

· 论 著 ·

血清 HE4、SCC 及 CEA 联合检测在肺癌诊断中的临床意义

黄爱丽¹, 吴志丹², 张 廷²

(1. 江苏省南通卫生高等职业技术学校, 江苏南通 226000; 2. 江苏省江阴市人民医院检验科, 江苏无锡 214400)

摘要:目的 探讨血清中人附睾蛋白 4(HE4)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及癌胚抗原(CEA)联合检测在肺癌诊断中的临床意义。方法 采用化学发光法检测 142 例肺癌患者及 106 例肺良性疾病患者血清中 HE4 水平,分析其表达的差异;同时检测鳞状细胞癌抗原(SCC)及癌胚抗原(CEA)水平,进行统计学分析,计算灵敏度及特异度。结果 142 例肺癌患者血清中 HE4 及 CEA 水平明显高于 106 例肺良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中肺鳞癌以 SCC 灵敏度最高,达到 67.42%,肺腺癌以 CEA 灵敏度最高,达到 69.24%。HE4、SCC 与 CEA 联合检测可以提高肺癌诊断的灵敏度和特异度。结论 HE4 是有价值的肺癌诊断的指标,SCC 对鳞癌的诊断灵敏度最高,CEA 对腺癌的诊断灵敏度最高。3 种指标联合检测有助于提高肺癌的检出率。

关键词:肺癌; 人附睾蛋白 4; 癌胚抗原; 鳞状细胞癌抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)01-0024-02

Clinical significance of combined detection of serum HE4, SCC and CEA in diagnosing lung cancer

Huang Aili¹, Wu Zhidan², Zhang Ting²

(1. Nantong Health College of Jiangsu Province Nantong Jiangsu 226000, China;

2. Jiangsu Jiangyin People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the combined detection of serum human epididymis protein 4 (HE4), squamous cell carcinoma (SCC) antigen and carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** The serum HE4 level in 142 cases of lung cancer and 106 cases of benign lung diseases was detected by using the chemiluminescence method, its differences between the two groups were analyzed; meanwhile the SCC and CEA levels were detected. The statistical analysis was performed. The sensitivity and specificity were calculated. **Results** The serum HE4 and CEA levels in the lung cancer group was significantly higher than that in the benign lung disease group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); in which the sensitivity of SCC for squamous cell lung cancer was highest and reached 67.42%, while which of CEA for lung adenocarcinoma was highest and reached 69.24%. the combined detection of HE4, SCC and CEA could increase the sensitivity and specificity for diagnosing lung cancer. **Conclusion** He4 is valuable for diagnosis of lung cancer, the diagnostic sensitivity of SCC for squamous cell carcinoma was the highest, CEA is the most sensitive to the diagnosis of adenocarcinoma. Combined detection of 3 indicators to improve the detection rate of lung cancer.

Key words: lung cancer; human epididymis protein 4; carcinoembryonic antigen; squamous cell carcinoma antigen

肺癌严重威胁人类健康,占据我国城市人口恶性肿瘤病死率第一位^[1]。患者早期多无症状,大部分发现时已到晚期,而且与良性肺部疾病的鉴别较为困难,易贻误早期诊断和治疗。目前诊断肺癌的方法除了影像学、病理学等方法外,各种肿瘤标志物的检测也具有的价值。血清中癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原 125(carbohydrate antigen, CA125)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)等标志物已经被广泛地应用于临床肿瘤筛查,但这些标志物敏感度、特异度不能令人满意,往往到肿瘤负荷较重时才显著升高。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是乳清酸蛋白中的一种,其基因位于染色体 20q12-13.1 上。临床研究^[2-3]表明卵巢癌患者血清中高表达 HE4,其已成为卵巢癌的重要诊断标志物。此外,有学者发现部分肺癌细胞中 HE4 可以呈阳性表达,并且在部分肺癌患者的血清及组织中也存在 HE4 的高表达^[4],这些均提示血清 HE4 可能是对肺癌有早期诊断意义的肿瘤标志物。本研究通过联合检测 HE4、SCC、CEA 在肺癌患者血清中的表达情况,对于临床上

肺癌的诊断有重要价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 11 月江阴市人民医院心胸外科、呼吸科及肿瘤科住院确诊为肺癌的患者 142 例(肺癌组),其中男 101 例,女 41 例,年龄 40~85 岁,平均(62.13±9.07)岁,纳入标准:经气管镜组织活检、组织刷片、开肺活检、胸腔积液液基细胞学及沉淀物病理检查见肿瘤细胞,结合免疫组化染色及影像学检查确诊为肺癌的患者,且均为接受任何的放、化疗。同期收集肺部良性疾病患者 106 例(良性疾患组),其中男 65 例,女 41 例,年龄 40~82 岁,平均(57.6±8.51)岁,所患疾病为慢性支气管炎。

1.2 方法 抽取患者外周静脉血 5 mL,离心分离血清待检。HE4、SCC、CEA 的检测采用化学发光实验方法,试剂为美国雅培公司提供,仪器采用雅培 i-2000 全自动化学发光免疫分析仪。质控品采用英国朗道公司肿瘤高、低值质控品,质控判断标准为 Westgard 多规则分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件来分析数据,计量数

据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本的 t 检验, 指标间相关性采用 Pearson 相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 142 例肺癌组血清 HE4、SCC 及 CEA 检测结果 肺癌组患者血清中 HE4 及 CEA 水平较肺部良性疾病组升高 ($P < 0.05$); 而 SCC 水平较肺部良性疾病组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 142 例肺癌患者及肺部良性疾病患者 HE4、SCC 及 CEA 结果

组别	n	HE4	SCC	CEA
肺癌组	142	146.7 ± 78.3	3.15 ± 5.78	95.31 ± 145.6
良性疾患组	106	57.5 ± 14.3	1.26 ± 3.21	7.4 ± 35.41
P		<0.05	0.37	<0.05

2.2 肺癌患者血清肿瘤指标灵敏度、特异度的比较 见表 2。

表 2 肺癌患者血清肿瘤指标灵敏度、特异度的比较 [n(%)]

肿瘤标志物	灵敏度	特异度
HE4	37(26.06)	72(67.92)
SCC	59(41.55)	83(78.30)
CEA	83(58.45)	68(64.15)

2.3 不同类型肺癌中血清肿瘤标志物灵敏度的比较 肺鳞癌以 SCC 灵敏度最高, 为 65.71%, 腺癌以 CEA 灵敏度最高, 达到 68.75%, 见表 3。

表 3 不同类型肺癌中血清肿瘤标志物灵敏度的比较 [n(%)]

肿瘤类型	n	HE4	SCC	CEA
鳞癌	35	19(54.29)	23(65.71)	12(34.29)
腺癌	80	47(58.75)	21(26.25)	55(68.75)
其他	27	12(44.44)	4(14.81)	13(48.15)

2.4 肿瘤标志物的联合检测 HE4 参与 SCC、CEA 联合检测肺癌敏感度为 78.72%, 特异度为 84.90%。

3 讨 论

肿瘤标志物的检测可以在肺癌的早期诊断发挥重要的作用, 目前常用的肺癌诊断标志物包括 CEA、SCC、CA125、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, cyfra21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等。江阴人民医院尚属基层医院, 目前开展 HE4、SCC、CEA、CA125 等肿瘤标志物的检测。

HE4 是近年发现的新的卵巢癌标志物, 在卵巢透明细胞癌、卵巢浆液性癌及卵巢子宫内层样癌中高表达, 而在卵巢黏液性癌及正常卵巢组织中低表达^[5]。Galgano 等^[6]使用寡核苷酸微阵列和组织微阵列研究发现, HE4 基因在健康人气管和唾液腺中高表达, 在肺组织中次表达; Hertlein 等^[7]研究表明 HE4 在男性肺癌中高表达。有研究^[8]认为肺癌时 HE4 无明显异常, 但也有报道^[9]称肺癌患者血清 HE4 显著升高。本研究结果表明, 肺癌患者血清 HE4 表达水平高于肺良性疾

组, 提示 HE4 是肺癌临床诊断中有意义的标志物, 但在不同病理类型间的诊断敏感性未显示差异。因此, HE4 对于肺癌的诊断、预后的评估可能有较大的应用情景。

CEA 属于细胞粘附分子免疫球蛋白超家族的同型黏附分子, 是应用最广谱的肿瘤标志物, 在胃肠道恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌时均会升高, 但是无器官特异性。本研究中 CEA 在肺腺癌中的灵敏度为 68.75%, 高于 HE4 和 SCC, 检测肺癌的特异度为 64.15%, 提示对肺腺癌有较好的诊断价值。

SCC 是一种糖蛋白, 是肿瘤抗原 TA-4 的一个组分, 是鳞状上皮细胞癌的重要标志物, 主要存在于子宫、肺、头颈部等鳞状上皮细胞癌的胞质中, 故又叫鳞状细胞癌抗原, 是鳞状上皮细胞癌的标志物。文献报道 SCC 对肺癌诊断的灵敏度较低, 本研究 SCC 在肺癌患者诊断灵敏度为 41.55%, 相对较低。但是它在鳞癌中的灵敏度为 65.71%, 说明在鳞癌中的诊断价值较高。

综上所述, 单独检测一种肿瘤标志物来诊断某一类型的肿瘤准确性不高, 联合检测多种肿瘤标志物成为首选。HE4 参与 SCC、CEA 联合检测肺癌, 3 项标志物联合检测对肺癌的诊断敏感度达到 78.72%、特异度 84.90%, 较单项检测 (灵敏度 41.55%~58.45%, 特异度 (64.15%~78.30%) 均有明显的提高。因此, 条件许可的情况下, 可考虑联合检测 HE4、SCC、CEA, 为肺癌的及时诊治、改善预后提供了有价值的诊断依据。同时, 也提示其联合检测有可能适用于肺癌高危人群的临床筛查。

参考文献

- [1] 毛友生, 高燕宁, 赫捷, 等. 肿瘤分子学特征与转移和预后的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8): 632-634.
- [2] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.
- [3] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
- [4] Tokuishi K, Yamashita S, Ohbo K, et al. Splice variant HE4-V3 expression is associated with favorable prognosis in pulmonary adenocarcinoma [J]. Tumour Biol, 2012, 33(1): 103-109.
- [5] Huhtinen K, Suvitie P, Hiiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts [J]. Br J Cancer, 2009, 100(8): 1315-1319.
- [6] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [7] Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [8] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [9] 甄栓平. 肺癌患者 3 项标志物检测的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1217-1218.