

论著·临床研究

血清肿瘤标志物 AFP、CYFRA21-1、NSE 对肺癌的诊断及预后价值研究

雷程琳, 卢家兴

(重庆市巫山县人民医院检验科, 重庆 404700)

摘要:目的 通过检测血清甲胎蛋白(AFP)、角蛋白抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)3 项肿瘤标志物,分析 3 者在原发性肺癌患者的诊断及预后中的应用价值。方法 选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的 89 例原发性肺癌患者纳入原发性肺癌组。另外 59 例良性肺疾病患者纳入良性肺疾病组,63 例健康体检者纳入对照组。采用电化学发光分析法检测研究对象的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平。结果 治疗前,良性肺疾病组和原发性肺癌组患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于对照组;原发性肺癌组明显高于良性肺疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Ⅲ_a 期、Ⅲ_b~Ⅳ 期肺癌患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ 期患者;Ⅲ_b~Ⅳ 期患者明显高于Ⅲ_a 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。从灵敏度、特异度、准确度分析,2 项指标联合检测明显高于单项指标检测;3 项指标联合检测明显高于单项指标检测及 2 项指标联合检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。无效组患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 明显高于有效组 AFP、CYFRA21-1、NSE,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 肿瘤标志物 AFP、CYFRA21-1、NSE 在肺癌的诊治中有重要的价值,联合检测能提高诊断的准确度。

关键词: 甲胎蛋白; 角蛋白抗原 21-1; 神经元特异性烯醇化酶; 原发性肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.021

中图法分类号:R446.11+2/R734.2

文章编号:1673-4130(2018)04-0458-04

文献标识码:A

The value of serum tumor markers AFP, CYFRA21-1 and NSE in the diagnosis and prognosis of lung cancer

LEI Chenglin, LU Jiaxing

(Department of Clinical Laboratory, Wushan People's Hospital, Chongqing 404700, China)

Abstract: **Objective** To analyse the value of serum alpha fetoprotein (AFP), keratin antigen 21-1 (CYFRA21-1) and neuron specific enolase (NSE) in the diagnosis and prognosis of lung cancer. **Methods** A total of 89 patients with primary lung cancer were selected as the primary lung cancer group from June 2014 to June 2016. The other 59 cases of benign lung disease were selected as the benign lung disease group, and 63 cases of healthy physical examination were collected as normal group. The content of AFP, CYFRA21-1 and NSE were detected by electrochemiluminescence assay. **Results** Before treatment, the levels of AFP, CYFRA21-1 and NSE in the benign lung disease group and the primary lung cancer group were significantly higher than those in the normal group, those in the primary lung cancer group were significantly higher than those in the benign lung disease group ($P<0.05$). The levels of AFP, CYFRA21-1 and NSE in patients with stage Ⅲ_a and Ⅲ_b—Ⅳ were significantly higher than those in patients with stage Ⅰ—Ⅱ, and those in Ⅲ_b—Ⅳ stage were significantly higher than those in Ⅲ_a stage ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy of two joint tests were significantly higher than those of the single test, those of the three joint tests were significantly higher than those of the single test and the two combined tests, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The AFP, CYFRA21-1 and NSE of the patients in the ineffective group were significantly higher than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Tumor markers AFP, YFRA21-1 and NSE are of great value in the diagnosis and treatment of lung cancer, joint detection could improve the positive rate and accuracy of diagnosis.

Key words: alpha fetoprotein; keratin antigen 21-1; neuron specific enolase; primary lung cancer

作者简介:雷程琳,女,副主任技师,主要从事化学发光及内分泌甲状腺疾病诊治研究。

本文引用格式:雷程琳,卢家兴.血清肿瘤标志物 AFP、CYFRA21-1、NSE 对肺癌的诊断及预后价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):

肺癌是目前发病率较高的恶性肿瘤之一,病死率居各类恶性肿瘤之首。肺癌中非小细胞癌约占 80%,由于大多数肺癌患者临床确诊时已是中、晚期,因此,对肺癌患者进行早诊断、早治疗是降低肺癌患者病死率的关键,也是肺癌研究工作的重点^[1-2]。目前,诊断肺癌多依据影像学检查,但在肿瘤发生、发展的早期影像学检查灵敏度并不高。临床上,常依据细胞学和组织病理学确诊肺癌,但由于组织块和脱落细胞的取材较难,导致检验的灵敏度也不是很理想^[3]。近年来,随着医疗检验技术的发展,血液中肿瘤标志物检验已经逐渐成为早期诊断癌症的手段。临床医生可以通过对患者肿瘤标志物的检测进行疾病诊断、疗效分析、复发监测及预后判断等^[4]。本研究采用血清甲胎蛋白(AFP)、角蛋白抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测对肺癌患者的诊断及预后进行验证,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的 89 例初诊的原发性肺癌患者纳入原发性肺癌组,男 46 例,女 43 例,年龄 45~72 岁,平均(58.41±7.12)岁;患者均经过临床、实验室、病理及 CT 检查初次确诊为原发性肺癌,诊断标准参照国家卫生和计划生育委员会 2015 年颁布的《原发性肺癌诊疗规范》^[5],预计生存期大于或等于 3 个月,且合并有肝、肾、心脏等重要器官病变;排除 5 年内有其他肿瘤史的患者,哺乳期或妊娠期患者,有精神病史的患者。原发性肺癌组中腺癌 39 例,鳞癌 22 例,大细胞肺癌 11 例,小细胞肺癌 17 例;患者按国际抗癌协会(UICC)的 TNM 分类法进行分期,Ⅰ~Ⅱ期 29 例,Ⅲ_a期 41 例,Ⅲ_b~Ⅳ期 19 例。同时,选择 59 例良性肺疾病患者纳入良性肺疾病组,男 30 例,女 29 例,年龄 46~73 岁,平均(57.82±7.23)岁;其中肺炎 16 例,慢性支气管炎 15 例,肺气肿 13 例,肺结核瘤 14 例,支气管囊肿 1 例。收集 63 例健康体检者纳入对照组,男 31 例,女 32 例,年龄 46~74 岁,平均(57.62±6.59)岁。3 组研究对象性别比例、年龄等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象均自愿加入本研究,并签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会的审核批准后进行。

1.2 仪器与试剂 西门子 ADVIA Centaur XP 化学发光仪器及原装配套试剂,罗氏 ECL1010 全自动电化学发光仪及原装配套试剂。

1.3 检测方法 治疗前及治疗后 21 d,抽取所有研究对象清晨空腹肘静脉血 6 mL,采用化学发光分析法检测 AFP、CYFRA21-1、NSE。所有操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 治疗方法 原发性肺癌患者采用埃克替尼(浙

江贝达药业有限公司,规格每片 0.125 g,21 片/盒)联合塞来昔布(英国 Pfizer Pharmaceuticals LLC,规格每粒 0.2 g,6 粒/盒)治疗。埃克替尼,每次 1 片,每天 3 次,口服;塞来昔布,每次 1 片,每天 1 次,口服;连续治疗 21 d。

1.5 判断标准^[6] 疗效评价:按照世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤疗效评价标准,将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD)。有效组为 CR 与 PR 的患者;无效组为 NC 和 PD 的患者。阳性判断标准:CYFRA21-1>4 ng/mL, NSE>24 ng/mL, AFP>20 μg/L; CYFRA21-1、NSE、AFP 联合检测时,其中 1 项为阳性即视为检测结果为阳性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组间比较采用 q 检验;非正态分布数据采用中位数(最小值~最大值) [$M(\text{Min} \sim \text{Max})$] 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行比较;计数资料用例数或者百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的 2 组比较采用 Fisher 检验。

2 结果

2.1 3 组研究对象肿瘤标志物比较 治疗前,良性肺疾病组和原发性肺癌组患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于对照组;且原发性肺癌组 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于良性肺疾病组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象肿瘤标志物检测结果对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP (μg/L)	CYFRA21-1 (ng/mL)	NSE (ng/mL)
对照组	63	4.82±0.59	2.82±0.64	11.49±2.23
良性肺疾病组	59	29.43±1.54*	6.52±2.37*	17.52±3.31*
原发性肺癌组	89	156.87±9.87*#	11.36±2.43*#	26.78±4.09*#

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与良性肺疾病组比较,# $P<0.05$

2.2 不同分期原发性肺癌患者肿瘤标志物比较 Ⅲ_a期、Ⅲ_b~Ⅳ期患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者;且Ⅲ_b~Ⅳ期患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于Ⅲ_a期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 3 项肿瘤标志物对原发性肺癌患者的诊断效果比较 2 项指标联合检测的灵敏度、特异度、准确度明显高于单项检测;3 项指标联合检测的灵敏度、特异度、准确度明显高于 2 项指标联合检测及单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 无效组和有效组患者肿瘤标志物比较 无效组

患者 AFP、CYFRA21-1、NSE 明显高于有效组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同分期原发性肺癌患肿瘤标志物比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Min\sim Max)$]				
TNM 分期	<i>n</i>	AFP($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)
I~II期	29	97.84 $\pm$ 11.56	8.29(1.27~16.52)	17.12 $\pm$ 2.94
III _a 期	41	143.83 $\pm$ 10.38*	12.45(3.28~18.49)*	25.87 $\pm$ 3.05*
III _b ~IV期	19	163.78 $\pm$ 10.67*#	14.87(6.18~23.26)*#	31.47 $\pm$ 4.85*#

注:与 I~II 期比较,* $P<0.05$;与 III_a 期比较,# $P<0.05$

表 3 3 项肿瘤标志物对原发性肺癌患者的 诊断效果比较[<i>n</i> (%)]			
项目	灵敏度	特异度	准确度
AFP	56(62.92)#	58(65.17)#	57(64.04)#
CYFRA21-1	52(58.43)#	61(68.54)#	55(61.80)#
NSE	58(65.17)#	63(70.78)#	61(68.54)#
AFP、CYFRA21-1	69(77.52)*#	71(79.78)*#	65(73.03)*#
AFP、NSE	73(82.02)*#	69(77.53)*#	69(77.53)*#
CYFRA21-1、NSE	76(85.39)*#	73(82.02)*#	72(80.90)*#
AFP、CYFRA21-1、NSE	84(94.38)*	76(85.39)*	81(91.01)*

注:与单项检测比较,* $P<0.05$;与 3 项联合检测比较,# $P<0.05$

表 4 无效组和有效组患者肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFP($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)
有效组	56	67.28 $\pm$ 7.51	7.45 $\pm$ 0.87	13.27 $\pm$ 0.67
无效组	33	132.47 $\pm$ 11.26	12.87 $\pm$ 0.82	21.42 $\pm$ 0.94
<i>t</i>		2.347	1.965	1.068
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

近年来,随着科学技术的发展,血清肿瘤标志物被广泛用于肺癌患者的诊断、疗效分析、复发监测及预后判定等^[7-8]。经过多年的临床实践及实验室研究,目前肿瘤标志物的选择从单项肿瘤标志物检测逐渐向多项肿瘤标志物的联合检测发展,提高了肺癌患者的早期诊断率及灵敏度。但是哪些指标联合检测的特异度和灵敏度最高仍然是相关领域的研究热点^[9-10]。

CYFRA21-1 表达于肺癌等多种肿瘤的单层和复层的上皮细胞中,其水平越高代表患者预后越差^[11-12]。NSE 存在于神经元及神经内分泌细胞中,而小细胞肺癌属神经分泌性肿瘤疾病,因此,NSE 是诊断小细胞肺癌的首选标志物^[13]。研究显示,肺癌患者血清中的 NSE 水平一般高于正常值 17%~80%,且其升高程度与肿瘤细胞浸润及转移的广泛程度有关,其动态变化能反映患者的治疗效果。近几年研究发

现,AFP 在肺癌患者血清中有变化。三者联合检测,能明显提高肺癌患者的诊断性能^[14]。

本研究显示,治疗前良性肺疾病组和原发性肺癌组患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于对照组;且原发性肺癌组 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于良性肺疾病组。对比分析结果显示,III_a 期、III_b~IV 期患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于 I~II 期患者;且 III_b~IV 期患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于 III_a 期患者。无效组患者的 AFP、CYFRA21-1、NSE 明显高于有效组,该研究结果与文献报道一致^[15]。分析得出,2 项指标联合检测的灵敏度、特异度、准确度明显高于单项指标检测;3 项指标联合检测的灵敏度、特异度、准确度明显高于单项指标检测及 2 项指标联合检测,说明一种肿瘤能分泌多种肿瘤标志物,并且不同的肿瘤标志物水平不同,单项检查可能会由于特异度和灵敏度不高而出现假阴性和假阳性,联合检测能提高检测的灵敏度。

综上所述,肿瘤标志物 AFP、CYFRA21-1、NSE 联合检测能够提高诊断特异度、灵敏度及准确率,有利于早期诊断。同时,对肺癌患者预后观察有一定的帮助。

参考文献

[1] 赵振波. EGFR 基因突变对靶向治疗非小细胞肺癌患者的疗效影响及生存分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(10):1641-1644.

[2] 高利常,赵振兴,裴银辉,等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-133b 表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57(23):61-63.

[3] 米永华,何苗,刘北忠. miR-133b 靶向 PKM2 基因对肺癌 A549 干细胞增殖及药物灵敏度的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(6):376-381.

[4] YOON H, KIM N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer[J]. Gut Liver, 2015, 9(1):5-17.

[5] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):433-436.

[6] 康婷,刘敏,鲍慧,等. 仙蟾片联合 GP 化疗方案治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10):1980-1984.

[7] 郑礼胜,崔艳丽,金玉洁,等. 非小细胞肺癌 EGFR-T790M 突变药物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7):1381-1387.

[8] KIM G H, BANG S J, ENDE A R, et al. Is screening and surveillance for early detection of gastric cancer needed in Korean Americans? [J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(6):747-758.

[9] 闵瑶. 血清 CEA、SCC、ADAM8 及 CYFRA21 联合检测在非小细胞肺癌诊断中的价值分析[J]. 检(下转第 464 页)

究中 AID 组中 IIFA+LIA-者荧光模式以核颗粒型为主,当 IIFA 法检测 ANA 出现低滴度核颗粒型抗体阳性,但特异性抗体检测阴性时,仍要警惕 AID。本研究发现 IIFA-LIA+组中 AID 患者占 73.3%,比率高于非 AID 组,AID 组 IIFA-LIA+患者以 SSA/Ro60、SSA/Ro52、SSB/La 为主要阳性自身抗体,而非 AID 组 IIFA-LIA+患者以 anti-Sm、SSA/Ro52、SSB/La、CenpB 为主要阳性抗体。2013 年 ANA 检测的最新欧美建议指出当临床高度疑诊时,不论 ANA 结果如何,都需要对特异性抗 ENA 抗体进行检测^[11]。由于 IIFA 法采用的 HEP-2 细胞抗原底物存在分布不均、含量过低及不同固定方法对特定抗原的破坏等因素影响^[12],因此,部分特异性抗体也许会被漏检,如抗 SSA 抗体等。如 ANA 检测出现 IIFA 法阴性而 LIA 法有某些特异性抗体阳性时,需要临床高度重视,结合实际情况判断。

综上所述,IIFA 进行 ANA 筛查具有覆盖 ANA 抗体面广的特点,而 ANAs 检测具有疾病特异性,并且由于不同方法灵敏度和特异度有差别,如果单用任何一种方法检测都有可能造成 ANA 阳性结果的漏检、漏报或 AID 的漏诊。临床诊断 AID 时应注重多指标多方法联合检测。

参考文献

[1] NOSSENT H,REKVIG O P. Antinuclear antibody screening in this new millennium:farewell to the microscope[J]. Scand J Rheumatol,2001,30(3):123-128.

[2] MERONI P L,SCHUR P H. ANA screening:an old test with new recommendations[J]. Ann Rheum Dis,2010,69(8):1420-1422.

[3] BERNARDINI S,INFANTINO M,BELLINCAMPI L,et al. Screening of antinuclear antibodies: comparison between enzyme immunoassay based on nuclear homogenates,purified or recombinant antigens and immunofluo-

rescence assay[J]. Clin Chem Lab Med,2004,42(10):1155-1160.

[4] HOFFMAN I E,PEENE I,VEYS E M,et al. Detection of specific antinuclear reactivities in patients with negative antinuclear antibody immunofluorescence screening tests[J]. Clin Chem,2002,48(12):2171-2176.

[5] HAHM D,ANDERER U. Establishment of HEP-2 cell preparation for automated analysis of ANA fluorescence pattern[J]. Cytometry A,2006,69(3):178-181.

[6] 田卫花,马文媛,李莎莎. ELISA 与胶体金免疫层析法检测血清抗 CCP 抗体在 RA 诊断中的比较[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(11):1528-1529.

[7] 王广杰,陈洁,李士军. 比较酶联免疫吸附法与间接免疫荧光法检测抗核抗体的价值[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(19):2814-2816.

[8] KAVANAUGH A,TOMAR R,REVEILLE J,et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific auto antibodies to nuclear antigens[J]. Arch Pathol Lab Med,2000,124(4):71-81.

[9] DAMOISEAUX J,BOESTEN K,GIESEN J,et al. Evaluation of a novel line-blot immunoassay for the detection of antibodies to extractable nuclear antigens[J]. Ann N Y Acad Sci,2005,1050:340-347.

[10] 董晓微,胡朝军,张道强,等. 抗核抗体与特异性自身抗体检测结果不一致的临床意义分析[J]. 检验医学杂志,2011,26(9):606-609.

[11] AGMON-LEVIN N,DAMOISEAUX J,KALLENBERG C,et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. Ann Rheum Dis,2014,73(1):17-23.

[12] BOSSUYT X,LUYCKX A. Antibodies to extractable nuclear antigens in antinuclear antibody-negative samples[J]. Clin Chem,2005,51(12):2426-2427.

(收稿日期:2017-08-10 修回日期:2017-10-16)

(上接第 460 页)

验检验医学与临床,2017,14(15):2322-2324.

[10] 朱琳,郭广宏. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 和 Pro-GRP 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(11):1237-1241.

[11] 罗卫民,罗湘玉,郭家龙,等. miR-200b 靶向 VEGF 抑制肺癌细胞侵袭[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(3):271-274.

[12] 赵佳,陈建业,汤建才. 非小细胞肺癌吉非替尼耐药机制及治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学,2017,34(6):923-927.

[13] BAE J M,SHIN S Y,KIM E H. Mean sojourn time of

preclinical gastric cancer in Korean men:a retrospective observational study[J]. J Prev Med Public Health,2014,47(4):201-205.

[14] 赵春燕. 替吉奥联合多西他赛方案维持治疗非小细胞肺癌的临床疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(10):1651-1653.

[15] 余安运,陶丹,刘夏炎,等. 肿瘤标志物在消化系统肿瘤早期诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(6):133-135.

(收稿日期:2017-07-22 修回日期:2017-09-26)