

## • 短篇论著 •

## 肺癌患者血清肿瘤标志物与 EGFR 突变相关性研究

侯玉磊, 李德涛, 陈特, 毕小云<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

**摘要:**目的 探究肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异烯醇化酶(NSE)、鳞状上皮细胞抗原(SCC)浓度与 EGFR(表皮生长因子受体)基因突变的关系,为 EGFR 基因突变提供可靠的预测指标。**方法** 收集 174 例肺癌患者术前血清及术后肺癌组织;电化学发光法检测血清肿瘤标志物浓度,利用突变扩增阻滞系统(ARMS)检测肺癌组织 EGFR 基因突变;分析 EGFR 突变与肺癌患者临床病理特征的关系;分析血清肿瘤标志物与肺癌患者 EGFR 突变的关系。**结果** 174 例肺癌患者中,78 例发生突变,其中以 19 号外显子缺失(19-del)和 21 号外显子 L858R 突变为主;女性肺癌患者 EGFR 突变率显著高于男性患者( $\chi^2 = 34.027, P = 0.000$ ),腺癌患者 EGFR 突变率显著高于鳞癌患者( $\chi^2 = 34.027, P = 0.002$ ),非吸烟患者 EGFR 突变率显著高于吸烟患者( $\chi^2 = 40.397, P = 0.000$ );EGFR 野生型肺癌患者血清 CYFRA21-1、NSE、SCC 浓度显著高于 EGFR 突变者[4.80(2.50, 8.30)ng/mL vs. 2.50(1.90, 4.60)ng/mL,  $P = 0.000$ ; 13.05(10.63, 18.35)U/L vs. 11.00(9.20, 13.10)U/L,  $P = 0.010$ ; 1.00(0.70, 1.58)ng/mL vs. 0.70(0.55, 1.00)ng/mL,  $P = 0.000$ ]。**结论** EGFR 突变多发生在非吸烟女性腺癌患者,血清肿瘤标志物作为 EGFR 基因突变的预测指标具有一定的临床应用价值,值得扩大样本量进一步研究。

**关键词:**肺癌; 肿瘤标志物; EGFR 基因突变

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.027

**文章编号:**1673-4130(2018)20-2562-04

**中图法分类号:**R446.1;R734.2

**文献标识码:**B

因突变状态提供可靠的预测指标。

### 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院就诊的肺癌患者 174 例,所有患者均签署知情同意书,该项目获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准。入组标准:(1)经病理学证实为肺癌;(2)均进行 EGFR 基因突变检测和外周血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异烯醇化酶、鳞状上皮细胞抗原浓度检测;(3)病例资料完整;(4)肝肾功能及血常规无显著异常,无其他并发症。排除标准:(1)其他肿瘤肺部转移的患者;(2)非首诊患者;(3)病例资料不完整患者。肺癌 TNM 分期参照文献[4]。

**1.2 仪器与试剂** Cobas e602 全自动电化学发光免疫分析仪,Cobas Z480 全自动 PCR 分析仪(Roche,瑞士);雅培 I2000 SR 全自动免疫分析仪(Abbott,上海)。组织 DNA 提取试剂盒(北京天根生物技术公司,产品目录号:DP304),人类 EGFR 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物公司生产,试剂批号:01217092701);血清 CEA(批号:24484801)、CY-FRA21-1(批号:21374203)、NSE(批号:22243402)、SCC(批号:81111LP92)检测试剂盒,CEA、CY-FRA21-1、NSE 检测试剂质控品、校准品均购自罗氏公司,SCC 检测试剂盒质控品、校准品购自上海雅培

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1284906318@qq.com。

本文引用格式:侯玉磊,李德涛,陈特,等.肺癌患者血清肿瘤标志物与 EGFR 突变相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(20):2562-2565.

公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 样本准备** 术前采集患者静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 离心 6 min, 分离血清。留取患者术后新鲜的肺癌组织, 封存于 EP 管中。

**1.3.2 样本处理和核酸提取** 按照试剂盒说明书提取组织 DNA。

**1.3.3 EGFR 基因突变检测** (1) EGFR 基因突变检测是基于扩增阻碍突变系统(ARMS)和荧光 PCR 技术实现样本 DNA 中 EGFR 基因突变检测: 针对 EGFR 基因突变位点设计特异的突变检测引物, PCR 扩增时, 由于该引物 3' 末端的碱基与突变型模板完全配对, 引物延伸并扩增出突变模板; 而与野生型模板由于不能完全配对, 引物的延伸被阻断, 野生型模板被抑制, 从而实现 EGFR 基因突变的检测。本检测方法同时结合荧光 PCR 技术, 通过 FAM 标记的荧光探针, 实现 EGFR 基因突变的实时检测。(2) 检测步骤如下。①质量控制程序: 每个分析批均设有阳性、阴性对照。②检测核心步骤: 首先, 将 2.7  $\mu$ L Taq 酶(EGFR)分别加入体积为 42.3  $\mu$ L 的阳性对照管、阴性对照管、待测样品管中, 旋涡混匀。然后, 按照下列程序进行聚合酶链式反应: 95  $^{\circ}$ C, 5 min, 1 个循环; 95  $^{\circ}$ C, 25 s, 64  $^{\circ}$ C, 20 s, 72  $^{\circ}$ C, 20 s, 15 个循环; 93  $^{\circ}$ C, 25 s, 60  $^{\circ}$ C, 35 s, 72  $^{\circ}$ C, 20 s, 31 个循环。随后 60  $^{\circ}$ C 收集 FAM 和 HEX 信号, 执行实时聚合酶链式反应。最后分析数据。

**1.3.4 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 浓度检测** 罗氏 e602 全自动电化学发光仪检测血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 浓度。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。肿瘤标志物浓度符合非正态分布, 采用中位数(四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 突变率的比较采用  $\chi^2$  检验, 取检验水准  $\alpha=0.05$ (双侧), 以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 EGFR 基因突变情况分析** 174 例肺癌患者中, 78 例发生 EGFR 基因突变, 其中 19 号外显子 21 例(26.9%), 21 号外显子 L858 突变 47 例(60.2%), 18 号外显子突变 5 例(6.4%), 20 号外显子突变 2 例(2.6%), 双位点突变为 3 例(3.8%)。

**2.2 EGFR 基因突变与肺癌患者临床特征相关性分析** 相关性分析发现, 女性肺癌患者 EGFR 基因突变率显著高于男性患者( $\chi^2=34.027, P=0.000$ ), 腺癌患者 EGFR 基因突变率显著高于鳞癌患者( $\chi^2=34.027, P=0.002$ ), 非吸烟患者 EGFR 基因突变率显著高于吸烟患者( $\chi^2=40.397, P=0.000$ ), 差异均有统计学意义, 不同年龄和不同肿瘤分期 EGFR 基因突变率比较, 差异无统计学意义( $P=0.120, 0.190$ )。见表 1。

表 1 EGFR 突变与肺癌患者临床特征的关系[n(%)]

特征	n	突变型	野生型(%)	$\chi^2$	P
性别				34.027	0.000
男	118	37(31.4)	81(68.6)		
女	56	44(78.6)	12(21.4)		
年龄				1.762	0.120
$\geq 60$ 岁	81	43(53.1)	38(46.9)		
$< 60$ 岁	93	40(43.0)	53(57.0)		
组织学类型				9.405	0.002
鳞癌	23	4(17.4)	19(82.6)		
腺癌	151	78(51.7)	73(48.3)		
肿瘤分期 <sup>a</sup>				2.063	0.190
(I + II)	52	36(69.2)	16(30.8)		
(III + IV)	58	47(81.0)	11(19.0)		
吸烟史				40.397	0.000
有	104	30(28.9)	84(71.1)		
无	70	52(74.3)	18(26.7)		

注:<sup>a</sup> 表示存在部分病例失访

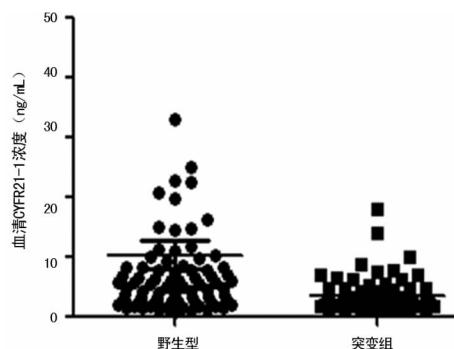


图 1 不同组血清 CYFR21-1 浓度比较

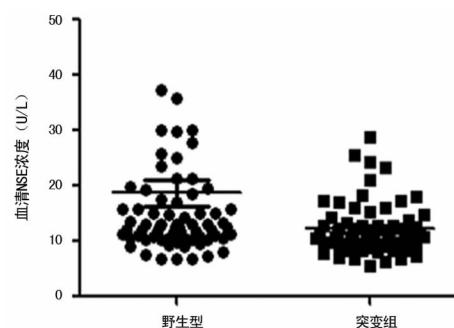


图 2 不同组血清 NSE 浓度比较

**2.3 不同 EGFR 基因突变状态血清肿瘤标志物浓度比较** EGFR 野生型肺癌患者血清 CYFR21-1 浓度显著高于 EGFR 突变者[4.80(2.50, 8.30) ng/mL vs. 2.50(1.90, 4.60) ng/mL], 差异有统计学意义( $P=0.000$ ), 见图 1; EGFR 野生型肺癌患者血清 NSE 浓度显著高于 EGFR 突变者[13.05(10.63, 18.35) U/L vs. 11.00(9.20, 13.10) U/L], 差异有统计学意义( $P=0.01$ ), 见图 2; EGFR 野生型肺癌患者血清 SCC 浓度显著高于 EGFR 突变者[1.00(0.70, 1.58) ng/

$mL$  vs.  $0.70(0.55, 1.00)\text{ng/mL}$ ], 差异有统计学意义 ( $P=0.000$ ), 见图3。EGFR基因野生型者血清CEA浓度与EGFR基因突变者, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 不同突变类型肺癌患者血清肿瘤标志物浓度比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

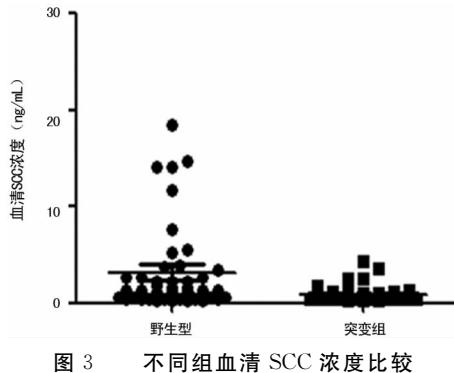


图3 不同组血清 SCC 浓度比较

### 3 讨 论

**3.1 不同地区EGFR基因突变存在差异** EGFR基因突变作为肺癌靶向治疗的关键预测因子, 极大提高了肺癌治疗效果。EGFR基因突变主要表现为19号外显子缺失, 21号外显子L858突变两个方面, 这两种突变显著提高肺癌细胞对EGFR-TKI化疗药的敏感性<sup>[5]</sup>。陈慧娟等<sup>[6]</sup>发现, 广东地区肺癌患者EGFR突变主要以19号外显子为主, 突变率约为70%, 21号外显子突变率仅为1.72%。而ABDURAHMAN等<sup>[7]</sup>对新疆地区非小细胞肺癌患者EGFR基因突变的研究中发现19号外显子突变率为50%, 21号外显子突变率为19%。本研究证实, 重庆地区肺癌患者EGFR基因突变主要以19号外显子缺失和21号外显子L858R突变为主, 21号外显子突变率约为60%, 19号外显子突变率约为30%, 本研究结果与上述结果不一致, 原因尚不清楚, 可能与不同地区人群的遗传背景、发病机制有关, 值得进一步研究。

**3.2 EGFR基因突与性别、肿瘤组织学类型、非吸烟有关** 本研究结果发现, 女性EGFR突变率显著高于男性, 腺癌患者EGFR突变率显著高于鳞癌, 非吸烟患者发病率显著高于吸烟者。王珊等<sup>[8]</sup>研究发现, NSCLC患者中女性、肺腺癌及非吸烟患者EGFR突变率分别高于男性、肺鳞癌及吸烟患者。杨庆等<sup>[9]</sup>也发现了类似的结果, 与本研究结果基本一致。因此, 分析EGFR突变与临床病理特征的关系, 为EGFR基因检测人群的筛选提供了参考依据。

**3.3 血清肿瘤标志物浓度可能为EGFR基因突的预测指标** 本研究结果证实, 血清CYFR21-1、NSE、SCC浓度在EGFR突变的肺癌患者中显著降低。张连民等<sup>[10]</sup>发现EGFR野生型肺癌患者血清cyfr21-1、SCC浓度显著高于突变患者, 与本研究结果基本一致。而CHO等<sup>[11]</sup>则发现血清CYFR21-1、SCC浓度无显著相关性, 这可能是其研究对象数量(69例)较少

导致的。YANG等<sup>[12]</sup>证实, 血清CEA与EGFR突变存在显著正相关, 未发现肺癌患者血清CEA浓度与EFFR突变状态无相关性。这可能与选取的肺癌患者很大一部分处于早期(52例), 血清CEA浓度并未开始升高有关。JIANG等<sup>[13]</sup>研究发现在EGFR突变的肺腺癌血清NSE浓度显著升高, 与本研究结果不一致, 这可能归结于样本量大小。血清肿瘤标志物作为EGFR基因突变预测指标可能与样本量大小、地域遗传因素有关。

**3.4 本研究的局限性** 本研究仅仅选取鳞癌和腺癌患者作为研究对象, 具有一定的局限性, 应该将小细胞肺癌和大细胞癌囊括进来, 这样才能更全面, 另外由于样本量的关系, 并没有将肿瘤标志物浓度分级, 分析与EGFR基因突变的关系, 下一步拟通过样本量的增加, 通过将肿瘤标志物分级, 比较不同分级浓度肿瘤标志物与EGFR基因突变的关系, 期望为肺癌患者EGFR基因突变预测提供更客观可靠的生物预测指标。

### 4 结 论

重庆地区非吸烟女性腺癌患者EGFR突变率较高, EFFR突变患者血清CYFR21-1、NSE、SCC浓度显著低于与EGFR野生型患者, 血清肿瘤标志物作为EGFR突变的预测指标具有一定的临床应用价值, 值得扩大样本量进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- 3 CHEN G, KRONENBERGER P, TEUGELS E, et al. Effect of siRNAs targeting the EGFR T790M mutation in a non-small cell lung cancer cell line resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors and combination with various agents[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(3): 623-629.
- 4 DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- 5 RUSSO A, FRANCHINA T, RICCIARDI G R, et al. A decade of EGFR inhibition in EGFR-mutated non small cell lung cancer (NSCLC): old successes and future perspectives[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 26814-26825.
- 6 陈慧娟, 喻长顺, 李洪波. 广东地区非小细胞肺癌EGFR基因的突变研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(1): 29-32.
- 7 ABDURAHMAN A, ANWAR J, TURGHUN A, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation status and its association with clinical characteristics and tumor markers in non-small-cell lung cancer patients in North-

- west China[J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(4):847-850.
- [8] 王珊,董丽儒,刘爱东,等. EGFR 及 KRAS 基因突变与非小细胞肺癌临床病理特征的关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2017,33(4):379-383.
- [9] 杨庆,孙愚. 非小细胞肺癌患者 EGFR、EML4-ALK 表达与临床病理特征的关系[J]. 广西医科大学学报,2017,34(4):582-584.
- [10] 张连民,郝李刚,张华,等. 血清癌胚抗原与非小细胞肺癌患者 EGFR 突变的关系及其对预后的影响[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(17):1075-1079.
- [11] CHO A, HUR J, MOON Y W, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, 18F-FDG

## • 短篇论著 •

## 血清胱抑素 C、降钙素原及血红蛋白水平变化对高血压肾衰竭患者中的影响

魏杰<sup>1</sup>,王志国<sup>2</sup>,梁鑫<sup>3</sup>,王琼琼<sup>4△</sup>

(1. 南京梅山医院检验科,南京 210039;2. 江苏省中西医结合医院检验科,南京 210028;3. 江苏省中医院检验科,南京 210029;4. 南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院核医学科实验诊断部,南京 210006)

**摘要:**目的 探究血清胱抑素 C(CysC)、降钙素原(PCT)和血红蛋白(Hb)在高血压肾衰竭患者体内的水平变化及其临床价值。方法 选取 2015 年 3 月至 2017 年 9 月南京梅山医院收治的高血压肾衰竭患者 86 例(高血压肾衰竭组),同期选取高血压患者 80 例(高血压组),健康者 94 例(健康组)。结果 高血压肾衰竭组血清 CysC 和 PCT 水平显著高于高血压组和健康组,而血清 Hb 水平显著低于高血压组和健康组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。高血压组与健康组间 CysC、PCT 和 Hb 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。受试者工作特征曲线(ROC)分析显示,血清 CysC、PCT 和 Hb 在区分高血压肾衰竭组与高血压组和健康组的灵敏度分别为 85.2%、78.8%、60.1%,特异度分别为 94.4%、75.5%、73.5%;当联合血清 CysC、PCT、Hb、尿素氮和肌酐在区分高血压肾衰竭组与高血压组和健康组的灵敏度 91.5%,特异度 95.6%。logistic 分析显示,在校正年龄、性别、BMI、糖尿病等因素后,血清高 CysC 和高 PCT 水平仍与高血压肾衰竭的发生相关。结论 联合检测血清 CysC、PCT 和 Hb 可能是高血压肾衰竭早期诊断的潜在标志物。

**关键词:**血清胱抑素 C; 降钙素原; 血红蛋白;

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.028

**文章编号:**1673-4130(2018)20-2565-05

uptake in non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16:224.

- [12] YANG Z M, DING X P, PEN L, et al. Analysis of CEA expression and EGFR mutation status in non-small cell lung cancers[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3451-3455.
- [13] JIANG R C, WANG X Y, LI K. Predictive and prognostic value of preoperative serum tumor markers in EGFR mutation-specific in resectable non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(18):26823-26836.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-06-06)

在过去数十年里,我国高血压患病人数呈逐年递增趋势。2015 年我国高血压患病率为 27.7%,较 2002 年增长了近 10%<sup>[1]</sup>。作为人类慢性疾患中最重要的“隐形杀手”,高血压与多种疾病的发生、发展密切相关,尤其是在出血性/缺血性脑卒中、心血管疾病、高血压性肾病中有促进作用<sup>[2-3]</sup>。高血压肾衰竭是指高血压患者病情恶化进展的一个晚期阶段,其主要原因是高血压患者的血压控制情况不理想,未能得以及时有效的治疗,对肾脏血管造成破坏,导致高血压患者肾脏的血液供应不足,从而引起肾脏功能的损害,最终发展成为高血压肾衰竭<sup>[4-6]</sup>。由于高血压发病率不断增高,因高血压导致的高血压肾衰竭发病率

也在提高,已成为影响人群健康的重要疾病。胱抑素 C(CysC)是临幊上广泛应用于肾功能评估的一种有效指标<sup>[7]</sup>。近年研究发现,血清降钙素原(PCT)和血红蛋白(Hb)两个指标紊乱在肾功能不全患者中均有报道。唐敬强等<sup>[8]</sup>通过对 60 例慢性肾病患者的研究指出,PCT 能够准确地评估患者的肾功能损害情况,并可作为慢性肾病早期诊断的辅助指标。刘晓宇等<sup>[9]</sup>发现,静脉血 Hb 水平对肾病患儿的临床疗效评估具有重要意义,尤其是在肾病患儿肾功能评估中有着较大的临床价值。然而关于 CysC、PCT 和 Hb 在高血压肾衰竭患者中的价值探讨还鲜有研究报道。因此,本研究旨在探讨联合检测血清 CysC、PCT 和

△ 通信作者.E-mail:wq19880901@126.com。

本文引用格式:魏杰,王志国,梁鑫,等. 血清胱抑素 C、降钙素原及血红蛋白水平变化对高血压肾衰竭患者中的影响[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(20):2565-2569.