9 的敏感性明显高于 CYFRA21-1 ($P < 0.05$), CYFRA21-1 的特异性明显高于 TuM2-PK、CK18-3A9 ($P < 0.01$), 而 TuM2-PK 和 CK18-3A9 之间的敏感性、特异性、准确性比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 项指标联合检测, 其敏感性和准确性均高于单独检测 CYFRA21-1 ($P < 0.05$), 但特异性与单独检测 CYFRA21-1 时比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 项指标联合检测, 其敏感性、特异性和准确性均高于单独检测 TuM2-PK 和 CK18-3A9 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各项指标单独和联合检测 NSCLC 的敏感性、特异性、准确性比较 [% (n/n)]

检测指标	敏感性	特异性	准确性
TuM2-PK	71.64(48/67)	76.19(112/147)	74.77(160/214)
CK18-3A9	68.66(46/67)	73.47(108/147)	71.96(154/214)
CYFRA21-1	52.23(35/67)	90.48(133/147)	78.50(168/214)
3 项指标联合检测	82.09(55/67)	89.12(131/147)	86.92(186/214)

3 讨 论

肺癌是严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一。由于肺癌早期无特异性临床症状, 发现时往往已处于晚期而导致最终治疗失败。NSCLC 占肺癌类型的 80%~85%, 目前用于筛查和评估 NSCLC 的肿瘤标志物主要包括癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1 及糖类抗原 125(CA125)等^[4]。丙酮酸激酶(PK)是细胞代谢过程中重要的酶之一, 具有 M1、M2、R、L 4 型同工酶。临床研究证明, 在肿瘤细胞上过度表达的 TuM2-PK 可在肿瘤细胞的生长、转移和坏死过程中释放出来, 从而在患者血清中检测到^[1,5-6]。

细胞角蛋白(CK)家族包括 20 多种成员, 在维持细胞完整、参与信号转导途径、保护细胞、维持细胞分化及肿瘤化进程中发挥重要作用, 其中 CK18 是表达最为丰富的一类。细胞凋亡过程中, CK18 片段——CK18-3A9 被大量释放到血液和组织液中, 从而在肿瘤细胞的存活繁殖及转移中均能被检测到^[3-7]。前期国内外学者研究证实, TuM2-PK 和 CK18-3A9 在肺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤疾病中均有升高^[8-11]。

CYFRA21-1 是 NSCLC 最有价值的血清肿瘤标志物, 尤

其对鳞状细胞癌患者的早期诊断、疗效观察、预后监测有重要意义。CYFRA21-1 对于 NSCLC 的诊断具有较高特异性, 但其敏感性低的状况也被普遍认识到^[12]。

本文通过对 TuM2-PK、CK18-3A9 在血清中的表达水平进行检测, 并将其联合 CYFRA21-1 进行敏感性、特异性、准确性评估, 旨在探讨 TuM2-PK、CK18-3A9 可能在 NSCLC 诊断中起到的作用。本研究结果显示, 与对照组及良性组比较, NSCLC 组 3 项检测指标值均明显升高 ($P < 0.05$); 良性组与对照组比较, 3 项检测指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示在 NSCLC 患者中, 这 3 项指标均有明显升高。

笔者在比较各项指标单独和联合检测 NSCLC 的敏感性、特异性、准确性时发现, 单一指标检测时, TuM2-PK、CK18-3A9 的敏感性明显高于 CYFRA21-1 ($P < 0.05$), CYFRA21-1 的特异性明显高于 TuM2-PK、CK18-3A9 ($P < 0.01$), 而 TuM2-PK 和 CK18-3A9 之间的敏感性、特异性、准确性比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 项指标联合检测, 其敏感性和准确性均高于单独检测 CYFRA21-1 ($P < 0.05$), 但特异性与单独检测 CYFRA21-1 时比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 项指标联合检测, 其敏感性、特异性和准确性均高于单独检测 TuM2-PK 和 CK18-3A9 ($P < 0.05$)。本研究结果显示, 血清中 TuM2-PK 和 CK18-3A9 的检测可提高 CYFRA21-1 检测的敏感性。较公认的肿瘤标志物——CYFRA21-1, 上述 3 项指标联合检测可有效提高 NSCLC 诊断的敏感性和准确性。

参 考 文 献

- Spoden GA, Mazurek S, Morandell D, et al. Isotype-specific inhibitors of the glycolytic key regulator pyruvate kinase subtype M2 moderately decelerate tumor cell proliferation[J]. Int J Cancer, 2008, 123(2): 312-321.
- 方伟达, 梁文勇, 余其昌. 肺癌患者肿瘤 M2 型丙酮酸激酶的表达水平及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(7): 1352-1353.
- Ueno T, Toi M, Linder S. Detection of epithelial cell death in the body by cytokeratin 18 measurement[J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59 Suppl 2: S359-362.
- 贺丽雅, 高慧棋, 王家福. 三种肿瘤标志物 CYFRA21-1、CA125 与 CEA 联合检测对于非小细胞肺癌的表达规律及其临床应用价值[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43(2): 194-196.
- 彭敏, 贾芳, 杨迎军, 等. TuM2-PK 在晚期非小细胞肺癌化疗疗效评价中的临床应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1420-1421.
- 蔡瑞云, 陈洪亮, 金凤哲. 直肠癌患者血浆肿瘤型 M2 丙酮酸激酶检测的临床价值[J]. 检验医学, 2013, 28(6): 536-538.
- 张宏艳, 贾志凌, 梁峰, 等. 新型肿瘤标志物 CK18-3A9 血清水平对胃癌诊断的价值[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(11): 733-735.
- 时广利, 尹颜军. 肺癌患者血清中新型肿瘤标志物 CK18-3A9 检测的临床意义[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(19): 5831-5833.
- Hardt PD, Ewald N. Tumor M2 pyruvate kinase: a tumor marker and its clinical application in gastrointestinal malignancy[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2008, 8(5): 579-585.
- 裴锋, 朱毅. 细胞角蛋白 18 片段检测在胃癌诊断中的临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(4): 439-441.
- 汪付兵, 周虎, 舒清博, 等. 胸腔积液中 CK19-2G2、CK18-3A9 和间皮素检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2808-2810.
- 王征帆, 张瑞丽, 洪锡田. NSE、Cyfra21-1 和 CEA 在小细胞肺癌与非小细胞肺癌检测中的敏感性比较[J]. 医药论坛杂志, 2012 (9): 16-18.