

(4):624-637.

[8] Grasselli G, Mandolesi G, Strata P, et al. Impaired Sprouting and Axonal Atrophy in Cerebellar Climbing Fibres following In Vivo Silencing of the Growth-Associated Protein GAP-43[J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20791.

[9] 栾永昕, 张剑涛, 付双林. 神经系统相关蛋白的研究进展[J]. 中国老年学, 2009, 29(16):2129-2132.

[10] Tedeschi A, Nguyen T, Puttagunta R, et al. A p53-CBP [sol]p300 transcription module is required for GAP-43 expression, axon outgrowth, and regeneration[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(4):543-554.

[11] Novotna I, Slovinska L, Vanicky I, et al. IT delivery of ChABC modulates NG2 and promotes GAP-43 axonal regrowth after spinal cord injury[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(8):1129-1139.

[12] Bennowitz L, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity[J]. Trends Neurosci, 2007, 20(2):84-91.

[13] 刘杰, 金澎, 孟娟, 等. 神经生长相关蛋白与颞叶癫痫相关性的实验研究进展[J]. 临床神经外科杂志, 2013, 10(2):121-123.

[14] 邓志云. GAP-43 的研究进展及其与周围神经再生的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(6):94-97.

(收稿日期:2017-05-01 修回日期:2017-07-03)

• 临床研究 •

血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值

吴勤如, 刘 飞
(广东韶关粤北人民医院检验科, 广东韶关 512026)

摘 要:目的 探讨联合检测血清中胸苷激酶 1(TK1)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1(CYFRA21-1)对非小细胞肺癌(NSCLC)诊断的临床意义。方法 分别检测 52 例 NSCLC 患者血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平, 并与 67 例健康者(健康对照组)进行对比分析。结果 NSCLC 患者血清中 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。NSCLC 患者血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 的阳性率分别为 67.31%、48.08%、36.54%, 均显著高于健康对照组($P<0.01$), 其中对肺腺癌、肺鳞癌敏感性最高的标志物分别为 CEA(75.86%)和 CYFRA21-1(78.26%)。TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测可将灵敏度提高到 80.77%。结论 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测能提高 NSCLC 诊断的阳性率, 并对病理分型有一定的参考作用。

关键词:非小细胞肺癌; 胸苷激酶 1; 癌胚抗原; CYFRA21-1; 血清
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.049 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)20-2921-03

肺癌恶性程度高, 病情发展快, 已成为发病率和病死率最高的一种恶性肿瘤, 提高肺癌的诊治水平具有重要的临床意义。根据肺癌的分化程度及形态特征可将肺癌分为两大类, 即小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 NSCLC 占 80%^[1]。目前, 绝大部分肺癌发现时已为中晚期, 5 年生存率只有 7.0%^[2]。肿瘤标志物检测具有操作简便、无创、灵敏、特异性高等优点, 被广泛应用于肿瘤的早期诊断, 可是单一肿瘤标志物检测, 其敏感性、准确性均欠佳, 对肺癌的诊断有一定的局限性, 并且肺癌的组织成分复杂, 其标志物在常见肿瘤中是最多的, 因此如何把一些敏感性和特异性较好的几种标志物组合起来, 是目前许多肿瘤研究者感兴趣的问题。血清胸苷激酶 1(TK1)是催化胸腺嘧啶核苷酸转为单磷酸胸腺嘧啶的关键酶, 与 DNA 的合成呈正相关, 肿瘤细胞急剧增殖可导致 TK1 水平迅速升高, 肿瘤恶性程度越高、病情越晚, TK1 水平亦相应升高, 因此 TK1 水平是评估细胞增殖的重要指标, 已被应用于多种恶性肿瘤的早期诊断和预后评估。细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)是临床上常用的诊断肺癌血清肿瘤标志物^[3]。本研究通过定量检测 52 例 NSCLC 患者与 67 例健康成人血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平, 评价其在 NSCLC 中的诊断价值及其临床意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 NSCLC 组: 选择 2016 年 1—10 月在本院呼吸科住院的肺癌患者 52 例, 其中男 30 例, 女 22 例, 年龄 46~76 岁, 平均 61.2 岁, 根据 WHO 1999 年的肺癌组织学分类法, 分为鳞癌 23 例、腺癌 29 例, 所有患者均经组织病理学或细胞

学和影像学明确诊断; 健康对照组 67 例, 其中男 39 例, 女 28 例, 年龄 31~65 岁, 平均 52.8 岁, 均来自本院保健科体检者, 其肝、心、肾、肺功能均正常, 且排除家族中有癌症病史者。

1.2 方法 空腹采静脉血 3 mL, 自然凝固后分离血清。CEA、CYFRA21-1 检测均采用电化学发光法, 所用仪器与试剂为瑞士 Roche 公司生产的 Elecsys E602 电化学发光仪及配套试剂盒测定。操作严格按照说明书进行。2 种标志物阳性结果判断标准: CEA>5.4 ng/mL; CYFRA21-1>3.3 ng/mL。TK1 检测采用酶联免疫法, 试剂由安群生物工程有限公司(深圳)提供, 临界值为 2 pmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件包进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 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 TK1、CEA、CYFRA21-1 在各组中水平比较 与健康对照组比较, NSCLC 组血清中 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平均显著升高($P<0.01$), 见表 1。

2.2 对 NSCLC 诊断的阳性率比较 NSCLC 组中 TK1、CEA、CYFRA21-1 的阳性率分别为 67.31%、48.08%、36.54%, 均显著高于健康对照组($P<0.01$)。TK1 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率均较高, 两者相比无显著性差异($P>0.05$); CEA 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率差异较大($P<0.01$), 在肺腺癌中的阳性率达到 75.86%, 与 TK1 在肺腺癌中阳性率 62.07% 相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); CY-

FRA21-1 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率差异有统计学意义 ($P<0.01$),CYFRA21-1 在肺鳞癌中阳性率达到 78.26%,与 TK1 在肺鳞癌中阳性率 73.91% 相比,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TK1 (pmol/L)	CEA (ng/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)
NSCLC 组	52	8.21±3.05*	45.3±40.4*	5.5±4.3*
健康对照组	67	0.96±0.46	2.8±2.4	2.6±2.1

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$ 。

表 2 TK1、CEA、CYFRA21-1 对 NSCLC 的诊断 阳性率比较[<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	TK1	CEA	CYFRA21-1
健康对照组	67	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)
NSCLC 组	52	35(67.31)*	25(48.08)*	19(36.54)*
肺鳞癌	23	17(73.91)	3(13.04)	18(78.26)
肺腺癌	29	18(62.07)	22(75.86)#	1(3.45)□

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$;与 CEA 在肺鳞癌中的阳性率比较,# $P<0.01$;与 CYFRA21-1 在肺鳞癌中的阳性率比较,□ $P<0.01$ 。

2.3 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测对 NSCLC 的诊断价值 3 种标志物联合检测诊断 NSCLC 的灵敏度与特异度分别达到 75.6% 与 85.3%,见表 3。

表 3 3 种标志物联合检测对 NSCLC 的诊断 价值[<i>n</i> / <i>n</i> (%)]		
标志物	灵敏度	特异度
TK1	35/52(67.31)	64/67(95.5)
CEA	25/52(48.08)	65/67(97.01)
CYFRA21-1	19/52(36.54)	65/67(97.01)
TK1+CEA	39/52(75.0)	62/67(92.54)
TK1+CYFRA21-1	37/52(71.15)	62/67(92.54)
CYFRA21-1+NSE	28/52(53.85)	65/67(97.01)
TK1+CEA+CYFRA21-1	42/52(80.77)	61/67(91.04)

3 讨 论

TK1 基因定位于人类染色体的 17q13.2~25.3,是催化胸腺嘧啶核苷转为单磷酸胸腺嘧啶的关键酶,在细胞周期 G1 和 S 期交界处开始升高,至 S 和 G2 期交界处达高峰,与 DNA 的合成呈正相关,肿瘤细胞急剧增殖可导致 TK1 水平迅速升高,一旦癌变,TK1 活性及水平升高,可超过正常水平的 2~100 倍,肿瘤恶性程度越高、分期越晚,TK1 水平亦相应越高。因此,TK1 水平是评估细胞增殖的重要指标,已作为多种肿瘤的早期肿瘤标志物应用于临床早期诊断^[4-5]。郝鸿泽等^[6]研究结果表明,TK1 在 NSCLC 组织中的表达明显高于癌旁组织,TK1 表达水平与 NSCLC 的组织学分化程度、TNM 分期、淋巴结转移明显相关。本研究结果显示,TK1 在 NSCLC 组中的水平及阳性率与健康对照组相比,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

CEA 是从结肠癌患者血清中发现的一种具有人类胚胎抗

原特性的酸性糖蛋白,其相对分子质量约为 200×10^3 。CEA 存在于内胚层细胞分化而来的癌肿细胞表面,是细胞膜结构的糖蛋白,除在胚胎性肿瘤组织外,在成人胃肠、肺、乳腺等组织中均有表达。当机体有恶性肿瘤时,血清中 CEA 水平明显升高。CEA 是目前肺癌诊断中常用的标志物之一,多数报道认为血清 CEA 水平与肺癌组织学类型有关,并以腺癌升高显著^[7]。本研究显示,CEA 在 NSCLC 组中的水平及阳性率与健康对照组相比,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

CYFRA21-1 是一种可溶性酸性多肽,主要分布在单层上皮细胞中,在正常情况下 CYFRA21-1 无表达或低表达,但在疾病状态下,如肺气肿、支气管炎等肺良性疾病中,激活的蛋白酶加速了细胞的溶解,大量可溶性的 CYFRA21-1 释放入血液中,导致血中 CYFRA21-1 升高,CYFRA21-1 是检测 NSCLC 的首选标志物^[8-9]。本研究显示,CYFRA21-1 在 NSCLC 组中的水平及阳性率与健康对照组相比,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

虽然 3 项指标在 NSCLC 中有较高的水平及阳性率,TK1 的敏感性可达到 67.31%,但由于单项肿瘤标志物检测难以满足临床要求,存在一定的局限性^[10],所以在诊断 NSCLC 的实际工作中多采用多项肿瘤标志物联合检测来提高其检出率。TK1、CYFRA21-1、CEA 联合检测,可进一步提高 NSCLC 的检出率,敏感性可达到 75.6%,高于 3 项指标中的任何一个,但特异性并未下降。通过联合检测 TK1、CEA、CYFRA21-1,对 NSCLC 的病理分型也有一定辅助诊断作用。TK1 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率均较高,而 CEA 与 CYFRA21-1 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率差异较大,CYFRA21-1 对鳞癌较为敏感,阳性率达到 78.26%;CEA 对腺癌有较高的诊断价值^[11],阳性率达到 75.86%。如果 TK1 与 CEA 均为阳性,有利于支持对肺腺癌的诊断,如果 TK1 与 CYFRA21-1 均阳性,有利于支持对肺鳞癌的诊断。

综上所述,本研究定量检测了 NSCLC 患者与健康成人血清中 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平,结果显示 TK1 在 NSCLC 的诊断中具有较高的敏感性,通过与 CEA、CYFRA21-1 联合检测,能进一步提高对 NSCLC 诊断的敏感性,且可作为肺癌病理分型的依据之一,具有一定的临床价值。

参考文献

[1] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification[J]. J Thorac Oncol, 2015,10(9):1243-1260.

[2] Pikin OV, Ryabov AB, Trakhtenberg AK, et al. Analysis of postoperative complications after pneumonectomy using thoracic morbidity and mortality(tmm) system in nscle patients for a 5-year period[J]. Khirurgiia, 2015(1):23-27.

[3] Wang B, He YJ, Tian YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1for diagnosis of lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014,15(22):9611-9614.

[4] Mutahir Z, Clausen AR, Andersson KM, et al. Thymidine kinase 1 regulatory fine-tuning through tetramer formation[J]. FEBS J, 2013,280(6):1531-1541.

- [5] He Q, Zhang P, Zou L, et al. Concentration of thymidine kinase 1 in serum (S-TKI) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(4): 1013-1019.
- [6] 郝鸿泽, 刘言, 陆平, 等. 胸苷激酶 1 和锌指转录因子 Snail 在非小细胞肺癌组织中的表达及其生物学行为的关系[J]. *中华实验外科学杂志*, 2016, 5(33): 1378-1380.
- [7] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 350.
- [8] Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, et al. Mechanisms of the release of CYFRA21-1 in human lung cancer cell lines [J]. *Lung Cancer*, 2000, 30(1): 55-63.
- [9] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non small cell lung cancer: a study of tissue poly peptide antigen and cytokeratin 19 fragments[J]. *Chest*, 2003, 124(2): 622-626.
- [10] Watanabe R, Takiguchi Y, Kuriyama T. Serum tumor makers for primary lung carcinoma [J]. *Nippon Kinsho*, 2000, 58(5): 1070.
- [11] 王文涛, 张国俊. CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 2(18): 224-226.

(收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-07-02)

• 临床研究 •

157 例 HBsAg 临界及弱反应性标本确证试验结果分析

姚家奎, 钱小丽, 成红霞[△]

(江苏省苏北人民医院医学检验科, 江苏扬州 225001)

摘要:目的 探讨电化学发光免疫分析法(ECLIA)在乙肝表面抗原(HBsAg)临界及弱反应性标本确证试验中的应用价值。**方法** 所有试验分析标本都来源于 2015 年 7 月至 2016 年 5 月该院住院患者及门诊就诊的患者, 将其中 157 例经罗氏 cobas e601 电化学发光免疫分析仪检出 HBsAg 为临界及弱反应性的标本进行了确证试验, 并对其两对半[包括 HBsAg、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)和乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗原(HBcAg)和乙肝核心抗体(HBcAb)]结果模式进行了统计分析。**结果** ECLIA 法 HBsAg 临界值指数(COI)结果为 0.70~<1.00、1.00~<2.00、2.00~5.99 之间的标本经 Elecsys HBsAg 确证试验检测各区域阳性率分别为 3.85%(1/26)、97.26%(71/73)、100.00%(58/58)。157 例经 Elecsys HBsAg 确证试验检出阳性 130 例, 两对半模式 4 种, 检出阴性 27 例, 两对半模式 5 种。**结论** Elecsys HBsAg 检测为乙肝诊断、治疗过程中全面了解感染情况提供了量化指标, 为乙肝的诊断、治疗及病情观察提供了重要依据。

关键词: 乙肝病毒; 电化学发光免疫分析法; 定量试验; 确证试验

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.050

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)20-2923-02

在某些医院特别是基层单位, 常常因一些标本中乙肝病毒滴度较低或抗原浓度较低, 或受检验方法学所限制等, 造成乙肝表面抗原(HBsAg)漏检及假阳性的出现, 临床及检验科医生们常对此类检测结果深感困惑。近年来, 随着检验医学的迅猛发展, 方法学不断更新, 电化学发光法(ECLIA)已在临床普及应用, ECLIA 具有操作简单方便, 可定量检测, 可对其血清标志物模式进行确证试验等优点, 可用于乙肝患者病情动态观察及药物疗效评价^[1]。本文采用 ECLIA 法对 HBsAg 临界及弱反应性标本的两对半[包括 HBsAg、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)和乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗原(HBcAg)和乙肝核心抗体(HBcAb)]试验结果进行确证, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有试验分析标本都来源于 2015 年 7 月至 2016 年 5 月本院住院患者及门诊就诊的患者。

1.2 仪器与试剂 瑞士 Roche 公司生产的 cobas e601 电化学发光免疫分析仪及其配套试剂(乙肝两对半定量试剂、HBsAg II 确证试验试剂及质控品等均来自配套试剂供应商, 在有效期内使用); Roche RSA 前处理系统; cobas IT3000 solution 软件处理系统; 北京智方 LIS 检验之星系统。

1.3 方法 所有患者空腹抽取静脉血 3 mL, 经 Roche RSA 前处理系统进行标本预处理, 后由 Roche cobas e601 全自动电

化学发光免疫分析仪对被检标本进行分析, 对 HBsAg 弱反应性及临界标本进行 Elecsys HBsAg 确证试验, 并对其乙肝两对半结果进行综合分析。为使被检血清样本与质控试剂、确证试剂反应条件过程一致, Elecsys HBsAg 确证试验前, 只保留 1 个 cobas e601 检测池进行检测, 封闭其余 3 个检测池。

1.4 实验结果判断依据 乙肝两对半定量检测(ECLIA 法)由 Elecsys 软件通过自动比较反应产物的光电信号与定标液得出的临界值结果进行判定。<1.0 COI(临界值指数)为无反应性(阴性), HBsAg ≥ 1.0 COI 为有反应性(阳性)。被检标本和阳性 II 质控品同时经质控试剂、确证试剂、预处理反应 30 min 后由 Roche cobas e601 全自动免疫分析仪检测分析 COI, 在审核检测结果有效性的条件下, 分析得出相应确证试验检测结果。

2 结果

2.1 Elecsys HBsAg COI 值及确证试验结果分析评价 157 例 ECLIA 法 HBsAg COI 结果分布在 0.70~<1.00、1.00~<2.00、2.00~5.99 区域, 经 Elecsys HBsAg 确证试验检测阳性率分别为 3.85%(1/26)、97.26%(71/73)、100.00%(58/58), 见表 1。

2.2 确证试验后检测标本两对半模式分析 157 例经 Elecsys HBsAg 确证试验检测标本共检出阳性 130 例, 两对半模式有 4 种, 阴性结果 27 例, 检出两对半模式 5 种, 见表 2。

[△] 通信作者, E-mail: 2460672142@qq.com。