

参考文献

[1] KONTOMANOLIS E N, KALAGASIDOU S, FASOU-LAKIS Z. MicroRNAs as potential serum biomarkers for early detection of ectopic pregnancy[J]. Cureus, 2018, 10 (3): 2344-2346.

[2] AJONG A B, KENFACK B, AGBOR V N, et al. Ruptured caesarean scar ectopic pregnancy: a diagnostic dilemma in a resource-limited setting[J]. BMC Res Notes, 2018, 11 (1): 292-294.

[3] KATHPALIA S K, ARORA D, SANDHU N, et al. Ectopic pregnancy: Review of 80 cases[J]. Med J Armed Forces India, 2018, 74(2): 172-176.

[4] 胡懿, 常珂. 输卵管异位妊娠腹腔镜手术后甲氨蝶呤的选择性使用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(5): 40-43.

[5] 皮晓岚, 张洪文. 中西医结合治疗异位妊娠对血清 LH、FSH 和 E2 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (24): 3456-3458.

[6] 吕豪, 何俊英. 常规凝血检验项目对异位妊娠大出血输血治疗不良反应监测的价值[J]. 检验医学, 2015, 30(3): 289-291.

[7] YUK J S, LEE J H, PARK W I, et al. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 141(3): 295-303.

[8] TICCONI C, CAPOGNA M V, MARTELLI F, et al. Ectopic pregnancy in women with recurrent miscarriage[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(5): 852-860.

[9] INAL Z O, INAL H A. Comparison of four methods of treating ectopic pregnancy: a retrospective cohort study [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78(1): 70-77.

[10] 严玮. 血清中 β -HCG、孕酮、癌抗原 125 及子宫内膜厚度在早期异位妊娠诊断中的价值[J]. 中华全科医学, 2015, 13(2): 235-237, 243.

[11] 孙金芳, 赵小峰. 子宫内膜厚度与黄体酮、 β -HCG 检测对异位妊娠早期诊断运用分析[J]. 中国性科学, 2015, 24 (1): 93-96.

[12] 张萌萌, 韩娟, 段学颖. 异位妊娠大出血患者自体回吸收治疗后的疗效及血常规, 凝血, 纤溶指标观察[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(03): 476-478.

[13] 田佳萍. 探讨常规凝血检验项目在异位妊娠大出血输血治疗疗效监测和预测中的作用[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(9): 214-215.

[14] 夏丽娟, 李金科. 妇科失血性急腹症患者凝血功能障碍分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(16): 38-40.

[15] 杨永碧. 血清 β -hCG、黄体酮和子宫内膜厚度对异位妊娠诊断的临床研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 400-402.

(收稿日期: 2018-11-06 修回日期: 2018-12-24)

• 短篇论著 •

三种肿瘤标志物联合检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值

唐 权, 刘 华[△], 余清源, 代 文
(利川市人民医院检验科, 湖北利川 445400)

摘 要:目的 探讨二乙酰精胺(DAS)、Lemur 酪氨酸激酶 3(LMTK3)、内质网腔内 Ca^{2+} 结合蛋白 78 (GRP78)联合检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值。方法 纳入 2016 年 3 月至 2018 年 3 月该院收治的早期非小细胞肺癌患者 30 例为肿瘤组、肺部良性疾病患者 30 例为良性组、体检健康者 30 例为健康对照组;检测 3 组人员血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量;用受试者工作特征曲线(ROC)的 AUC 分析 DAS、LMTK3、GRP78 检测在早期非小细胞肺癌中的诊断意义。结果 早期非小细胞肺癌患者血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量均显著高于良性组和健康对照组($P < 0.05$);早期肿瘤组与良性组的 DAS、LMTK3、GRP78 的灵敏度分别为 73%、73%、77%, 特异度分别为 90%、90%、87%;肿瘤组与健康对照组 DAS、LMTK3、GRP78 的灵敏度分别为 77%、83%、87%, 特异度分别为 90%、87%、87%;DAS、LMTK3、GRP78 联合对早期非小细胞肺癌的诊断的灵敏度为 76.67%, 特异度为 83.33%, 准确度为 84.44%。结论 血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量检测可作为诊断早期非小细胞肺癌的潜在标志。

关键词:二乙酰精胺; Lemur 酪氨酸激酶 3; 内质网腔内 Ca^{2+} 结合蛋白 78; 早期非小细胞肺癌; 诊断
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.032 **中图法分类号:**R734.2
文章编号:1673-4130(2019)09-1139-04 **文献标识码:**B

非小细胞肺癌(NSCLC)仍然是全球癌症相关死亡的主要原因, 尽管多学科治疗方法有所改善, 但整

[△] 通信作者, E-mail: 840628182@qq.com.
本文引用格式: 唐权, 刘华, 余清源, 等. 三种肿瘤标志物联合检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1139-1142.

体 5 年生存率仅为 15% 左右^[1]。大多数肺癌患者在诊断时患有晚期疾病,这通常与转移和预后不良有关^[2]。因此,对早期非小细胞肺癌的诊断尤为重要。基于代谢组学,二乙酰精胺(DAS)最近被认为是一种新型血清代谢物,在预诊断的 NSCLC 中具有显著的性能^[3]。Lemur 酪氨酸激酶 3(LMTK3)在人体内参与神经元中 N-甲基-D-天冬氨酸受体的内吞运输^[4]。XU 等^[5]认为术前血清 LMTK3 是 NSCLC 患者的一种新型诊断和独立预后生物标志物。内质网腔内 Ca²⁺ 结合蛋白 78(GRP78)参与蛋白质的正确折叠和错误折叠蛋白质的降解。XIAO 等^[6]发现 GRP78 可能在非小细胞肺癌的癌发生中起重要作用,并且可能是非小细胞肺癌的预后标志物。基于此,本研究旨在探讨 DAS、LMTK3、GRP78 联合检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2016 年 3 月至 2018 年 3 月本院收治的早期非小细胞肺癌患者 30 例为肿瘤组;其中男 19 例、女 11 例,年龄 41~74 岁;平均(57.25±14.71)岁;肿瘤直径 1.7~5.8 cm,平均(3.69±1.71)cm;分型:腺癌 13 例、鳞癌 17 例;TNM 分期:Ⅱ期 16 例、Ⅲ期 14 例。纳入 2016 年 3 月至 2018 年 3 月本院收治的肺部良性疾病患者 30 例,为良性组;其中男 15 例、女 15 例,年龄 37~78 岁;平均(52.98±15.77)岁;其中肺结核 21 例、肺炎 9 例。30 例早期非小细胞肺癌患者和 30 例肺部良性疾病患者均经本院病理科证实。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能损害者;(2)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者;(3)患有精神疾病者;(4)经过相关治疗者;(5)患有其他癌症者。同时,纳入 2016 年 3 月至 2018 年 3 月至本院体检的体检健康者 30 例为健康对照组;其中男 15 例,女 15 例,年龄 42~70 岁;平均(51.49±15.10)岁。各组一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05),可纳入此次分析。受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA) 采取 3 组受试者的清晨肘前静脉血 6 mL,进行 ELISA 试验。LMTK3 和 GRP78 的 ELISA 试剂盒分别购自上海沪震实业有限公司(货号:HZ-LMTK3-Hu)和上海彩佑实业有限公司(货号:1219R)根据试剂盒的说明书进行 ELISA 试验。

1.2.2 靶向代谢组学 靶向代谢组学方法可以分析各种血液化合物,包括 DAS。DAS 质荷比为 287.243 7。合成 DAS 并使用 MS 进行分析。基于以下 4 个标准:柱保留时间,同位素模式,MS 碎裂和精确质量,将血清中的化合物显示出与合成 DAS 匹配的信息。DAS 质荷比为 287.243 7。抽取 3 组人员清晨空腹肘前静脉血 6 mL,将样本和信息交由上海中科新生命进行质谱分析。

1.3 统计学处理 RISM7.0 软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐者采用 LSD 法比较,方差不齐者采用 Tamhane's T2 法比较。应用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分析 DAS、LMTK3、GRP78 检测妊娠期高血压疾病的临床诊断价值。以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量比较 肿瘤组患者血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量均显著高于良性组患者和健康对照组(P<0.05);良性组患者血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量显著高于健康对照组(P<0.05)。见表 1。

表 1 3 组受试者血清 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量比较(̄x±s)

组别	n	DAS(nmol/L)	LMTK3(ng/mL)	GRP78(pg/mL)
肿瘤组	30	3.67±0.97*#	16.94±4.56*#	341.49±53.86*#
良性组	30	1.47±0.39*	9.52±2.84*	217.38±37.04*
对照组	30	0.19±0.08	6.29±2.16	136.37±24.59

注:肿瘤组和良性组与健康对照组血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量比较,* P<0.05;肿瘤组与良性组血清中 DAS、LMTK3、GRP78 的表达量比较,# P<0.05

2.2 肿瘤组患者与良性组患者 DAS、LMTK3、GRP78 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值 为了评估 DAS、LMTK3、GRP78 在肿瘤组患者与良性组患者中的诊断价值,绘制肿瘤组癌患者和良性组患者的 ROC 曲线(图 1)。DAS 的受试者工作特征曲线的 AUC 为(0.75±0.07,95%CI:0.606 4~0.887 0),以 DAS 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 73%,特异度为 90%;LMTK3 的受试者工作特征曲线的 AUC 为(0.74±0.07,95%CI:0.590 9~0.880 2),以 LMTK3 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 73%,特异度为 90%;GRP78 的受试者工作特征曲线的 AUC 为(0.77±0.07,95%CI:0.618 2~0.895 1),以 GRP78 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 77%,特异度为 87%。见图 1。

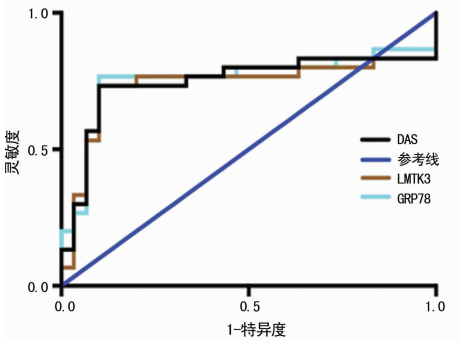


图 1 肿瘤组癌患者与良性组患者 DAS、LMTK3、GRP78 的 ROC 曲线

2.3 肿瘤组患者与健康对照组 DAS、LMTK3、GRP78 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值 为了评估 DAS、LMTK3、GRP78 在肿瘤组患者与健康对照组

的诊断价值,绘制肿瘤组癌患者和健康对照组的 ROC 曲线(图 1)。DAS 的受试者工作特征曲线的 AUC 为 $(0.83\pm0.06,95\%CI:0.717\ 2\sim0.945\ 0)$,以 DAS 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 73%,特异度为 90%;LMTK3 的受试者工作特征曲线的 AUC 为 $(0.84\pm0.06,95\%CI:0.735\ 3\sim0.951\ 3)$,以 LMTK3 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 87%;GRP78 的受试者工作特征曲线的 AUC 为 $(0.84\pm0.06,95\%CI:0.735\ 5\sim0.953\ 4)$,以 GRP78 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 87%,特异度为 87%。见图 2。

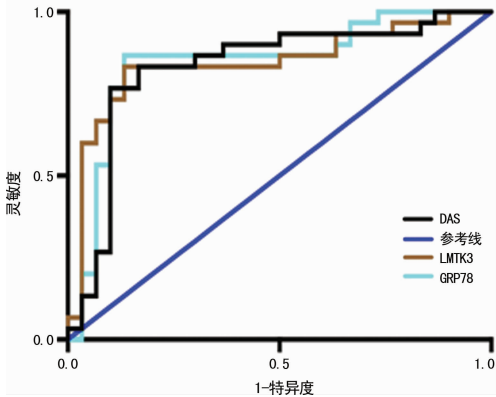


图 2 早期非小细胞肺癌患者与健康体检者 DAS、LMTK3、GRP78 的 ROC 曲线

2.4 DAS、LMTK3、GRP78 对早期非小细胞肺癌的联合诊断 患有早期非小细胞肺癌的为真阳性,未患有早期非小细胞肺癌的为真阴性,DAS、LMTK3、GRP78 联合对早期非小细胞肺癌的诊断的灵敏度为 76.67%(23/30),特异度为 83.33%(53/60),准确度为 84.44%(76/90)。见表 2。

表 2 DAS、LMTK3、GRP78 对早期非小细胞肺癌的联合诊断 (n)

诊断方法	类型	病理结果		合计
		阳性	阴性	
联合诊断	阳性	23	7	30
	阴性	7	53	60
合计		30	60	90

3 讨 论

在世界范围内,肺癌是最致命的癌症之一,占癌症相关死亡人数的六分之一^[7]。所有肺癌患者中只有 15%在早期被诊断出来,导致生存率低^[8]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,占有所有肺癌的 80%。由于 NSCLC 常被诊断为晚期,因此患者无法进行有效治疗,5 年生存率<15%^[9]。基于此,本研究旨在探讨 DAS、LMTK3、GRP78 联合对早期非小细胞肺癌的诊断价值,并发现 DAS、LMTK3、GRP78 联合对早期非小细胞肺癌的诊断的灵敏度为 76.67%,特异度为 83.33%,准确度为 84.44%。

DAS 是精胺的乙酰化衍生物,一种众所周知的多胺^[10]。多胺是一种小阳离子分子,长期以来一直与调节正常细胞和癌细胞中的关键代谢酶有关。在本研究中,发现肿瘤组患者血清中 DAS 的水平均显著高于良性组患者和健康对照组($P<0.05$);良性组患者血清中 DAS 的水平显著高于健康对照组($P<0.05$)。DAS 的生物合成途径尚未完全阐明。哺乳动物细胞的多胺输出主要通过乙酰化多胺。SLC3A2 是一个已被鉴定转运多胺的二胺转运蛋白^[11],其能转运 DAS。同时,SLC3A2 在非小细胞肺癌中的表达水平较高^[12]。提示本研究中观察到的肿瘤组患者血清 DAS 水平受到 SLC3A2 的影响。本研究发现早期肿瘤组患者与良性组患者的 DAS 的灵敏度和特异度分别为 73%和 90%;肿瘤组患者与健康对照组的 DAS 的灵敏度和特异度分别为 77%和 90%。尽管通过 ROC 曲线分析发现 DAS 的灵敏度不够突出,但是其高达 90%的特异度在联合诊断中起到重要作用。

GRP78 的强烈诱导发生在许多恶性肿瘤中,包括前列腺癌、乳腺癌、肝细胞癌和结肠癌^[13]。本研究发现肿瘤组患者血清中 GRP78 的表达量均显著高于良性组患者和健康对照组($P<0.05$);良性组患者血清中 GRP78 的表达量显著高于健康对照组($P<0.05$)。WANG 等^[14]发现高水平的 GRP78 在高级别肺癌患者中更常见。提示非小细胞肺癌患者血清中 GRP78 水平的提高可能与肺癌的进程有关。GRP78 经常在几种常规治疗难以治愈的癌症中过度表达^[15]。因此,GRP78 不仅可以作为诊断早期非小细胞肺癌的生物标志物,而且也可作为预测治疗反应的良好生物标志物。本研究发现肿瘤组患者与良性组患者的 GRP78 的灵敏度和特异度分别为 77%和 87%;肿瘤组患者与健康对照组的 GRP78 的灵敏度和特异度分别为 87%和 87%。显示了较好的诊断效能。

LMTK3 最近涉及几种类型的癌症,包括乳腺癌和胃癌,并且可能是这些癌症中的新型生物标志物^[16]。本研究数据表明,肿瘤组患者血清中 LMTK3 的表达量均显著高于良性组患者和健康体对照组($P<0.05$);良性组患者血清中 LMTK3 的表达量显著高于健康对照组($P<0.05$)。XU 等^[5]发现 NSCLC 患者的血清 LMTK3 水平升高,并且高水平的 LMTK3 与较差的存活率相关。提示血清 LMTK3 是 NSCLC 患者的独立预后因素。本研究发现肿瘤组患者与良性组患者的 LMTK3 的灵敏度和特异度分别为 73%和 90%;肿瘤组患者与健康对照组的 LMTK3 的灵敏度和特异度分别为 84%和 87%。显示了较好的诊断效能。最近的研究^[17]显示,LMTK3 水平与组织学分化,肿瘤浸润深度和 TNM 分期显着相关。提示 LMTK3 除了可作为诊断早期非小细胞肺癌的生物标志物,可能也是预测非小细胞肺癌患者肿瘤进展的潜在生物标志物。综上所述,血清中 DAS、LMTK3、

GRP78 的表达量检测可作为诊断早期非小细胞肺癌的潜在标志。

参考文献

[1] 叶亮,李慧娟,张方,等. 基于 Oncomine 数据库荟萃分析 KIF23 在非小细胞肺癌中的表达和意义[J]. 中国肺癌杂志,2017(12):822-826.

[2] 何樱,黄维甄,郭晓红,等. 晚期非小细胞肺癌中淋巴结转移与 EGFR 突变的相关性及对患者预后的影响[J]. 癌症进展,2017,15(2):140-143.

[3] WIKOFF W R, HANASH S, DEFELICE B, et al. Diacetylspermine is a novel prediagnostic serum biomarker for non-small-cell lung cancer and has additive performance with pro-surfactant protein B[J]. J Clin Oncol, 2015, 61: 7779.

[4] 王传翠,朱文,王智刚. Lemur 酪氨酸激酶 3 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床检验杂志,2017,35(5):360-362.

[5] XU Z, QI X, ZHANG X, et al. Preoperative serum LMTK3 as a novel biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):5007-5011.

[6] XIAO M, WEI G, SU Y, et al. Serum GRP78 as a tumor marker and its prognostic significance in non-small cell lung cancers: a retrospective study [J]. Dis Markers, 2015, 2015:1-6.

[7] 刘悦超,邢影,蔡莉. Hippo 信号通路在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(9):629-634.

[8] 罗琴琴,徐振晔,王立芳,等. 晚期非小细胞肺癌患者(Ⅳ期)在中医药的维持治疗中获得较长的无病生存期:一例病案和相关综述(英文)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(4):488-492.

[9] 向东,张方琪,杨学敏,等. 循环 MicroRNAs 在 NSCLC 诊

治中的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2017, 10(3):365-368.

[10] NIEMI R J, ROINE A N, HÄKKINEN M R, et al. Urinary polyamines as biomarkers for ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(7):1360.

[11] 朱斌,程冬冬,覃康,等. 溶质转运蛋白 SLC3A2 与肿瘤的关系[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(9):1486-1488.

[12] 石园园,潘宇飞,谈治雄,等. 氨基酸转运体组分 SLC3A2 在肿瘤发生发展中的作用[J]. 肿瘤防治研究,2017,44(3):236-240.

[13] 管海涛,代志军,马宇光,等. 乳腺癌中 GRP78、Survivin 表达的相关性及与预后的关系[J]. 现代肿瘤医学,2017, 25(7):1054-1057.

[14] WANG Q, HE Z, ZHANG J, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum molecular chaperone GRP94 and GRP78 in human lung cancer tissues and its significance [J]. Cancer Detect Preve, 2005, 29(6):544-551.

[15] HU F W, YU C C, HSIEH P L, et al. Targeting oral cancer stemness and chemoresistance by isoliquiritigenin-mediated GRP78 regulation[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 93912-93923.

[16] 杨涛羽,李龙梅,丁陈波,等. LMTK3 在 ER α 阳性乳腺癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(11):1823-1826.

[17] WAKATSUKI T, LABONTE M J, BOHANES P O, et al. Prognostic role of lemur tyrosine kinase-3 germline polymorphisms in adjuvant gastric cancer in Japan and the United States[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(10): 2261-2272.

(收稿日期:2018-09-26 修回日期:2018-12-29)

(上接第 1120 页)

STERN J S. Pancreatic enzyme activity in obese and lean Zucker rats: a developmental study[J]. J Nutr, 1983, 113(4):921-925.

[18] NAKAJIMA K, MUNHEYUKI T, MUNAKATA H, et al. Revisiting the cardiometabolic relevance of serum amylase [J], BMC Res Notes, 2011, 4:419.

[19] SCHRIEKS I C, HEIL A L, HENDRIKS H F, et al. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies[J]. Diabetes Care, 2015, 38(4):723-732.

[20] NAKAJIMA K. High serum amylase levels May reflect a wide spectrum of health benefits [J]. Clinl Chem Lab Med, 2015, 53(3):67-68.

[21] SHIMIZU Y, ICHIHARA K. Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry: Sources of variation analysis and derivation of reference intervals for ALP, LDH, and amylase isozymes using sera from the Asian multicenter

study on reference values[J]. Clin Chim Acta, 2015, 446: 64-72.

[22] NAKAJIMA K, ODA E. Lower serum amylase in A blood type relative to O blood type in a general Japanese adult population[J]. Clin Chim Acta, 2015, 450:181-183.

[23] FAGHERAZZI G, GUSTO G, CLAVEL-CHAPELON F, et al. ABO and rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study[J]. Diabetologia, 2015, 58(3):519-522.

[24] WOLFE B E, JIMERSON D C, SMITH A, et al. Serum amylase in bulimia nervosa and purging disorder: differentiating the association with binge eating versus purging behavior[J]. Physiol Behav, 2011, 104(5):684-686.

[25] MEHLER P S, KRANTZ M J, SACHS K V. Treatments of medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa[J]. J Eat Disord, 2015, 3(1):15.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2018-12-08)