

• 临床检验研究论著 •

# 肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值

蒙 飞,王 恒,梁 鑫

(江苏省中医院检验科,江苏南京 210029)

**摘 要:**目的 探讨神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和血清铁蛋白(SF)联合检测在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断和鉴别诊断中的应用价值。方法 采用化学发光免疫分析法检测 52 例 NSCLC 患者(NSCLC 组),35 例肺部良性疾病患者(肺部良性疾病组)及 44 例健康体检者(对照组)血清中 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 的水平,并进行统计学分析。结果 NSCLC 组血清中 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 的检测水平均明显高于肺部良性疾病组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );腺癌患者 CEA 水平明显高于鳞癌患者,鳞癌患者 CYFRA21-1 的水平明显高于腺癌患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );6 项肿瘤标志物联合检测 NSCLC 的灵敏度为 96.2%,特异性为 87.3%,准确性为 90.8%,均优于任何单项肿瘤标志物检测。结论 肿瘤标志物联合检测对 NSCLC 的辅助诊断有一定价值,可明显提高诊断灵敏度和准确性。

**关键词:**肿瘤标志物; 联合检测; 非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)19-2638-03

## Significance of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of NSCLC

Meng Fei, Wang Heng, Liang Xin

(Department of Clinical Laboratory, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** Objective To investigate the diagnostic significance of combined detection of neuron specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and serum ferritin (SF) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** NSE, CYFRA21-1, CEA, CA125, CA19-9 and SF were detected by chemiluminescent immunoassay in 52 patients with NSCLC (NSCLC group), 35 patients with benign lung diseases (benign lung diseases group) and 44 healthy controls (control group). **Results** These serum tumor markers in NSCLC group were significantly higher than those in benign lung diseases group and control group ( $P<0.01$ ). Serum level of CEA was obviously higher, while CYFRA21-1 was lower in patients with adenocarcinoma than those in patients with squamous carcinoma ( $P<0.05$ ). The sensitivity (96.2%), specificity (87.3%) and accuracy (90.8%) of combined detection of these tumor markers preceded any single ones. **Conclusion** The combined detection of NSE, CYFRA21-1, CEA, CA125, CA19-9 and SF can improve the diagnostic sensitivity and accuracy of NSCLC, which could provide higher clinical value in the diagnosis of NSCLC.

**Key words:** tumor marker; combined detection; non-small-cell lung cancer

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,病死率居全球癌症之首<sup>[1-5]</sup>。大约 85% 的肺癌患者为非小细胞肺癌(NSCLC),其病理分型主要包括腺癌和鳞癌。我国 NSCLC 的发病率和病死率非常高<sup>[6]</sup>,且绝大多数患者在确诊时已是晚期,延误了治疗时机,生存率降低。因此,对 NSCLC 的早期诊断就显得尤为重要。目前,血清肿瘤标志物的检测已成为诊断 NSCLC 的主要方法之一,但单项指标检测的灵敏度和准确性往往较低,对临床诊断有极大的局限性。本文对 52 例 NSCLC 患者血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和血清铁蛋白(SF)进行检测,试图探讨血清肿瘤标志物的联合检测在辅助诊断 NSCLC 中的临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2013 年 3 月至 2014 年 3 月住院患者中 52 例原发性 NSCLC 患者作为 NSCLC 组,男性 31 例,女性 21 例;平均年龄( $67.9\pm10.6$ )岁;病理分型包括鳞癌 23 例,腺癌 29 例;所有患者经影像学 and 病理组织学检查确诊,均未接

受放化疗及手术治疗,且未发现其他组织肿瘤。另选同期在本院住院的肺部良性疾病患者 35 例为肺部良性疾病组(包括肺炎、肺结核、慢性阻塞性肺疾病等患者),男性 18 例,女性 17 例;平均年龄( $64.6\pm10.0$ )岁。44 例对照组为本院健康体检者,男性 22 例,女性 22 例;平均年龄( $62.5\pm7.7$ )岁。3 组的性别、年龄、吸烟史等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 检测方法** 所有受检者采集清晨空腹静脉血 3~5 mL,于 6 h 内分离血清,所有标本避免溶血,检测血清中 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 的水平。NSE 和 CYFRA21-1 采用深圳新产业 Maglumi 2000 Plus 化学发光免疫分析仪检测,CEA 和 SF 采用美国贝克曼 DXI800 化学发光免疫分析仪检测,CA125 和 CA19-9 采用美国雅培 I2000 化学发光仪检测,试剂均由原厂家提供,且严格按说明书操作。各指标的实验室正常参考范围分别为,NSE $<10.00$  ng/mL, CYFRA21-1 $<7.00$  ng/mL, CEA $<5.00$  ng/mL, CA125 $<35.00$  U/mL, CA19-9 $<37.00$  U/mL, SF: 23.9~336.2 ng/mL (男

性)、11.0~306.8 ng/mL(女性)。超过上述范围为阳性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 6 项肿瘤标志物在各组中的检测结果比较** NSCLC 组血清中 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 的检测水平均明显高于肺部良性疾病组和对照组,差异有统计学意义

( $P < 0.01$ );肺部良性疾病组和对照组各肿瘤标志物检测结果比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 6 项肿瘤标志物在不同病理分型 NSCLC 患者中的检测结果比较** 腺癌患者 CEA 水平明显高于鳞癌患者,鳞癌患者 CYFRA21-1 的水平明显高于腺癌患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。NSE、CA125、CA19-9 和 SF 水平在鳞癌患者和腺癌患者之间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 不同病理分型的 NSCLC 患者 6 项肿瘤标志物检测阳性率的比较** 见表 1。

表 1 不同病理分型的 NSCLC 患者 6 项肿瘤标志物检测阳性率的比较[n(%)]

组别	n	NSE	CYFRA21-1	CEA	CA125	CA19-9	SF
NSCLC 组							
腺癌患者	29	10(34.5) <sup>#</sup>	23(79.3) <sup>#</sup>	22(75.9) <sup>#</sup>	15(51.7) <sup>#</sup>	12(41.4) <sup>#</sup>	16(55.2) <sup>* #</sup>
鳞癌患者	23	7(30.4) <sup>#</sup>	19(82.6) <sup>#</sup>	13(56.5) <sup>#</sup>	12(52.2) <sup>#</sup>	7(30.4) <sup>#</sup>	6(26.1) <sup>#</sup>
肺部良性疾病组	35	2(5.7)	4(11.4)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)
对照组	44	0(0.0)	0(0.0)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ ,与肺部良性疾病组和对照组比较;\*:  $P < 0.05$ ,与鳞癌患者比较。

**2.4 6 项肿瘤标志物诊断 NSCLC 的灵敏度、特异性和准确性分析** 可以看出 6 项肿瘤标志物联合检测 NSCLC 的灵敏度为 96.2%,特异性为 87.3%,准确性为 90.8%,均优于任何单项肿瘤标志物检测。单项肿瘤标志物检测时,CYFRA21-1 诊断 NSCLC 的敏感度为 80.7%,特异性为 94.9%,准确性为 89.3%,优于其他肿瘤标志物。见表 2。

表 2 6 项肿瘤标志物单项和联合检测 NSCLC 的灵敏度、特异性及准确性分析(%)

指标	灵敏度	特异性	准确性
NSE	32.7	97.5	71.8
CYFRA21-1	80.7	94.9	89.3
CEA	67.3	96.2	84.7
CA125	51.9	100.0	80.9
CA19-9	36.5	100.0	74.8
SF	42.3	98.7	76.3
联合检测	96.2	87.3	90.8

3 讨 论

目前,肿瘤标志物的检测已经广泛应用于肿瘤的筛查、诊断、治疗和预后监测。迄今为止,尚未发现针对肺癌的特异性肿瘤标志物,临床上通常采取多项肿瘤标志物联合检测以提高诊断的灵敏度和特异性,从而对肺癌患者作出早期诊断,以便及时治疗。NSCLC 是肺癌中最常见的类型,本研究发现 NSCLC 组血清中 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 的检测水平均明显高于肺部良性疾病组和对照组,肺部良性疾病组和对照组各肿瘤标志物检测结果比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。可见 NSE、CYFRA21-1、CEA、CA125、CA19-9 和 SF 对 NSCLC 的诊断均具有一定的价值。6 项标志物联合检测的诊断灵敏度为 96.2%,特异性为 87.3%,准确性为 90.8%,优于单项检测。

CEA 是广泛存在于癌组织中的一种高分子糖蛋白,是临

床应用较早的肿瘤标志物。本研究发现,腺癌患者 CEA 水平明显高于鳞癌患者,可见 CEA 对腺癌的诊断价值要优于鳞癌,可以作为腺癌的筛查指标,但由于其灵敏度及准确性较低,因此需要结合其他指标综合判断。腺癌患者的 CEA 检测阳性率与鳞癌患者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能与样本量过少有关。

CYFRA21-1 是近年来应用较多的肿瘤标志物,是诊断 NSCLC 的较敏感指标。本研究发现,CYFRA21-1 诊断 NSCLC 的敏感度为 80.7%,特异性为 94.9%,准确性为 89.3%,优于其他肿瘤标志物,与 Molina 等<sup>[7]</sup>的研究结果一致;同时,鳞癌患者 CYFRA21-1 的水平明显高于腺癌患者。由此可见,CYFRA21-1 对 NSCLC,特别是鳞癌具有较高的诊断价值。

NSE 为糖酵解过程中烯醇化酶的同工酶,广泛存在于中枢和周围神经组织及小细胞肺癌(SCLC)组织中,多项研究显示 NSE 在 SCLC 患者血清中有较高的表达水平,但其对 NSCLC 的诊断价值较低<sup>[8-9]</sup>。本研究表明,NSE 用于诊断 NSCLC 的灵敏度为 32.7%。

CA125 和 CA19-9 是常用的与肿瘤相关的糖类抗原,在肿瘤组织中呈高表达。有研究发现,肺癌患者血清中 CA125 水平明显升高,且与肺癌预后相关<sup>[10]</sup>。本研究中,CA125 诊断 NSCLC 的灵敏度为 51.9%,与文献[10]报道一致。CA19-9 常用于胰腺癌的诊断,在本研究中 CA19-9 诊断 NSCLC 的灵敏度和特异性分别为 36.5%和 100.0%,与丁少芳等<sup>[11]</sup>的研究结果相一致。CA125 和 CA19-9 用于诊断 NSCLC 的灵敏度相对较低。

SF 是一种含有铁离子的水溶性蛋白质,具有很强的结合铁和贮存铁的能力,是检测体内铁缺乏最灵敏的指标。恶性肿瘤细胞合成 SF 增加,因此 SF 检测也常用于诊断肿瘤。本研究发现,NSCLS 患者的 SF 水平明显高于对照组,且在腺癌患者中的检测阳性率明显高于鳞癌患者;SF 诊断 NSCLC 的灵敏度为 42.3%,可见 SF 对辅助诊断 NSCLC 具有一定价值,同时对腺癌的诊断要优于鳞癌。

(下转第 2643 页)

3 讨 论

近年来,由于广谱抗菌药物、免疫抑制剂、各种侵袭性操作和新型治疗手段的广泛应用,增加了患者发生各种感染的可能性,引起感染的微生物种类和药物敏感试验结果也不断发生变迁。本研究中,血液标本检出病原菌 279 株,尿液标本检出病原菌 574 株,伤口分泌物标本检出病原菌 292 株,各种标本检出情况与文献报道基本一致<sup>[2-6]</sup>。血液标本中粪肠球菌的检出率为 8.60%,高于其他医院报道<sup>[7]</sup>。革兰阴性菌感染以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主,革兰阳性菌感染以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌为主,真菌感染以念珠菌为主。大肠埃希菌是引起医院感染最常见的病原菌<sup>[8-9]</sup>。

本研究发现,肺炎克雷伯菌耐药率较低的为亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦。尿液中肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物耐药率在 40.00%~70.00%,高于血液和伤口分泌物标本,应限制和谨慎使用广谱 β-内酰胺类抗菌药物,以减轻抗菌药物的选择性压力。铜绿假单胞菌对部分抗菌药物天然耐药,耐药机制较为复杂,易产生诱导性耐药<sup>[10-11]</sup>。产酶耐药菌成为抗感染治疗的棘手问题,对细菌耐药性的监测,应作为常规工作并坚持下去<sup>[12]</sup>。

粪肠球菌对万古霉素和替考拉宁 100.00%敏感,对利奈唑胺、莫匹罗星、氨苄西林和环丙沙星均有较高敏感性。粪肠球菌在血液、尿液、伤口分泌物标本中,对庆大霉素的耐药率分别为 43.48%、52.38%、31.25%,对红霉素、利福平、四环素均有较高的耐药率。粪肠球菌在伤口分泌物中对环丙沙星的耐药率大于 50.00%,高于血液(20.83%)和尿液(23.81%)标本。

综上所述,通过对大良医院血液、尿液、伤口分泌物 3 种临床常见标本中病原菌分布及其耐药性的统计分析,可以看出不同标本的病原菌分布不尽相同,抗菌药物对同一种细菌不同标本来源的耐药情况也有所差异,提示临床医生应重视不同部位

感染标本的培养,根据药物敏感试验合理选择抗菌药物,减少经验性用药和药物滥用。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:736-920.

[2] 郭辉. 新生儿血液标本病原菌培养及耐药性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2012,33(6):748.

[3] 芮勇宇,蔡贞. 1 602 株血培养病原菌种类及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(12):1495-1497.

[4] 陈玉玉,张秋桂,颜向军. 尿路感染病原菌分布和耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(13):1754-1756.

[5] 芮勇宇,蔡贞. 1 659 株伤口分泌物中分离病原菌种类及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(12):1500-1501.

[6] 据春风. 尿标本与非尿标本的菌谱比较及其耐药分析[J]. 实用诊断与治疗杂志,2007,21(7):527-529.

[7] 刘行超,莫姗,高云,等. 血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(2):140-142.

[8] Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(1): 1-11.

[9] 邱令法,裴碧娜. 产超广谱 β-内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检测和耐药性分析[J]. 检验医学,2012,27(5):421-423.

[10] 朱雪明,周惠琴,金辉,等. ICU 分离铜绿假单胞菌耐药特征及菌株聚类分析研究[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(2):157-159.

[11] Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(3):183-195.

[12] 寿叶女,陈建江,单平因,等. 405 株肺炎克雷伯菌感染临床分布与耐药研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(3):614-616.

(收稿日期:2014-04-08)

(上接第 2639 页)

综上所述,单项肿瘤标志物诊断 NSCLC 的灵敏度有限,联合检测可显著提高诊断灵敏度和准确性,有利于肺癌的早期诊断,同时减少误诊,对肺癌诊断具有较高的临床价值。

参考文献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[2] 李方广. 非小细胞肺癌放疗所致放射性肺炎相关因素分析[J]. 中国卫生产业, 2011(7): 72.

[3] 张守伟, 刘加军. 复方冬凌草甲素对肺癌 SPCA-1 细胞的端粒酶活性的影响[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8(3): 204-206.

[4] 刘淑勇, 孙亚婷, 逢鲁红, 等. 肺结核并存肺癌 84 例临床分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(4): 414-415.

[5] 郑阜娟. 培美曲塞单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2011, 8(30): 131-132.

[6] 代敏, 任建松, 李霓, 等. 中国 2008 年肿瘤发病和死亡情况估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(1): 57-61.

[7] Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors [J]. Tumour Biol, 2003, 24(4): 209-218.

[8] Greenberg AK, Lee MS. Biomarkers for lung cancer: clinical uses [J]. Curr Opin Pulm Med, 2007, 13(4): 249-255.

[9] Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC) [J]. Lung Cancer, 2001, 32(1): 61-69.

[10] Gaspar MJ, Diez M, Rodriguez A, et al. Clinical value of CEA and CA125 regarding relapse and metastasis in resectable non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2003, 23(4): 3427-3432.

[11] 丁少芳, 肖瑶, 李凤梅, 等. 血清糖链抗原 125、19-9 及癌胚抗原联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 临床荟萃, 2003, 18(4): 191-192.

(收稿日期:2014-04-21)