

• 论 著 •

血清 NSE 在无功能性胰腺神经内分泌肿瘤诊断及鉴别诊断中的价值^{*}

韦 莉,王 敏[△]

南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏南京 210029

摘 要:**目的** 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平在无功能性胰腺神经内分泌肿瘤(NF-pNET)和胰腺囊性肿瘤(PCN)诊断及鉴别诊断中的价值。**方法** 收集 2018—2019 年该院收治的 NF-pNET 和 PCN 患者共 204 例,根据诊断分为 NF-pNET 组(48 例)和 PCN 组[156 例,包括浆液性囊腺瘤(SCN)47 例、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)44 例、实性假乳头状瘤(SPN)44 例和黏液性囊性肿瘤(MCN)21 例]。采用电化学发光法检测血清 NSE、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)水平,并进行统计学处理。**结果** NF-pNET 组血清 NSE 水平明显高于 PCN 组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 2 组的 CEA 和 CA19-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。SCN、IPMN 和 SPN 组血清 NSE 水平均低于 NF-pNET 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,NSE 对 NF-pNET 诊断和鉴别诊断的特异度为 77.6%。**结论** 血清 NSE 水平在 NF-pNET 患者中明显升高,在与 PCN,特别是与 SCN、IPMN 和 SPN 的鉴别诊断中具有重要价值。

关键词:神经元特异性烯醇化酶; 无功能性胰腺神经内分泌肿瘤; 胰腺囊性肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.016

中图法分类号:R735.9

文章编号:1673-4130(2021)11-1349-04

文献标志码:A

The value of serum NSE in the diagnosis and differential diagnosis of non-function pancreatic neuroendocrine tumor^{*}

WEI Li, WANG Min[△]

Department of China Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of serum neuron-specific enolase (NSE) level in the diagnosis and differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumor (NF-pNET) and pancreatic cystic tumor (PCN). **Methods** A total of 204 patients with NF-pNET and PCN admitted to the hospital from 2018 to 2019 were collected. According to the diagnosis, they were divided into the NF-pNET group (48 cases) and the PCN group [156 cases, including 47 cases of serous cystadenoma (SCN), 44 cases of intraductal papillary mucinous tumor (IPMN), 44 cases of solid pseudopapillary tumor (SPN) and 21 cases of mucinous cystic tumor (MCN)]. The electrochemiluminescence method was used to detect serum NSE, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels, and statistical processing was performed. **Results** The serum NSE level of the NF-pNET group was significantly higher than that of the PCN group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the CEA and CA19-9 levels of the two groups were not significantly different ($P>0.05$). The serum NSE levels of SCN, IPMN and SPN groups were lower than those of the NF-pNET group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the specificity of NSE for the diagnosis and differential diagnosis of NF-pNET was 77.6%. **Conclusion** The level of serum NSE is significantly increased in NF-pNET patients, which is of great value in the differential diagnosis with PCN, especially SCN, IPMN and SPN.

Key words: neuron-specific enolase; non-functional pancreatic neuroendocrine tumors; pancreatic cystic tumors

胰腺神经内分泌肿瘤(pNET)是一组起源于神经 内分泌细胞及肽能神经元的一类罕见肿瘤。pNET

^{*} 基金项目:江苏省医学重点学科(实验室)建设项目(ZDXKB2016005)。

作者简介:韦莉,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:wm20080807@163.com。

本文引用格式:韦莉,王敏.血清 NSE 在无功能性胰腺神经内分泌肿瘤诊断及鉴别诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(11):

分为功能性胰腺神经内分泌肿瘤(F-pNET)与无功能性胰腺神经内分泌肿瘤(NF-pNET)两大类。胰腺囊性肿瘤(PCN)是以囊性肿瘤性病变为形态学特征的一类胰腺疾病,主要包括浆液性囊腺瘤(SCN)、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、实性假乳头状瘤(SPN)和黏液性囊性肿瘤(MCN)^[1]。

NF-pNET 和 PCN 患者均无明显的临床症状,一般为体检时发现,其诊断及鉴别诊断主要依靠 CT 等影像学手段^[2],均缺乏特异性的血清学肿瘤标志物。但是,神经元特异性烯醇化酶(NSE)可作为 pNET 的血清学指标,在临床诊断及病情发展中都有重要作用^[3]。本文回顾性分析经手术病理确诊的 NF-pNET 和 PCN 的病例,探讨血清学肿瘤标志物 NSE 在二者鉴别诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018—2019 年本院胰腺中心收治的 NF-pNET 和 PCN 患者资料。共收集患者 204 例,根据诊断分为 NF-pNET 组(48 例)和 PCN 组(156 例,包括 SCN 组 47 例、IPMN 组 44 例、SPN 组 44 例和 MCN 组 21 例)。纳入标准:在手术前均未接受过放疗、化疗或药物治疗的 NF-pNET 和 PCN 患者;所有患者均行根治性手术并经组织病理学确诊。排除标准:合并脑出血、脑梗死、心肌梗死等原发性或继发性系统损伤性疾病;合并小细胞肺癌、神经母细胞瘤、甲状腺髓质瘤等其他恶性肿瘤史患者;用于检测的血清标本溶血的患者。患者基本信息见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,并经患者或家属知情同意。

1.2 方法 采用血清分离胶真空采血管采集患者入院次日晨起空腹静脉血 3 mL,以 3 000 rpm/min 离心 5 min 分离血清,采用德国罗氏 Cobas e602 电化学发光分析仪及其配套试剂检测患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和 NSE 水平。正常参考范围:CEA<4.7 ng/mL,CA19-9<39.00 U/mL,NSE<16.30 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验

或 *F* 精确概率法检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 NSE 对 NF-pNET 的诊断和鉴别诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NF-pNET 组与 PCN 组血清 CEA、CA19-9、NSE 水平比较 NF-pNET 组血清 NSE 水平明显高于 PCN 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);而 2 组的 CEA 和 CA19-9 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 1 NF-pNET 组和 PCN 组一般临床资料比较						
组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	吸烟史(<i>n</i>)		
				未吸烟	现在吸烟	曾经吸烟
NF-pNET 组	48	24/24	52±12	45	2	1
PCN 组	156	60/96	50±16	147	5	4
SCN 组	47	14/33	56±13	44	2	1
IPMN 组	44	33/11	62±10	39	3	2
SPN 组	44	11/33	35±13	44	0	0
MCN 组	21	2/19	46±14	20	0	1
χ^2/t		2.018	0.116		0.134	
<i>P</i>		0.155	0.908		0.935	

组别	<i>n</i>	饮酒史(<i>n</i>)			糖尿病史 [<i>n</i> (%)]	高血压史 [<i>n</i> (%)]
		未饮酒	现在饮酒	曾经饮酒		
NF-pNET 组	48	43	5	0	3(6.25)	9(18.75)
PCN 组	156	144	9	3	19(12.18)	39(25.00)
SCN 组	47	43	3	1	5(10.64)	16(34.04)
IPMN 组	44	37	6	1	11(25.00)	14(31.82)
SPN 组	44	44	0	0	0(0.00)	4(9.09)
MCN 组	21	20	0	1	3(14.29)	5(23.81)
χ^2/t			2.108		1.341	0.797
<i>P</i>			0.349		0.247	0.372

2.2 NF-pNET 组与 PCN 4 组患者血清 CEA、CA19-9、NSE 水平比较 NF-pNET 组患者分别与 SCN、IPMN、SPN、MCN 4 组患者比较血清 CEA、CA19-9、NSE 水平,结果显示,IPMN 组血清 CEA、CA19-9 水平均高于 NF-pNET 组,SCN、IPMN 和 SPN 组血清 NSE 水平均低于 NF-pNET 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 NF-pNET 组与 PCN 组血清 NSE、CEA、CA19-9 水平比较[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	NSE(ng/mL)
NF-pNET 组	48	1.86(1.36,2.54)	10.44(7.63,17.24)	21.21(16.86,25.73)
PCN 组	156	1.89(1.07,2.94)	11.43(6.95,19.70)	17.64(14.53,21.38)
<i>Z</i>		−0.070	−0.603	−2.681
<i>P</i>		0.944	0.547	0.007

表 3 NF-pNET 组与 PCN 4 组患者血清 CEA、CA19-9、NSE 水平比较[M(P₂₅,P₇₅)]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	NSE(ng/mL)
NF-pNET 组	48	1.86(1.36,2.54)	10.44(7.63,17.24)	21.21(16.86,25.73)
PCN 组				
SCN 组	47	1.72(1.25,2.89)	9.89(6.15,15.64)	18.01(14.82,21.11)*
IPMN 组	44	2.83(1.73,3.89)*	21.55(7.66,36.68)*	17.33(13.71,20.49)*
SPN 组	44	1.54(0.75,2.57)	10.14(5.70,13.94)	16.05(13.66,22.58)*
MCN 组	21	1.53(0.90,2.50)	11.34(7.33,25.04)	18.91(16.61,23.66)

注：与 NF-pNET 组比较，* P<0.05。

2.3 血清 NSE 水平在 NF-pNET 诊断与鉴别诊断中的价值 绘制血清 NSE 检测对 NF-pNET 诊断和鉴别诊断的 ROC 曲线显示,当 NSE 的最佳临界值为 21.49 ng/mL 时,其对 NF-pNET 诊断和鉴别诊断的 AUC 为 0.644(95%CI:0.551~0.736),灵敏度为 50.0%,特异度为 77.6%,见图 1。

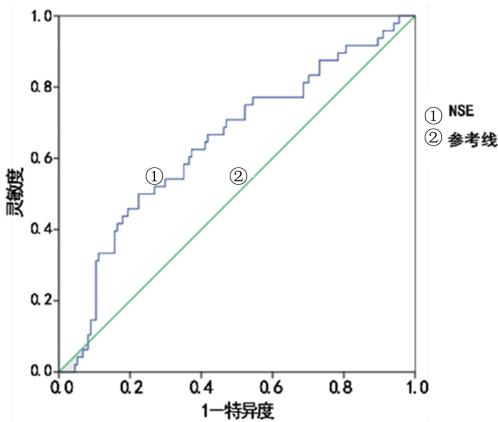


图 1 血清 NSE 诊断和鉴别诊断 NF-pNET 的 ROC 曲线

3 讨 论

pNET 是一组起源于内胚层神经内分泌细胞的肿瘤,具有恶变潜能,占有胰腺肿瘤的 1%~3%^[4-5]。随着诊断技术的提高以及临床医生对其认识的加深,其确诊率不断增加。pNET 根据患者临床症状和激素水平分为 F-pNET 与 NF-pNET 两大类,其中 65%~90%为 NF-pNET^[6]。NF-pNET 是一类不分泌生物活性激素,或者分泌激素但不足以引起临床症状的罕见肿瘤。由于 NF-pNET 多数起病隐匿,病程缓慢,早期多无明显症状,而后逐渐出现以腹痛、腹胀、腹部肿块、消瘦等非特异性临床表现,因此早期难以发现,误诊率高,且有恶性倾向,严重影响患者的预后。而 PCN 亦无明显临床症状,大都在体检时发现。其形态学特征及免疫表型与 pNET 具有一定程度的类似性,有时鉴别诊断较为困难。

CEA 和 CA19-9 是常见的用于胰腺肿瘤诊断和鉴别诊断的血清学肿瘤标志物^[7-8],但在 PCN 和 NF-pNET 中其多在正常范围^[9]。IPMN 是胰腺导管腺癌的癌前病变,CEA 和 CA19-9 水平升高是预测 IPMN 癌变风险的独立预测因素,因此,IPMN 常伴有 CEA 和 CA19-9 水平的升高^[10-11]。在本研究中,NF-pNET 组和 PCN 组血清 CEA 和 CA19-9 水平差异无统计学意义(P>0.05);但 IPMN 组血清 CEA 和 CA19-9 水

平高于 NF-pNET 组(P<0.05),与上述研究相符。因此,血清 CEA 和 CA19-9 水平对 NF-pNET 和 PCN 的鉴别诊断意义不大。

NSE 也称为 γ 烯醇化酶,是糖酵解烯醇化酶同工酶的一种形式。NSE 主要在神经元和神经内分泌细胞的细胞质中表达,如垂体、甲状腺、胰腺、肠和肺等^[12]。因此,探讨血清 NSE 水平在 pNET 中的变化有一定临床价值。有研究表明,在非神经元和非神经内分泌细胞或组织中也发现了少量的 NSE,如血小板、红细胞、前列腺、乳腺组织和子宫等^[13],特别是检测标本溶血时,常由于溶血过程中红细胞膜被破坏,高水平的 NSE 释放到血清中,导致血清 NSE 水平升高影响 NSE 的测定,尤其是严重溶血时^[14-15]。也有研究表明^[16-17],血清 NSE 与缺血性脑卒中、脑出血、创伤后脑损伤和脊髓损伤等神经损伤有关,血液和脑脊液中的 NSE 也是评估不同中枢神经系统损伤的标志物,且与损伤严重程度的相关性更高,可见,血清 NSE 的影响因素很多。本研究将标本溶血以及合并此类疾病的 NF-pNET 患者排除在外,以避免这些因素的影响。在本研究中,NF-pNET 组血清 NSE 水平不仅高于 PCN 组,也高于 SCN、IPMN、SPN 组的血清 NSE 水平,差异均有统计学意义(P<0.05)。绘制血清 NSE 检测对 NF-pNET 诊断和鉴别诊断的 ROC 曲线显示,当 NSE 的最佳临界值为 21.49 ng/mL 时,其对 NF-pNET 诊断和鉴别诊断的 AUC 为 0.644(95%CI:0.551~0.736),灵敏度为 50.0%,特异度为 77.6%。由此可见,血清 NSE 水平对 NF-pNET 的诊断和与 SCN、IPMN、SPN 的鉴别诊断具有重要价值。此外,在本研究中,NF-pNET 组血清 NSE 水平与 MCN 组差异无统计学意义(P>0.05),可能与 MCN 样本量少有一定关系,后续将继续收集样本进行研究分析。

综上所述,NSE 作为一种血清学肿瘤标志物,具有无创、快速、简便等特点,对 NF-pNET 的诊断具有重要价值,在与 PCN 患者,特别是 SCN、IPMN 和 SPN 患者的鉴别诊断中亦具有重要临床价值。

参考文献

[1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺囊性疾病诊治指南(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(9): 689-693.

[2] 王俊,孙阳,张燕燕,等. CT 纹理分析鉴别诊断胰腺导管腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤及实体假乳头状肿瘤[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(4): 554-558.

[3] LV Y, HAN X, ZHANG C, et al. Combined test of serum CgA and NSE improved the power of prognosis prediction of NF-pNETs[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(1): 169-178.

[4] FANG J M, SHI J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(11): 1317-1326.

[5] BATUKBHAI B D O, JESUS-ACOSTA J A. The molecular and clinical landscape of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2019, 48(1): 9-21.

[6] YANG G, JI M, CHEN J, et al. Surgery management for sporadic small(≤ 2 cm), non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: a consensus statement by the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors(CSNET)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 567-574.

[7] ZHAO Z M, JIANG N, GAO Y X, et al. Clinical diagnosis and management of pancreatic mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma: single-center experience with 82 patients[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(6): 642-650.

[8] ARGÜELLO L, SÁNCHEZ-MONTES C, MANSILLA-VIVAR R, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in pancreatic cystic lesions[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2020, 43(1): 1-8.

[9] 段晓峰,董娜娜,张佃,等. 胰腺囊性肿瘤的外科治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(10): 873-874.

[10] BROSENS L A, HACKENG W M, OFFERHAUS G J, et

al. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape"[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(4): 358-374.

[11] 蔡云龙,戎龙,马永蔚,等. 胰腺导管内乳头状黏液瘤临床特征与手术指征及恶性危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(10): 996-1004.

[12] XU C M, LUO Y L, LI S, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20192732.

[13] HAIMOTO H, TAKAHASHI Y, KOSHIKAWA T, et al. Immunohistochemical localization of gamma-enolase in normal human-tissues other than nervous and neuroendocrine tissues[J]. *Laboratory Investigation*, 1985, 52(3): 257-263.

[14] 胡强. 标本溶血对神经元特异性烯醇化酶测定结果的影响[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(3): 182.

[15] 王强,卢小岚,汪光蓉,等. 新生儿血液样本溶血对血清NSE检测结果的影响及其校正公式的建立[J]. 检验医学, 2019, 34(1): 42-46.

[16] THELIN E, AL N F, FROSTELL A, et al. A serum protein biomarker panel improves outcome prediction in human traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(20): 2850-2862.

[17] LINDBLAD C, NELSON D W, ZEILER F A, et al. Influence of blood-brain barrier integrity on brain protein biomarker clearance in severe traumatic brain injury: a longitudinal prospective study[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(12): 1381-1391.

(收稿日期: 2020-10-20 修回日期: 2021-04-11)

(上接第 1348 页)

diagnosis and clinical management[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 610-622.

[7] STAGNARO-G A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. *Thyroid*, 2011, 21(10): 1081-1125.

[8] MEENA A, NAGAR P. Pregnancy outcome in euthyroid women with anti-thyroid peroxidase antibodies[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(3): 160-165.

[9] DEBIÈVE F, DULIÈRE S, BERNARD P, et al. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 67(3): 178-182.

[10] 叶文慧,何柳瑜,吕小飞,等. 妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退妇女自身抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(1): 34-37.

[11] 周娟,侯雯雯,朱烨,等. 妊娠中期单纯性甲状腺自身抗体阳性及单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2180-2184.

[12] 谭燕玲,杨保珍,李慧敏,等. 早孕先兆流产与甲状腺功能异常关系[J]. 中医临床研究, 2018, 10(15): 57-59.

[13] THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. *BMJ*, 2011, 342: 2616-2623.

[14] KUTTEH W H, YETMAN D L, CARR A C, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction[J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(5): 843-848.

[15] 刘艳丽,初晓丽,郭海香. 甲状腺过氧化物酶抗体对孕妇甲状腺功能和不良妊娠结局的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1672-1674.

[16] STAGNARO-G A, ROMAN S H, COBIN R H, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies[J]. *JAMA*, 1990, 264(11): 1422-1425.

[17] 岳欣欣,付洋. 妊娠早期单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠晚期甲状腺功能及不良妊娠结局影响的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(12): 1147-1154, 1159.

(收稿日期: 2020-10-19 修回日期: 2021-04-15)