

• 短篇论著 •

3 项血清肿瘤标志物、SAA 及 DCLK1 联合检测在非小细胞癌患者预后判断中的价值

韩蕃颖, 王海滨, 苏新云, 郭冉

济南市人民医院呼吸内科, 山东济南 271100

摘要:目的 探究血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)3 项肿瘤标志物及血清淀粉样蛋白 A(SAA)、双皮质素样激酶 1(DCLK1)联合检测在非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后判断中价值。方法 选取 2016 年 5 月到 2019 年 5 月该院收治的 156 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组, 另选 70 例肺部良性病变者和 72 例于该院体检的健康人员分别作为良性病变组和健康组, 比较各组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 表达水平差异, 并分析其与临床分期和预后关系。结果 NSCLC 组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平均高于良性病变组、健康组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 临床分期 I ~ II 期 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平均低于 III ~ IV 期者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 生存时间 ≥ 1 年 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平低于生存时间 < 1 年患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 预测预后不良(生存时间 < 1 年)的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.514、0.525、0.673、0.648、0.762, 联合诊断的 AUC 为 0.824, 诊断效能高于单一诊断方式($P < 0.05$)。结论 血清肿瘤标志物 NSE、CEA、CYFRA21-1 及 SAA、DCLK1 在 NSCLC 患者中表达上调, 且其联合检测对预测 NSCLC 预后具有一定的临床价值。

关键词:肿瘤标志物; SAA; DCLK1; 非小细胞肺癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.024

文章编号:1673-4130(2021)17-2154-04

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

肺癌是临床常见的呼吸道恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占比最高^[1]。近年来, 随着自然环境的污染加重、人口老龄化进程加快, NSCLC 发病率和死亡率有逐年上升趋势^[2]。NSCLC 早期临床特征缺乏特异性, 确诊时大多已经进展到中晚期, 丧失最佳治疗时机, 因此及早诊断能有效进行干预治疗、降低病死率和改善预后。目前已经有多种血清肿瘤标志物逐渐应用于 NSCLC 的早期筛查, 如神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)等, 但单纯采用肿瘤标志物检测特异度和灵敏度有限^[3]。随着临床对肺癌发病机制、分子生物学研究的持续进展, 发现血清淀粉样蛋白 A(SAA)、双皮质素样激酶 1(DCLK1)也在肺癌患者体内表达水平升高, 推测可能也参与了 NSCLC 发生、发展过程^[4-5]。本次研究旨在探讨常见血清肿瘤标志物联合 SAA、DCLK1 在 NSCLC 中的表达及对预后判断价值, 以期为 NSCLC 早期诊断、病情评估和预后判断提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月到 2019 年 5 月本院收治的 156 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组。纳入标准: (1) 经影像学、痰涂片及病理检查确诊为 NSCLC, 参考 2015 年 WHO 提出的肺肿瘤分类诊断标准^[6]; (2) 患者临床资料完整且能完成随访; (3) 患

者知情并签署知情同意书。排除标准: (1) 入组前已接受过手术、放化疗、药物等相关治疗; (2) 合并肺部感染、哮喘等其他肺部病变; (3) 合并急慢性感染、血液系统疾病、免疫系统疾病、甲状腺疾病等; (4) 合并其他良、恶性肿瘤。另选取 70 例良性病变者(肺纤维瘤、肺气肿、肺炎等)和 72 例于本院体检健康人员分别作为良性病变组和健康组。NSCLC 组男 82 例, 女 74 例, 年龄(67.40 ± 12.37)岁; 良性病变组男 37 例, 女 33 例, 年龄(67.14 ± 12.52)岁; 对照组男 43 例, 女 29 例, 年龄(67.52 ± 12.34)岁。3 组患者间一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 采集所有纳入对象清晨空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 取上清液于 -80 ℃ 冻存备用。采用全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司, e601 型)检测血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、DCLK1 水平, 试剂盒购自北京科美生物技术有限公司, 质控品购自英国朗道公司, 判断标准为 Westgard 多规则分析。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 SAA 水平, 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。所有操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。比较 NSCLC 组和健康组的 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 表达水平不同, 然后按照 TNM 临床分期^[7]将 NSCLC 组患者分为 I ~ II 期和

Ⅲ~Ⅳ期两类,分析不同分期 NSCLC 患者以上血清指标表达水平。随访 1 年,分析各指标水平与 NSCLC 患者生存时间关系及对预后不良(生存时间<1 年)的诊断价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件包统计数据,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。建立受试者工作特征曲线(ROC)分析各检测指标对患者预后判断的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较 NSCLC 组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平均高于良性病变组和健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同临床分期患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较

1、SAA、DCLK1 水平比较 临床分期 I~II 期 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平均低于Ⅲ~Ⅳ期者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同预后 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较 随访 1 年,以患者死亡为随访终止,中位随访时间为 0.74 年。生存时间≥1 年 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平低于生存时间<1 年患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 联合对预后的诊断价值 绘制血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 预测预后不良(生存时间<1 年)的 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.514、0.525、0.673、0.648、0.762,联合诊断的曲线下面积(AUC)为 0.824,诊断效能高于单一诊断方式($P < 0.05$),见表 4、图 1。

表 1 各组血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SAA(mg/L)	DCLK1(ng/mL)
NSCLC 组	156	17.01±3.15	10.31±2.41	13.80±3.27	30.01±4.73	5.76±2.04
良性病变组	70	8.04±3.07 [#]	1.97±0.74 [#]	1.72±0.67 [#]	6.46±1.82 [#]	2.87±0.58
健康组	72	7.91±2.74 [#]	1.84±0.52 [#]	1.59±0.36 [#]	6.23±1.56 [#]	2.80±1.07 [#]
F		329.001	809.450	952.890	1587.330	109.431
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NSCLC 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 不同临床分期患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床分期	n	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SAA(mg/L)	DCLK1(ng/mL)
I~II 期	86	15.33±3.24	8.91±2.37	10.12±2.46	26.34±3.54	4.15±1.02
III~IV 期	70	18.07±3.52	12.04±2.86	18.32±4.19	34.51±4.72	7.73±2.16
t		5.053	7.563	15.217	12.346	13.624
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同预后 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

患者生存时间	n	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SAA(mg/L)	DCLK1(ng/mL)
≥1 年	92	14.82±3.35	8.57±2.16	10.72±2.84	27.15±3.36	4.17±0.82
<1 年	64	20.17±3.78	12.82±3.26	18.24±4.19	34.08±3.72	8.04±2.54
t		9.305	9.796	13.366	12.094	13.644
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 联合对预后的诊断价值

组别	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
NSE	17.83 ng/mL	0.514	65.6	47.8	57.8	60.3
CEA	8.87 ng/mL	0.525	29.7	78.3	27.5	76.4
CYFRA21-1	10.47 ng/mL	0.673	45.3	70.4	69.8	56.3
SAA	30.06 ng/mL	0.648	53.1	70.7	64.4	60.1
DCLK1	16.54 ng/mL	0.762	79.7	66.3	70.3	76.6
联合诊断	—	0.824	84.6	73.5	76.1	82.7

注:—表示该项无数据。

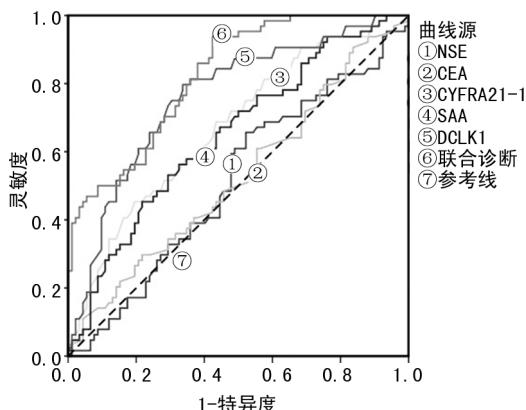


图1 血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 联合诊断预后的 ROC 曲线

3 讨 论

NSCLC 具有恶性程度高、转移早的特点,其发病率、死亡率居呼吸道肿瘤首位。据相关文献报道,NSCLC 患者 5 年生存率不到 20%,可对患者生命健康造成较大威胁^[8-9]。NSCLC 患者常在中晚期确诊,此时大多数甚至已经处于扩散转移期,不利于患者预后转归。早期诊断和手术干预治疗对改善患者预后具有重要意义,目前临幊上主要采用影像学、痰涂片作为筛查标准,但阳性率低^[10]。病理学检查肺癌特异度高,但作为一种侵入性操作,存在患者耐受较差、取材难度较大且检测结果灵敏度较低等问题^[11]。近年来,随着 NSCLC 发病机制研究进展,多种血清指标检测逐渐应用于临幊,对 NSCLC 的辅助诊断、病情评估和预后预测等方面提供了重要参考价值。

NSE 是分布于神经组织和内分泌组织中的烯醇化酶,与神经内分泌组织起源的肿瘤发生密切相关^[12]。目前已经将 NSE 作为甲状腺乳头状癌、肝癌等恶性肿瘤的高灵敏度和特异度的血清标志物,在恶性肿瘤的辅助诊断、疗效检测中起到一定意义。已有研究发现,NSCLC 患者血清 NSE 明显升高,且与患者病情严重程度相关^[13-14]。CEA 是一种酸性糖蛋白,多表达在内胚层起源的消化道恶性肿瘤和正常胚胎的肠道中,在细胞从正常向癌变的转化过程中,由于细胞基因调控受到损伤,胚胎细胞基因失调从而产生大量 CEA 释放到血液中^[15]。CYFRA21-1 是存在肺上皮细胞中的可溶性蛋白,当肺细胞发生癌变时 CYFRA21-1 可被释放到血液组织液中,且其水平持续升高提示肿瘤的广泛转移^[16]。本次研究中 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 水平高于肺部良性病变者和健康人群,而良性病变组和健康组上述标志物比较差异无统计学意义,提示 NSE、CEA、CYFRA21-1 对 NSCLC 的临床辅助诊断具有重要鉴别意义。此外,血清 NSE、CEA、CYFRA21-1 水平与 TNM 分期相关,提示 NSE、CEA、CYFRA21-1 参与了 NSCLC 的发病发生、发展过程,且与肿瘤病理进展相关。NSE、CEA、CYFRA21-1 作为常见肿瘤标志

物,目前已经成为实验室诊断 NSCLC 的主要参考指标,但其阳性检出率目前分别只有 65%~75%、60%~70%、50%~65% 等,因此寻找灵敏度、特异度更高的生物指标联合检测具有重要意义^[17]。SAA 是体内出现炎性反应时水平异常升高的急性时相反应蛋白,相关研究发现,部分肿瘤相关巨噬细胞可通过释放 SAA 重塑肿瘤微环境,从而促进恶性肿瘤进展^[18]。SAA 目前已经发现在多发性骨髓瘤、直肠癌等恶性肿瘤的分化、转移、预后预测中起到一定作用^[19]。DCLK1 是一种微管相关激酶,其高表达的阳性细胞具有肿瘤肝细胞特性。有文献报道,有一半以上的 NSCLC 患者血清中 DCLK1 的基因启动子甲基化,还能通过参与上皮-间质化、增加肿瘤细胞对放化疗药物敏感性等多个途径影响肿瘤形成和发展^[20]。本次研究中 NSCLC 组血清 SAA、DCLK1 水平均高于良性病变组和健康组,而良性病变组和健康组上述标志物比较差异无统计学意义,提示 SAA、DCLK1 对 NSCLC 的临床辅助诊断具有重要鉴别意义,且其表达水平与 NSCLC 临床分期相关。此外,本次随访 1 年发现,生存时间 ≥ 1 年 NSCLC 患者血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 表达水平与 NSCLC 患者预后相关。绘制 ROC 曲线发现,血清 NSE、CEA、CYFRA21-1、SAA、DCLK1 预测预后不良(生存时间 < 1 年)的 AUC 分别为 0.514、0.525、0.673、0.648、0.762,联合诊断的 AUC 为 0.824,诊断效能高于单一诊断方式,且具有较高的灵敏度和特异度,提示联合检测对预测 NSCLC 预后具有重要临床价值。

综上所述,血清肿瘤标志物 NSE、CEA、CYFRA21-1 及 SAA、DCLK1 在 NSCLC 患者中表达上调,且其联合检测对辅助 NSCLC 预后判断有一定价值。

参考文献

- [1] HERBST R S, MORGENSEN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
- [2] ANTONIA S J, VILLEGRAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [3] 高洋, 张启知, 凌建华, 等. 非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、CEA、NSE 手术前后的水平变化及意义 [J]. 检验医学与临幊, 2018, 15(2): 213-216.
- [4] 翟志强. 血清 CYFRA21-1、CEA 联合 MMP-1 和 SAA 在非小细胞肺癌检测中的价值分析 [J]. 标记免疫分析与临幊, 2018, 25(8): 1159-1163.
- [5] 陈贤真, 乔建瓯. 血清中 DCLK1 在非小细胞肺癌中的表达及应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11): 1924-1928.
- [6] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, BURKE A P, et al.

- WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2015.
- [7] MICHAEL R M. Tailored management of stage IIIa non-small-cell lung cancer in the era of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer [J]. Future Oncol, 2018, 14(6 Suppl): S5-S11.
- [8] 周美玲, 贺兼斌, 向明钧, 等. DCLK1 和 A20 在非小细胞肺癌中的表达及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1464-1467.
- [9] 李岚. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清多种指标水平的变化及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 178-181.
- [10] WANG X H, CUI Y X, WANG Z M, et al. Down-regulation of FOXR2 inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion through the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2): 229-235.
- [11] BAO S M, HU Q I, YANG W T, et al. Targeting epidermal growth factor receptor in non-small-cell-lung cancer: current state and future perspective [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(8): 984-991.
- [12] 张颖, 董秀鹏, 杜静, 等. 肿瘤标志物 CYFRA21-1、SCC、CEA、NSE、CA125 检验在肺癌诊断中的价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11): 1701-1703.
- [13] 康乐. 早期肺癌新辅助化疗前后 ABCC10、CYFRA 21-1、CEA 和 NSE 的表达变化及其临床意义 [J]. 标记免疫分
• 短篇论著 •
- 析与临床, 2018, 25(12): 1877-1880.
- [14] TIM A. Staging of non-small-cell lung cancer [J]. PET Clin, 2018, 13(1): 1-10.
- [15] 黄芳, 薛丽, 宋琳岚, 等. 胸水和血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 Pro-GRP 联合检测对肺癌的诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2054-2058.
- [16] 龚红娟, 蔡锦洪, 龚菊兰. 血清 CYFRA21-1、CEA、NSE、CA199、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 贵州医药, 2019, 7(3): 450-453.
- [17] NINOMIYA T, NOGAMI N, KOZUKI T, et al. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404 [J]. Lung Cancer, 2018, 115(7): 103-108.
- [18] 王永存, 胡文铧, 陈华林, 等. 3D-CRT 联合 PC 化疗治疗非小细胞肺癌患者的疗效及对血清 CA125、TIMP-1、SAA 水平及免疫功能的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(11): 662-667.
- [19] 杨浩, 许军生, 曾湖, 等. CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 联合检测对肺癌诊断及组织分型的应用研究 [J]. 河北医药, 2018, 40(19): 2926-2929.
- [20] ZHAO L, XIN N, ZHAO L, et al. MiRNA-188 Acts as tumor suppressor in non-small-cell lung cancer by targeting MAP3K3 [J]. Mol Pharm, 2018, 15(4): 1682-1689.

(收稿日期: 2021-01-11 修回日期: 2021-04-28)

外周血 miRNA-124 对前列腺癌患者临床和病理特征的影响及对预后判断的价值

李 炜, 罗 雄

四川省巴中市中心医院泌尿外科, 四川巴中 636001

摘要: 目的 探讨外周血 miRNA-124 对前列腺癌患者临床、病理特征的影响及对预后判断的价值。**方法** 选取 88 例行手术治疗的前列腺癌患者作为前列腺癌组, 同时选取 62 例单纯性前列腺增生患者及 60 例健康志愿者分别作为增生组和健康对照组, 采用反转录实时荧光定量 PCR 检测外周血 miR-1246 的表达水平, 并进行随访。统计分析 miR-1246 表达水平与患者临床、病理特征和生存期的影响。**结果** 与增生组、健康对照组比较, 前列腺癌组的外周血 miR-1246 表达水平较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。miR-1246 表达水平对患者 Gleason 评分、T 分期、N 分期、M 分期、危险因素分级有明显的不良影响 ($P < 0.05$)。miR-1246 低表达水平与高表达水平患者的总体生存率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.232$), 但低表达组患者的无生化复发生存期显著高于高表达组 ($P < 0.05$)。Cox 多因素分析显示, miR-1246 表达水平也是影响患者无生化复发生存期的独立性危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** miR-1246 的高表达对前列腺癌患者的临床病例特征有一定的不良影响, 且与患者的生化复发密切相关。

关键词: 前列腺癌; miRNA-1246; 受试者工作特征曲线; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.025

文章编号: 1673-4130(2021)17-2157-05

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 2012 年, 我国肿瘤登记地区报告, 前列腺癌发

病率为 9.92/10 万, 占男性恶性肿瘤发病率的第 6 位^[1]。目前, 临床普遍采用前列腺特异性抗原(PSA)