

• 论 著 •

肺泡灌洗液中 CEA、CYFR21-1、NSE 联合检测对早期肺癌的诊断价值

陈元菁¹, 顾 晔²

(1. 上海市杨浦区控江医院呼吸科, 上海 200093; 2. 同济大学附属上海市肺科医院气管镜室, 上海 200433)

摘要:目的 探讨肺泡灌洗液(BALF)中癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFR)21-1、神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测对早期肺癌的诊断价值, 以及其与临床疗效的相关性。**方法** 69 例肺癌患者纳入肺癌组, 50 例肺部良性疾病患者纳入肺良性疾病组。所有患者行肺泡灌洗术(BAL), 采用化学发光免疫法检测 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平, 比较 2 组患者及不同临床疗效肺癌患者肿瘤标志物水平的变化。**结果** 肺癌组 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平明显高于肺良性疾病组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。II 期肺癌患者各肿瘤标志物水平均高于 I 期患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 随着临床疗效的下降, CEA、CYFR21-1、NSE 水平逐渐升高($P < 0.05$); 联合检测的灵敏度和特异度分别为 62.3%、82.0%, 明显高于 CEA、CYFR21-1、NSE 任一单项的灵敏度和特异度($P < 0.05$)。**结论** 早期肺癌患者 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平明显升高, 且与肺癌病理分期密切相关, 联合检测有助于提高早期肺癌检出率及指导临床疗效评估。

关键词:早期肺癌; 肿瘤标志物; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段 21-1; 神经元特异度烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)03-0344-03

Diagnostic value of combination detection of CEA, CYFR21-1, NSE in bronchoalveolar lavage fluid for early lung cancer

Chen Yuanjing¹, Gu Ye²

(1. Department of Respiration, Kongjiang Hospital of Yangpu District, Shanghai 200093, China;

2. Bronchoscopy Room, Affiliated Shanghai Municipal Chest Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of combination detection of carcino-embryonic antigen(CEA), cytokeratin 19 fragment 21-1(CYFR21-1), neuron-specific enolase(NSE) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) for early lung cancer and its correlation with clinical effects. **Methods** 69 cases of lung cancer were included into the lung cancer group and 50 cases of benign pulmonary disease were included into the lung benign disease group. All the patients were given bronchoalveolar lavage(BAL). The chemiluminescence immunoassay was adopted to detect the levels of CEA, CYFR21-1 and NSE in BALF. The changes of tumor markers levels were compared between the two groups and among different clinical curative effects in the patients with lung cancer. **Results** The levels of CEA, CYFR21-1 and NSE in BALF of the lung cancer group were significantly higher than those of the benign pulmonary disease group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of tumor markers in the stage II of lung cancer were higher than those in the stage I of lung cancer, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the levels of CEA, CYFR21-1 and NSE in BALF were gradually increased with the decrease of clinical effect ($P < 0.05$); the sensitivity and specificity of the combined detection of three tumor markers were 62.3% and 82.0% respectively, which were significantly higher than those of any single tumor marker ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CEA, CYFR21-1 and NSE in BALF of early lung cancer patients are obviously increased, moreover which is closely correlated with the pathological stage of lung cancer, the combined detection could contribute to improve the detection rate of early lung cancer and guide the evaluation of clinical effect.

Key words: early lung cancer; tumor marker; carcino-embryonic antigen; cytokeratin 19 fragment 21-1; neuron-specific enolase

目前,临床上对肺癌的诊断及治疗监测主要依靠影像学及病理学检查,但标本获取有一定难度,且存在早期诊断率不理想、特异度低及无法量化等缺点^[1]。随着经纤维支气管镜肺泡灌洗术(BAL)的不断普及,各种肿瘤标志物正越来越多地应用于早期肺癌的诊断、鉴别诊断,具有阳性率高、创伤小、并发症少等优势^[2],但对肺泡灌洗液(BALF)中进行肿瘤标志物检测的相关研究较少。癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFR)21-1、神经元特异性烯醇化酶(NSE)是特异度和灵敏度较高的 3 种指标^[3-4],故本研究通过联合检测 BALF 中 CEA、CYFR 21-1、NSE 水平变化,探讨其对肺癌早期诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 2~6 月在上海市杨浦区控江医院气

管镜室检查的肺癌患者 69 例纳入肺癌组,其中男 45 例,女 33 例;年龄 46~78 岁,平均(51.5±5.8)岁;小细胞肺癌(SCLC)12 例,鳞癌 39 例,腺癌 18 例。按照 TNM 肿瘤分期标准: I 期 31 例, II 期 38 例。纳入标准:(1)均经病理证实,并行 BAL 辅助诊断;(2)检测肿瘤标志物前均未接受放疗、分子靶向治疗;(3)排除身体虚弱,患有其他系统恶性肿瘤者,以及严重心、肝、肾等功能障碍者。另外,选择本院呼吸内科的肺良性疾病患者 50 例纳入肺良性疾病组,其中肺炎 29 例,肺支气管扩张 15 例,肺结核 6 例。2 组患者的年龄、性别等基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 所有患者均行 BAL,并将 BALF 留存用于检测肿瘤标志物。灌洗前做好呼吸道准备及呼吸功能训练,做好

作者简介:陈元菁,女,副主任医师,主要从事气管镜诊治及呼吸暂停综合征诊治研究。

纤维支气管镜消毒,操作严格按照操作规程进行,BALF 的收集严格遵循无菌操作。具体操作方法:常规术前麻醉,在吸净痰液及分泌物后采用日本 Pentax 公司生产的 EPS3500 型纤维支气管镜,根据影像学所示病变部位,将期远端嵌入病变部位或支气管开口处进行肺泡灌洗。采用自制的灌洗瓶连接于纤支镜及负压吸引器上,并切断负压引力,用注射器注入 20 mL 生理盐水后行负压(50~100 mm Hg)吸引,重复 3 次。回收 BALF 20 mL,置于无菌容器中,过滤除去黏液后 1 500 r/min 离心 10 min,取上层清液置于-20℃保存。采用化学发光法检测 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE,采用瑞士罗氏生产的全自动生化免疫分析仪及配套试剂盒进行检测,所有操作严格按照说明书进行。

1.3 治疗方法 根据患者的病情及意愿,优先采用手术治疗,并辅以术后化疗。其中 21 例肺癌 II 期患者先化疗 1~2 周期,在病灶缩小后行手术治疗。

1.4 疗效评价 治疗结束后,按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)^[5]进行疗效评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 BALF 肿瘤标志物水平比较 肺癌组 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平明显高于肺良性疾病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 BALF 肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CEA	CYFR21-1	NSE
肺良性疾病组	50	1.72±0.74	0.90±0.37	9.01±1.18
肺癌组	69	6.22±1.08	2.05±0.53	12.02±2.54
<i>t</i>		25.44	13.18	7.79
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同病理分期肺癌患者 BALF 肿瘤标志物水平与良性疾病组比较 I、II 期肺癌患者 BALF 中 CEA、NSE 水平均明显高于肺良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。II 期肺癌患者 3 项肿瘤标志物水平均高于 I 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病理分期肺癌患者 BALF 肿瘤标志物水平与良性疾病组比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CEA	CYFR21-1	NSE
肺良性疾病组	50	1.72±0.74	0.90±0.37	9.01±1.18
肺癌组				
I 期	31	4.81±0.86*	1.07±0.31	10.48±1.15*
II 期	38	7.29±1.62*#	2.10±0.56*#	12.39±2.94*#

*: $P < 0.05$, 与肺良性疾病组比较; #: $P < 0.05$, 与 I 期比较。

2.3 不同临床疗效者 BALF 肿瘤标志物水平比较 不同临床疗效者各肿瘤标志物水平差异有统计学意义($P < 0.05$);且随着临床疗效的下降,CEA、CYFR21-1、NSE 水平逐渐升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床疗效者 BALF 肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

临床疗效	<i>n</i>	CEA	CYFR21-1	NSE
CR+PR	42	4.61±1.16	1.13±0.35	9.93±2.92
SD	11	6.26±1.24*	1.73±0.31*	11.52±2.43*
PD	7	8.12±1.97*#	2.16±0.58*#	12.72±2.96*

*: $P < 0.05$, 与 CR+PR 比较; #: $P < 0.05$, 与 SD 比较。

2.4 单项和联合检测肿瘤标志物对早期肺癌的诊断价值 各肿瘤标志物联合检测的灵敏度和特异度分别为 62.3%、82.0%,明显高于 CEA、CYFR21-1、NSE 任一单项的灵敏度和特异度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 单项和联合肿瘤标志物检测的灵敏度与特异度比较[% (n/n)]

肿瘤标志物	灵敏度(%)	特异度(%)
CEA	46.4(32/69)*	68.0(34/50)*
CYFR21-1	30.4(21/69)*	62.0(31/50)*
NSE	29.0(20/69)*	66.0(33/50)*
联合检测	62.3(43/69)	82.0(41/50)

*: $P < 0.05$, 与联合检测比较。

3 讨论

肿瘤标志物一直是近年来肿瘤诊断领域研究的热点,是肿瘤细胞在癌变过程中,分泌产生并释放至细胞组织中,以抗原、代谢产物及激素等多种形式存在于宿主体液中及肿瘤细胞内的一类物质,可准确反映肿瘤的存在、性质,并对肿瘤的诊断、临床治疗及预后判断提供指导,其应用现已逐渐在临床普及^[5-7]。但目前发现的肿瘤标志物种类繁多,且缺乏量化指标,单一指标检测对肺癌的诊断灵敏度与特异度不高^[8],因此,本研究尝试联合检测 CEA、CYFR21-1、NSE,以评估其在早期肺癌诊断中的价值。

目前,大部分研究均集中于血清肿瘤标志物的检测,但肺癌细胞产生、分泌的肿瘤标志物首先进入支气管肺泡,进而由血液吸收被稀释,故在早期肺癌患者血清中浓度较低且难以检出^[9]。而 BALF 取自病变局部的支气管肺泡内,可直接获得支气管肺泡细胞释放的各种物质,从而分析其病变性质及病变程度,且 BALF 中的肿瘤标志物早于血清出现,对早期肺癌的诊断更有意义^[10]。本研究中,肺癌患者 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平均较肺良性疾病患者明显升高,且随着病情的进展,各肿瘤标志物水平也相应升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明上述 3 种肿瘤标志物对肺癌与肺部良性疾病具有较好的鉴别能力,尤其对病理分期为早期患者有一定的临床价值。

研究还发现,不同临床疗效的肺癌各肿瘤标志物水平存在明显的差异,CEA、CYFR21-1、NSE 水平越高,其治疗效果越不理想,提示这 3 种肿瘤标志物还有助于早期肺癌患者临床疗效的评估和预测。洪萍等^[11]研究认为,肿瘤标志物水平与肿瘤的浸润程度、负荷大小及远处转移均具有密切联系,这可能也是其影响疗效的原因之一。本研究结果显示,虽然 CEA、CYFR21-1、NSE 单项检测的灵敏度及特异度均不高,但其联合诊断均有明显改善,分别提高至 62.3%、82.0%(下转第 348 页)

nmol/L)考虑维生素 D 中毒^[5-6],本研究结果与该浓度分级相符,为临床上有严重骨骼畸形的佝偻病患儿的治疗指导方向。本研究分析 3 689 例婴幼儿末梢血 25-(OH)D 的平均水平为(67.45±35.01)nmol/L,低于南京市健康儿童血清 25-(OH)D 平均水平(80.5±29.3)nmol/L,以 25-(OH)D<50 nmol/L 作为维生素 D 缺乏的标准,其发生率为 39.9%,明显高于南京地区的调查结果(10.5%)^[7],表明本地区婴幼儿维生素 D 的缺乏状态明显高于南京,考虑可能与地域、季节存在差异,也可能与制定的标准不同有关。国内外研究发现,孕妇在妊娠期间,尤其在孕晚期,血液中 25-(OH)D 水平能通过胎盘转运至胎儿,是新生儿维生素 D 储备的来源。对于婴儿,来自母体的维生素 D 仅供出生后短时间内利用,远不能满足婴儿正常生理功能和骨骼发育的需要。本研究显示本地区 6 月龄以后婴幼儿 25-(OH)D 水平下降明显,缺乏率明显增加,分析可能与该年龄段儿童生长速度快,而对维生素 D 需求增多,食物来源有限,户外活动有限,日照不足等有关,因此,尽早给婴儿,尤其是纯母乳喂养婴儿补充维生素 D,从而降低维生素 D 缺乏性佝偻病的发生,促进儿童的生长发育。

人体获得维生素 D 的途径主要有日光照射、膳食摄入及维生素 D 补充,其中 90%来源于阳光照射下的皮肤合成,因此,季节对维生素 D 水平的影响较大。冬、春季由于日照时间短,太阳紫外线较弱,因此机体合成较夏、秋季少,由于南通地区地理位置的特殊性,是沿海城市,冬季风大,且海边阳光容易使皮肤晒黑,绝大多数婴儿户外活动有限,表现为冬季婴幼儿 25-(OH)D 水平低下。本研究结果显示 0~<2、2~<6 月 2 组儿童在第一、二季度 25-(OH)D 水平缺乏、不足率的差异尤为明显,可能与该阶段婴幼儿生长快,对维生素 D 的需求量大,而另一方面部分家长因为缺乏维生素 D 补充的相关知识,以及担心日晒会造成婴幼儿皮肤、眼睛伤害,导致婴幼儿户外活动较少,或因为高层建筑阻挡日光照射,大气污染吸收部分紫外线,冬季日光照射减少等因素,最终导致婴幼儿接受阳光

照射时间减少,影响皮肤合成维生素 D,从而发生维生素 D 摄取不足。

综上所述,南通地区婴儿的 25-(OH)D 水平低下,维生素 D 缺乏及不足率相对较高。0~3 岁婴幼儿维生素 D 水平监测是临床及儿童保健工作的重点。维生素 D 缺乏性佝偻病重在预防,从围生期抓起,普及科学育儿知识,强化孕期维生素 D 的补充;在增加日照、摄入维生素 D 制剂及富含维生素 D 食物的同时,还要建立新的营养及健康观念,加强孕妇的产前教育,提高孕妇对补充维生素 D 的认识及依从性;开展新生儿、婴幼儿补充维生素 D 的保健管理,鼓励婴幼儿户外活动,且应尽量暴露婴幼儿的身体部位,如头面部、手足等,并长期坚持维生素 D 补充。

参考文献

[1] 朱焰,周静,叶洪舟. 25-羟维生素 D 与儿童 1 型糖尿病及酮症酸中毒的相关性研究[J]. 临床儿科杂志,2011,29(12):1118-1120.
 [2] 甄艳芬,马秀丽. 血清 25-(OH)D₃ TIgE 水平与儿童支气管哮喘相关性研究[J]. 内蒙古医学杂志,2011,43(5):538-540.
 [3] 谭美珍. 110 例婴幼儿佝偻病血清 25 羟维生素 D 水平检测分析[J]. 广州医药,2011,42(3):22-24.
 [4] 向伟. 维生素 D 缺乏和维生素 D 缺乏性佝偻病防治进展[J]. 中华儿科杂志,2008,46(3):195-197.
 [5] 刘湘云,陈荣华,赵正言. 儿童保健学[M]. 4 版. 南京:江苏科学技术出版社,2011:296-305.
 [6] 梁冠禹,秦锐,张晓洁,等. 南京市儿童血清 25-羟维生素 D、甲状旁腺激素和骨特异性碱性磷酸酶水平调查[J]. 中国儿童保健杂志,2009,17(1):15-16.
 [7] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D[J]. Epidemiol Infect, 2006, 134(6):1129-1140.

(收稿日期:2015-10-15)

(上接第 345 页)

($P<0.05$),与高少勇等^[12]研究结果一致,说明联合检测可有效提高早期肺癌的检出率,从而减少漏诊。

综上所述,早期肺癌患者 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 水平明显升高,且与肺癌病理分期密切相关,联合检测 BALF 中 CEA、CYFR21-1、NSE 对提高早期肺癌检出率、疗效评估及治疗方案的选择具有一定指导意义。

参考文献

[1] 刘明军,刘自民. 肺癌肿瘤标志物的临床应用与研究进展[J]. 医学综述,2011,17(22):3409-3411.
 [2] 邢爱民,刘淑芹,李立宇. 肺癌患者血清肿瘤标志物联合检测的临床意义[J]. 疑难病杂志,2010,9(1):22-24.
 [3] Patel JL, Erickson JA, Roberts WL, et al. Performance characteristics of an automated assay for the quantitation of CYFRA 21-1 in human serum[J]. Clin Biochem, 2010, 43(18):1449-1452.
 [4] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7):3099-3102.
 [5] Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Natl

Cancer Inst, 2000, 92(3):205-216.

[6] Shu J, Li CG, Liu YC, et al. Comparison of serum tumor associated material (TAM) with conventional biomarkers in Cancer patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5):2399-2403.
 [7] Zaieska M, Szturmowicz M, Zych J, et al. Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival[J]. Pneumonol Allergol Pol, 2010, 78(1):14-20.
 [8] 敖素华,杨峰. 血清多项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 重庆医学, 2013, 42(31):3764-3765.
 [9] 白晓敏,王伟,马俊美,等. 支气管肺泡灌洗液 CEA、CYFR21-1、NSE、CA-50 联合检测在肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 中国医药指南, 2014, 12(30):151-152.
 [10] 王海,周丽娜,刁宏燕. 检测支气管肺泡灌洗液中的肿瘤标志物和 miR-29a、miR-34a 对肺癌诊断和分型的作用[J]. 中华全科医学, 2014, 12(6):971-972.
 [11] 洪萍,刘爱英. 四种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断、治疗检测及判断预后的价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(4):677-679.
 [12] 高少勇,林其昌,陈公平,等. 联合检测肿瘤指标在非小细胞肺癌临床诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23):3927-3929.

(收稿日期:2015-10-15)